

# ACTA BIOMEDICA **QUADERNI**

ATENEI PARMENSIS | FOUNDED 1887

*Official Journal of the Society of Medicine and Natural Sciences of Parma  
and Centre on health systems' organization, quality and sustainability, Parma, Italy*



The Acta Biomedica is indexed by Index Medicus / Medline Excerpta Medica (EMBASE),  
the Elsevier BioBASE, Scopus (Elsevier) and Bibliovigilance

## **RACCOMANDAZIONI SULL'UTILIZZO DELLA TECNOLOGIA IN DIABETOLOGIA PEDIATRICA 2019**

Free on-line [www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)



MATTIOLI 1885



---

# ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS

FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA  
AND CENTRE ON HEALTH SYSTEM'S ORGANIZATION, QUALITY AND SUSTAINABILITY, PARMA, ITALY

free on-line: [www.actabiomedica.it](http://www.actabiomedica.it)

---

## EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

## ASSOCIATE EDITORS

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Marco Vitale - Parma, Italy

## SECTION EDITORS

Gianfranco Cervellin- Parma, Italy

Domenico Cucinotta - Bologna, Italy

Vincenzo De Sanctis- Ferrara, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

## DEPUTY EDITOR FOR HEALTH

PROFESSIONS EDITION

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

## DEPUTY EDITOR FOR SERTOT

EDITION

Francesco Pogliacomì - Parma, Italy

---

## EDITORIAL BOARD

Franco Aversa - Parma, Italy

Cesare Beghi - Varese, Italy

Roberto Berretta - Parma, Italy

Riccardo Bonadonna - Parma, Italy

David A. Bushinsky - Rochester, NY, USA

Ovidio Bussolati - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Carlo Caffarelli - Parma, Italy

Duran Canatan - Antalya, Turkey

Fausto Catena - Parma, Italy

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Rossana Cecchi - Parma, Italy

Stefano Cecchini - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Graziano Ceresini - Parma, Italy

Gianfranco Cervellin - Parma, Italy

Alfredo Antonio Chetta - Parma, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Renato Costi - Parma, Italy

Domenico Cucinotta - Bologna, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Vincenzo De Sanctis - Ferrara, Italy

Giuseppe Fabrizi - Parma, Italy

Valentina Fainardi - Parma, Italy

Claudio Feliciani - Parma, Italy

Nicola Florindo - Parma, Italy

Lorella Franzoni - Parma, Italy

Antonio Freyrie - Parma, Italy

Matteo Goldoni - Parma, Italy

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Giuseppe Lippi - Verona, Italy

Wanyun Ma - Beijing, China

Umberto Vittorio Maestroni - Parma, Italy

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Federico Marchesi - Parma, Italy

Carla Mastrorilli - Bari, Italy

Tiziana Meschi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Anna Odone - Milano, Italy

Antonio Pellegrino - Lecco, Italy

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Francesco Pogliacomì - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Edoardo Raposio - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Ashraf Tawfic Mohamed Soliman - Doha, Qatar

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Nicola Sverzellati - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Vincenzo Vincenti - Parma, Italy

Vincenzo Violi - Parma, Italy

Francesco Ziglioli - Reggio Emilia, Italy

---

## LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio  
Parma, Italy

## EDITORIAL OFFICE MANAGER

Valeria Ceci  
Mattioli 1885 srl - Casa Editrice  
Strada di Lodesana 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
[contact@actabiomedica.it](mailto:contact@actabiomedica.it)

Francesco Covino  
Società di Medicina e Scienze Naturali  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
di Parma - Cattani Building, 2nd floor  
Via Gramsci, 14 - Parma, Italy  
Tel./Fax ++39 0521 033730  
[francesco.covino@unipr.it](mailto:francesco.covino@unipr.it)

## PUBLISHER

Mattioli 1885 srl Casa Editrice  
Strada di Lodesana, 649/sx, Loc. Vaio  
43036 Fidenza (PR), Italy  
Tel. ++39 0524 530383  
Fax ++39 0524 82537  
E-mail: [edit@mattioli1885.com](mailto:edit@mattioli1885.com)



**MATTIOLI 1885**

srl- Strada di Lodesana 649/sx  
43036 Fidenza (Parma)  
tel 0524/530383  
fax 0524/82537  
www.mattioli1885.com

*Direttore Generale*  
Paolo Cioni

*Direttore Scientifico*  
Federico Cioni

*Formazione/ECM*  
Simone Agnello

*Project Manager*  
Natalie Cerioli  
Massimo Radaelli

*Editing Manager*  
Anna Scotti

*Editing*  
Valeria Ceci

*Foreign Rights*  
Nausicaa Cerioli

*Distribuzione*  
Massimiliano Franzoni



EXECUTIVE COMMITTEE OF  
THE SOCIETY OF MEDICINE  
AND NATURAL SCIENCES  
OF PARMA

*President*  
Maurizio Vanelli

*General Secretary*  
Maria Luisa Tanzi

*Treasurer*  
Riccardo Volpi

*Members*

O. Bussolati	A. Mutti
G. Ceda	P. Muzzetto
G. Cervellin	P. Salcuni
G. Ceresini	L. Sarli
N. Florindo	V. Vincenti
G. Luppino	V. Violi
A. Melpignano	M. Vitale

# INDEX

Volume 90 / Quaderno 1-2019

## Raccomandazioni sull'utilizzo della tecnologia in diabetologia pediatrica 2019

- 7 INTRODUZIONE  
7 Utilizzo appropriato della tecnologia
- 9 LAVORO DEL TEAM DI DIABETOLOGIA  
10 Selezione del paziente  
11 Selezione degli strumenti  
17 Selezione dell'insulina
- 19 PECULIARITÀ DELL'UTILIZZO DEL MICROINFUSORE IN ETÀ PEDIATRICA
- 25 EVIDENZE DELLA LETTERATURA SU: HbA1c, IPOGLICEMIE, VARIABILITÀ GLICEMICA  
25 Microinfusore di insulina (CSII con SMBG)  
29 Monitoraggio in continuo della glicemia (CGM e FGM)  
30 Microinfusore e monitoraggio in continuo della glicemia (CSII e CGM): Sensor Augmented insulin Pump Therapy (SAP)  
32 Tabelle Riassuntive
- 36 EDUCAZIONE TERAPEUTICA  
36 Educazione terapeutica per l'utilizzo della terapia insulinica con microinfusore in età evolutiva  
39 Educazione terapeutica per l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia in età evolutiva
- 40 CONSIDERAZIONI PRATICHE:  
40 Nutrizione, conta dei carboidrati e calcolatori del bolo  
47 Utilizzo del microinfusore all'esordio del diabete mellito tipo 1  
50 Diabete neonatale
- 53 FINE TUNING DEL MICROINFUSORE  
53 Impostazioni iniziali  
53 Modifiche della basale  
54 Modifiche del bolo ai pasti, timing del bolo e boli speciali  
54 I boli correttivi  
55 Interpretazione delle frecce di tendenza
- 62 PANCREAS ARTIFICIALE IN DIABETOLOGIA PEDIATRICA
- 67 DOWNLOAD, TELEMEDICINA, APPS e ADVISORS  
67 Download  
67 Telemedicina  
68 Apps e Advisors
- 72 COST EFFECTIVENESS DELLA TECNOLOGIA DEL DIABETE
- 77 MEDICINA LEGALE
- 85 CONSENSI INFORMATI ALL'UTILIZZO DELLE TECNOLOGIE (CSII e CGM)  
PROTOCOLLI CORREZIONE IPER E IPOGLICEMIA

Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

*Presidente:*

STEFANO CIANFARANI

**Raccomandazioni sull'Utilizzo  
della Tecnologia in Diabetologia Pediatrica  
2019**

Gruppo di studio S.I.E.D.P. sul diabete in Età Pediatrica

*Coordinatore 2017-2019:* RICCARDO BONFANTI

*Componenti del Gruppo di Lavoro:*

Martina Biagioni, Riccardo Bonfanti, Patrizia Bruzzi, Pietro Buono, Valentino Cherubini, Lucia Ferrito, Giulio Frontino, Roberto Franceschi, Dario Iafusco, Fortunato Lombardo, Giulio Maltoni, Marco Marigliano, Enza Mozzillo, Gianluca Musolino, Annalisa Pedini, Giulia Pezzino, Barbara Piccini, Ivana Rabbone, Andrea Rigamonti, Rosanna Roppolo, Andrea Scaramuzza, Riccardo Schiaffini, Davide Tini, Claudia Ventrici, Angela Zanfardino

## Abbreviazioni

ADRR: Average Daily Relative Risk	IUGR: Intra-Uterine Growth Restriction/piccolo per l'età gestazionale
AGP: Ambulatory Glucose Profile/Profilo Glicemico Ambulatoriale	LBGI: Low Blood Glucose Index
AP: Artificial Pancreas/Pancreas Artificiale	LGS: Low Glucose Suspend/sospensione in ipoglicemia
APP: Applicazione Software	MAGE: Mean Amplitude Glucose Excursion
ATTD: Advanced Treatment and Technology of diabetes	MARD: Mean Absolute Relative Difference/ errore medio
BMI: Body Mass Index/Indice di Massa Corporea	MDI: Multiple Insulin Injection
CHO: Carboidrati	MODD: Mean of Daily Differences
CHC: Rapporto insulina carboidrati	NICE: National Institute for Health and Care Excellence
CGM: Continuous Glucose Monitoring	NPH: insulina ritardata
CONGA: Continuous Overlapping Net Glycemic Action	PLGS: Predictive Low Glucose Suspend/sospensione preventiva in ipoglicemia
CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion o microinfusore	PNDM: Permanent Neonatal Diabetes Mellitus/Diabeto Mellito Neonatale Permanente
DIY: Do It Yourself/Fai-da-te	Qaly: Quality Adjusted Life Years
DMT1: Diabete Mellito Tipo 1	Qol: Quality of Life/ qualità della vita
DS: Deviazione Standard	RCT: Randomized Controlled Trial o studio randomizzato controllato
DKA: Diabetic Keto-Acidosis/Chetoacidosi Diabetica	RR: Rischio Relativo
FGM: Flash Glucose Monitoring	SMBG: Self Monitoring Blood Glucose/ glicemie capillari
FSI: Fattore di Sensibilità Insulinica/ fattore di correzione	SAP: Sensor Augmented Pump
HbA1c: emoglobina glicosilata	TIR: Tempo In Range (normalmente 70-180 mg/dl)
HBGI: High Blood Glucose Index	TNDM: Transient Neonatal Diabetes Mellitus/Diabeto Mellito Neonatale Transitorio
HCL: Hybrid Closed Loop/Ansa Chiusa Ibrida	UI: Unità Internazionali
ICER: Incremental Cost Effectiveness Ratio	WTP: Willingness To Pay
ICR: Insulin to Carbohydrate Ratio	
IOB: Insulin On-Board/Insulina Attiva	

## Raccomandazioni sull'Utilizzo della Tecnologia in Diabetologia Pediatrica 2019

Le attuali raccomandazioni rappresentano lo sforzo del Gruppo di Studio di fare ordine in questo argomento che ad oggi rappresenta il lavoro quotidiano di ogni diabetologo pediatrico. Inoltre, esse evidenziano il clamoroso cambiamento legato allo sviluppo tecnologico degli ultimi anni. La tecnologia di cui i pediatri diabetologi dispongono, solo fino a pochi anni fa sembrava fantascienza. L'arrivo sul mercato italiano del primo sistema di controllo integrato ibrido, cui seguiranno sicuramente altre innovazioni, comporterà una ulteriore rivoluzione culturale associata all'accelerazione del processo di innovazione tecnologica. Proprio per questo noi dovremo essere protagonisti non passivi, di questo radicale mutamento della terapia insulinica (e non solo) dei nostri giovani pazienti con diabete tipo 1, e magari trascinati nostro malgrado ad essere parte attiva del cambiamento. Tutto ciò può essere ottenuto solo se saremo preparati, aggiornati e competenti.

Le raccomandazioni forniscono informazioni ed aggiornamenti bibliografici in merito all'utilizzo delle tecnologie utilizzate nella gestione del diabete, attualmente disponibili. Tali raccomandazioni sono state realizzate da un gruppo ristretto di giovani volenterosi individuati dai miei predecessori, attentamente revisionate da un gruppo di esperti e, successivamente approvate dai membri del Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, e rappresentano pertanto la posizione ufficiale della nostra Società su questo argomento.

Quale coordinatore spero che le raccomandazioni vi potranno essere utili, anche perchè sempre più pediatri diabetologi vengono chiamati a fare parte dei tavoli tecnici istituzionali. Il mio auspicio, infatti, è che si possa creare un fronte comune ed omogeneo, al fine di ottenere che tutti i bambini con diabete tipo 1 possano utilizzare tutte le risorse tecnologiche oggi disponibili per la cura della loro malattia e per raggiungere risultati sempre migliori nel controllo metabolico, aumentando il tempo trascorso nel range ottimale di glicemia e diminuendo, se non azzerando, le ipoglicemie. Perchè come ci ricordava Buzz Lightyear, di Toy Stories, noi dobbiamo sempre guardare "Verso l'infinito ed oltre!".

**Riccardo Bonfanti**

*Coordinatore del gruppo di studio 2017-2019*

Per uniformare i criteri di valutazione dell'evidenza, gli autori si sono basati sulle indicazioni date dal 'Piano nazionale linee guida' (SNLG) di cui riportiamo di seguito i criteri utilizzati sia per definire i livelli di evidenza (Tabella 1), che per delineare la forza delle raccomandazioni (Tabella 2).

**Tabella 1.** Criteri di definizione dei livelli di evidenza del Piano nazionale linee guida (SNLG)

Livello di evidenza	
I.	<b>Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.</b>
II.	<b>Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.</b>
III.	<b>Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro meta-analisi.</b>
IV.	<b>Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.</b>
V.	<b>Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.</b>
VI.	<b>Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.</b>

**Tabella 2.** Come interpretare la forza delle Raccomandazioni Piano nazionale linee guida (SNLG)

Forza delle raccomandazioni (grado)	
A.	<b>L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.</b>
B.	<b>Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.</b>
C.	<b>Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.</b>

## 1. INTRODUZIONE

La terapia mediante microinfusore per insulina (CSII) è sicura e vantaggiosa per i pazienti in età pediatrica affetti da diabete mellito di tipo 1 (DMT1), indipendentemente dall'età (**B**). Si è dimostrata efficace nel ridurre gli episodi di ipoglicemia (**A**) e nel ridurre l'incidenza delle complicanze croniche del diabete, anche a parità di emoglobina glicosilata (HbA1c) rispetto alla terapia insulinica multiniettiva (MDI) (**B**). Il monitoraggio della glicemia sia in continuo (CGM) che flash (FGM), può essere usato con efficacia per ridurre l'HbA1c e la variabilità glicemica, sia se si è in terapia con CSII che con MDI, inoltre, aumenta il *time in range* (TIR) e riduce il tempo in ipoglicemia, nella popolazione pediatrica (**A**). La riduzione della severità, del numero e della durata delle ipoglicemie è ancora più evidente se si utilizzano sistemi integrati, dotati di sospensione automatica dell'infusione insulinica (LGS e PLGS) (**A,B**). L'utilizzo dei calcolatori di bolo, sia con CSII che con le APP per *smartphone*, si associa ad un miglioramento del controllo glicemico nei pazienti affetti da DMT1 e deve essere incoraggiato (**A**). Scaricare con regolarità i dati degli strumenti che si utilizzano nella cura del diabete (glucometri, microinfusori, CGM) si associa ad un migliore controllo della glicemia (**B**). Stabilire aspettative realistiche, quando ci si avvicina alle tecnologie è importante per il successo terapeutico (**B**).

I continui miglioramenti della tecnologia stanno imponendo una rivoluzione culturale nella gestione del DMT1 in età pediatrica, che comporta la necessità di essere formati e informati in maniera continuativa. In particolare, dobbiamo avere ben chiaro: le evidenze scientifiche disponibili, le modalità di scelta, l'attuazione e verifica di utilizzo, infine i rapporti costo/beneficio.

### Utilizzo appropriato della tecnologia

Qui di seguito elenchiamo le diverse possibilità di utilizzo che la tecnologia del diabete ci offre, con le Indicazioni della SIEDP e il Confronto con le Indicazioni delle maggiori Società Straniere.

**a) MDI e glicemia capillare (SMBG):** è la 'vecchia' terapia un tempo considerata convenzionale, che alla luce delle nuove conoscenze (e soprattutto delle nuove possibilità tecnologiche) andrebbe riservata esclusivamente a quei pazienti che hanno difficoltà familiari/psicologiche tali da far considerare una terapia avanzata troppo 'esigente', che sono indisponibili a portare sensore e/o microinfusore o hanno incapacità a gestire le informazioni (es.: barriere linguistiche importanti).

**b) MDI e Sensore (FGM/CGM):** è la terapia riservata a quei pazienti che non vogliono/non possono utilizzare il microinfusore ma riescono a portare FGM/CGM per almeno il 70% del tempo

+ **FGM:** è indicato per tutti i bambini sopra ai 4 anni senza problemi di ipoglicemia inavvertita

**CGM:** è indicato per tutti i bambini al di sopra dei 2 anni, ed in particolare per:

- bambini in età prescolare
- bambini o adolescenti che presentano frequenti episodi di ipoglicemia grave e/o inavvertita (insensibilità all'ipoglicemia)
- bambini e adolescenti che praticano sport a livello agonistico
- bambini e adolescenti il cui stile di vita richieda un monitoraggio in remoto della glicemia e la condivisione dei dati con i genitori/caregivers

Il CGM può essere utilizzato anche in epoca neonatale, anche se non vi sono ancora indicazioni 'ufficiali' e al momento il suo uso è *off-label*; infatti vi sono diversi articoli nella letteratura che ne indicano l'uso sicuro ed efficace (v. diabete neonatale).

c) **CSII e SMBG**: è la terapia di solito utilizzata durante il passaggio dalle iniezioni multiple al microinfusore, prima che venga abbinato il monitoraggio in continuo e prevede l'esecuzione della glicemia capillare secondo le indicazioni delle nostre raccomandazioni sull'autocontrollo SIEDP.

d) **CSII e FGM**: è la terapia riservata a bambini e adolescenti che non vogliono/non possono utilizzare un monitoraggio CGM per motivi pratici o psicologici, ma che decidono di utilizzare FGM almeno il 70% del tempo (scelta da preferire rispetto a CSII e SMBG).

e) **CSII e CGM (SAP o closed loop ibrido)**: è la terapia che nei bambini e adolescenti dovrebbe diventare il gold standard (E), soprattutto per chi utilizza un microinfusore. Tale terapia è indicata per:

- bambini in età prescolare all'esordio di DM1, se ci sono le condizioni familiari e psicologiche per l'utilizzo dello strumento;
- bambini e adolescenti che soffrono di episodi di ipoglicemia grave e/o inavvertita;
- bambini e adolescenti con controllo metabolico non soddisfacente ma che siano sufficientemente motivati a migliorare;
- bambini e adolescenti con elevata insulino-sensibilità;
- neonati con diabete tipo 1;
- bambini e adolescenti in terapia MDI che vogliano migliorare la loro qualità di vita;
- bambini e adolescenti che praticano attività sportiva intensa/agonistica.

**Tabella 3.** Indicazioni delle società scientifiche internazionali per la terapia con CSII

Consensus ADA, ESPE, ISPAD 2007	NICE 2008	Alfediam 2009	AACE 2014	ISPAD 2018	ADA 2018
HbA1c elevata Ipoglicemia grave e/o frequente Elevata variabilità Compromissione stile vita Complicanze micro Bambini piccoli Agofobia DCA	Bambini < 12 anni  Quando MDI è impraticabile/inappropriata	Bambini piccoli Agofobia MDI impraticabile Ipoglicemie Basso fabbisogno insulinico Diabete neonatale	HbA1c elevata Ipoglicemia grave Elevata variabilità Compromissione Stile di vita Complicanze micro/macro	Ipoglicemia grave Variabilità glicemica Controllo non ottimale del diabete Complicanze microvascolari Compromissione stile di vita	Controllo non buono ipoglicemia

**Tabella 4.** Indicazione società scientifiche internazionali CGM

ISPAD 2014-2018	NICE 2015	AACE 2016	Alfediam 2018	Endocrine society 2018	ADA 2018
Ipoglicemie gravi e ipoglicemie inavvertite  Bambini che non possono riconoscere autonomamente ipo ed iperglicemie	Ipoglicemie gravi o frequenti o inavvertite  Neonati o pre-scolari  Attività fisica  comorbilità	Frequente monitoraggio capillare  Gravi ipoglicemie  Ipoglicemie inavvertite  Grandi escursioni glicemiche  Controllo glicemico subottimale  HbA1c < 7,5% ma meno ipo	Raccomandato utilizzo di FGM per tutti i bambini diabetici  CGM per pazienti con gravi ipoglicemie, per bambini, per pazienti in situazioni isolate	CGM per: pazienti > 2 anni  Terapia intensiva  Frequenti ipoglicemie  Eccessiva variabilità glicemica  Intensa attività  Miglior controllo gravidanza	Miglior controllo con meno ipoglicemie sia MDI che CSII  Hba1c < 7,5%

Per una accurata valutazione delle indicazioni di tutte le società europee per CGM/FGM si rimanda al documento EUNETHTA 2018 pubblicato dalla CE il 7/2018, dove sono riportate tutte le varie linee guida dei vari paesi.

## 2. LAVORO DEL TEAM DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA: SELEZIONE DEL PAZIENTE, SELEZIONE DEGLI STRUMENTI, SELEZIONE DELL'INSULINA

Considerato il notevole impegno gestionale, è necessaria un'attenta valutazione del paziente e del contesto familiare da parte del team diabetologico prima di avviare il training educativo. Per team diabetologico intendiamo il lavoro coordinato di figure specializzate in diabetologia pediatrica e con esperienza sull'utilizzo delle tecnologie. Lo studio IMITA 2 (Livello III, Forza B; Lepore 2018) ha evidenziato che, sia in età pediatrica che adulta, i migliori risultati sul controllo metabolico erano raggiunti dai pazienti che afferivano a centri dotati di team diabetologici multidisciplinari.

Il team deve comprendere diverse figure, come indicato dal Piano Nazionale del Diabete, quali dietista/nutrizionista, psicologo, infermiere e medico e fornire la disponibilità a formare e collaborare con i *caregivers* del paziente che utilizza la tecnologia (scuola, medico di famiglia, strutture sportive, etc.) e garantire un servizio di reperibilità H24. Tutti i membri del team devono valutare il paziente e la sua famiglia dal proprio punto di vista e per quanto riguarda il proprio profilo di cura. Se il paziente viene ritenuto idoneo si passa alla parte di educazione terapeutica propriamente detta, se invece uno o più delle componenti del team ha evidenziato aree da supportare, si lavorerà a riguardo per colmare queste lacune e si posporrà l'adozione della tecnologia al momento opportuno. È utile una regolare rivalutazione della situazione per appurare se persistano le condizioni necessarie per l'utilizzo della tecnologia.

## 2.1 Selezione del Paziente

### 1. Requisiti Paziente/Famiglia

---

- a. Accettazione dello strumento
  - b. Motivazione sia del paziente che della famiglia
  - c. Partecipazione al corso propedeutico all'utilizzo della tecnologia
  - d. Capacità psico-fisiche del paziente
- 

### 2. Controindicazioni

---

- a. Mancanza di aderenza alla terapia e all'automonitoraggio
  - b. Rifiuto della gestione autonoma della terapia intensiva
  - c. Condizioni psichiatriche non controllate
- 

Il team diabetologico ha il compito di verificare periodicamente:

- il corretto utilizzo delle tecnologie per il diabete e l'impatto che esse hanno sulla qualità della vita;
- il miglioramento del controllo metabolico/raggiungimento obiettivi di cura;
- la persistenza della motivazione all'utilizzo della tecnologia
- la persistenza dei criteri di selezione

Il team diabetologico ha anche il compito di valutare l'eventuale necessità di interruzione dell'utilizzo della tecnologia in caso di:

- non adeguata gestione della terapia e/o mancata aderenza;
- mancato rispetto controlli ambulatoriali fissati;
- mancato raggiungimento obiettivi terapeutici individuali;
- aumento delle complicanze acute: chetoacidosi diabetica (CAD) e ipoglicemie gravi

## Bibliografia

- Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Laviola L, Rabbone I, Schiaffini R, Bruttomesso D; ItalianStudy Group on the Diffusion of CSII. Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *NutrMetabCardiovasc Dis.* 2018 Apr;28(4):335-342.
- Piano Nazionale Diabete Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria – Commissione Nazionale Diabete
- Scaramuzza A, Cherubini V, Tumini S, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, D'Annunzio G, Frongia AP, Lombardo F, Monciotti AC, Rabbone I, Schiaffini R, Tosi S, Zucchini S, Frontino G, Iafusco D; Diabetes Study group of Italian Society for pediatric Endocrinology and Diabetology. *Acta Diabetol* 2014 51:173-184

## 2.2 Selezione degli strumenti

### a. Microinfusore

L'offerta di strumenti per l'infusione d'insulina per via sottocutanea è ampia e si modifica rapidamente, per l'immissione sul mercato di dispositivi sempre più avanzati. Gli strumenti si differenziano per caratteristiche tecniche (velocità basali minime, boli minimi, velocità del bolo etc), e per la presenza di strumenti di assistenza evoluta (algoritmi di controllo, ad esempio). È importante che la scelta dello strumento sia personalizzata, cioè adattata alle caratteristiche del paziente, al suo stile di vita, al suo modo di pensare, alla sua situazione familiare e che sia condivisa con il paziente (Livello VI, Forza B).

**Tabella 5.** Elenco e caratteristiche tecniche dei microinfusori distribuiti in Italia (al 30.10.2018)

MODELLO	SERBATOIO	VELOCITÀ BASALE	BOLO STANDARD	TIPI DI BOLO	AGO CANNULA E CATETERE
<b>Accu-chek® Combo</b>	315 U	Basale minima 0,05 U/h - Incrementi 0,01 U/h (fino a 1 U/h) 0,05 (fino a 10 U/h)	Bolo minimo 0,025 U - Incrementi 0,1 U	Standard Multiwave Prolungato	Aghi verticali 6/8/10 mm (inseritore) - Aghi obliqui 13/17 mm (manuale) - Aghi in metallo 6/8/10 mm (manuale) - Cateteri 30/60/80/100 cm
<b>Accu-chek® Insight</b>	160 U cartuccia pre-impita	Basale minima 0,02 U/h - Incrementi 0,01 U/h (fino a 1 U/h) 0,05 (fino a 10 U/h)	Bolo minimo 0,05 U - Incrementi 0,05 U	Standard Multiwave Prolungato	Aghi verticali- 6/8/10 mm (inseritore) - Aghi obliqui 13/17 mm (manuale) - Cateteri 40/70/100 cm
<b>Animas® Vibe®</b>	200 U	Basale minima 0,025 U/h - Incrementi 0,025 U/h	Bolo minimo 0,05 U - Incrementi 0,05 U	Standard Combo bolo	Aghi verticali 6/9mm (ins. automatico) - Aghi obliqui 13/17 mm (ins.automatico o manuale) - Aghi in metallo 6/8 mm - Cateteri 60/110 cm
<b>T: Slim X2™</b>	300 U	Basale minima 0,1 U/h - Incrementi 0,001 U/h (>0,1 U/h)	Bolo minimo 0,05 U - Incrementi 0,01 U	Standard Combo bolo	Aghi verticali 6/9mm (ins. automatico) - Aghi obliqui 13/17 mm (ins.automatico o manuale) - Aghi in metallo 6/8 mm - Cateteri 60/110 cm

(continua pagina successiva)

<b>Minimed™ VEO 754</b>	300 U	Basale minima 0,025 U/h - Incrementi 0,025 U/h (fino a 1 U/h) 0,05 U/h (fino a 35 U/h)	Bolo minimo 0,1 U - Incrementi 0,1 U	Standard Onda doppia Onda quadra	Aghi verticali 6/9mm (ins.automatico o manuale) - Aghi obliqui 13/17 mm (ins.automatico o manuale) - Aghi in metallo 6/8/10 mm - Cateteri 45/60/80/110 cm
<b>Minimed™ 640G</b>	180 U 300 U	Basale minima 0,025 U/h - Incrementi 0,025 U/h (fino a 1 U/h) 0,05 U/h (fino a 35 U/h)	Bolo minimo 0,025 U - Incrementi 0,025 U (fino a 1 U) 0,05 U (fino a 75 U)	Standard Onda doppia Onda quadra	Aghi verticali 6/9mm (ins.automatico o manuale) - Aghi obliqui 13/17 mm (ins.automatico o manuale) - Aghi in metallo 6/8/10 mm - Cateteri 45/60/80/110cm
<b>MiniMed™ 670G</b>	300 U Riempibile	Basale minima 0,025 U/h Incrementi 0,05 U/h (fino a 35 U/h)	Bolo minimo 0-25 U Incrementi prede- finiti e program- mabili da 0,025 a 0.1U	Standard Onda doppia Onda quadra	Cannula sottocutanea in PTFE o cannula in acciaio inossidabile Aghi verticali da 6 a 10 mm (ins.automatico o manuale) Aghi obliqui 13/17 mm (ins.automatico o manuale) Cateteri da 45 a 110 cm
<b>MyLife™ YpsoPump®</b>	160 U anche cartuccia preriemplita	Basale minima 0,02 U/h - Incrementi 0,01 U/h	Bolo minimo 0,1 U - Incrementi 0,1 U	Standard Multiwave Prolungato	Aghi verticali 6/9mm (inseritore) Rotazione ago di 360° - Cateteri 45/60/80/110 cm
<b>Dana S</b>	300 U	Basale minima 0,04 U/h - Incrementi 0,01 U/h	Bolo minimo 0,05 U - Incrementi 0,05 U	Standard Multiwave Prolungato	Aghi verticali 6/9mm (inseritore) Rotazione ago di 360° - Cateteri 30/60 /80 cm
<b>MyLife™ Omnipod®</b>	200 U	Basale minima 0,05 U/h - Incrementi 0,05 U/h	Bolo minimo 0,05 U - Incrementi 0,05 U	Standard Multiwave Prolungato	Cannula 9 mm (nel sottocute 6,5 mm)
<b>Cellnovo</b>	150 U	Basale minima 0,05 U/h - Incrementi 0,05 U/h	Bolo minimo 0,05 U - Incrementi 0,05 U	Standard Multiwave Prolungato	Aghi verticali 6/9mm (inseritore) Rotazione ago di 360°

**Tabella 6.** Caratteristiche tecniche dei microinfusori distribuiti in Italia (continua)

MODELLO	TELECOMANDO funzioni associate	PESO	ALTRO
<b>Accu-chek® Combo</b>	SI glucometro calcolatore di bolo	110 gr	Algoritmo predittivo occlusioni
<b>Accu-chek® Insight</b>	SI glucometro calcolatore di bolo	112 gr	Algoritmo predittivo occlusioni Regolazione velocità erogazione bolo Lag setting del bolo
<b>Animas® Vibe®</b>	NO	105 gr	Doppio livello di occlusione Regolazione velocità erogazione bolo Sistema di telemedicina Diasend®
<b>T: Slim X2™</b>	NO	112 gr	App per il controllo remoto del dispositivo Download gratuito aggiornamenti software Basale temporanea fino al 250% Per 72 h Approvato sopra i 6 anni
<b>Minimed™ VEO 754</b>	SI glucometro calcolatore di bolo	102 gr	Sistema di telemedicina Carelink™ (Personal e Pro) Algoritmo con sospensione LGS
<b>Minimed™ 640G</b>	SI glucometro calcolatore di bolo	91,9 gr	Sistema di telemedicina Carelink™ (Personal e Pro) Sospensione LGS e PLGM
<b>MiniMed™ 670G</b>	SI glucometro calcolatore di bolo	91,9 gr	Sistema di telemedicina Carelink™ (Personal, System) Sospensione LGS, PLGM e HCL (Hybrid Closed loop)
<b>Mylife™ YpsoPump®</b>	NO	83 gr	Touch screen
<b>Dana S</b>	SI glucometro calcolatore di bolo	63,5 gr	App per il controllo remoto del dispositivo
<b>Mylife™ Omnipod®</b>	SI (PDM) glucometro calcolatore di bolo	27 gr	Velocità bolo 1 unità ogni 40 sec Priming automatico Inserimento cannula automatico
<b>Cellnovo</b>	SI glucometro calcolatore di bolo	32 gr	Accelerometro su 3 assi per il monitoraggio dell'attività fisica Approvato sopra i 7 anni

## b. Monitoraggio del glucosio mediante sensore: in continuo (CGM) e flash (FGM)

Il monitoraggio del glucosio è un sistema costituito da un sensore sottocutaneo che misura la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale. In momenti di variabilità glicemica, la concentrazione interstiziale raggiunge il valore di quella ematica con un ritardo (*lag time*) variabile da 5 a 15 minuti. Il sensore sottocutaneo è collegato ad un trasmettitore che invia in maniera continua i dati riguardanti i livelli di glucosio ad un ricevitore portatile, che può essere anche costituito da smartphone, tablet e smartwatch. Inoltre, il monitoraggio del glucosio mediante sensore oltre il “dato glicemico” mostra anche il “trend della glicemia” (ossia la direzione e la velocità di variazione),

**Tabella 7.** Accuratezza dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (CGM)

MODELLO	ANNO	MARD
<b>GlucoWatch</b>	2004	22%
<b>Medtronic RT-Guardian</b>	2005	19.7%
<b>Abbott FreeStyle Navigator CGM</b>	2007	12.8%
<b>Medtronic RT-CGM</b>	2008	15.8%
<b>Dexcom Seven Plus</b>	2009	15.9%
<b>Medtronic Enlite</b>	2012	13.8%
<b>Dexcom G4 Platinum</b>	2012	13.0%
<b>Dexcom G4 Platinum with software 505/G5</b>	2015	9.0%
<b>Abbott FreeStyle Libre</b>	2015	13%
<b>Medtronic Guardian 3</b>	2017	9.6%
<b>Dexcom G6</b>	2018	9.0%
<b>Eversense Senseonics</b>	2018	8.7%

attraverso un sistema di frecce di tendenza. Il sensore del glucosio interstiziale ha un errore medio di rilevamento rispetto alla metodica di riferimento (Mean Absolute Relative Difference, MARD) variabile dall'8 al 14%.

I Sensori CGM/FGM hanno subito in questi anni un netto miglioramento in termini di accuratezza e performances (Facchinetti 2016). I sensori CGM necessitano di calibrazione mediante glicemia capillare che deve essere eseguita in assenza di brusca variazione della glicemia, e oggi il sistema Dexcom G6 non richiede calibrazioni. Il sistema CGM può essere usato in modo retrospettivo e real-time (rtCGM).

### *CGM retrospettivo*

L'uso del CGM retrospettivo ha un valore soprattutto diagnostico. Infatti, periodi di osservazione anche brevi possono fornire ai medici informazioni utili in merito a terapia, dieta, stile di vita, incongruenza tra il valore medio dei dati del SMBG e HbA1c. L'uso del CGM retrospettivo ha lo scopo di eliminare interferenze da parte del paziente. Tale uso si è dimostrato utile quando il CGM retrospettivo viene utilizzato per almeno due settimane (Livello I, Forza B; Rodbard 2017).

### *Real time CGM*

I sistemi rtCGM utilizzano allarmi in tempo reale in base a valori soglia preimpostati. Alcuni sistemi sono dotati anche di allarmi predittivi per ipoglicemia e iperglicemia. Inoltre, per alcuni sistemi la trasmissione dei dati al *cloud* consente il monitoraggio remoto digitale, attraverso il quale, i *caregivers* sono in grado sia di visualizzare la curva del monitoraggio glicemico del paziente, sia di ricevere avvisi sui propri dispositivi. L'utilizzo del rtCGM riduce i livelli di HbA1c in maniera significativa in soggetti adulti e pediatrici con DMT1 (Livello I, Forza A; Szybowska 2012, Langendam 2012, Liebl 2013), con risultati paragonabili tra adulti in terapia SAP e MDI (Livello III, Forza B; Soupal 2016). I fattori che si associano alla riduzione dell'HbA1c in tutti i pazienti sono: elevata HbA1c all'inizio del monitoraggio, età, tempo maggiore di utilizzo del sensore (Livello III, Forza C; Norgaard 2013). Nei soggetti con HbA1c <7.5% la riduzione è maggiore in quelli in SAP (Livello II, Forza B; Battelino 2011).

### *Flash Monitoring System*

Attualmente, l'unico sensore FGM è FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) che per alcuni pazienti rappresenta un primo approccio al monitoraggio glicemico attraverso la tecnologia. Nel FGM i valori di glicemia vengono riportati solo quando l'utente esegue la scansione passando un lettore (che può essere anche il telefono cellulare) vicino al sensore per questo è chiamato anche intermittent-CGM (iCGM). Pertanto sia la glicemia in tempo reale, sia le frecce di tendenza, sia il grafico delle letture glicemiche delle ultime ore sono fornite solo su richiesta da parte dell'utilizzatore. Il sistema FGM non necessita di calibrazioni. Il sensore Freestyle Libre è approvato per le decisioni terapeutiche solo in pazienti adulti in assenza di ipoglicemia, glicemia stabile, e in caso di percezione di concordanza tra valore rilevato e sintomi, anche se non in prima giornata e negli ultimi 4 giorni del monitoraggio (Livello III, Forza B; Ramzi 2018).

Anche per il CGM esistono diversi sistemi, e come per i microinfusori, bisogna scegliere lo strumento più adatto al singolo paziente avendo ben presente l'obiettivo principale che è quello di utilizzare il CGM per la maggior parte del tempo ( $\geq 70\%$  del tempo).

**Tabella 8.** Elenco e caratteristiche tecniche dei principali sistemi CGM in commercio in Italia alla data del 30 ottobre 2018

<b>MODELLO</b>	<b>ETA' Minima Approvata</b>	<b>CALIBRAZIONE</b>	<b>DURATA SENSORE</b>	<b>TELEMEDICINA e APP PER SMARTPHONE</b>	<b>ALTRO</b>
<b>Dexcom G6</b>	2 anni	No calibrazione	10 gg	Dexcom Clarity (archiviazione su cloud)  Dexcom G6 App (App, disponibile per iOS e Android )  Dexcom Follow (App, disponibile per iOS e Android)  Diasend (archiviazione su cloud)	Condivisione dei dati fino a 5 followers  Possibilità di acquisto dei soli sensori (utilizzo smartphone come ricevitore)  Allarmi di soglia (ipo/iperglicemia) e  Allarme predittivo ipoglicemia
<b>Dexcom G5® Mobile</b>	2 anni	Ogni 12 h	7 g	Dexcom Studio (scarico dati locale)  Dexcom Clarity (archiviazione su cloud)  Dexcom G5 Mobile (App, disponibile per iOS)  Dexcom Share (App, disponibile per iOS)  Diasend (archiviazione su cloud)	Condivisione dei dati fino a 5 followers  Possibilità di acquisto dei soli sensori (utilizzo smartphone come ricevitore)  Allarmi di soglia (ipo/iperglicemia)
<b>Dexcom G4® Platinum</b>	2 anni	Ogni 12 h	7 g	Dexcom Studio (scarico dati locale)  Dexcom Clarity (archiviazione su cloud)  Diasend (archiviazione su cloud)	Allarmi di soglia (ipo/iperglicemia)
<b>Guardian™ Connect Con sensore Enlite 2™</b>	Nessun limite d'età	Ogni 12 h	6 g	CareLink™ Pro Software uso limitato al personale medico (archiviazione su cloud)  CareLink™ Personal (archiviazione su cloud)  CareLink™ Connect (App, disponibile per iOS)	Condivisione dei dati fino a 5 followers  Allarmi predittivi (ipo/iperglicemia)

*(continua pagina successiva)*

<b>iPro™2 Con sensore Enlite 2</b>	Nessun limite d'età	Ogni 12 h	6 g	Carelink™ iPro Piattaforma Web	Uso professionale retrospettivo in cieco
<b>Freestyle Libre</b>	4 anni	Nessuna	14 g	LibreLink (App per la lettura dei dati da sensore)  LibreLink Up (App per la condivisione dei dati)  Libreview (archiviazione su cloud)  Diasend (archiviazione su cloud)	Memoria del sensore 8h  Applicazioni disponibili per sistemi Android 5.0 (o superiore) iOS 11 (o superiore)  Funge anche da glucometro e da misuratore per la chetonemia

## Bibliografia

- Battelino T1, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Apr;34(4):795-800. doi: 10.2337/dc10-1989.
- Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors: Past, Present and Future Algorithmic Challenges. *Sensors (Basel)*. 2016 Dec 9;16(12). pii: E2093.
- Langendam m, Luijf YM, Hooft L et al. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 1. Art. No.: CD008101. DOI: 10.1002/14651858.CD008101.pub2.
- Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L et al. Continuous Glucose Monitoring: Evidence and Consensus Statement for Clinical Use. *Journal of Diabetes Science and Technology* Volume 7, Issue 2, March 2013.
- Nørgaard K1, Scaramuzza A, Bratina N, Lali NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G, Jasinskiene E, De Block C, Carrette O, Castañeda J, Cohen O; Interpret Study Group. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Apr;15(4):273-80. doi: 10.1089/dia.2012.0288. Epub 2013 Feb 25.
- Ramzi A Ajjan, Michael H Cummings, Peter Jennings, Lalantha Leelarathna, Gerry Rayman and Emma G Wilmot. Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Feb 1:1479164118756240. doi: 10.1177/1479164118756240.
- Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technology & Therapeutics* Volume 19, Supplement 3, 2017.
- Soupal J, Petruzelková L, Flekac M, Pelcl T, Matoulek M, Danková M, Skrha J, Svacina s, Prazny M. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A CO-MISAIR Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Sep;18(9):532-8. doi: 10.1089/dia.2016.0171. Epub 2016 Aug 2.
- Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K and Golicki. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2012) 166 567-574. Review.

## 2.3 Selezione dell'Insulina

Nella terapia CSII è preferibile l'utilizzo dell'analogo rapido, rispetto alla regolare, perché migliora il livello di HbA1c, senza aumentare le ipoglicemie (Livello I, Forza A; Colquitt 2003). Quale analogo rapido sia più adatto non è ancora chiaro (Livello I, Forza B; Pitocco 2013), in quanto non ci sono evidenze che dimostrino che un analogo rapido sia migliore dell'altro. In particolare non è stata trovata differenza tra i tre analoghi nella riduzione dei livelli di HbA1c (Livello I, Forza A; Bode 2011), né tantomeno sul controllo glicemico (Livello II, Forza B; Weinzimer 2008). Si è osservato un miglior controllo delle glicemie post-prandiali con aspart vs lispro (Livello II,

Forza B; Di Bartolo 2008). Per quanto riguarda il rischio di occlusione della cannula infusoria, in alcuni studi aspart è stata associata a tassi più bassi di occlusione in confronto a lispro e glulisina (Livello I, Forza B; Bode 2011, Senstius 2007), mentre in altri non si è osservata differenza significativa (Livello II, Forza B; Van Bon 2011, Hoogma 2006, Bruttomesso 2009). In condizioni di laboratorio, le occlusioni precoci (entro 72 ore) del catetere sono rare e indipendenti dalla scelta di analogo dell'insulina. Al di là delle 72 ore, il rischio di occlusione si differenzia tra le insuline, essendo più comune con glulisina (Livello I, Forza B; Kerr 2013). In uno studio prospettico osservazionale italiano, l'utilizzo di aspart era associato ad un minor rischio di bolle e iperglicemia, mentre quello di glulisina ad una maggior probabilità di ostruzione e lipoipertrofia. Secondo il loro punto isoelettrico, tra gli analoghi rapidi glulisina aggregava e precipitava per prima, a seguire lispro e infine aspart (Livello III, Forza C; Rabbone 2018). Per quanto riguarda la prescrivibilità, lispro non presenta limiti di età, aspart è prescrivibile a partire da un anno di età e glulisina a partire dai 6 anni.

Evidenze recenti dimostrano che l'utilizzo dell'analogo ultrarapido ultrafast acting insulin aspart si associa ad un miglior controllo glicemico postprandiale in bambini adolescenti (III, B. Fath 2017) e adulti (Livello II, Forza B; Bode 2017). Al momento l'utilizzo di questa insulina trova indicazione solo per i maggiorenni (over 18 anni).

## Bibliografia

- Di Bartolo PD, Pellicano F, Scaramuzza A, Sardu C, Casetti T, Bosi E, Miselli V, Brandolini S, Fabbri T, Meandri P, Cannata F. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2008 Dec;10(6):495-8.
- Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocr Pract.* 2011 Mar-Apr;17(2):271-80
- Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther.* 2017 Jan;19(1):25-33. doi: 10.1089/dia.2016.0350
- Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 Feb;25(2):99-111.
- Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulin better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Result of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003;20:863-866
- Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2017 Dec;18(8):903-910. doi: 10.1111/pedi.12506.
- Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res.* 2006 Jun;38(6):429-33.
- Kerr D, Wizemann E, Senstius J, Zacho M, Ampudia-Blasco FJ. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Nov 1;7(6):1595-606.
- Pitocco D, Rizzi A, Scavone G, Tanese L, Zaccardi F, Manto A, Ghirlanda G. Fields of application of continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes and implications in the use of rapid-acting insulin analogues. *Minerva Endocrinol.* 2013 Sep;38(3):321-8.
- Rabbone I, Minuto N, Toni S, Lombardo F, Iafusco D, Marigliano M, Sciaffini R, Maltoni G, Frongia AP, Scardapane M, Nicolucci A, Cherubini V, Bonfanti R, Scaramuzza AE. Insulin breakdown and infusion site failure in Italian children with type 1 diabetes, a year prospective observational study with suggestion to minimize clinical impact. *Diabetes Obes Metab* 2018, epub
- Senstius J, Poulsen C, Hvass A. Comparison of in vitro stability for insulin aspart and insulin glulisine during simulated use in insulin pumps. *Diabetes Technol Ther.* 2007 Dec;9(6):517-21.
- Van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:607-614
- Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LM; Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Feb;31(2):210-5. Epub 2007 Nov 5.

### 3. PECULIARITÀ DELL'UTILIZZO DEL MICROINFUSORE IN ETA' PEDIATRICA

#### *Insulinizzazione basale più fisiologica e precisa*

- Possibilità di erogare insulina con velocità di infusione programmabile (anche fino a 0.01 U/h) con una distribuzione più simile a quella fisiologica del fabbisogno basale, assicurando un miglior controllo dei fenomeni *dawn* e *dusk*, tipici dell'età evolutiva (Livello IV, Forza B; Adolfsson 2017, Nicolajsen 2012).
- Il diverso fabbisogno insulinico legato a variabili quali attività fisica, stress e stato di malattia, può essere gestito grazie alla possibilità di effettuare variazioni temporanee programmabili (riduzione/aumento) della velocità basale per un periodo di tempo (basali temporanee) (Livello IV, Forza B; Brink 2014, Lukacs 2013, Roberts 2016).
- La miglior insulinizzazione determina un minor fabbisogno di insulina giornaliera rispetto alla terapia multi-iniettiva e una variabilità glicemica più contenuta (Livello I, Forza A; Cummins 2010, Pankowska 2009, Szypowska 2016).

#### *Boli meglio adattabili alle diverse esigenze*

- Seppur esistano delle differenze tra i diversi modelli, la terapia con microinfusore permette la somministrazione precisa e accurata dei boli di insulina con variazioni delle dosi dell'ordine di 0.01-0.5 UI (Livello IV, Forza B; Adolfsson 2017).
- Ogni microinfusore possiede al suo interno un sistema per il calcolo della dose di insulina sulla base dei parametri di sensibilità insulinica, rapporti insulina/carboidrati, target, ed insulina attiva (IOB), al fine di calcolare la dose in maniera precisa, tenendo conto delle principali variabili in esame (Livello IV, Forza B; Adolfsson 2017, Shashaj 2008, Ziegler 2016).
- Ogni calcolatore possiede delle peculiarità, soprattutto per come viene considerato il target cui mirare per la correzione dell'iperglicemia, l'insulina attiva, o come considerare l'insulina erogata (gluco-centrica vs pasto-centrica), (v. capitolo Calcolatore di bolo) (Livello IV, Forza B; Adolfsson 2017).
- In casi del tutto selezionati il bolo si può frammentare e può essere erogato durante o subito dopo un pasto, soprattutto per i bambini piccoli per i quali è difficile prevedere la quantità "effettiva" dell'introito alimentare, o che impiegano molto tempo a terminare il pasto (Livello IV, Forza B; Adolfsson 2017). Va comunque tenuto presente che in questo caso ci si deve invariabilmente aspettare un'iperglicemia postprandiale (Livello IV, Forza B; Scaramuzza 2010).
- Possibilità di estendere il bolo nei casi in cui il pasto presenti un'alta concentrazione di carboidrati o una maggiore prevalenza di grassi e proteine, i quali hanno un effetto tardivo sulla glicemia, riducendo il numero di ipoglicemie post-prandiali e iperglicemie lontane dal pasto rispetto ai boli standard (Livello IV, Forza B; Lopez 2017).

#### *Flessibilità negli orari e nello stile di vita*

- La terapia CSII è meno invasiva di quella MDI (un cambio set infusione ogni 3 giorni rispetto a 12-15 iniezioni), fatto di rilevante importanza in età pediatrica (Livello IV, Forza B; Rankin 2015).
- Nei bambini più piccoli, le abitudini alimentari erratiche, il basso fabbisogno insulinico, le possibili malattie intercorrenti, l'attività fisica non sempre programmata, beneficiano della terapia CSII, più efficace e adeguata a gestire gli eventi previsti e soprattutto imprevisi (Livello IV, Forza B; Cummins 2010).
- Nei bambini più piccoli, quando non vi è ancora l'autonomia nella somministrazione del bolo, nei casi in cui vi sia la certezza che la merenda venga assunta in un determinato orario, si può modificare la programma-

zione basale (rilasciata in 30-60 minuti), tenendo conto dell'aumentata richiesta di insulina, ma evitando di dover agire direttamente sul microinfusore (Livello VI, Forza C; Cummins 2010).

- Anche l'adolescente, le cui abitudini sono caratterizzate da un'alimentazione non sempre regolare, che spesso presenta un elevato fabbisogno insulinico, che presenta manifestazioni tipiche quali i cicli mestruali o il fenomeno alba e che spesso chiede che venga rispettata la sua privacy e necessita quindi di estrema flessibilità terapeutica, beneficia grandemente della terapia CSII, anche in quei momenti in cui si trovi a doversi gestire in completa autonomia (Livello IV, Forza B; Cameron 2014, Cummins 2010).
- Durante l'attività sportiva, l'utilizzo del microinfusore permette una riduzione delle velocità basali rendendo più facile una riduzione dell'insulinizzazione, senza aumentare il rischio di ipoglicemie (Livello IV, Forza B; Riddell 2017).

### ***Miglioramento della qualità della vita***

- Numerosi sono gli studi in letteratura sugli effetti positivi a breve termine della terapia con CSII sulla qualità di vita in età evolutiva ed in età adulta (Livello I, Forza A; Cherubini 2014, Cherubini 2017, Barnard 2016, Fox 2005, Polonsky 2017).
- Sul lungo periodo, le differenti metodologie utilizzate nei diversi studi (scarsa standardizzazione dei questionari utilizzati) e l'eterogeneità delle popolazioni studiate non permettono valutazioni conclusive (Livello IV, forza B; Pankowska 2009). Una recente revisione sistematica della letteratura ha osservato, per pazienti adulti in CSII, un miglioramento della qualità di vita legata alle scelte dietetiche (maggiore libertà), un minor peso percepito e una maggiore soddisfazione rispetto al trattamento, sia a 12 che a 24 mesi dopo l'inizio della terapia (Livello I, Forza A; Heller 2017).
- Anche i genitori e/o *care-givers* mostrano un miglioramento della qualità della vita a breve termine dopo l'inizio della terapia con CSII (Livello IV, Forza B; Barnard 2016, Rankin 2015).
- La soddisfazione dei pazienti in CSII è anche documentata dallo scarso numero di *drop out* valutato nel 2013 intorno al 10% dei pazienti pediatrici con DMT1 in Italia, in netta riduzione rispetto agli anni precedenti (Livello V, Forza B; Bonfanti 2016).
- Benché la terapia CSII non sia raccomandata per pazienti con diabete e concomitanti patologie psichiatriche, una survey recente ha documentato l'uso di CSII anche in pazienti con DMT1 e disturbi di attenzione, agorafobia, ansia, disturbi ossessivo-compulsivi (Livello IV, Forza B; Prinz 2016).
- L'uso combinato di CSII e CGM sembra ulteriormente migliorare la qualità della vita, riducendo significativamente l'ansia (soprattutto nei confronti delle ipoglicemie) (Livello II, Forza A; Charleer 2018).

### ***Miglioramento del controllo metabolico (v. Capitolo 4)***

### ***Minor rischio di ipoglicemie (v. Capitolo 4)***

### ***Telemedicina (v. Capitolo 9)***

## **Limiti**

### ***Visibilità e ingombro del microinfusore***

- Il microinfusore presenta un discreto ingombro, per cui, anche se gli ultimi modelli hanno minori dimensioni, l'indossabilità rimane per alcuni pazienti una limitazione ed una causa di abbandono della terapia anche in età pediatrica (Livello V, Forza B; Bonfanti 2016).

- Tra gli adolescenti, il tasso di abbandono del microinfusore appare più elevato che nei pazienti 0-6 anni (Livello V, Forza B; Lombardo 2012).

### ***Malfunzionamenti del microinfusore o delle altre componenti***

- Alcuni lavori retrospettivi hanno osservato un'incidenza di eventi avversi legati ai malfunzionamenti pari a 3.2 eventi/persona/anno (Livello IV, Forza B; Ross 2016), mentre altri hanno stimato con precisione il numero di rotture del microinfusore pari a 0.165 eventi/persona/anno (Livello IV, Forza B; Rabbone 2016).
- Un recente lavoro prospettico su 1046 bambini con diabete in Italia ha documentato una prevalenza di 4.5 eventi avversi/persona/anno, con particolare rilievo per iperglicemie risolte con cambio del set, bolle nel catetere, piegamenti e sangue nella cannula, dislocazione del set, blocco di pompa (Livello III, Forza B; Rabbone 2018).

### ***Problemi cutanei dovuti all'utilizzo di CSII e CGM***

- Sfortunatamente, l'uso di microinfusori e/o dei sensori del glucosio si può associare a complicanze dermatologiche come eczema, prurito, vere e proprie ferite, infezioni, lipoipertrofia, lipoatrofia e cicatrici (Livello II, Forza B; Richardson 2003).
- Tuttavia, il numero degli studi a riguardo, sia negli adulti sia nei bambini, è limitato (Livello IV, Forza B; Pietri 1981; Chantelau 1989; Pickup 2008; Ross 2016) e pochi autori hanno studiato i fattori individuali predisponenti alle reazioni cutanee da cerotto o da set infusione (Livello IV, Forza B; Linkeschova 2002, Richardson 2003, Pfutzner 2015, Schmid 2010).
- Purtroppo, i problemi dermatologici possono influenzare l'efficacia della terapia CSII/CGM, sia alterando localmente l'assorbimento di insulina, sia riducendone la portabilità e causando a volte il ritorno alla terapia multiiniettiva.
- La lipoipertrofia è una complicanza a medio-lungo termine che si osserva nei pazienti con microinfusore, soprattutto in quelli che lo utilizzano da più tempo, anche se in percentuale non molto elevata (Livello IV, Forza B; Pickup 2014). Un recente lavoro italiano ne stimava la prevalenza in 1.8 eventi/persona/anno (Livello III, Forza B; Rabbone 2018).
- Le lipodistrofie possono essere prevenute ruotando ogni 2-3 giorni la sede di inserimento dell'ago-cannula (addome, glutei) e/o seguendo la regola della rotazione nella stessa sede (Livello III, Forza B; Pfutzner 2015).
- L'eczema da cerotto, pur non vissuto come limitante rispetto alla terapia CSII, si osserva frequentemente (Livello V, Forza C; Berg 2018).
- Al contrario l'infezione del set è un evento avverso molto raro, stimato pari a 0.3 eventi/persona/anno (Livello III, Forza B; Rabbone 2018).
- A seconda degli studi, la prevalenza dei problemi cutanei connessi all'utilizzo del microinfusore è stimata fra il 43% e il 94% (Livello V, Forza B; Binder 2015; Conwell 2008; Schober 2009; Ross 2016) e fra il 33% e il 55% per il CGM (Livello V, Forza B; Tsalikian 2012, Chase 2005).
- Uno studio recente (Livello V, Forza B; Berg 2018) ha analizzato l'incidenza dei problemi cutanei legati alle tecnologie applicate al diabete utilizzando appositi questionari compilabili online. Hanno risposto 144 bambini (o i loro genitori) e adolescenti con DMT1 (età compresa tra i 2 e i 20 anni) e l'interpretazione dei fenomeni cutanei è stata resa più agevole dall'invio insieme al questionario di foto rappresentative delle differenti lesioni. Il 90% degli intervistati riferisce problemi cutanei legati all'utilizzo del microinfusore e il 63% riferisce di averli avuti al momento della compilazione del questionario. Fra i problemi dermatologici il più frequente è risultato l'eczema (25.7%), ma non è stata osservata alcuna associazione con l'età e con l'utilizzo del sensore glicemico. Tra gli utilizzatori del CGM la frequenza dei problemi dermatologici

associati al device scende al 46%, ma i pazienti considerano questi problemi peggiori di quelli causati da CSII. Analogò studio è stato svolto anche su una popolazione di adulti affetti da DMT1 dalla stessa autrice (Livello V, Forza B; Berg 2018). Lo studio evidenzia che il 34% degli utilizzatori di microinfusore e il 35% degli utilizzatori del CGM avevano, al momento della compilazione del questionario, un problema cutaneo connesso all'utilizzo del *device*. Non si è osservata alcuna associazione dei problemi cutanei con il valore dell'emoglobina glicosilata.

- Messer et al nella loro review riportano vari suggerimenti per il trattamento dei disturbi cutanei nei pazienti con diabete che utilizzano le tecnologie (Livello IV, Forza B; Messer 2018).

### *Aumento dell'incidenza di chetoacidosi diabetica*

- In letteratura vi sono alcuni lavori che suggeriscono un possibile aumento dell'incidenza di chetoacidosi diabetica in pazienti che usano CSII rispetto a coloro che sono in terapia MDI, soprattutto nel primo anno di utilizzo (Livello IV, Forza B; Hanas 2009). Tuttavia osservazioni fatte per periodi più lunghi (>5 anni) hanno dimostrato risultati opposti (Livello II, Forza C; Johnson 2013, Karges 2017).
- L'eziopatogenesi è legata all'assenza di insulina dovuta al malfunzionamento del sistema e al conseguente sviluppo di chetoni. I fenomeni di chetosi e/o chetoacidosi possono essere confusi con i sintomi dovuti a gastroenterite (nausea, vomito), per cui è importante che il paziente sappia riconoscere e trattare la chetoacidosi, individuando un precoce innalzamento della chetonemia (Livello IV, Forza B; Hanas 2009).

### *Aumento ponderale*

- L'aumento ponderale durante la terapia con il microinfusore è un fenomeno descritto in letteratura, anche se estremamente variabile da paziente a paziente (Livello IV, Forza B; Mehta 2017, Pankowska 2009, Pickup 2014).

## **Bibliografia**

- Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: Special needs for children. *Ped Diab* 2017;18:255-261.
- Barnard K, Crabtree V, Adolfsson P, Davies M, Kerr D, Kraus A, Gianferante D, Bevilacqua E, Serbedzija G. Impact of Type 1 Diabetes Technology on Family Members/Significant Others of People With Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:824-30.
- Berg AK, Nørgaard K, Thyssen JP, Zachariae C, Hommel E, Rytter K, Svensson J. Skin Problems Associated with Insulin Pumps and Sensors in Adults with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:475-482.
- Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, Zachariae C, Simonsen AB, Pilgaard K, Svensson J. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Ped Diab* 2018;19:733-740.
- Binder E, Lange O, Edlinger M, Meraner D, Abt D, Moser C, Steichen E, Hofer SE. Frequency of dermatological side effects of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123:260-264.
- Bonfanti R, Lepore G, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R, Laviola L, Bruttomesso D; Italian Study Group on Diffusion of CSII in Italy. Survey on the use of insulin pumps in Italy: comparison between pediatric and adult age groups (IMITA study). *Acta Diabetol* 2016;53:403-412.
- Brink S, Joel D, Laffel L, Lee WW, Olsen B, Phelan H, Hanas R. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Ped Diab* 2014;15 Suppl 20:193-202.
- Cameron FJ, Amin R, de Beaufort C, Codner E, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes in adolescence. *Ped Diab* 2014;15 Suppl 20:245-256.
- Chantelau E, Spraul M, Mulhhauser I, Gause r, Berger M. Long-term safety, efficacy and side-effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. *Diabetologia* 1989;32:421-426.
- Charleer S, Mathieu C, Nobels F, De Block C, Radermecker RP, Hermans MP, Taes Y, Vercammen C, T'Sjoen G, Crenier L, Fieuws S, Keymeulen B, Gillard P; RESCUE Trial Investigators. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control, Acute Admissions and Quality of Life: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1224-1232.

- Chase HP, Beck R, Tamborlane W, Buckingham B, Mauras N, Tsalikian E, Wysocki T, Weinzimer S, Kollman C, Ruedy K, Xing D. A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1101-1106.
- Consensus guidelines: raccomandazioni per la gestione dell'esercizio fisico nel diabete tipo 1 in età pediatrica. Gruppo di studio Diabetologia pediatrica della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. *Acta Biomed.* - Vol. 89 - Quad. 2 - Maggio 2018.
- Conwell LS, Pope E, Artiles AM, Mohanta A, Daneman A, Daneman D. Dermatological complications of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents. *J Pediatr* 2008; 152:622-628.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, Waugh N. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14:iii-iv, xi-xvi, 1-181.
- Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 1277-1281.
- Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Ped Diab* 2009;10: 33-37.
- Heller S, White D, Lee E, Lawton J, Pollard D, Waugh N, Amiel S, Barnard K, Beckwith A, Brennan A, Campbell M, Cooper C, Dimairo M, Dixon S, Elliott J, Evans M, Green F, Hackney G, Hammond P, Hallowell N, Jaap A, Kennon B, Kirkham J, Lindsay R, Mansell P, Papaioannou D, Rankin D, Royle P, Smithson WH, Taylor C. A cluster randomised trial, cost-effectiveness analysis and psychosocial evaluation of insulin pump therapy compared with multiple injections during flexible intensive insulin therapy for type 1 diabetes: the REPOSE Trial. *Health Technol Assess* 2017;21: 1-278.
- Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 2013;56: 2392-2400.
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2017;318: 1358-1366.
- Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 2002;19: 746-51.
- Lombardo F, Scaramuzza AE, Iafusco D. Failure of glycosylated hemoglobin drop after continuous subcutaneous insulin infusion initiation may indicate patients who discontinue: a 4-year follow-up study in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetologica* 2012; Suppl 1:S99-105.
- Lopez PE, Smart CE, McElduff P, Fokkett DC, Price DA, Paterson MA, King BR. Optimizing the combination insulin bolus split for a high-fat, high-protein meal in children and adolescents using insulin pump therapy. *Diabet Med* 2017;34:1380-1384.
- Lukacs A, Kiss-Toth E, Varga B, Soos A, Takac P, Barkai L. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion on quality of life. *Int J Technol Assess Health Care* 2013;29:48-52.
- Mehta SN, Andersen HU, Abrahamson MJ, Wolpert HA, Hommel EE, McMullen W, Ridderstrale, M. Changes in HbA1c and Weight Following Transition to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabet Sci Technol* 2017;11: 83-86.
- Messer LH, Berget C, Beatson C, Polsky S, Forlenza G. Preserving skin integrity with chronic device use in diabetes. *Diabetes Tech Therap* 2018; 20, S2, 52-64.
- Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin Doses before and One Year after Pump Start: Children Have a Reversed Dawn Phenomenon. *J Diabet Sci Technol* 2012;6: 589-94.
- Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Ped Diab* 2009;10: 52-58.
- Passanisi S, Lombardo F, Barbalace A, Caminiti L, Panasiti I, Crisafulli G, Pajno GB. Allergic contact dermatitis and diabetes medical devices: 2 clinical cases. *Contact Dermatitis* 2018; 79: 115-11.
- Pfutzner A, Sachsenheimer D, Grenningloh M, Heschel M, Walther-Johannessen L, Gharabli R, Klonoff D. Using Insulin Infusion Sets in CSII for Longer Than the Recommended Usage Time Leads to a High Risk for Adverse Events: Results from a Prospective Randomized Crossover Study. *J Diabet Sci Technol* 2015;9: 1292-1298.
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25: 765-774.
- Pickup JC, Yemane N, Brackenridge A, Pender S. Non metabolic complications of continuous subcutaneous insulin infusion: a patient survey. *Diabetes Technol Ther* 2014;16: 145-149.
- Pietri A, Raskin P. Cutaneous complications of chronic continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care* 1981;4: 624-6.

- Pfützner A, Sachsenheimer D, Grenningloh M, Heschel M, Walther-Johannessen L, Gharabli R, Klonoff D. Using Insulin Infusion Sets in CSII for Longer Than the Recommended Usage Time Leads to a High Risk for Adverse Events: Results From a Prospective Randomized Crossover Study. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9: 1292-8.
- Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. DIAMOND study group. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes care* 2017;40: 736-741.
- Prinz N, Bachle C, Becker M, Berger G, Galler A, Haberland H, Meusers M, Mirza J, Plener PL, von Sengbusch S, Thienelt M, Holl RW. Insulin Pumps in Type 1 Diabetes with Mental Disorders: Real-Life Clinical Data Indicate Discrepancies to Recommendations. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:34-38.
- Rabbone I, Minuto N, Bonfanti R, Marigliano M, Cerutti F, Cherubini V, d'Annunzio G, Frongia A, Iafusco D, Ignaccolo G, Lombardo F, Schiaffini R, Toni S, Tumini S, Zucchini S, Pistorio A, Scaramuzza AE; Italian Paediatric Pump Failure Study Group. Insulin pump failures in Italian children with Type 1 diabetes: retrospective 1-year cohort study. *Diabet Med* 2017;34: 621-624.
- Rabbone I, Minuto N, Toni S, Lombardo F, Iafusco D, Marigliano M, Schiaffini R, Maltoni G, Frongia AP, Scardapane M, Nicolucci A, Cherubini V, Bonfanti R, Scaramuzza AE. Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Insulin breakdown and infusion site failure in Italian children with type 1 diabetes, a year prospective observational study with suggestion to minimize clinical impact. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20:2551-2556.
- Rankin D, Harden J, Noyes K, Waugh N, Barnard K, Lawton J. Parents' experiences of managing their child's diabetes using an insulin pump: a qualitative study. *Diabet Med* 2015;32: 627-634.
- Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003;4: 661-667.
- Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, Kowalski A, Rabasa-Lhoret R, McCrimmon RJ, Hume C, Annan F, Fournier PA, Graham C, Bode B, Galassetti P, Jones TW, Millán IS, Heise T, Peters AL, Petz A, Laffel LM. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5: 377-390.
- Roberts AJ, Yi-Frazier JP, Aitken KE, Mitrovich CA, Pascual MF, Taplin CE. Do youth with type 1 diabetes exercise safely? A focus on patient practices and glycemic outcomes. *Pediatr Diabetes* 2017;18: 367-375.
- Ross P, Gray AR, Milburn J, Kumarasamy IM, Wu F, Farrand S, Armishaw J, Wiltshire E, Rayns J, Tomlinson P, Wheeler BJ. Insulin pump-associated adverse events are common, but not associated with glycemic control, socio-economic status, or pump/infusion set type. *Acta Diabetol* 2016;53: 991-998.
- Scaramuzza AE, Iafusco D, Santoro L, Bosetti A, De Palma A, Spiri D, Mameli C, Zuccotti GV  
Timing of bolus in children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion (TiBoDi Study). *Diabetes Technol Ther* 2010; 12:149-52.
- Schmid V, Hohberg C, Borchert M, Forst T, Pfützner A. Pilot study for assessment of optimal frequency for changing catheters in insulin pump therapy-trouble starts on day 3. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4: 976-982.
- Schober E, Rami B. Dermatological side effects and complications of continuous subcutaneous insulin infusion in preschool-age and school-age children. *Pediatr Diabetes*. 2009;10: 198-201.
- Shashaj B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabet Med* 2008;25: 1036-1042.
- Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, Sundberg F, De Beaufort C, Maahs D, Maffei C, O'Riordan SM, Krisane ID, Scharf M, Castro S, Konstantinova M, Obermannova B, Casteels K, Goksen D, Galhardo J, Kanaka-Gantenbein C, Rami-Merhar B, Madacsy L. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatr Diabetes* 2016;17 Suppl 23:38-45.
- Tsalikian E, Fox L, Weinzimer S, Buckingham B, White NH, Beck R, Kollman C, Xing D, Ruedy K; Diabetes Research in Children Network Study Group. Feasibility of prolonged continuous glucose monitoring in toddlers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012;13:301-7.
- Ziegler R, Rees C, Jacobs N, Parkin CG, Lyden MR, Petersen B, Wagner RS. Frequent use of an automated bolus advisor improves glycemic control in pediatric patients treated with insulin pump therapy: results of the Bolus Advisor Benefit Evaluation (BABE) study. *Pediatr Diabetes* 2016;17:311-318.

## 4. EVIDENZE DELLA LETTERATURA SU: HbA1c, IPOGLICEMIE, VARIABILITA' GLICEMICA

### a. Microinfusore (CSII con SMBG)

#### HbA1c

Tra il 2005 e il 2013 i pazienti trattati con CSII in Italia sono quadruplicati (Bruttomesso 2015). Durante lo stesso periodo, il numero di centri di diabetologia, sia pediatrici sia adulti, che erano in grado di gestire una terapia CSII/CGM è aumentato del 52%, con un aumento di + 112% per i soli centri pediatrici (Bonfanti 2016). Analizzando il controllo metabolico dei soggetti trattati con CSII provenienti da 93 centri di 16 regioni italiane è emerso che il 43% dei bambini e il 23% degli adulti avevano un valore di HbA1c a target per l'età. Il migliore controllo metabolico era associato all'utilizzo delle funzioni avanzate del microinfusore, alla conta dei carboidrati, al maggior utilizzo del sensore, alla gravidanza e a una durata maggiore del diabete. L'effetto positivo della CSII sulla bassa frequenza di ipoglicemie è confermato da Lepore et al (Livello III, Forza C; Lepore 2018). Le evidenze che emergono dalla letteratura indicano che la terapia con microinfusore si associa ad un modesto miglioramento del controllo metabolico valutato come riduzione della HbA1c. Tuttavia, queste analisi spesso 'nascondono' il reale valore della terapia con CSII, perchè è ormai noto che la HbA1c non può rappresentare l'unico parametro su cui valutare il controllo metabolico e perchè i microinfusori di ultima generazione sono valutati insieme a quelli più vecchi, riducendo così eventuali vantaggi derivanti dall'utilizzo delle tecnologie più recenti. La CSII è stata prevalentemente messa a confronto con la terapia MDI in cui si utilizzava NPH come insulina *long acting*, riportando un minor tasso di ipoglicemia e un miglioramento della HbA1c. Altri studi RCT hanno confermato queste conclusioni anche con l'utilizzo degli analoghi lenti. Purtroppo, però, una delle criticità maggiori degli studi comparativi e delle metanalisi è l'inclusione, fra i soggetti in MDI utilizzati come popolazione di controllo, di pazienti che non effettuavano il regime terapeutico basal-bolus raccomandato, introducendo un bias in favore della CSII. Il *consensus statement* del 2007 (Livello I, Forza B; Phillip 2007), le linee guida NICE (Livello III, Forza C; Pickup 2009), metanalisi di RCT (Livello III, Forza B; Monami 2010, Pankowska 2009), revisioni sistematiche (Livello I, Forza A; Golden 2012, Benkhadra 2017) e la Cochrane del 2010 (Livello I, Forza A; Misso 2010) sono concordi nell'individuare un miglioramento del controllo metabolico nei soggetti in terapia con CSII vs MDI, sia adulti che bambini, che si traduce in una riduzione dell'HbA1c dello 0.3%, senza differenze significative per gli eventi di ipoglicemia moderata e severa. Anche studi osservazionali con follow-up di 7 anni supportano l'efficacia e la sicurezza della CSII in bambini e adolescenti con DMT1, associate all'utilizzo prolungato della CSII, specie se con HbA1c di partenza più elevata (Livello IV, Forza C; Shalitin 2010, Marni 2014). La riduzione della HbA1c è più evidente nei soggetti con controllo metabolico scadente in MDI. Ad esempio, nei soggetti con HbA1c maggiore di 10% si può raggiungere con la CSII un miglioramento della HbA1c del 3-4% (Livello I, Forza B; Pickup 2008). Un altro punto critico e controverso è quello di stabilire se il miglioramento che si ottiene con il passaggio dalla terapia MDI a quella CSII perduri nel tempo. Due studi retrospettivi riportano un beneficio solo transitorio con una riduzione della HbA1c dopo 6 e 12 mesi, che però scompare a 30 mesi (Livello IV, Forza C; Batajoo 2012, Brorsson 2015). Alcuni dati della letteratura riportano che i soggetti che passano alla terapia CSII ritornano al livello di HbA1c pre-trattamento in 17 mesi (Livello IV, Forza C; Sinha 2012). Al contrario in altri lavori osservazionali, il beneficio in termini di riduzione della HbA1c (-0.6 %) è rimasto significativo per i 7 anni di follow up e la terapia con CSII ha determinato un miglioramento prolungato del controllo glicemico, riducendo il tasso di ipoglicemie severe e di ospedalizzazione per DKA rispetto ai controlli in MDI (Livello IV, Forza C; Johnson 2013). Considerando i dati riguardanti 54,410 bambini e adolescenti, da tre registri nazionali multicentrici, i livelli di HbA1c erano inferiori di 0.5% nei pazienti in terapia con CSII rispetto a MDI. Questi dati concordano con quanto riportato in casistiche minori (Livello IV, Forza C; Sherr 2016). Valutando i 16,570 bambini con DMT1 inclusi nel database SWEET, complessivamente il 44.4% dei bambini era trattato con CSII. I livelli di HbA1c

erano significativamente inferiori nei soggetti in CSII (7.7 vs 8%). Con un modello di analisi di regressione lineare, dopo aver aggiustato il valore per sesso, età e durata del diabete, la HbA1c rimaneva più alta nei bambini trattati con la MDI rispetto alla CSII (Livello IV, Forza C; Szybowska 2016). Dallo studio VIPKIDS (14 centri italiani) è emerso che il controllo metabolico non era significativamente differente nei soggetti in CSII rispetto a quelli in MDI (Livello IV, Forza C; Cherubini 2014), ma la loro qualità di vita era nettamente migliore.

Anche per i bambini in età prescolare è stato dimostrato che il miglioramento più significativo si ottiene nei soggetti con HbA1c di partenza più elevata (Livello II, Forza B; Opipari-Arrigan 2007). Nello studio T1D Exchange, la HbA1c era inferiore nei bambini di età < 6 anni in CSII vs quelli in MDI (7.9% vs 8.5%) (Livello III, Forza B; Beck 2014). Una categoria particolare è costituita dai soggetti che iniziano la CSII all'esordio e che sembrano avere nei primi due anni di diabete una HbA1c migliore rispetto ai soggetti inizialmente trattati in MDI. Dopo i primi due anni la HbA1c nel gruppo dei soggetti in CSII non aumentava significativamente, mentre nei soggetti in MDI il controllo metabolico peggiorava. L'utilizzo della CSII dall'esordio potrebbe dunque avere un impatto positivo a lungo termine sul controllo metabolico (Livello IV, Forza C; Sulmont 2010). Spesso nell'adolescente non vengono rispettate le indicazioni e le buone pratiche relative all'utilizzo della CSII e questo ne limita l'efficacia. Lo scarico dati di 100 microinfusori di pazienti con età media 13.6 anni ha mostrato che l'età e la durata della CSII correlavano strettamente con l'aderenza alle norme comportamentali consigliate. Ogni anno in più di età si associa ad una riduzione dell'autocontrollo glicemico di 0.31 misurazioni/die e ad una riduzione dei boli di 0.22 eventi-boli al giorno. In media, se il bolo della colazione era omesso  $\geq 4$  volte ogni due settimane, la HbA1c aumentava di 1% (Livello IV, Forza C; O'Connell 2011). In adolescenti con DMT1 valutati per le complicanze non è emersa alcuna differenza significativa per quanto riguarda la HbA1c tra i pazienti trattati con CSII vs MDI (8.6% vs 8.7%). L'analisi multivariata ha però mostrato che l'utilizzo della CSII era associato ad un minor tasso di retinopatia e neuropatia periferica, ma non ad un minor tasso di albuminuria. La CSII sarebbe dunque in grado di proteggere dalle complicanze indipendentemente dal modesto effetto sulla HbA1c riportato da alcuni studi (Livello IV, Forza C; Zabeen 2016), probabilmente per la riduzione della variabilità glicemica.

## **Ipglicemia**

La maggior parte degli studi non è stata specificatamente disegnata per dimostrare differenze significative per l'ipoglicemia, dato il basso tasso di ipoglicemia riportato all'inizio degli studi, comunque i soggetti con un tasso di ipoglicemia maggiore sembrano beneficiare significativamente della CSII (Livello III, Forza C; Thabit 2016). Da studi osservazionali si evince che la CSII riduce la frequenza dell'ipoglicemia severa (Livello III, Forza B; Phillip 2007). In particolare, il passaggio dalla MDI (non con analoghi) alla CSII riduce il tasso di ipoglicemie severe del 75% e il maggior miglioramento si realizza nei soggetti con ipoglicemie più frequenti in MDI, con una riduzione dell'ipoglicemia di 10-20 volte (Livello I, Forza B; Pickup 2008). Anche le linee guida NICE, che hanno valutato 26 studi osservazionali, riportano una riduzione statisticamente significativa del tasso di ipoglicemia severa dopo l'inizio della CSII in pazienti adulti, con un rischio relativo nel range di 0.07-0.40. Degli 11 studi su bambini ed adolescenti, uno non ha riportato episodi di ipoglicemia severa e gli altri 10 hanno riportato una riduzione degli episodi ipoglicemici dopo l'inizio della CSII, con un rischio relativo nel range di 0.12-0.80 (Livello III, Forza C; Pickup 2009). Il timore di un possibile incremento delle ipoglicemie dovuto al miglioramento del controllo metabolico durante CSII è stato fugato dalla metanalisi degli studi osservazionali multicentrici, che hanno mostrato come la frequenza dell'ipoglicemia severa non differiva significativamente nei soggetti in MDI e CSII (Livello III, Forza B; Misso 2010, Fatourehchi 2009). Anche nello studio VIPKIDS l'incidenza dell'ipoglicemia era comparabile tra CSII e MDI (Livello IV, Forza C; Cherubini 2014), in accordo con il T1D Exchange (Livello IV, Forza C; Blackman 2016). Alcuni recenti studi retrospettivi condotti su bambini hanno evidenziato comunque, almeno a breve termine, una riduzione del tasso di incidenza dell'ipoglicemia severa dopo l'inizio della terapia con CSII (3 per 100 persone per anno vs 6 per 100 persone per anno nel gruppo MDI) (Livello IV, Forza C; Brorsson 2015).

Anche studi retrospettivi con follow up più lunghi (3.5 anni) hanno confermato che la terapia con CSII si associa a riduzione delle ipoglicemie severe da 14.7 a 7.2 eventi per 100 pazienti per anno (Livello IV, Forza C; Johnson 2013).

## Variabilità Glicemica

Nei pazienti adulti la CSII ha dimostrato di ridurre la variabilità glicemica (Livello I, Forza B; Phillip 2007, Bruttomesso 2008). Anche nei bambini è stato dimostrato che la CSII, unita al monitoraggio glicemico in continuo, riduce la variabilità glicemica (Livello I, Forza C; Deiss 2004, Jeha 2005, Alemzadeh 2005, Phillip 2007). L'utilizzo dei calcolatori del bolo ha dimostrato di ridurre la variabilità glicemica e di aumentare la percentuale di valori postprandiali in target (Livello I, Forza B; Danne 2014). Alcuni RCT condotti su adulti hanno indicato che la variabilità glicemica durante la CSII era inferiore rispetto alla MDI con glargine in termini di MAGE (mean amplitude of glycemic excursions), di lability index e di DS (deviazione standard), con una differenza statisticamente significativa al mattino. L'ADRR (average daily risk range) non mostrava invece differenze. La variabilità glicemica durante i due regimi differiva del 5-12% in base al metodo di monitoraggio utilizzato e all'orario del giorno (Livello II, Forza B; Bruttomesso 2008). La riduzione della variabilità glicemica osservata nei pazienti in CSII dipende dalla possibilità di continui aggiustamenti della velocità basale erogata dal microinfusore (Livello IV, Forza C; Maiorino 2014). In soggetti adulti con DMT1 dopo 6 mesi di CSII si è osservata una riduzione della variabilità glicemica in termini di ADRR e di picchi iperglicemici (Livello IV, Forza C; Crenier 2016). Uno dei pochi studi condotti in età pediatrica ha evidenziato che il fabbisogno insulinico, il colesterolo HDL, la media delle escursioni glicemiche e la SD della concentrazione media di glucosio erano significativamente più bassi nei pazienti in CSII rispetto a quelli in MDI (durata della terapia CSII 24.32±27.7 mesi).

## Bibliografia

- Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton EA, Holzum MK. 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: 587-96.
- Batajoo RJ, Messina CR, Wilson TA. Long-term Efficacy of Insulin Pump Therapy in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4:127-131.
- Beck RW, DiMeglio LA. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Ped Diab* 2014;15:564-72.
- Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, MuradMH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:77-84.
- Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, Simmons JH, Ebner-Lyon L, Chase HP, Tamborlane WV, Schatz DA, Block JM, Litton JC, Raman V, Foster NC, Kollman CR, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, DiMeglio LA. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2014;15:564-72.
- Bonfanti R, Lepore G, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R, Laviola L, Bruttomesso D; ItalianStudy Group on Diffusion of CSII in Italy. Survey on the use of insulin pumps in Italy: comparison between pediatric and adult age groups (IMITA study). *Acta Diabetol* 2016;53:403-12.
- Brorsson AL, Viklund G, Orqvist E, Olinder LA. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Ped Diab* 2015;16:546-553.
- Bruttomesso D, Crazzolaro D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Bühr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008;25:326-32.
- Bruttomesso D, Laviola L, Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R and the Italian Study Group on Diffusion of CSII: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in Italy: Third National Survey. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:96-104.

- Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R, Franzese A, Frongia AP, Iafusco D, Iannilli A, Lombardo F, Rabbone I, Sabbion A, Salvatoni A, Scaramuzza A, Schiaffini R, Sulli N, Toni S, Tumini S, Mosca A, Carle F; VIPKIDS Study Group. Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetol* 2014;51:43-51.
- Crenier L, Abou-Elias C, Corvilain B. Glucose variability assessed by low blood glucose index is predictive of hypoglycemic events in patients with type 1 diabetes switched to pump therapy. *Diabetes Care* 2013;36:2148-53.
- Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Mungaie L, Saboo B, Urakami T, Battelino T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Ped Diab* 2014;15 (Suppl. 20):115-134.
- Deiss D, Hartmann R, Hoeffle J, Kordonouri O. Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Ped Diab* 2004;5:117-21.
- 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* 1993;329:977-86.
- Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:729-40.
- Golden SH, Sapir T. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring in Diabetes: Summary of a Comparative Effectiveness Review. *J Manag Care Pharm* 2012;18:S1-S17.
- Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:876-84.
- Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 2013;56:2392-400.
- Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Laviola L, Rabbone I, Schiaffini R, Bruttomesso D; Italian Study Group on the Diffusion of CSII. Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:335-342.
- Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M, Improta MR, Brancario C, Castaldo F, Olita L, Giugliano D. Treatment satisfaction and glycemic control in young Type 1 diabetic patients in transition from pediatric health care: CSII versus MDI. *Endocrine* 2014;46:256-262.
- Mameli C, Scaramuzza A, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2014; 51:205-210.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 20:CD005103.
- Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47:S77-S81.
- O'Connell MA, Donath S, Cameron FJ. Poor adherence to integral daily tasks limits the efficacy of CSII in youth. *Ped Diab* 2011;12:556-9.
- Opipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Ped Diab* 2007;8:377-83.
- Pankowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Ped Diab* 2009;10:52-8.
- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Pediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 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 American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1653-62.
- Pickup JC, Hammond P. National Institute for Health and Clinical Excellence. Continuous Insulin Infusion for the Treatment of Diabetes Mellitus. Technology Appraisal Guidance 151 (Review of Technology Appraisal Guidance 57). *Diabet Med* 2009;26:1-4.
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25:765-74.
- Schreiber C, Jacoby U, Watzler B, Thomas A, Haffner D, Fischer DC. Glycaemic variability in paediatric patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or multiple daily injections (MDI): a cross-sectional cohort study. *Clinical Endocrinology* 2013;79: 641-7.
- Shalitin S, Gil M, Nimri R, de Vries L, Gava MY, Phillip M. Treatment Predictors of glycaemic control in patients with Type 1 diabetes commencing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabet Med* 2010;27:339-47.

- Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, Foster NC, Hofer SE, Allgrove J, Maahs DM, Kapellen TM, Holman N, Tamborlane WV, Holl RW, Beck RW, Warner JT; T1D Exchange Clinic Network, the DPV Initiative, and the National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health registries. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia* 2016;59:87-91.
- Sinha A, Thomas MF, Rushton SP, Cheetham T. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control in children and adolescents: a regional review in North East England using a bio-modelling approach. *Diabet Med* 2012;29:1342-3.
- Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, Fartura A, Salmon-Musial AS, Lambrecht E, Mauran P, Abely M. Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *J Pediatr* 2010;157:103-7.
- Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, Sundberg F, De Beaufort C, Maahs D, Maffei C, O'Riordan SM, Krisane ID, Scharf M, Castro S, Konstantinova M, Obermannova B, Casteels K, Gökşen D, Galhardo J, Kanaka-Gantenbein C, Rami-Merhar B, Madacsy L; SWEET Study Group. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Ped Diab* 2016;17S23:38-45.
- Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. *Expert Opin Drug Deliv* 2016;13:389-400.
- Zabeen B, Craig ME, Virk SA, Pryke A, Chan AK, Cho YH, Benitez-Aguirre PZ, Hing S, Donaghue KC. Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PLoS One* 2016; 6;11:e0153033.

## b. Monitoraggio in continuo della glicemia (CGM e FGM)

Le evidenze scientifiche che supportano i potenziali benefici dell'utilizzo del sensore su controllo glicometabolico e riduzione delle ipoglicemie riguardano soprattutto studi effettuati su pazienti in terapia con microinfusore, studi misti (CSII e MDI, pediatrici e adulti) e pochi in soggetti in terapia multi-iniettiva. Tuttavia, già le raccomandazioni dell'ISPAD e delle società americane: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology (Livello VI, Forza A; Rewers 2014, Fonseca 2016) sottolineavano il beneficio dell'utilizzo del sensore in tutte le categorie di pazienti. *L'Endocrine Society* sta cercando di delineare linee guida pratiche di interpretazione dei *trend* di variazione della glicemia tramite sensore, per intraprendere decisioni terapeutiche sia in adulti che in bambini (Livello VI, Forza B; Aleppo 2017, Laffel 2017). Non disponiamo ancora di dati italiani di utilizzo dei sensori nei pazienti in terapia MDI.

### Il **confronto FGM vs glicemia capillare** evidenzia:

- 1) Riduzione del numero, durata e area sotto la curva dell'iperglicemia (>240mg / dL) in favore di FGM (Livello II, Forza B; Bolinder 2016).
- 2) Riduzione del tempo in ipoglicemia in favore di FGM (Livello I, Forza B; Hayek 2017, Dunn 2018).
- 3) Riduzione della variabilità glicemica misurata in favore di FGM (Livello II, Forza B; Bolinder 2016).
- 4) Maggiore soddisfazione del trattamento con FGM misurato negli adulti (Livello II, Forza B; Bolinder 2016) e nei soggetti in età pediatrica (Livello III, Forza C; Hayek 2017, Edge 2017).
- 5) Differenza relativa assoluta totale media (MARD) nella determinazione del livello di glucosio tramite FGM tra 11.4-13,9%, non dipendente da età, BMI, sesso, tipo di terapia insulinica nei soggetti pediatrici (Livello III, Forza C; Bailey 2015, Edge 2017). L'accuratezza di FGM posizionato sulla coscia è paragonabile a quella di FGM posizionato sul braccio, ma si riduce notevolmente se posizionato in addome (Livello V, Forza C; Charleer 2018).
- 6) L'accuratezza di FGM si riduce nel range delle ipoglicemie (sottostima), delle iperglicemie (sovrastima), o in condizioni di glicemie non stabili (Livello V, Forza C; Fokkert 2017, Szadkowska 2018).
- 7) Scansioni più frequenti con FGM sono correlate ad aumento del time in range (Livello V, Forza B; Dunn 2018)
- 8) Glicemia a target (70-180 mg/dl) se FGM viene utilizzato almeno per il 50 % del tempo nei soggetti pediatrici (Livello III, Forza C; Edge 2017).

### Il confronto FGM vs CGM evidenzia:

- 1) Minore efficacia nel ridurre il tempo in ipoglicemia rispetto a CGM, e soprattutto nei casi di ipoglicemia inavvertita è più indicato il CGM (Livello II, Forza B; Reddy 2017, Diabetes UK Consensus guidelines for FGM 2017). Questo è legato alla possibilità di mettere allarmi di soglia o predittivi, come con Dexcom G6 e Guardian Connect.
- 2) In uno studio di confronto testa a testa sia Freestyle Libre che Dexcom G5 portati entrambi dal paziente, si sono entrambi comportati bene rilevando la concentrazione di zucchero nel liquido interstiziale in sicurezza. La Mard di Dexcom G5 è sempre lievemente migliore, tranne che per il range delle ipoglicemie dove entrambi peggiorano (Livello II, Forza b; Boscarì 2018).
- 3) Necessità di conferma con glicemia capillare quando la glicemia è bassa sia in FGM che CGM (Livello VI, Forza B; Bailey 2015).

### CGM nei pazienti in MDI

La maggior parte dei dati pubblicati riporta che l'utilizzo del CGM riduce il tempo trascorso in ipoglicemia ed in iperglicemia, migliorando quindi il *time in range* (TIR), garantendo il raggiungimento di un miglior controllo metabolico espresso in termini di HbA1c (Livello I, Forza A; JDRF 2008, Weinzimer 2009, JDRF 2010, Pickup 2011, Langendam 2012, Poolsup 2013, Wong 2014, New 2015, Rachmiel 2015, McGill 2017). Alcuni studi, inoltre, non riportano nessuna differenza in termini di riduzione del tempo in ipoglicemia e di controllo metabolico quando il sensore è utilizzato in associazione con CSII o MDI (Livello I, Forza B; Soupal 2016, Wong 2014, van Beers 2016), indicando pertanto che l'efficacia del trattamento sia più legata all'utilizzo del sensore che al tipo di somministrazione di insulina utilizzato. Non ci sono studi che hanno esaminato l'efficacia del CGM in pazienti in terapia con MDI come obiettivo primario in età pediatrica. Di recente due RCT su popolazione adulta affetta da DMT1 hanno riportato che l'uso del CGM determina una riduzione di HbA1c variabile da 0.4 a 1.1%, una riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia e aumento del TIR (Livello I, Forza B; Lind 2017, Beck 2017). Il beneficio dell'impiego di questo dispositivo è direttamente correlato alla persistenza e alla frequenza d'uso (Livello I, Forza A; Lind 2017, Beck 2017).

### *Time in range e variabilità glicemica*

Secondo le indicazioni delle raccomandazioni ATTD (Livello VI, Forza B; Danne 2017) e di EASD /ADA (Livello VI, Forza B; Petrie J 2017), il TIR è previsto essere di solito tra 70 e 180 mg/dl, o più ristretto tra 70 e 140 mg/dl in casi selezionati. Potrebbe comunque essere indicato personalizzare tale intervallo per alcuni pazienti o situazioni (Livello VI, Forza B; Danne 2017, Petrie 2017). Anche le informazioni fornite dal TIR da sole non possono essere considerate soddisfacenti se non comprensive di dati anche sul tempo trascorso in iperglicemia o ipoglicemia (Livello VI, Forza B; Danne 2017), quindi non solo il TIR, ma anche dati sulla variabilità glicemica (Livello I, Forza B; Lind 2017, Beck 2017). L'utilizzo del CGM riduce la variabilità glicemica (Livello I, Forza B; Lind 2017, Beck 2017, Laboudi 2016, Kohnert 2013), tale riduzione si osserva anche in soggetti in MDI adulti (Livello I, Forza B; Lind 2017, Beck 2017).

### **c. Microinfusore e monitoraggio in continuo della glicemia (CSII e CGM): *Sensor Augmented insulin Pump therapy***

La terapia "Sensor Augmented Pump" (SAP) rappresenta un sistema in cui il paziente utilizza contemporaneamente sia il CSII che il CGM, che per alcuni modelli di microinfusore è integrato. La SAP mostra dei vantaggi rispetto alla terapia con il solo microinfusore o rispetto alla terapia MDI con SBGM, che dipendono

dalla frequenza di utilizzo del sensore. In particolare in studi condotti su bambini e adolescenti tale utilizzo è più frequente nei bambini (7-12) rispetto agli adolescenti (13-18aa) (Livello II, Forza A; Slover 2012). Inoltre, dai dati della letteratura è evidente che all'avanzare dell'evoluzione tecnologica (da SAP a SAP con algoritmi: vedi tabella) migliora il controllo glicometabolico, infatti si aggiunge alla riduzione del valore di HbA1c anche la riduzione delle ipoglicemie e l'aumento del TIR.

#### **Confronto SAP vs MDI con SBGM:**

- riduzione dell'HbA1c in bambini e adolescenti che usano frequentemente il sensore a favore di SAP (>60-70%) (studio STAR3) (Livello II, Forza A; Slover 2012);
- nessun aumento delle ipoglicemie in SAP (Livello II, Forza A; Bergenstal 2010);
- riduzione delle iperglicemie e della variabilità glicemica in SAP (Livello I, Forza A; Slover 2012, Bergenstal 2010), indipendentemente dal valore di HbA1c, con risultati migliori in coloro che hanno un discreto controllo glicometabolico (HbA1c <8%) (Livello I, Forza A; Slover 2012, Buse 2012);
- maggiore soddisfazione del tipo di trattamento (Livello II, Forza B; Rubin 2012, Norgaard 2013) e miglioramento della qualità di vita in pazienti che utilizzano SAP (Livello I, Forza B; Riemsma R 2016).

#### **Confronto SAP vs CSII con SBGM evidenza:**

- riduzione dell'HbA1c in bambini ed adulti che utilizzano il sensore per >60% del tempo in favore di SAP (con risultati migliori se utilizzo >70%) (Livello I, Forza A; Battelino 2012, Szypowska 2012);
- riduzione del numero di ipoglicemie in SAP, anche nei soggetti con diabete ben controllato (Livello I, Forza B; Szypowska 2012);
- riduzione delle iperglicemie in SAP (Livello I, Forza A; Battelino 2012);
- riduzione della variabilità glicemica in SAP (Livello II, Forza B; Kurdounouri 2010).

### **SAP con algoritmo Low Glucose Suspend System**

Il "Low Glucose Suspend System" prevede l'utilizzo di un algoritmo integrato nel sistema SAP in cui l'erogazione di insulina viene interrotta quando il sensore legge una glicemia che raggiunge un valore soglia prefissato. Tale interruzione ha una durata max di 2 ore, in seguito alla quale viene ripresa l'erogazione della basale automaticamente; il paziente può riprendere l'erogazione in qualsiasi momento.

#### **Il confronto SAP con LGS ON vs SAP con LGS OFF evidenza:**

- Riduzione delle ipoglicemie nei pazienti con LGS ON (Livello I, Forza A; Brazg 2011, Garg 2012);
- Riduzione del numero di ipoglicemie e del tempo speso in ipoglicemia moderata e severa nei pazienti con LGS ON (Livello I, Forza A; Bergenstal 2013, Ly 2013, Weiss 2015, Danne 2011, Choudhary 2011).
- nessun aumento del tempo in iperglicemia (Livello II, Forza B; Garg 2012, Bergenstal 2013)
- nessun aumento della chetonemia al mattino (Livello III, Forza B; Sherr 2014),
- nessuna differenza dell'HbA1c (Livello II, Forza B; Bergenstal 2013), né modifica della QoL (Livello II, Forza B; Bergenstal 2013).

### **SAP con algoritmo Predictive Low Glucose Suspend**

Il "Predictive Low Glucose Suspend" è un sistema SAP con algoritmo integrato capace di 'predire', in base alla velocità di variazione della glicemia riscontrata dal sensore, la discesa della glicemia in un tempo prestabilito (e preimpostato) di 30 minuti; questo consente una sospensione dell'erogazione della basale dinamica. In base a questa predizione infatti, il microinfusore interrompe l'erogazione dell'insulina basale prima di raggiungere la soglia di ipoglicemia, con ripresa quando la glicemia riprende a salire.

Il confronto **SAP con PLGS ON vs SAP con PLGS OFF** evidenzia:

1. ulteriore riduzione di numero di ipoglicemie e durata delle ipoglicemie (valore <65mg/dl) sia notturne che diurne in bambini e adolescenti nei pazienti con PLGS ON (Livello II, Forza B; Battelino 2017);
2. nessun aumento della chetonemia al mattino (Livello I, Forza A; Maahs 2014, Battelino 2017);
3. aumento non significativo delle iperglicemie moderate (> 140 mg/l) nei pazienti con PLGS ON, con nessuna differenza di tempo speso con glicemia > 180 mg/dL (Livello II, Forza B; Battelino 2017), senza peggioramento dell'HbA1c (Livello II, Forza A; Abraham 2018);
4. aumento del tempo in target (70-180 mg/dl) con riduzione delle iperglicemie da ipercorrezione se il sensore è usato per > 70% del tempo nei pazienti con PLGS ON (Livello III, Forza C; Scaramuzza Acta Diab 2017);
5. riduzione delle ipoglicemie (<70 mg / dL) da esercizio fisico nei pazienti con PLGS ON (Livello II, Forza C, Abraham DTT 2016);
6. riduzione della paura delle ipoglicemie con miglioramento della QoL valutata con PedsQoL nei pazienti con PLGS ON (Livello II, Forza B; Abraham BMJ 2016);
7. nessuna differenza a carico di tempo in ipoglicemia se durante esercizio fisico moderato si utilizzando due diverse soglie per ipoglicemia (70 mg/dl o 90 mg/dl) (Livello III, Forza C; Cherubini Ped Diabetes 2018).

**Tabella 9.** Impatto dell'evoluzione tecnologica sui parametri di controllo glico-metabolico.

(il trend della freccia indica l'andamento di HbA1c, Ipoglicemia, Time in range (TIR) e qualità della vita (QoL) nel confronto tra i diversi sistemi di cura e monitoraggio; il numero delle frecce fornisce un'indicazione complessiva sulla consistenza ed efficacia del risultato).

	HbA1c	Ipoglicemia	TIR	QoL
<b>CSII+SMBG vs MDI+SMBG</b>	↓	↓	-	↑
<b>CGM vs SMBG (solo MDI)</b>	↓	↓	↑	↑
<b>FGM vs SMBG (studi misti)</b>	↓	↓	↑	↑
<b>CGM vs FGM</b>	-	↓ (unawareness)	-	-
<b>SAPT vs MDI+ SMBG</b>	↓	=	↑	↑
<b>SAPT vs CSII + SMBG</b>	↓	↓	↑	-
<b>SAPT+LGS ON vs SAPT+LGS OFF</b>	=	↓	↑	-
<b>SAPT+PLGM ON vs SAPT+LGS</b>	=	↓↓	↑↑	↑
<b>Artificial Pancreas vs SAPT</b>	↓	↓↓↓	↑↑↑ (TIR 70-90%)	↑

## Bibliografia

- Abraham MB, Nicholas JA, Ly TT, Roby HC, Paramalingam N, Fairchild J, King BR, Ambler GR, Cameron F, Davis EA, Jones TW3. Safety and efficacy of the predictive low glucose management system in the prevention of hypoglycaemia: protocol for randomised controlled home trial to evaluate the Suspend before low function. *BMJ Open*. 2016 Apr 15;6(4):e011589. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011589.
- Abraham MB, Davey R, O'Grady MJ, Ly TT, Paramalingam N, Fournier PA, Roy A, Grosman B, Kurtz N, Fairchild JM, King BR7, Ambler GR, Cameron F, Jones TW, Davis EA. Effectiveness of a Predictive Algorithm in the Prevention of Exercise-Induced Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Sep;18(9):543-50. doi: 10.1089/dia.2016.0141. Epub 2016 Aug 9.
- Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, Cameron FJ, Davis EA, Jones TW; PLGM Study Group. Reduction in Hypoglycemia With the Predictive Low Glucose Management System: A Long-term Randomized Controlled Trial in Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Feb;41(2):303-310. doi: 10.2337/dc17-1604. Epub 2017 Nov 30.
- Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017 Nov 20;1(12):1461-1476. doi: 10.1210/js.2017-00389.
- Al Hayek AA, Robert AA and Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017 Dec 1; 1(12): 1461-1476.
- Bailey T, Bode B, Christiansen MP et al. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technology & Therapeutics* Volume 17, Number 11, 2015 DOI: 10.1089/dia.2014.0378.
- Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012 Dec;55(12):3155-62. doi: 10.1007/s00125-012-2708-9. Epub 2012 Sep 11.
- Battelino T, Nimri R, Dovic K, Phillip M, Bratina N. Prevention of Hypoglycemia With Predictive Low Glucose Insulin Suspension in Children With Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017 Jun;40(6):764-770. doi: 10.2337/dc16-2584. Epub 2017 Mar 28.
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):371-378. doi: 10.1001/jama.2016.19975.
- Bergenstal, M.D., William V. Tamborlane, M.D., Andrew Ahmann, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., George Dailey, M.D., Stephen N. Davis, M.D., Carol Joyce, M.D., Tim Peoples, M.A., Bruce A. Perkins, M.D., M.P.H., John B. Welsh, M.D., Ph.D., Steven M. Willi, M.D., and Michael A. Wood, M.D., for the STAR 3 Study Group\* *NEJM* 2010. Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy in Type 1 Diabetes Richard. *N Engl J Med* 2010;363:311-20.
- Bergenstal R, M.D., David C. Klonoff, M.D., Satish K. Garg, M.D., Bruce W. Bode, M.D., Melissa Meredith, M.D., Robert H. Slover, M.D., Andrew J. Ahmann, M.D., John B. Welsh, M.D., Ph.D., Scott W. Lee, M.D., and Francine R. Kaufman, M.D., for the ASPIRE In-Home Study Group\*. Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med* 369;3 nejm.org July 18, 2013.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10057):2254-63.
- Boscari F, Galasso S, Acciaroli G et al. Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:425-427. doi: 10.1016/j.numecd.2018.01.003
- Brazg RL, Bailey TS, Garg S, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC, Nguyen X, Shin J, Welsh JB, Lee SW. The ASPIRE study: design and methods of an in-clinic crossover trial on the efficacy of automatic insulin pump suspension in exercise-induced hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Nov 1;5(6):1466-71.
- Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 644 - 647.
- Charleer S, Mathieu C, Nobels F, Gillard P. Accuracy and precision of flash glucose monitoring sensors inserted into the abdomen and upper thigh compared with the upper arm. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan 30. doi: 10.1111/dom.13239.
- Cherubini V, Gesuita R, Skrami E, Rabbone I, Bonfanti R, Arnaldi C, D'Annunzio G, Frongia A, Lombardo F, Piccinno E, Schiaffini R, Toni S, Tumini S, Tinti D, Cipriano P, Minuto N, Lenzi L, Ferrito L, Ventrici C, Ortolani F, Cohen O, Scaramuzza A. Optimal Predictive Low Glucose Management (PLGM) settings during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct 31. doi: 10.1111/pedi.12792.
- Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans ML, Hammond PJ, Kerr D, Shaw JA, Pickup JC, Amiel SA. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2023-5. doi: 10.2337/dc10-2411.

- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-1640. doi: 10.2337/dc17-1600. Review.
- Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, Golembowski S, Remus K, Bläsing S, Wadien T, Zierow S, Hartmann R, Thomas A. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Nov;13(11):1129-34. doi: 10.1089/dia.2011.0084. Epub 2011 Aug 9.
- Diabetes UK Consensus Guideline for Flash Glucose Monitoring Sept 2017.
- Dunn T, Yongjin Xu, Gary Hayter, Ramzi A. Ajjan. Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Research and Clinical Practice* 137 (2018) 37-46.
- Edge J, Carlo Acerini, Fiona Campbell, Julian Hamilton-Shield, Chris Moudiotis, Shakeel Rahman, Tabitha Randell, Anne Smith, Nicola Trevelyan. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child* 2017;102:543-549. doi:10.1136/archdischild-2016-311530.
- Fonseca VA, Grunberger G, Anhalt H, Bailey TS, Blevins T, Garg SK, Handelsman Y, Hirsch IB, Orzeck EA, Roberts VL, Tamborlane W; Consensus Conference Writing Committee. Continuous Glucose Monitoring: a consensus conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. *Endocr Pract*. 2016 Aug;22(8):1008-21. doi: 10.4158/EP161392.CS.
- Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, Abbes S, de Jong D, Slingerland RJ, Bilo HJ. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 Feb 17;5(1):e000320. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000320. eCollection 2017.
- Garg S, Brazg RL, Bailey TS, Buckingham BA, Slover RH, Klonoff DC, Shin J, Welsh JB, Kaufman FR. Reduction in duration of hypoglycemia by automatic suspension of insulin delivery: the in-clinic ASPIRE study. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Mar;14(3):205-9. doi: 10.1089/dia.2011.0292. Epub 2012 Feb 8.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Oct 2;359(14):1464-76. doi: 10.1056/NEJMoa0805017.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):17-22. doi: 10.2337/dc09-1502.
- Kohnert KD, Heinke P, Fritzsche G, Vogt L, Augstein P, Salzsieder E. Evaluation of the mean absolute glucose change as a measure of glycemic variability using continuous glucose monitoring data. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:448-454.
- Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T. Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* (2010) 53:2487-2495 DOI 10.1007/s00125-010-1878-6.
- Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Dec;18(12):806-812.
- Laffel LM, Aleppo G, Buckingham BA et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System to Manage Children and Adolescents With Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017 Nov 20;1(12):1461-1476. doi: 10.1210/js.2017-00389. eCollection 2017 Dec 1.
- Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, Lalić NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G, Jasinskiene E, De Block C, Carrette O, Castañeda J, Cohen O; Interpret Study Group. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Apr;15(4):273-80. doi: 10.1089/dia.2012.0288. Epub 2013 Feb 25.
- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Jan 24;317(4):379-387. doi: 10.1001/jama.2016.19976.
- Maahs DM, Peter Calhoun, Bruce A. Buckingham, H. Peter Chase, Irene Hramiak, John Lum, Fraser Cameron, B. Wayne Bequette, Tandy Aye, Terri Paul, Robert Slover, R. Paul Wadwa, Darrell M. Wilson, Craig Kollman, and Roy W. Beck, for the In Home Closed Loop Study Group\*. A Randomized Trial of a Home System to Reduce Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1885-1891.
- McGill JB, Ahmann A. Continuous Glucose Monitoring with Multiple Daily Insulin Treatment: Outcome Studies. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun;19(S3):S3-S12. doi: 10.1089/dia.2017.0090.
- New JP, Ajjan R, Pfeiffer AF, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabet Med* 2015 May;32(5):609-17. doi: 10.1111/dme.12713.
- Nørgaard K, Scaramuzza A, Bratina N, Lalić NM, Jarosz-Chobot P, Kocsis G, Jasinskiene E, De Block C, Carrette O, Castañeda J, Cohen O; Interpret Study Group. Routine sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: the INTERPRET study. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Apr;15(4):273-80. doi: 10.1089/dia.2012.0288. Epub 2013 Feb 25.
- Petrie JR, Anne L. Peters et al. Improving the Clinical Value and Utility of CGM Systems: Issues and Recommendations A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. *Diabetes Technology*

- Working Group. *Diabetes Care* 2017 Dec; 40 (12): 1614-1621. <https://doi.org/10.2337/dci17-0043>.
- Pickup JC1, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ*. 2011 Jul 7;343:d3805. doi: 10.1136/bmj.d3805.
- Poolsup N, Suksomboon N, Kyaw AM. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous glucose monitoring (CGM) on glucose control in diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:39.
- Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, et al. The use of continuous glucose monitoring systems in a pediatric population with type 1 diabetes mellitus in real-life settings: the AWeSoMe Study Group experience. *Acta Diabetol* 2015 Apr;52(2):323-9. doi: 10.1007/s00592-014-0643-6.
- Reddy M, N. Jugnee, A. El Laboudi, E. Spanudakis et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetic Medicine* 2017. DOI: 10.1111/dme.13561.
- Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, Craig ME, Hanas R, Acerini CL, Maahs DM. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 102-114.
- Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, Büyükkaramikli N, Armstrong N, Ryder S, Duffy S, Worthly G, Al M, Severens J, Kleijnen J. Integrated sensor-augmented pump therapy systems [the MiniMed® Paradigm™ Veo system and the Vibe™ and G4® PLATINUM CGM (continuous glucose monitoring) system] for managing blood glucose levels in type 1 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016 Feb;20(17):v-xxxi, 1-251.
- Rubin RR, Peyrot M for the STAR 3 Study Group. Health-related quality of life and treatment satisfaction in the Sensor-augmented Pump Therapy for A1c Reduction 3 (STAR 3) Trial. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 143-151.
- Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. *Acta Diabetol*. 2017 Mar;54(3):317-319. doi: 10.1007/s00592-016-0927-0. Epub 2016 Oct 15.
- Sherr JL, Miladys Palau Collazo, Eda Cengiz, Camille Michaud, Lori Carria, Amy T. Steffen, Kate Weyman, Melinda Zgorski, Eilee Tichy, William V. Tamborlane, and Stuart A. Weinzimer. Safety of Nighttime 2-Hour Suspension of Basal Insulin in Pump-Treated Type 1 Diabetes Even in the Absence of Low Glucose. *Diabetes Care* 2014;37:773-779.
- Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatric Diabetes* 2012; 13: 6-11 doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00793.
- Szadkowska A, et al. Flash Glucose Measurements in Children with Type 1 Diabetes in Real-Life Settings: To Trust or Not to Trust? *Diabetes Technol Ther*. 2018.
- Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K and Golicki. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* (2012) 166 567-574. Review.
- van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al.: Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:893-902.
- Weinzimer S, Xing D, Tansey M et al. Diabetes Research in Children Network Study Group. Prolonged use of continuous glucose monitors in children with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion or intensive multiple-daily injection therapy. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 91-96.
- Weiss R, Garg SK2, Bode BW3, Bailey TS4, Ahmann AJ5, Schultz KA6, Welsh JB6, Shin JJ6. Hypoglycemia Reduction and Changes in Hemoglobin A1c in the ASPIRE In-Home Study. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Aug;17(8):542-7. doi: 10.1089/dia.2014.0306. Epub 2015 Jun 2.
- Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, et al; T1D Exchange Clinic Network. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2702-9. doi: 10.2337/dc14-030.

## 5. EDUCAZIONE TERAPEUTICA

### a. Educazione Terapeutica per l'utilizzo della Terapia Insulinica con Microinfusore in Età Evolutiva

Non ci sono metanalisi o RCT che hanno valutato l'efficacia di programmi strutturati di educazione terapeutica per l'inizio della terapia con microinfusore in bambini e adolescenti con DMT1 e, pertanto, vi sono dati limitati riguardo le tecniche, gli argomenti e i materiali educativi da utilizzare.

Una revisione sistematica (Livello I, Forza B; Jayasekara 2011) ha sottolineato l'importanza dell'insegnamento di gruppo oltre che individuale, di un team di educatori multidisciplinare, di materiale educativo, di un training di lunga durata. Un'altra revisione sistematica (Livello I, Forza B; ICAHE2015) raccomandava di valutare periodicamente le conoscenze del paziente o dei genitori del bambino, dopo l'educazione iniziale. Un RCT condotto in bambini con DMT1 di età 11-16 anni dopo passaggio da MDI a CSII, ha dimostrato l'efficacia di un programma di educazione strutturato (KICK-OFF) sugli esiti biomedici e psicosociali, (Livello II, Forza C; Price 2016). Per ottenere buoni risultati è fondamentale anche la selezione del paziente, le caratteristiche del team di formazione, e soprattutto dell'operatore sanitario esperto di tecnologia, come indicato da linee guida dell'American Association of Diabetes Educators (Livello VI, Forza B; Scheiner 2009, AADE 2014). Una *Consensus* dell'American Association of Clinical Endocrinologists e dell' American College of Endocrinology (AAACE/ACE) (Livello VI, Forza B; Grunberger 2014) raccomanda che, per ridurre il rischio di eventi avversi, i pazienti o i loro *carevigers* ricevano una formazione approfondita riguardo gli aspetti tecnici del microinfusore, l'autogestione quotidiana della terapia e delle situazioni di emergenza. In linea con questo anche il parere del gruppo italiano che ha pubblicato di recente un lavoro prospettico. Gli autori però aggiungono che è necessaria un'educazione differenziata per età e per tipo di strumento con approccio differenziato tra i bambini e gli adolescenti allo scopo di ridurre le *failures* e i rischi di una chetoacidosi secondaria (Livello III, Forza B; Rabbone 2018, Scaramuzza 2016; Scaramuzza 2017).

Lo studio REPOSE ha messo in discussione il ruolo della CSII nella terapia del DMT1 negli adulti con lo slogan: 'With equal training, insulin pumps no better than injections' (A parità di educazione, la terapia con microinfusore non è migliore di quella multi-iniettiva). Lo studio ha reclutato 317 soggetti con DMT1, che utilizzavano la MDI, afferenti a 8 centri in Gran Bretagna, che, dopo aver seguito il corso educativo DAFNE, venivano randomizzati a proseguire con MDI o passare a CSII. L'obiettivo primario è stato valutare il controllo metabolico a due anni. Tutti i partecipanti hanno sperimentato un miglioramento del controllo metabolico e una riduzione del numero di ipoglicemie, senza differenze statisticamente significative tra soggetti in MDI e CSII. La riduzione della HbA1c era di -0.85% per la CSII e -0.42 per la MDI. In conclusione dunque, questo studio, più che ridimensionare il ruolo del microinfusore nella terapia del DMT1 dell'adulto, enfatizza il concetto che l'educazione terapeutica ha un ruolo chiave nei regimi terapeutici intensificati (Livello II, Forza B; Repose Study Group 2017).

Di seguito gli elementi fondamentali per l'educazione terapeutica alla terapia insulinica con microinfusore:

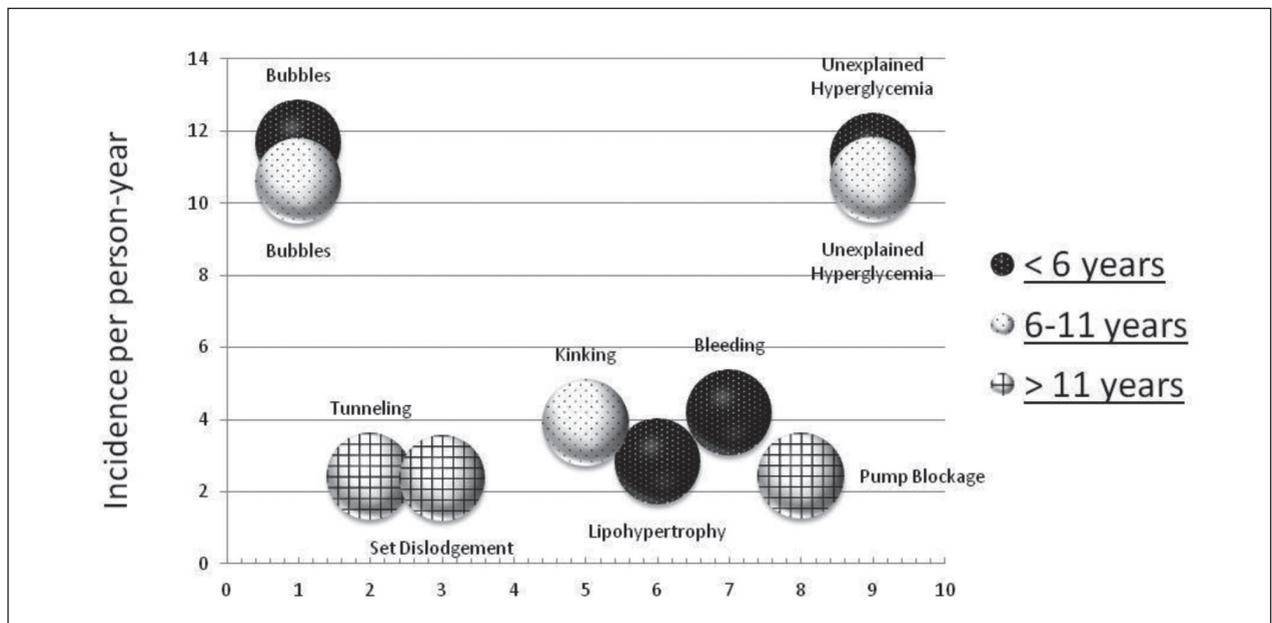
- un *team* multi-disciplinare coordinato da un diabetologo esperto dovrebbe occuparsi dell'educazione del paziente relativa alla gestione della terapia con microinfusore;
- la formazione dovrebbe comprendere gli aspetti tecnici dell'utilizzo del microinfusore quali il riempimento del serbatoio, l'inserimento del catetere, la modalità di eliminazione delle bolle d'aria, l'utilizzo dei tasti del microinfusore e la modalità di somministrazione dell'insulina;
- i pazienti o i loro familiari devono essere istruiti sul significato degli allarmi del microinfusore, in particolare su quelli che possono segnalare una potenziale interruzione nella somministrazione di insulina;
- i pazienti devono essere resi edotti sulla necessità di avere sempre a disposizione tutto l'occorrente relativo alla terapia MDI in caso di malfunzionamento del microinfusore o del *set* di infusione;
- i pazienti o i loro familiari devono essere sottoposti a una verifica periodica delle competenze, per massimizzare l'efficacia e la sicurezza della terapia con microinfusore;

- i pazienti dovrebbero avere le conoscenze e la capacità tecnica per effettuare al domicilio le modifiche necessarie nelle impostazioni del microinfusore;
- i pazienti o i loro familiari dovrebbero essere addestrati a gestire le situazioni di emergenza;
- i pazienti o i loro familiari devono essere ri-addestrati quando cambiano il modello di microinfusore;
- prevedere, in caso di adolescenti, un re-training per la gestione della terapia con microinfusore;

Nello specifico, il ruolo, le competenze dei membri del team diabetologico e il programma educativo finalizzati alla gestione domiciliare della terapia insulinica con microinfusore sono riassunte in Tabella.

**Tabella 10.** Ruolo, competenze e programma educativo del team diabetologico

<p><b>Ruolo e competenze dell'educatore</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'educatore ha un ruolo chiave nell'aiutare i pazienti a raggiungere outcomes di successo clinici e psicosociali attraverso l'utilizzo della terapia con CSII.</li> <li>• Per essere considerato un esperto della terapia con CSII, l'educatore deve avere conoscenze e training avanzati a) nell'utilizzo della terapia CSII; b) nel calcolo dei carboidrati associato alla terapia CSII; c) nella valutazione e interpretazione dei dati di automonitoraggio domiciliare.</li> </ul>
<p><b>Educazione per l'avvio della terapia con microinfusore</b></p>	<p>Gli obiettivi formativi dovrebbero includere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Competenze nel calcolo dei carboidrati</li> <li>• Competenze nel calcolo delle dosi di insulina attraverso l'utilizzo del rapporto insulina/carboidrati</li> <li>• Competenze nel calcolo della dose di correzione dell'iperglicemia attraverso l'utilizzo del fattore di sensibilità insulinico</li> <li>• Capacità di gestire le iperglicemie e le ipoglicemie con modalità differenziata secondo il modello microinfusore in utilizzo</li> <li>• Capacità di riempire e inserire correttamente il serbatoio nel microinfusore</li> <li>• Capacità di sostituire il set di infusione</li> <li>• Capacità di individuare problemi lungo la via di infusione e nel sito di inserzione del set</li> <li>• Capacità di gestire le malattie intercorrenti, l'attività fisica e i viaggi;</li> <li>• Capacità di individuare e risolvere i problemi che possono sorgere nell'utilizzo del microinfusore</li> <li>• Capacità di effettuare il passaggio alla terapia insulinica multiinieettiva</li> <li>• Capacità di individuare quando e come disconnettere il microinfusore</li> </ul>
<p><b>Educazione differenziata per età</b></p>	<p>L'educazione nei bambini in età pre-scolare e pre-puberale dovrebbe essere rivolta ai genitori, ai fini di prevenire le seguenti criticità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• iperglicemia persistente (formazione di bolle, attorcigliamento);</li> <li>• lipoipertrofia;</li> <li>• sanguinamento nel sito di inserzione.</li> </ul> <p>L'educazione negli adolescenti dovrebbe essere rivolta direttamente al paziente, ai fini di prevenire le seguenti criticità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dislocamento;</li> <li>• tunneling (consigliare frequenti cambi del set di infusione e uso di cannula più adatta);</li> <li>• blocco della pompa.</li> </ul> <p>Vedi Figura 1.</p>



**Figura 1.** Le più frequenti malfunctions nelle diverse fasce di età pediatrica. Modificato da Rabbone et al.2018

## Bibliografia

- American Association of Diabetes Educators. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) White Paper 2014. Practice Papers. <https://www.diabeteseducator.org/>
- Grunberger G, Abelson JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract.* 2014;20: 463–489.
- The Review Team International Centre for Allied Health Evidence (iCAHE) University of South Australia. The Effectiveness and Appropriateness of Educational Strategies for Insulin Pump Therapy: A Systematic Review [https://www.unisa.edu.au/PageFiles/.../5.%20ADEA\\_IPT.pdf](https://www.unisa.edu.au/PageFiles/.../5.%20ADEA_IPT.pdf)
- Jayasekara RS, Munn Z, Lockwood C. Effect of educational components and strategies associated with insulin pump therapy: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc.* 2011;9: 346–361.
- Price K.J, Knowles J. A., M. Fox, J. K. H. Wales, S. Heller, C. Eiser and J. V. Freeman. Research: Educational and Psychological Issues Effectiveness of the Kids in Control of Food (KICK-OFF) structured education course for 11–16 year olds with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2016 Feb;33(2):192–203. doi: 10.1111/dme.12881.
- Rabbone I, Minuto N, Toni S, Lombardo F, Iafusco D, Marigliano M, Schiaffini R, Zucchini S, Frongia AP, Scardapane M, Nicolucci A, Cherubini V, Bonfanti R, Scaramuzza AE and the Italian Paediatric Pump Failure Study Group\*. Insulin pump breakdown and infusion set failure in Italian children with type 1 diabetes: 1-year prospective observational study with suggestions to minimize clinical impact. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2551–2556. doi: 10.1111/dom.13419. Epub 2018 Jul 18.
- Repose Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017;356: j1285.
- Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. *Acta Diabetol.* 2017 Mar;54(3):317–319. doi: 10.1007/s00592-016-0927-0. Epub 2016 Oct 15.
- Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: The importance of education. *Pediatr Diabetes.* 2017 Dec;18(8):883–889. doi: 10.1111/pedi.12503. Epub 2017 Jan 19.
- Scheiner G, Sobel RJ, Smith DE, et al. Insulin pump therapy: guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educ.* 2009;35(suppl 2): 29S–41S; quiz 28S, 42S–43S.

## b. Educazione terapeutica per l'utilizzo del monitoraggio in continuo della glicemia in età evolutiva

Linee guida internazionali e raccomandazioni (Livello VI, Forza A; Bailey 2016, Petrie 2017, Peters 2016, Danne 2017, AADE 2015, AADE 2018) sottolineano che l'utilizzo di dispositivi per il monitoraggio in continuo della glicemia in tempo reale (RT-CGM) o ad intermittenza (iCGM), in associazione alla terapia CSII o alla terapia MDI, deve essere guidato da un programma di educazione terapeutica strutturato, fornito da un team multidisciplinare di educatori addestrati ad utilizzare questa tecnologia, al fine di migliorarne l'aderenza e a utilizzare i dati per adattare la terapia insulinica. Esistono pochi programmi standardizzati (Wolpert 2008) per l'acquisizione delle competenze tecniche e delle conoscenze necessarie per l'utilizzo del CGM e, per questi programmi esistenti, non sono stati condotti studi che ne abbiano valutato l'efficacia. Due RCT multicentrici hanno dimostrato l'efficacia di RT-CGM rispetto a SMBG, sia in soggetti in terapia MDI che CSII (Livello I, Forza B; JDRF-CGM Study Group 2008, Bergenstal 2010) e hanno fornito informazioni dettagliate riguardo il percorso educativo utilizzato nei soggetti arruolati in questi trials. Nello studio del JDRF i soggetti e le famiglie avevano ricevuto un training sulle modalità di utilizzo del software per il download dei dati, nonché istruzioni scritte su come effettuare le modifiche della terapia insulinica basate sul *trend* della glicemia fornito in tempo reale dal CGM (Livello II, Forza B; JDRF CGM Study Group 2008). Gli algoritmi di trattamento per l'utilizzo dei dati di RT-CGM erano quelli derivati dai lavori del Diabetes Research in Children Network (DirecNet) (Livello II, Forza B; DirecNet Study Group 2008).

Le nostre raccomandazioni all'educazione terapeutica per l'utilizzo del CGM (Livello VI, Forza A) sono presenti in Tabella.

**Tabella 11.** Educazione terapeutica per l'utilizzo del CGM

<b>Educazione terapeutica prima dell'avvio del CGM</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vantaggi e svantaggi del CGM e gestione delle aspettative del paziente e della famiglia;</li> <li>2. Fattori che influenzano il successo terapeutico del CGM</li> <li>3. Differenza tra glicemia interstiziale e capillare e concetto di <i>lag time</i></li> <li>4. Utilizzo di SMBG per le decisioni terapeutiche</li> </ol>
<b>Educazione terapeutica all'avvio del CGM</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Componenti del sistema CGM: sensore trasmettitore, ricevitore</li> <li>2. Modalità di calibrazione del sensore</li> <li>3. Interpretazione delle frecce di tendenza</li> <li>4. Impostazione e gestione degli allarmi</li> <li>5. Selezione e cura del sito di inserzione del sensore</li> </ol>
<b>Educazione terapeutica successiva</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Download e analisi dei dati del sensore</li> <li>2. Utilizzo delle informazioni fornite in tempo reale dal sensore per l'adeguamento della terapia insulinica e la prevenzione di ipoglicemie e iperglicemie</li> </ol>

## Bibliografia

- American Association of Diabetes Educators. Continuous Glucose Monitoring Summit. 2015. Practice Papers. <https://www.diabeteseducator.org>
- American Association of Diabetes Educators. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Without and With Sensor Integration. 2018. Practice Papers. <https://www.diabeteseducator.org>
- Bailey TS, Grunberger G, Bode BW, Handelsman Y, Hirsch IB, Jovanovič L, Roberts VL, Rodbard D, Tamborlane WV, Walsh J. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. 2016 Outpatient Glucose Monitoring. Consensus Statement. *Endocr Pract.* 2016 Feb;22(2):231-61.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363: 311-320.
- Danne T, Nimri R, Battelino R et al. International consensus of use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40(12):1631-1640.
- Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the Freestyle Navigator). *Pediatr Diabetes* 2008;9: 142-147.
- JDRF CGM Study Group. JDRF Randomized Clinical Trial to Assess the Efficacy of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in the Management of Type 1 Diabetes: Research Design and Methods. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:310-21.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464-1476
- Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, Winter WE, Wolpert H. Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3922-3937.
- Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations. A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia.* 2017 Dec;60(12):2319-2328.
- Wolpert H. Establishing a continuous glucose monitoring program. *Wolpert H(1). J Diabetes Sci Technol.* 2008 Mar;2(2):307-10.

## 6. CONSIDERAZIONI PRATICHE

### Nutrizione, conta dei carboidrati e calcolatori di bolo

I pazienti affetti da DMT1, che somministrano l'analogo rapido dell'insulina tramite microinfusore ai pasti, devono essere formati da parte di specialisti (diabetologi, dietisti, etc..) nella valutazione del contenuto di carboidrati (CHO) del pasto e della relazione tra insulina assunta e CHO (Livello II, Forza A; DAFNE Study Group, 2002). Essere formati al conteggio dei CHO e alla pianificazione del pasto, può aiutare i pazienti e le loro famiglie a modificare efficacemente il dosaggio dell'insulina per migliorare il controllo glicemico (Livello I, Forza A; Bell 2014, Laurenzi, 2011, Rossi 2010, Samann 2005). Quando, si utilizza il conteggio, insulina/CHO (ICR), va prestata attenzione che non ci sia un peggioramento nella qualità generale della dieta (Livello III, Forza B; Marigliano 2013, Mehta 2009, Smart, 2009). Aumento della flessibilità non significa totale libertà, ma mangiare liberamente seguendo i principi di una sana e varia alimentazione (Livello III, Forza B; Øverby 2007).

Il conteggio dei CHO e dei rapporti ICR è stato valutato in bambini e adolescenti con DMT1 in terapia con MDI, all'interno di programmi educativi strutturati. Non si sono osservati risultati univoci, e il miglioramento del controllo glicometabolico è stato solo saltuario, mentre quasi tutti gli studi hanno registrato un significativo miglioramento della qualità della vita (Livello II, Forza B; Anderson 2009, Campbell 2014, Hayes 2012, Knowles 2006, Price 2013, von Sengbusch 2006).

L'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina somministrati come bolo prima del pasto permette di ridurre l'escursione glicemica post-prandiale (Livello III, Forza B; Deeb 2001), mentre la mancata erogazione pre-prandiale

del bolo d'insulina (Livello IV, Forza B; Burdick 2004, Vander Wel 2010), o la somministrazione del bolo dopo il pasto, specie se associato a frequenti spuntini, sono stati correlati ad un peggiore controllo glicometabolico (Livello II, Forza B; Danne 2003, Øverby 2007).

Si può calcolare la dose di insulina somministrata prima del pasto usando l'ICR calcolato individualmente per ciascun paziente e considerando la quantità dei CHO del pasto. Tuttavia, vi è una crescente evidenza dell'impatto di altri macronutrienti (soprattutto grassi e proteine), che vanno tenuti in considerazione nel calcolo della dose e nei tempi di somministrazione del bolo d'insulina (Livello II, Forza B; Lodefalk 2008, Pankowska 2012, Smart 2013, Wolpert, 2013).

Per i pasti a base di CHO ed ad alto contenuto di grassi, (ad es., la pizza, le patatine fritte, etc.) il bolo a onda doppia si è dimostrato efficace nel controllare la glicemia post-prandiale (Livello III, Forza B; Chase 2002, Lee 2004). Inoltre, anche nel caso di un pasto a basso indice glicemico (IG), il bolo a onda doppia somministrato prima del pasto si è rivelato efficace nel ridurre significativamente l'escursione postprandiale del glucosio (Livello III, Forza B; O'Connell 2008). In uno studio RCT condotto in adolescenti con DMT1 in terapia CSII, dopo l'assunzione di un pasto ad alto contenuto di grassi e proteine per ottimizzare il controllo della curva glicemica post-prandiale, era necessario somministrare o un bolo semplice calcolato con un ICR aumentato di oltre il 60% o un bolo esteso, con un aumento dell'ICR fino al 70% (Livello III, Forza B; Lopez 2017).

L'utilizzo di sistemi CGM può essere utile per modificare efficacemente il calcolo del bolo insulinico in base alla risposta glicemica ai diversi pasti (Livello III, Forza B; Jones 2005).

### *Conteggio dei carboidrati*

Il conteggio dei CHO è un metodo di calcolo del bolo insulinico che si basa sul contenuto di CHO come nutriente principale e che ha come obiettivo la riduzione dell'escursione glicemica post-prandiale. Il conteggio dei CHO mira a migliorare il controllo glicemico e consentire la flessibilità delle scelte alimentari (Livello VI, Forza B; Kawamura 2007). I pazienti con DMT1 in trattamento CSII, conoscendo la glicemia pre-prandiale e il contenuto di CHO del pasto, possono calcolare con precisione la dose d'insulina da somministrare prima del pasto (Livello III, Forza B; Davidson 2008).

Il conteggio dei CHO è stato proposto come una tecnica che permette al paziente e alla sua famiglia di: *i*) conoscere il contenuto di CHO negli alimenti; *ii*) stimare la quantità di CHO che si intende assumere; *iii*) calcolare la quantità d'insulina ottimale da somministrare prima del pasto o spuntino (Livello VI, Forza B; Franz 2003).

Utilizzare ICR individualizzati, che consentono di adattare la dose di insulina all'assunzione di carboidrati, permette un approccio più flessibile allo stile di vita e può essere utilizzato per bambini e adolescenti in terapia con CSII (Livello VI, Forza B; American Diabetes Association 2005, Canadian Diabetes Association 2013, Craig 2011, Evert 2014, NICE 2004, Smart 2009). E' fondamentale che il conteggio dei CHO venga integrato in un percorso di educazione nutrizionale gestito con approccio multidisciplinare da parte del centro di riferimento (Livello III, Forza B; Marigliano 2013, Øverby 2007).

E' molto importante che il conteggio dei CHO sia accurato nella popolazione pediatrica perché è stato dimostrato che una maggiore precisione nel conteggio dei CHO è fondamentale per ottimizzare il controllo glicemico postprandiale (Livello III, Forza B; Brazeau 2013, Mehta 2009, Smart 2012, Deeb 2017). I bambini, gli adolescenti e i loro genitori possono misurare i carboidrati con un certo grado di precisione, sia pure con il rischio di sottovalutare o sovrastimare il contenuto in CHO dei pasti (Livello III, Forza B; Bishop 2009, Mehta 2009, Smart, 2010). Per tale motivo è raccomandabile un periodico retraining dei pazienti e delle loro famiglie, così come una rivalutazione del rapporto ICR; aumenti persistenti della glicemia post-prandiale possono richiedere modifiche nel rapporto ICR (Livello VI, Forza B; Bangstad 2009).

Per convenzione, la dose d'insulina necessaria per metabolizzare 15 gr di carboidrati è di 1 U, tuttavia questo rapporto può cambiare in base all'età. In chi utilizza CSII, una regola empirica per calcolare l'ICR, consiste nel

dividere un numero fisso (500 quando si utilizza un analogo ad azione rapida) per la quantità totale giornaliera di insulina in UI meglio se considerata come media di 10-14 giorni. Il numero ottenuto corrisponde ai gr di CHO che vengono metabolizzati da 1U di insulina. Tale dose deve essere verificata valutando l'escursione glicemica post prandiale (anche con CGM) in relazione a differenti apporti di CHO. La dose d'insulina pre-prandiale è calcolata moltiplicando l'ICR per la quantità di carboidrati assunti (Livello IV, Forza B; DAFNE Study Group, 2002). L'ICR deve essere calcolato per ogni bambino individualmente (Livello IV, Forza B; Davidson 2008, Rabbone 2009) e può essere diverso nei vari momenti della giornata ((Livello VI, Forza B; Danne 2006).

I microinfusori permettono di rilasciare il bolo di insulina in un periodo prolungato di tempo oppure di somministrare immediatamente una parte del bolo e la restante per un periodo prolungato (Livello VI, Forza B; Hanas 2009). Un rilascio prolungato d'insulina per un pasto misto (bolo onda quadra e doppia), normalizza la glicemia molto più efficientemente rispetto ad un bolo normale (Livello III, Forza B; Lee 2004). La possibilità di modificare la dose del bolo d'insulina nel microinfusore è utile, specialmente per i bambini più piccoli quando i genitori non sono sicuri del loro appetito prima del pasto (Livello VI, Forza B; Hanas 2009). Per un pasto ad alto contenuto di grassi e carboidrati, come la pizza, il bolo onda doppia è risultato più efficace per il controllo della glicemia post-prandiale (Livello III, Forza B; Jones 2005). Nel caso della pizza margherita, un bolo semplice somministrato almeno 15 minuti prima dell'inizio del pasto è sufficiente per contenere il rialzo glicemico post-prandiale sia dopo 2, che dopo 4-6 ore dal termine (Livello III, Forza B; De Palma 2011).

Con il microinfusore Minimed 670G, di recentissima introduzione sul mercato italiano, quando questo è in modalità automatica, non è più possibile effettuare boli diversi da quello semplice, in quanto il rialzo glicemico a distanza dall'assunzione di pasti complessi dovrebbe essere limitato dall'aumento automatico della somministrazione di insulina basale.

### *Limitazioni, influenza di proteine, grassi e fibra del pasto*

In uno studio *cross-sectional* condotto su adolescenti con DMT1 in trattamento con CSII è stato dimostrato che la presenza nella dieta di una maggiore quota di grassi e una minore quota di fibre è associata a un livello di HbA1c più elevato ( $\geq 8,5\%$ ) (Livello III, Forza B; Katz 2014).

L'approccio attuale al calcolo della dose d'insulina al pasto (basato sul rapporto ICR) presuppone che i CHO siano il macronutriente presente in percentuale maggiore e che influenza il controllo postprandiale della glicemia nel DMT1. Tuttavia, come riassunto in una recente revisione sistematica della letteratura, a parità di contenuto di CHO, i pasti ad alto contenuto di grassi/proteine richiedono più insulina rispetto ai pasti dove il contenuto di grassi/proteine è inferiore (Livello IV, Forza B; Bell 2015, Bell 2016, Smart 2013, Wolpert 2013). Mancano dati affidabili sulla ripartizione ottimale e sulla durata dei boli da somministrare tramite microinfusore per ottimizzare il profilo glicemico post-prandiale (Livello IV, Forza B; Chase, 2002, Lee 2004, Jones 2005).

I pazienti che consumano pasti particolarmente ricchi in proteine e grassi possono aver bisogno di modifiche della dose di insulina per compensare le iperglicemie post-prandiali protratte nel tempo (Livello III, Forza B; Brazeau 2013, Mehta 2009). Recenti studi condotti sia in adulti che in bambini/adolescenti hanno mostrato che i pasti ad alto contenuto di proteine o grassi determinano un aumento della glicemia nel tempo (Pan kowska, 2012, Smart 2013, Wolpert 2013). Questi studi evidenziano le limitazioni degli algoritmi attuali su cui si basa la tecnica del conteggio dei CHO. Il calcolo delle unità di grassi e proteine è stato suggerito per coprire le escursioni postprandiali causate da pasti ricchi in grassi e proteine (Livello II, Forza B; Kordonouri 2012, Pakowska 2009).

E' stato introdotto il concetto di unità grassi-proteine (FPU) definita come 100 kcal derivanti da grassi e proteine e che richiede 1 unità di insulina supplementare. Il bolo pre-prandiale calcolato sulla base del contenuto di CHO e di FPU viene somministrato con onda quadra o doppia e la durata del bolo dipende dal numero di FPU; orientativamente: 1 FPU = durata bolo 3 ore; 2 FPU = durata bolo 4 ore; 3 FPU = 6 ore (Livello III, Forza C; Pańkowska 2012).

Recentemente è stato proposto un differente algoritmo per il calcolo della dose d'insulina basato sulla fisiologica richiesta d'insulina generata dall'assunzione di un determinato alimento (*Food Insulin Index, FII*) (Livello III, Forza C; Bao 2011, Bell 2014). In uno studio RCT condotto in soggetti adulti con DMT1 in trattamento con microinfusore d'insulina, l'utilizzo del FII per calcolare la dose d'insulina pre-prandiale ha permesso di ottenere un miglioramento nella variabilità glicemica e nel controllo dell'escursione glicemica post-prandiale rispetto al conteggio dei CHO anche se non vi sono differenze significative nell'HbA1c (Livello II, Forza B; Bell 2016).

### *Calcolatori di bolo*

La conta dei CHO con un calcolatore di boli può aiutare a ridurre le fluttuazioni della glicemia (Livello II, Forza B; Enander, 2012, Rabbone 2014). L'utilizzo dei calcolatori di bolo per valutare la dose d'insulina da somministrare al pasto è stato dimostrato essere utile e può migliorare l'escursione glicemica post-prandiale (Livello III, Forza B; Barnard 2012, Enander 2012).

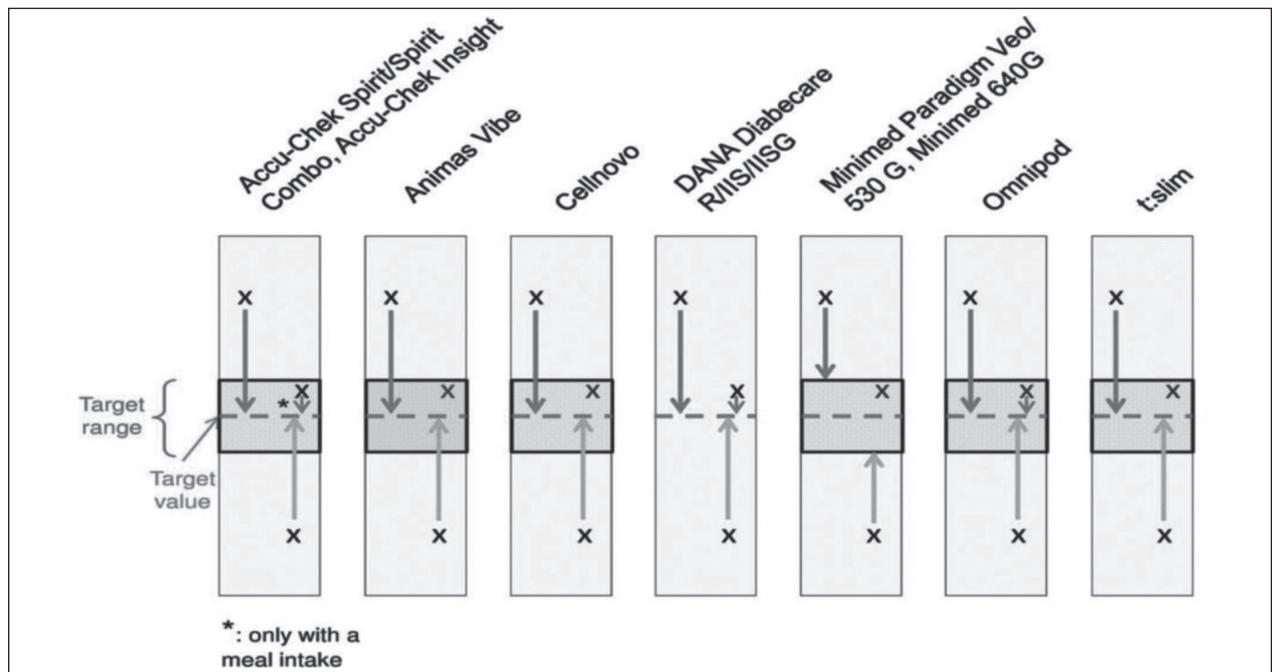
In uno studio *crossover* randomizzato su adulti con DMT1 è stato dimostrato che l'utilizzo di un calcolatore di bolo permette di ottenere un miglioramento nel controllo glicometabolico senza un aumento degli episodi di ipoglicemia. (Livello III, Forza B; Pankowska 2017, Lepore 2018). L'utilizzo del calcolatore di bolo integrato nel microinfusore e in alcuni dispositivi per la misurazione della glicemia è consigliabile se i pazienti vengono opportunamente istruiti al loro utilizzo e regolarmente revisionate le impostazioni (Livello III, Forza B; Barnard, 2012, Enander 2012).

Prima di iniziare la terapia CSII e con l'utilizzo del calcolatore di bolo, dovrebbero essere determinati, da parte di un team diabetologico, gli algoritmi individuali di dosaggio e correzione d'insulina (rapporto ICR e Fattore di Sensibilità Insulinico, FSI, i target glicemici e la durata d'azione dell'insulina (insulina attiva, o insulin on board - IOB) (Livello III, Forza B; Jayasekara 2011). Molti pazienti stimano il calcolo del bolo prandiale e il bolo correttivo. Con il passare del tempo, può esserci una tendenza ad approssimare il bolo prandiale in base al contenuto di CHO del pasto considerato "normale". L'utilizzo dei calcolatori di bolo tende a ridurre la variabilità e gli errori del paziente (Livello IV, Forza B; Klupa 2008, Rankin 2011, Zisser 2008).

Sono stati condotti alcuni studi sull'utilizzo dei calcolatori di bolo e questi hanno mostrato una certa efficacia nella riduzione della glicemia media, degli episodi ipoglicemici, la riduzione del numero di boli correttivi post-prandiali. Esistono pochi studi RCT e non di grandi dimensioni, per dimostrarne l'efficacia (Livello III, Forza B; Gross 2003, Lepore 2012, Quirós 2014, Ramotowska 2013, Ramotowska 2014).

Ogni calcolatore possiede delle peculiarità, soprattutto per come viene considerato il target a cui mirare per la correzione dell'iperglicemia, che può essere per un singolo punto (come avviene per Roche Insight, Animas Vibe, Cellnovo, Omnipod eT:slim) o per il limite maggiore del range impostato (Medtronic Paradigm VEO e 640G). Per quanto concerne invece l'insulina attiva, alcuni microinfusori la calcolano considerando un modello curvilineo, più vicino a quello fisiologico (come avviene per Animas e Medtronic) mentre altri usano un modello lineare (come ad esempio Omnipod) (Zisser 2008).

Infine, il modo di considerare i correttivi dell'insulina varia da calcolatore a calcolatore: in particolare, la maggior parte delle pompe tiene traccia dell'insulina somministrata per un pasto (pasto-centrica) rispetto a quella erogata per correggere una iperglicemia (gluco-centrica). Per tale motivo, se viene richiesto un supplemento di insulina in caso di iperglicemia con valore di IOB maggiore di 0, viene stornata dal bolo raccomandato l'insulina ancora attiva somministrata precedentemente per correggere l'iperglicemia, mentre l'insulina infusa per coprire i carboidrati non viene considerata. Omnipod non possiede tale distinzione, per cui presenta un algoritmo di correzione più prudentiale (Adolfsson 2017).



Calcolo della dose di insulina sulla base del calcolatore secondo il Target range o il Target value. X indica il valore di glicemia inserito nel calcolatore. Immagine modificata da lavoro di Adolfsson et al.

## Bibliografia

- Adolfsson P, Ziegler R, Hanas R. Continuous subcutaneous insulin infusion: Special needs for children. *Pediatric diabetes* 2017.
- American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37: S14 – S80.
- Anderson DG. Multiple daily injections in young patients using the ezy-BICC bolus insulin calculation card, compared to mixed insulin and CSII. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 304 – 309.
- Bangstad H, Danne T, Deeb L, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2009 Sep [cited 2015 Jan 7];10 Suppl 1(9):82–99
- Bao J, Gilbertson H, Gray R et al. Improving the estimation of meal-time insulin dose in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2146–2151.
- Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk – a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 627 – 637.
- Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 133–140
- Bell KJ, Gray R, Munns D, Petocz P, Howard G, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Sep;68(9):1055–9. doi: 10.1038/ejcn.2014.126.
- Bell KJ, Gray R, Munns D, Petocz P, Steil G, Howard G, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Clinical Application of the Food Insulin Index for Mealtime Insulin Dosing in Adults with Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Apr;18(4):218–25. doi: 10.1089/dia.2015.0254
- Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*. 2015;38: 1008 –1015.
- Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized Mealtime Insulin Dosing for Fat and Protein in Type 1 Diabetes: Application of a Model-Based Approach to Derive Insulin Doses for Open-Loop Diabetes Management. *Diabetes Care*. 2016 Sep;39(9):1631–4. doi: 10.2337/dc15-2855.

- Barnard K, Parkin C, Young A, Ashraf M. Use of an automated bolus calculator reduces fear of hypoglycemia and improves confidence in dosage accuracy in patients with type 1 diabetes mellitus treated with multiple daily insulin injections. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 6: 144 – 149.
- Bishop F, Maahs DM, Spiegel G et al. The carbohydrate counting in adolescents with type 1 diabetes (CCAT) study. *Diabetes Spectr* 2009; 22: 56–62
- Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003; 26: 2261.
- Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 99: 19 – 23.
- Burdick J, Chase HP, Slover RH et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113: 613 – 616.
- Campbell MS, Schatz DA, Chen V et al. A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D exchange clinic registry experience. *Pediatr Diabetes* 2014; 15: 110 – 117.
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical practice guidelines. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2013; 37: S45 – S55.
- Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 317 – 321.
- Craig ME, Twigg SM, Donaghue K, Cheung NW et al, for the Australian Type 1 Diabetes Guidelines Expert Advisory Group. National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults. Canberra: Australian Government, Department of Health and Aging, 2011.
- DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325: 746
- Danne T, Aman J, Schober E et al. A comparison of postprandial and preprandial insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2359 – 2364
- Danne T, von Schütz W, Lange K, Nestoris C, Datz N, Kordonouri O. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents – the Hannover recipe. *Pediatr Diabetes*. 2006;7 Sup- pl 4(s4):25–31.
- Davidson PC, Hebblewhite HR, Steed RD, Bode BW, King AB. Analysis of guidelines for basal-bolus insulin dosing: basal insulin, correction factor, and carbohydrate- to-insulin ratio. *Endocr Pract*. 2008 Dec;14(9):1095–101
- Deeb A, Al Hajeri A, Alhmodi I, Nagelkerke N. Accurate Carbohydrate Counting Is an important Determinant of Postprandial Glycemia in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes on Insulin Pump Therapy. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jul;11(4):753-758. doi: 10.1177/1932296816679850.
- Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 1175.
- De Palma A, Giani E, Iafusco D, Bosetti A, Macedoni M, Gazzarri A, et al. Lowering postprandial glycemia in children with type 1 diabetes after Italian pizza “margherita” (TyBoDi2 Study). *Diabetes Technol Ther*. 2011 Apr;13(4):483–7.
- Enander R, Gundevall C, Strömngren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes*. 2012 Nov;13(7):545–51.
- Evert AB, Boucher JL, Cypress M et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S120–S143.
- Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S51–61.
- Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1137 – 1143
- Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5:365–369.
- Hanas R, Donaghue KC, Klingensmith G, Swift PGF. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium. Introduction. *Pediatr Diabetes*. 2009 Sep;10 Suppl 1:1–2.
- Hayes RL, Garnett SP, Clarke SL, Harkin NM, Chan AK, Ambler GR. A flexible diet using an insulin to carbohydrate ratio for adolescents with type 1 diabetes – a pilot study. *Clin Nutr* 2012; 31: 705 – 709
- Jayasekara RS, Munn Z, Lockwood C. Effect of educational components and strategies associated with insulin pump therapy: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc*. 2011;9: 346 –361.
- Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH. Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(3):362–6.
- Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 233 – 240

- Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LM. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Aug;16(8):512-8. doi: 10.1089/dia.2013.0389
- Kawamura T. The importance of carbohydrate counting in the treatment of children with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 57–62.
- Knowles J, Waller H, Eiser C et al. The development of an innovative education curriculum for 11-16 yr old children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 322–328
- Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Blasig S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 540–544
- Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIO-CAR). *Diabetes Care* 2011;34: 823–827
- Lee SW, Cao M, Sajid S et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls post-prandial hyperglycemia better than standard bolus in type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 211 – 216.
- Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Scaranna C, Corsi A, Trevisan R. Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:e15– e16.
- Lodefalk M, Aman J, Bang P. Effects of fat supplementation on glycaemic response and gastric emptying in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1030 – 1035.
- Lopez PE, Smart CE, McElduff P, Foskett DC, Price DA, Paterson MA, King BR. Optimizing the combination insulin bolus split for a high-fat, high-protein meal in children and adolescents using insulin pump therapy. *Diabet Med*. 2017 Oct;34(10):1380-1384. doi: 10.1111/dme.13392.
- Lowe J, Linjawi S, Mensch M, James K, Attia J. Flexible eating and flexible insulin dosing in patients with diabetes: results of an intensive self-management course. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 439–443.
- Marigliano M, Morandi A, Maschio M, et al. Nutritional education and carbohydrate counting in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion: the effects on dietary habits, body composition and glycometabolic control. *Acta Diabetol*. 2013 Dec;50(6):959-64.
- Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2174–2176
- Mehta S, Quinn N, Volkening L, Laffel L. Impact of carbohydrate counting on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1014 – 1016.
- Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2016 Jul;104(1):81-7. doi:10.3945/ajcn.115.126136.
- National Institute for Clinical Excellence. *Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children, Young People and Adults 2004* (available from <http://www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes>).
- O'Connell M, Gilbertson H, Donath S, Cameron F. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008; 31: 1491.
- Ørby N, Margeisdottir H, Brunborg C, Andersen L, Dahl-Jørgensen K. The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* 2007; 50: 2044 – 2051
- Pankowska E, Blazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther* . 2012 Jan;14(1):16–22.
- Pańkowska E, Ladyżyński P, Foltiński P, Mazurczak K. A Randomized Controlled Study of an Insulin Dosing Application That Uses Recognition and Meal Bolus Estimations. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Jan;11(1):43-49. doi: 10.1177/1932296816683409
- Pakowska E, Szypowska A, Lipka M, Szpotaska M, Bazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 298–303.
- Price K, Knowles J, Freeman J, Wales J, KICK- OFF Study Group. Improving outcomes for adolescents with type 1 diabetes: results from the Kids in Control OF Food (KICK-OFF) trial. *Pediatr Diabetes* 2013; 14: 19 – 49.
- Quirós C, Patrascioiu I, Giménez M, et al. Assessment of use of specific features of subcutaneous insulin infusion systems and their relationship to metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:318 –322
- Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, Bonfanti R, Iafusco D, Lombardo F, et al. Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Nov;11(11):707–9.
- Rabbone I, Scaramuzza AE, Ignaccolo MG, Tinti D, Sicignano S, Redaelli F, et al. Carbohydrate counting with an automated bolus calculator helps to improve glycaemic control in children with type 1 diabetes using multiple daily injection therapy: An 18-month observational study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014. 2014 Mar;103(3):388-94. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.026
- Rankin D, Cooke DD, Clark M, Heller S, Elliott J, Lawton J. How and why do patients with type 1 diabetes sustain their use of flexible intensive insulin therapy? A qualitative longitudinal investigation of patients' self-management practices following attendance at a Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) course. *Diabet Med*. 2011; 28:532–538.
- Ramotowska A, Golicki D, Dzygał K, Szypowska A. The effect of using the insulin pump bolus calculator compared to standard

- insulin dosage calculations in patients with type 1 diabetes mellitus - systematic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013 May;121(5):248-54. doi: 10.1055/s-0032-1331708
- Ramotowska A, Szipowska A. Bolus calculator and wirelessly communicated blood glucose measurement effectively reduce hypoglycaemia in type 1 diabetic children - randomized controlled trial. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):146-53. doi: 10.1002/dmrr.2477.
- Rossi MCE, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care* 2010;33: 109-11
- Ryan R, King BR, Anderson D, Attia J, Collins CE, Smart CE. Influence of and optimal insulin therapy for a low-glycemic index meal in children with type 1 diabetes receiving intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1485 - 1490.
- Samann A, Mühlhauser I, Bender R, Kloos Ch, Müller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005;48: 1965-1970
- Scavone G, Manto A, Pitocco D et al. Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med* 2010; 27: 477-479.
- Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(SUPPL. 12):100-17
- Smart CE, Evans M, O'Connell S et al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013; 36: 3897.
- Smart CE, King BR, McElduff P, Collins CE. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia. *Diabet Med* 2012; 29: e21 - e24.
- Smart CE, Ross K, Edge JA, Collins CE, Colyvas K, King BR. Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. *Diabet Med* 2009; 26: 279 - 285
- Smart CE, Ross K, Edge JA, King BR, McElduff P, Collins CE. Can children with type 1 diabetes and their caregivers estimate the carbohydrate content of meals and snacks? *Diabet Med* 2010; 27: 348 - 353
- Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD006296. doi: 10.1002/14651858.CD006296.pub2.
- Trento M, Borgo E, Kucich C et al. Quality of life, coping ability, and metabolic control in patients with type 1 diabetes managed by group care and a carbohydrate counting program. *Diabetes Care* 2009; 32: e134.
- Ulahannan T, Ross W, Davies F. Carbohydrate counting in type 1 diabetes: time to REACCT. *Pract Diabetes Int* 2007; 24: 134-136.
- VanderWel B, Messer L, Horton L et al. Missed insulin boluses for snacks in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 507 - 508.
- von Sengbusch S, Muller-Godeffroy E, Hager S, Reintjes R, Hiort O, Wagner V. Mobile diabetes education and care: intervention for children and young people with type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2006; 23: 122 - 127.
- Wolpert HA, Atakov-Castillo A, Smith SA, Steil GM. Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: implications for carbohydrate- based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care* 2013; 36: 810-816.
- Zisser H, Robinson L, Bevier W, et al. Bolus calculator: a review of four "smart" insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10: 441- 444.

## Utilizzo del microinfusore all'esordio del diabete mellito tipo 1

L'utilizzo della terapia insulinica con microinfusore all'esordio di DMT1 è scarsamente documentato e i lavori pubblicati sono discordanti e privi di follow up a lungo termine. Per tali motivi, pur rappresentando il metodo più fisiologico di somministrazione dell'insulina, la CSII viene utilizzata come prima opzione terapeutica al momento della diagnosi di DMT1 solo occasionalmente, almeno nei bambini con età superiore a 6 anni e negli adolescenti.

Nei pazienti con età inferiore ai 6 anni, infatti, le linee guida ISPAD, appena pubblicate, suggeriscono di usare sempre il microinfusore all'esordio di DMT1, meglio se in abbinamento con CGM (Livello VI, Forza B; ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018). Sicuramente, nei bambini con età inferiore ad 1 anno si raccomanda di usare la terapia CSII fin dall'esordio (Livello V, Forza B; Rabbone 2016).

In una Consensus del 2008 sull'uso della CSII in età pediatrica si afferma che tutti i pazienti pediatrici con DMT1 sarebbero potenziali candidati per la CSII, senza un limite inferiore di età, al momento della diagnosi o in ogni altro momento successivo (Livello IV, Forza B; Berghaeuser 2008).

EASD e ADA definiscono invece la CSII come un'opzione terapeutica per soggetti con DMT1 motivati a migliorare il proprio controllo glicemico e con una buona capacità di gestione della malattia. Queste indicazioni sembrerebbero quindi suggerire l'uso di CSII dopo un periodo di terapia MDI (Livello VI, Forza C; Brancato 2014).

Nonostante le scarse evidenze di una sicura efficacia della terapia con CSII all'esordio, se non in fasce di età ben definite, in alcuni Paesi viene frequentemente utilizzata dall'esordio della malattia (Livello IV, Forza B; Buckingham 2013, Heinemann 2015).

L'effetto positivo di un precoce avvio della CSII sul controllo metabolico di bambini e ragazzi con DMT1 è stato confermato da diversi studi:

- Ramchandani et al hanno valutato l'avvio della CSII entro 1 mese dalla diagnosi di DMT1 evidenziando un buon controllo metabolico dopo 18 mesi di follow-up e valori di C-peptide sostanzialmente stabili nei primi 12 mesi di malattia (Livello V, Forza C; Ramchandani 2006)
- Sulmont et al hanno analizzato retrospettivamente 66 bambini con esordio di DMT1 prima dei 6 anni di età. I bambini trattati con CSII dall'esordio di malattia (Gruppo B; 32 pz), rispetto ai bambini che avevano dapprima avviato terapia insulinica in MDI (Gruppo A; 34), prima di passare a terapia con CSII, mostravano un miglior controllo metabolico, negli 8 anni di follow up. Una significativa riduzione del rischio di ipoglicemia severa si osservava, in generale, nei pazienti microinfusi rispetto a quelli in multiiniezione (Livello IV, Forza B; Sulmont 2010)
- Thraikill et al in uno studio prospettico e randomizzato su 24 pazienti di età compresa tra 8 e 18 anni, hanno mostrato che il gruppo trattato con CSII ha avuto un migliore controllo glicemico (HbA1c media, Time in Range ed una maggiore soddisfazione per la terapia ricevuta. Dubbio l'effetto sul C-peptide (Livello IV, Forza B; Thraikill 2011)
- Brancato et al hanno valutato retrospettivamente 113 bambini ed adolescenti con DMT1 che avevano avviato la CSII entro 2 anni dalla diagnosi, mostrando un miglior controllo metabolico quanto più precocemente era stata avviata la CSII. Non è stato valutato il confronto con la terapia multiiniezione (Livello IV, Forza C; Brancato 2014)
- Lang et al in una recente revisione retrospettiva su 75 soggetti con DMT1, ha confrontato i pazienti che avevano avviato la CSII entro 30 giorni dalla diagnosi. Un inizio precoce della CSII dopo la diagnosi risultava in un miglior controllo glicemico per tutta la durata dello studio (48 mesi), con una HbA1c significativamente più bassa, ma senza differenze significative sul numero di ipoglicemie/DKA o sulla qualità della vita (Livello IV, Forza B; Lang 2016)

Sebbene non si consideri il confronto con la terapia in MDI, interessante è l'RCT condotto da Kordonouri et al. in cui i pazienti all'esordio di DMT1 venivano randomizzati a CSII semplice o in associazione con CGM (SAP), osservando che la terapia con SAP, probabilmente per la riduzione della variabilità glicemica, si associa ad una migliore secrezione di C-peptide. Pertanto la terapia con SAP può avere un effetto protettivo sulla funzione beta cellulare, anche a distanza dall'esordio, se associata ad uso intensivo del CGM (Livello I, Forza B; Kordonouri 2010; Kordonouri 2012)

Altri dati presenti in letteratura, risultano discordanti rispetto a quanto riportato in precedenza.

- Shalitin et al. in uno studio retrospettivo osservazionale su 488 pazienti, hanno mostrato che l'uso più precoce del microinfusore non si associa a benefici significativi né sul valore medio di HbA1c né sull'incidenza di episodi di ipoglicemia grave/chetoacidosi (Livello IV, Forza B; Shalitin 2012).
- Berghaeuser et al hanno valutato retrospettivamente 343 pazienti in cui la CSII era stata avviata entro 4 settimane dalla diagnosi, non riscontrando differenze significative tra i soggetti trattati con CSII e quelli trattati con MDI per quanto riguarda HbA1c, rischio di DKA e dose giornaliera di insulina (Livello III, Forza C; Berghaeuser 2008).

- Pozzilli et al in uno studio pilota su 23 pazienti hanno confrontato la terapia MDI con la CSII utilizzata fin dalla diagnosi di DMT1. A due anni dalla diagnosi gli autori non hanno riscontrato differenze significative sul controllo metabolico e sui livelli di peptide C tra i due gruppi. (Livello IV, Forza B; Pozzilli 2003)
- Skogsberg et al in uno studio multicentrico randomizzato su 72 bambini e adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni, hanno confrontato la terapia MDI con quella CSII avviata entro 3 settimane dalla diagnosi. Ad un follow-up di 24 mesi non sono emerse differenze significative sul controllo metabolico, sul numero di episodi di DKA/ipoglicemie severe, né sull'incremento ponderale (Livello II, Forza B; Skogsberg 2006).
- Buckingham et al hanno evidenziato che nei bambini all'esordio un utilizzo di pancreas artificiale con closed loop per 7 gg seguito da SAPT rispetto a terapia insulinica standard non ha portato beneficio nel preservare la funzionalità beta cellulare valutata come secrezione di c-peptide a 1 anno dalla diagnosi (Livello IV, Forza B).

La scarsa concordanza dei dati presenti in letteratura potrebbe essere in parte attribuibile alle importanti differenze metodologiche utilizzate [disegno dello studio, numerosità ed età del campione analizzato, gruppo di controllo utilizzato (nessuno, MDI, SAPT), intervallo di tempo tra diagnosi di DMT1 ed avvio della CSII, durata del follow-up]. Pochi, inoltre, sono i dati a lungo termine sulla percezione della malattia, sull'adattamento del paziente e della famiglia, sulla soddisfazione per il trattamento e sulle complicanze metaboliche nei bambini e adolescenti in cui la CSII è stata utilizzata come prima terapia. Non essendoci, tuttavia, dati che indichino una inferiorità del trattamento CSII con o senza CGM alla diagnosi, concordiamo con le linee guida ISPAD che non ne sconsigliano l'utilizzo fin dalla diagnosi, specialmente nei bambini con età inferiore ai 6 anni.

## Bibliografia

- Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C, Holl RW, for the DPV-Science-Initiative and the German working group for insulin pump treatment in paediatric patients. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatric Diabetes* 2008; 9: 590–595.
- 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. *Diabetes Technology and Therapeutics*. Volume 16, Number 11, 2014. DOI: 10.1089/dia.2014.0034
- Buckingham B, Beck BW, Ruedy KJ et al. Effectiveness of early intensive therapy on beta cell preservation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013, 36, 4030–5.
- Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, Cheng P, Kollman C, Weinzimer SA, DiMeglio LA, Bremer AA, Slover R, Tamborlane WV; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Effectiveness of early intensive therapy on  $\beta$ -cell preservation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4030–5.
- Heinemann L, Alexander Fleming G, Petrie J et al. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs. A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2015; 38: 716–722.
- Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Hartmann R, Lange K, Knip M, Danne T: Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010;53:2487–2495.
- Kordonouri O, Hartmann R, Pankowska E, Rami B, Kapellen T, Coutant R, Lange K, Danne T. Sensor augmented pump therapy from onset of type 1 diabetes: late follow-up results of the Pediatric Onset Study. *Pediatric Diabetes* 2012, Nov;13(7):515–8.
- Lang EG, King BR, Miller MN, Dunn SV, Price DA, Foskett DC. Initiation of insulin pump therapy in children at diagnosis of type 1 diabetes resulted in improved long-term glycemic control. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jan 18.
- Pozzilli P, Crinò A, Schiaffini R, Manfrini S, Fioriti E, Coppolino G, Pitocco D, Visalli N, Corbi S, Spera S, Suraci C, Cervoni M, Matteoli MC, Patera IP, Ghirlanda G; IMDIAB Group: A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (IMDIAB 8). *Diabetes Technol Ther* 2003;5:965–974.
- Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M, Bonfanti R, Piccinno E, Ortolani F, Ignaccolo G, Maffei C, Confetto S, Cerutti F, Zanfardino A, Iafusco D. Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol*. 2016 Aug;53(4):559–65

- Ramchandani N, Ten S, Anhalt H, et al. Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2006 Dec;8(6):663-70.
- Shalitin S, Lahav-Ritte T, Lebenthal Y et al. Does the timing of insulin pump therapy initiation after Type 1 diabetes onset have an impact on glycaemic control? *Diab Technol Ther* 2012; 14: 389–397.
- Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, Hood KK, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes.* 2018 Oct;19 Suppl 27:302-325
- Skogsberg L, Lindman E, Fors H, for the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Comparison in metabolic control and quality of life of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 7 (Suppl. 5):65, 2006
- Sulmont V, Souchon PF, Gouillard-Darnaud C, et al. Metabolic Control in Children with Diabetes Mellitus Who are Younger than 6 Years at Diagnosis: Continuous Subcutaneous Insulin Infusion as a First Line Treatment?. *J Pediatr.* 2010 Jul; 157(1): 103-7.
- Thraikill KM, Moreau CS, Swearingen C, Rettiganti M, Edwards K, Morales AE, Kemp SF, Frindik JP, Fowlkes JL: Insulin pump therapy started at the time of diagnosis: effects on glycemic control and pancreatic b-cell function in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:1023–1030

## Diabete Neonatale

Viene definito neonatale (NDM) il diabete che esordisce nei primi sei mesi di vita. È una rara forma di diabete a esordio precoce (*early-onset*), e si basa su un difetto genetico della secrezione insulinica e dello sviluppo delle beta cellule (Livello V, Forza A; Polak 2007). In molti casi è presente un ritardo di crescita intrauterino (IUGR), ritardo di crescita staturale e livelli di C-peptide indosabili (Livello V, Forza B; Jeha 2005). Il diabete neonatale può essere transitorio (TNDM) o permanente (PNDM) (Livello V, Forza A; Hutchinson 1962). La diagnosi differenziale tra TNDM e PNDM non è semplice al momento dell'esordio clinico, data la presenza di segni clinici e laboratoristici sovrapponibili. Il PNDM rappresenta il 50% di tutti i casi di diabete neonatale. Indipendentemente dalla forma di diabete neonatale il trattamento all'esordio, tranne in casi selezionati, è con insulina, al fine di ottenere un buon controllo glicemico e permettere un rapido recupero del peso. La scelta delle modalità di trattamento (terapia insulinica per via endovenosa, per via sottocutanea o mediante microinfusore) va personalizzata in base alle condizioni cliniche del neonato (Livello V, Forza B; Rabbone 2017). Infatti, lo stato di chetoacidosi e/o di disidratazione moderata/grave impone il trattamento con infusione e.v. continua a basse dosi secondo gli attuali protocolli (Livello V, Forza B; Polak 2004, Temple 2000). Superata la fase acuta, la terapia è con insulina fino al chiarimento della diagnosi. Infatti, se nel diabete transitorio l'insulina viene sospesa alla normalizzazione dei valori glicemici, nel permanente, può essere effettuato uno svezzamento con un farmaco segretagogo (sulfanilurea) in circa il 90% dei casi (Livello V, Forza B; Pearson 2006). La terapia MDI presenta notevoli difficoltà, dosi minime di insulina richiedono estrema precisione. Tali difficoltà si possono superare con i moderni microinfusori, ma in letteratura esistono pochi riferimenti al loro utilizzo nei neonati (Livello V, Forza B; Rabbone 2016, Ortolani 2015, Beradsoll 2011, Olinder 2006, Bharucha 2005, Wintergerst 2004). Tuttavia, le evidenze sull'efficacia e la sicurezza di tali dispositivi ne rendono fattibile l'utilizzo. In particolare, la terapia si è dimostrata sicura ed efficace nel trattamento all'esordio e nel passaggio dalla terapia insulinica a quella con glibenclamide nel PNDM (Livello V, Forza B; Rabbone 2016).

Nel neonato il tessuto adiposo è scarsamente rappresentato, pertanto, si rende necessario l'utilizzo della canula obliqua, che permette un migliore ancoraggio. La faccia antero laterale della coscia e la supero-esterna del gluteo sono da preferire perché offrono maggiore spazio per l'impianto, un sottocute più rappresentato e un miglior assorbimento dell'insulina infusa (Livello V, Forza B; Zanfardino 2014, Lo Presti 2012). È spesso necessaria l'ospedalizzazione per l'impianto e la gestione del microinfusore nel neonato, almeno nel giorno precedente e nei successivi all'impianto.

### Diluizioni e scelta del microinfusore

In passato le pompe per insulina non avevano le caratteristiche tecniche necessarie per permettere un'infusione di insulina sottocute corretta in un neonato (scarso tessuto sottocutaneo, dosaggio insulinico basso, pasti a basso contenuto di carboidrati e ad orari spesso imprevedibili). Per tale motivo, soprattutto in passato era necessario ricorrere alla diluizione dell'insulina.

Attualmente, le caratteristiche d'infusione, sia come bolo che come basale, rendono i casi in cui è necessario utilizzare la diluizione sempre più rari, se non eccezionali. Pertanto conoscere le caratteristiche tecniche dei microinfusori ad oggi disponibili permette di scegliere lo strumento più adatto al neonato che si ha di fronte (si rimanda alle tabelle 3 e 4).

La scelta è davvero ampia, e si può scegliere il modello in base al peso e al fabbisogno insulinico del neonato. Quello che è davvero indispensabile è l'utilizzo del sensore della glicemia che, oltre all'innegabile risparmio di dolore per le agopunture della glicemia al neonato, permette l'uso degli allarmi per le ipo e iperglicemie quali strumenti per migliorare il controllo glicemico sin dai primi giorni dopo l'inizio della terapia in CSII.

### Scelta del catetere infusione e sede di posizionamento della cannula

Esistono cannule infusionali di diverse lunghezze, il cui inserimento può essere obliquo o verticale, manuale o con sistemi che permettono un inserimento automatico.

Nella pratica clinica nei bambini in età prescolare sono da preferire le cannule oblique da 13 mm (disponibili per moltissimi modelli di microinfusori). Nelle patch pump la cannula è obliqua ma da 9 mm.

La scelta di una cannula lunga in un neonato può sembrare paradossale ma, l'inserzione obliqua, permette un migliore ancoraggio nel sottocute spesso molto scarso di questi pazienti, e offre una maggiore resistenza al distacco accidentale del cerotto. Spesso questo viene posizionato in prossimità o al di sotto del pannolino, ed è pertanto esposto al contatto con liquidi biologici (feci, urine). L'utilizzo di cerotti idrorepellenti potrebbe migliorare la resistenza del set in sede.

La scelta del sito di posizionamento della cannula infusione non è semplice. Il neonato di peso normale già offre poche sedi per l'applicazione, la situazione si complica nel neonato di basso peso. La faccia antero-laterale della coscia e la supero-esterna del gluteo sono da preferire perché offrono maggiore spazio per l'inserzione, un sottocute più rappresentato e un buon assorbimento dell'insulina infusa.

### Avvio e gestione della terapia con microinfusore nel neonato

E' spesso necessaria l'ospedalizzazione per l'avvio e la gestione del microinfusore nel neonato, almeno nel giorno precedente e nei successivi all'impianto.

### Dosaggio insulinico

Una stima del fabbisogno insulinico giornaliero può essere ottenuta considerando la quantità di insulina somministrata durante l'infusione endovenosa (dopo la fase acuta) o considerando la dose della precedente terapia multi iniettiva (è prudente in questo caso operare una riduzione del 20-25 % della dose calcolata). Se non si hanno a disposizione i dati dell'infusione o se si decide di intraprendere senza altri passaggi la terapia con microinfusore è prudente orientarsi su una dose di 0,2-0,3 U/kg/die considerando un 30% per l'infusione basale. Una stima dei boli prandiali può essere effettuata sulla base dei carboidrati totali assunti e della dose totale d'insulina pre terapia con CSII calcolando il rapporto (30-40% della dose totale/ grammi di CHO). Le dosi dei boli possono variare da 0,01 a 0,03 U. In letteratura è riportato un caso dove è stato stimato un rapporto CHO/Insulina di 0.1 U ogni 15 grammi di carboidrati (Livello IV, Forza B; Consensus guidelines SIEDP 2008).

### Obiettivo terapeutico

L'intervallo glicemico accettato subito dopo l'impianto è davvero molto ampio (90-360 mg/dl). Successivamente si tende a ridurre tale intervallo (90-280 mg/dl) (Livello IV, Forza B; Consensus guidelines SIEDP 2008).

Grazie al monitoraggio in continuo della glicemia, a disposizione di tutti i microinfusori, si può osare maggiormente rispetto al passato regolando gli allarmi del CGM affinché segnalino non solo le ipoglicemie ma anche la rapida discesa del glucosio interstiziale anche se la glicemia è ancora nella norma, sfruttando le funzioni di previsione dell'ipoglicemia.

### Modifiche terapeutiche

Dopo le prime ore di infusione operare se necessario incrementi di 0,005-0,010 U/ora. Incrementi maggiori andrebbero utilizzati solo in presenza di valori glicemici persistentemente elevati (considerare sempre anche la possibilità di occlusione del catetere – in questo caso cambiare immediatamente la sede di infusione).

Le successive correzioni devono tendere ad ottenere glicemie basali comprese tra 140 e 250 mg/dl cercando di individuare la velocità di infusione basale più appropriata. Sono necessarie correzioni della velocità basale anche ogni 24 ore.

L'individuazione dei boli preprandiali più appropriati non è una priorità nei primi giorni di terapia poiché con la CSII è sempre possibile operare supplementi correttivi o praticare un aumento temporaneo del basale (Livello VI, Forza B; Consensus guidelines SIEDP 2008).

### **Bibliografia**

- Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. Neonatal diabetes and insulin pump therapy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F223–F224
- Bharucha T, Brown J, McDonnell C, et al. Neonatal diabetes mellitus: Insulin pump as an alternative management strategy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 522–6.
- Eli Lilly and Company Limited. Humalog 100U/ml, solution for injection in vial, Humalog 100U/ml, solution for injection in Cartridge, Humalog KwikPen 100U/ml, solution for injection: summary of product characteristics. Basingstoke, UK, 23 April 2014
- Hutchinson JH, Keay AJ, Kerr MM. Congenital temporary diabetes mellitus. *BMJ* 1962; 2: 436 – 440
- Jeha GS, Venkatesh MP, Edelen RC, et al. Neonatal diabetes mellitus: patient reports and review of current knowledge and clinical practice. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2005; 18(11): 1095–1102
- Kapellen TM, Heidtmann B, Lilienthal E, Rami-Merhar B, Engler-Schmidt C, Holl RW. Continuous subcutaneous insulin infusion in neonates and infants below 1 year: analysis of initial bolus and basal rate based on the experiences from the German Working Group for Pediatric Pump Treatment. *Diabetes Technol Ther* 2015;17:872–9.
- Lo Presti D, Ingegnosi C, Strauss K: Skin and subcutaneous thickness at injecting sites in children with diabetes: ultrasound findings and recommendations for giving injections. *Pediatr Diabetes* 2012;13:525–533.
- Olinder AL, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2006; 7(5): 284–288
- Ortolani F, Piccinno E, Grasso V et al. Diabetes associated with dominant insulin gene mutations: outcome of 24-month, sensor-augmented insulin pump treatment. *Acta Diabetol.* 2015 Aug 4
- Pearson ER, Flechtner I, Njølstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, et al.; Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* 2006; 355: 467–77
- Polak M, Cave H. Neonatal diabetes mellitus: a disease linked to multiple mechanisms. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2(1): 12–23
- Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004; 9: 59–65
- Rabbone I, Barbetti F, Gentilella R, Mossetto G, Bonfanti R, Maffei C, Iafusco D, Piccinno E. Insulin therapy in neonatal diabetes mellitus: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017
- Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M, Bonfanti R, Piccinno E, Ortolani F, Ignaccolo G, Maffei C, Confetto S, Cerutti F, Zanfardino A, Iafusco D. Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol.* 2016 Aug;53(4):559–65.

- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-66. 2000
- Wintergerst KA, Hargadon S, Hsiang HY. Continuous subcutaneous insulin infusion in neonatal diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 202-206
- Zanfardino A<sup>1</sup>, Iafusco D, Piscopo A, Cocca A, Villano P, Confetto S, Caredda E, Picariello S, Russo L, Casaburo F, Rollato AS, Forgiione E, Zuccotti G, Prisco F, Scaramuzza AE. Continuous subcutaneous insulin infusion in preschool children: butt or tummy, which is the best infusion set site? *Diabetes Technol Ther*. 2014 Sep;16(9):563-6

## 7. FINE TUNING DEL MICROINFUSORE

### Impostazioni iniziali

In pazienti che sono in controllo glicemico ottimale o che presentino frequenti o gravi ipoglicemie, nel determinare le impostazioni iniziali del microinfusore di insulina, considerare una riduzione della dose totale giornaliera di insulina di circa il 15-20%. La basale di solito è pari al 30-35% della dose totale giornaliera in bambini < 7 anni, mentre nelle età successive arriva ad essere il 45-50% circa della dose totale (Livello V, Forza C; Colino 2010, Nicolajsen 2012, Shashaj 2009). Per calcolare la dose basale media oraria, si divide la dose totale di basale per 24; successivamente se necessario aumentare le velocità orarie nelle fasce orarie in cui è noto esserci un aumentato fabbisogno (effetto alba, effetto tramonto), oppure in base ai valori di glicemia. Nei bambini con DMT1, il fabbisogno giornaliero totale di insulina e la distribuzione circadiana dell'insulina basale variano con l'età e lo stadio puberale (Livello V, Forza B; Bachran 2012, Cemeroglu 2012, Klinkert 2008, Szypowska 2009, Shashaj 2009). In età prescolare vi è una necessità di maggior insulina dalle 21 alle 24 e dosi più basse nelle prime ore del mattino (Fenomeno alba invertito) (Livello III, Forza B; Rabbone 2007; Livello V, Forza C; Shashaj 2009; Livello IV, Forza B; Sheiner 2009). Negli adolescenti solitamente è necessaria una maggior quantità di insulina basale dalle 3 alle 7 del mattino (Effetto alba vero) (Livello V, Forza C; Nicolajsen 2012, Shashaj 2009; Livello III, Forza B; Rabbone 2007; Livello V, Forza C; Bode 2017; Livello III, Forza B; Danne 2005). Impostare il fattore di correzione utilizzato in terapia MDI, e se non disponibile calcolarlo dividendo 1800 per la dose totale di insulina giornaliera, calcolata come media di 10-14 giorni. La costante 1800 può essere spostata verso 1500 o 2000 in base all'insulinosensibilità del paziente. Impostare il rapporto insulina/CHO (o i rapporti in caso di fasce multiple) utilizzato in terapia MDI, e se non disponibile calcolarlo dividendo 500 per la dose totale di insulina giornaliera. La costante 500 può essere spostata verso 350 in bambini piccoli che richiedono grandi boli (Livello III, Forza B; Alemzadeh 2012; Rabbone I 2009; Livello V, Forza C; Hanas 2002). Queste impostazioni vanno poi verificate con il CGM o con frequenti controlli capillari (pre-pasto, 2 ore post pasto, alle 24.00 e alle 3.00 del mattino).

### Modifiche della basale

Per mantenere una terapia ottimale, la valutazione della basale dovrebbe essere effettuata periodicamente, secondo le esigenze dei pazienti e a discrezione degli operatori sanitari. Le velocità basali dovrebbero essere valutate in tutte le fasi del giorno e della notte, senza interferenze da parte di apporto calorico, insulina, esercizio fisico, malattia, stress maggiore, o il recupero da una precedente ipoglicemia. Un aumento della glicemia o una sua diminuzione di >30 mg/dl durante il periodo della valutazione della basale sono generalmente considerati sufficienti per giustificare un cambiamento nelle impostazioni delle velocità. Le variazioni delle quantità basali devono essere effettuate almeno 1-2 ore prima della variazione di glicemia osservata verso l'alto o verso il basso. (Livello VI, Forza E; Scheiner 2009), perché occorrono poi 3-4 ore affinché un cambio di velocità di insulina con microinfusore determini una modifica stabile dell'andamento glicemico (Livello II, Forza B; Heineman 2009, Maahs 2010). Anche nel caso della sospensione di erogazione di insulina basale con microinfusore, i primi effetti metabolici si possono

osservare entro un'ora e sono chiaramente dimostrabili dopo 3 ore, infatti quando si modifica un profilo basale si consigliano variazioni a piccoli passi sulle fasce orarie (LivelloIV, Forza III; Zisser 2008, Buckingham 2009), e variazioni di uno, massimo due intervalli per volta, altrimenti troppi cambi effettuati tutti nello stesso momento potrebbero non far capire l'efficacia o meno dei cambi stessi. Quasi tutti i modelli di microinfusore permettono di impostare una velocità di infusione basale temporanea, che a seconda dello strumento varia da 30 min a 12 ore, con intervalli di 30 min. Il consiglio generale è di diminuire la velocità della basale durante la notte dopo l'esercizio fisico e di aumentarla in caso di iperglicemia, specie se in corso di malattia intercorrente (LivelloVI, Forza B; Hanas 2005). L'aumento dei boli di insulina e il tempo di utilizzo della basale temporanea sono predittivi di una diminuzione di HbA1c  $\geq 0.5\%$ . (LivelloV, Forza B; Wilkinson 2010).

### **Modifiche del bolo ai pasti, timing del bolo e boli speciali**

I boli prandiali dipendono dall'assunzione di carboidrati, nonché dalla variazione circadiana della sensibilità insulinica, dalla glicemia pre-pasto e dall'attività fisica programmata. La quantità di insulina per grammo di carboidrati di solito è più alta al mattino (colazione) a causa di fluttuazioni giornaliere degli ormoni dello stress legati al fenomeno alba. Il fine-tuning dei boli si basa sul corretto rapporto I/CHO del singolo paziente e sul fattore di correzione. Il corretto rapporto I/CHO, applicato all'accurata valutazione del contenuto nutrizionale di un pasto, dovrebbe preservare la variazione fisiologica della glicemia postprandiale, vale a dire un aumento rispetto al prepasto di circa 30 - 40 mg/dl dopo 2 ore e tornare al livello preprandiale dopo 3-4 ore (LivelloVI, Forza B; Moche 2007).

L'uso della funzione del calcolatore di boli è stato associato ad un migliore controllo della glicemia in termini di HbA1c, glicemia media, DS, numero di glicemie in *range* (Livello V, Forza B; Cukierman-Yaffe 2011; Livello II, Forza A; Enander 2012; Livello II, Forza B; Blazik 2012; Livello V, Forza C; Ziegler 2016) e riduzione delle ipoglicemie (Livello II, Forza C; Ramotowska 2014). Nello studio IMITA 2, con percentuali sovrapponibili tra popolazione adulta e pediatrica, il calcolatore di boli risulta essere utilizzato abitualmente dal 56.5% dei pazienti, con una percentuale maggiore per chi utilizza SAP (72,5%) rispetto a chi utilizza un microinfusore convenzionale (64.3%) (Livello III, Forza C; Lepore 2018). Il 72-75% dei soggetti utilizza un bolo prolungato o onda doppia, il 67-70% utilizza la funzione basale temporanea (Livello III, Forza C; Bonfanti 2016). Il bolo di analogo rapido va somministrato 15-20 minuti prima di un pasto per ottenere una miglior glicemia post-prandiale soprattutto dopo 1 ora dal termine del pasto (Livello III, Forza B; Cobry 2010; Livello III, Forza A; Scaramuzza 2010, Maahs 2010) con possibilità di personalizzare il tempo di attesa anche in base alla glicemia di partenza e alle verifiche postprandiali effettuate tramite CGM. Sono poche le evidenze a supporto dell'utilizzo di diversi tipi di bolo per coprire i pasti, soprattutto per carenze nel disegno degli studi (LivelloI, Forza B; Heineman 2009). L'omissione del bolo di insulina al pasto rappresenta un'importante causa di controllo glicemico non ottimale nei giovani con DMT1 trattati con microinfusore (LivelloV, Forza B; Burdick 2004; LivelloV, Forza C; Olinder 2008). La frequenza dei boli ai pasti correla con la HbA1c più della frequenza dei controlli glicemici (LivelloV, Forza C; Patton 2013, Patton 2014, Danne 2008). Allarmi sul bolo pasto possono potenzialmente migliorare il controllo glicemico non ottimale in giovani con CSII (LivelloIII, Forza B; Chase 2006).

### **I boli correttivi**

Boli correttivi vengono utilizzati come parte della dose pre-pasto o per ridurre un'escursione iperglicemica rilevata a 2-3 ore dopo l'ultimo bolo somministrato. La dose insulinica di correzione dipende dalla sensibilità all'insulina e dall'entità di calo della glicemia voluto. Viene calcolata in base alla differenza tra la glicemia attuale e l'obiettivo glicemico. Neonati e bambini piccoli di solito sono più sensibili all'insulina rispetto ai bambini più grandi e agli adolescenti e quindi richiedono meno insulina per correggere l'iperglicemia (LivelloVI, Forza B; Danne 2006). Un maggior numero di controlli glicemici (Livello IV, Forza B; Lau 2016) così come l'utilizzo continuativo

del CGM associato al microinfusore può portare ad effettuare boli più piccoli e frequenti. Questo consente un miglioramento della HbA1c senza aumento delle ipoglicemie, specie se si utilizza il calcolatore di boli che considera anche l'insulina residua (Livello III, Forza B; Tanenberg 2015). Se un bolo di correzione non riesce a ridurre il livello di glucosio nel sangue entro 2 ore, e in particolare in presenza di chetosi, una dose di correzione con penna o siringa deve essere somministrata immediatamente e il set di infusione deve essere cambiato (Livello VI, Forza B; Moche 2007). La chetonemia è il test più appropriato per prevenire lo scompenso metabolico (Livello II, Forza B; Laffel 2006). L'impostazione insulina residua può essere con una durata dell'insulina breve, pari a 2 ore se si cerca un controllo glicemico molto stretto, o con una durata d'azione più lunga (3-4 ore) se è prioritaria una riduzione delle ipoglicemie. Nella scelta dell'impostazione, deve anche essere considerato che la durata di azione di boli con tante unità somministrate è generalmente superiore a quella di piccole dosi di insulina (Livello VI, Forza B; Moche 2007). L'insulina residua dipende dal fabbisogno insulinico totale del paziente (quindi bassa nei bambini piccoli con basso fabbisogno). La durata d'azione dell'insulina, quindi, è dose-dipendente, in genere varia tra le 2 e 4 ore.

### Interpretazione delle frecce di tendenza

Le frecce di tendenza del CGM consentono ai pazienti di 'anticipare' i livelli di glucosio e in modo pro-attivo adattare la dose di insulina e/o l'assunzione di cibo. La velocità di variazione del glucosio può quindi essere importante quanto il suo valore attuale (Livello VI, Forza A; Forlenza 2017). Negli ultimi 5 anni si è assistito ad un significativo miglioramento della performance dei sensori, misurata in termini di MARD e secondo alcuni autori l'informazione di *trend* è affidabile nel predire il glucosio dei successivi 30 minuti (Livello III, Forza E; Pettus 2017). Non esiste, però, una interpretazione univoca delle frecce, e diversi metodi sono stati proposti per la loro interpretazione nella pratica clinica.

- Il consorzio Direcnet suggerisce di aumentare o diminuire la dose totale di insulina effettuata al pasto (data dalla somma di insulina per il pasto e quella di correzione) del 10% in presenza di 1 freccia obliqua verso l'alto o verso il basso, del 20% in caso di 1 o 2 frecce verticali verso l'alto o verso il basso, rispettivamente (Livello V, Forza B; Direcnet Study Group 2008).
- L'algoritmo di Pettus/Edelman propone di considerare per la decisione della dose il valore di glucosio nei successivi 30 minuti, considerando il valore attuale a cui aggiungere o sottrarre 50 mg/dl se la freccia è obliqua, 75 mg/dl con 1 freccia verso l'alto o verso il basso; 100 mg/dl con 2 frecce in su o in giù. Questo metodo permette di adeguare il dosaggio del bolo insulinico utilizzando il proprio fattore di sensibilità insulinica o di prevenire un'ipoglicemia imminente somministrando carboidrati semplici (Livello V, Forza B; Pettus 2017).
- L'approccio secondo Scheiner suggerisce di considerare il valore attuale se la freccia è obliqua; più o meno 30 mg/dl con 1 freccia verso l'alto o verso il basso; più o meno 60 mg/dl con 2 frecce in su o in giù (Livello VI, Forza B; Scheiner 2015).
- L'algoritmo fornito da Klonoff/Kerr suggerisce un approccio semplificato consigliando delle correzioni in unità di insulina: in presenza di una freccia obliqua in aumento o in diminuzione suggerisce di regolare il bolo di 1 unità; se la freccia è verso l'alto o verso il basso verticale di regolare il bolo di 1,5 unità; se le frecce sono 2 in su o in giù di regolare il bolo di 2 unità. (Livello VI, Forza B; Klonoff 2017). Quest'ultimo metodo non è adattabile al paziente pediatrico che è molto più sensibile all'insulina e quindi le quantità di 1-1,5-2U potrebbero essere a rischio di provocare ipoglicemia.
- L'Endocrine Society Approach (Livello VI, Forza B; Laffel 2017) considera l'ampia variabilità di sensibilità all'insulina in età pediatrica e quindi dati cinque range di FSI suggerisce la dose di insulina di correzione che può essere aggiunta o sottratta in base al trend delle frecce. Questo approccio si può utilizzare per correzioni prepasto e 3 ore dal pasto.

Gli algoritmi consentono di educare pazienti e *caregivers* ad una gestione non solo della glicemia ma anche delle frecce di tendenza, ma probabilmente non è possibile derivare delle indicazioni formali adatte a tutti i pa-

zienti con diabete (Livello VI, Forza A; Forlenza 2017). Inoltre nell'aggiustamento della terapia vanno considerati anche altri fattori tra cui l'attività fisica svolta, o da svolgere, la composizione del pasto e l'insulina attiva. In tabella 10 viene riportato un confronto tra i diversi approcci.

**Tabella 12.** Confronto tra i diversi metodi di adattamento delle dosi di insulina in base all'andamento delle frecce

Andamento delle frecce	Adattamento della dose di insulina	DirecNet (2008) Abbott	Scheiner (2015) Medtronic e Dexcom	Pettus/Edelman (2017) Dexcom G4 e G5	Endocrine Society (2017) Dexcom G5	
					FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	+ 4.0 U + 3.0 + 2.0 + 1.0 + 0.5
↑↑	Aumento	20% della dose totale	Considerare valore corrente +60 mg/dL	Considerare valore corrente +100 mg/dL	FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	+ 4.0 U + 3.0 + 2.0 + 1.0 + 0.5
↑	Aumento	20% della dose totale	Considerare valore corrente +30 mg/dL	Considerare valore corrente +75 mg/dL	FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	+ 3.0 U + 2.0 + 1.0 + 0.5 + 0.0
↗	Aumento	10% della dose totale	Considerare valore corrente	Considerare valore corrente +50 mg/dL	FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	+ 2.0 U + 1.0 + 0.5 + 0.0 + 0.0
→	No variazione	-	Considerare valore corrente	Considerare valore corrente	FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	+ 0.0 U + 0.0 + 0.0 + 0.0 + 0.0
↘	Riduzione	10% della dose totale	Considerare valore corrente	Considerare valore corrente -50 mg/dL	FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	- 2.0 U - 1.0 - 0.5 - 0.0 - 0.0
↓	Riduzione	20% della dose totale	Considerare valore corrente -30 mg/dL	Considerare valore corrente -75 mg/dL	FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	- 3.0 U - 2.0 - 1.0 - 0.5 - 0.0
↓↓	Riduzione	20% della dose totale	Considerare valore corrente -60 mg/dL	Considerare valore corrente -100 mg/dL	FSI < 25 25-<50 50-<75 75-<125 >125	- 4.0 U - 3.0 - 2.0 - 1.0 - 0.5

Riportiamo degli scenari clinici di confronto tra gli algoritmi DirecNet, Pettus/Edelman ed Endocrine Society

#### Paziente di 3 anni

- target di glucosio 100 mg/dl
- rapporto I/CHO 1U: 20g
- FSI 1: 150 mg/dl
- pasto di 40 g di carboidrati
- glicemia prepasto di 200 mg/dl con ↑

Per il pasto:  $40/20 = 2$  U

Per la correzione dell'iperglicemia:  $(200-100)/150 = 0,7$  U

- Frece con algoritmo DirecNet (dose totale + **20%**):  $(2 + 0,7) + 0,54$  U = **3,24** U
- Frece con algoritmo Scheiner (valore corrente + **30 mg/dL**):  $(2 + 0,7) + 0,2$  U = **2,9** U
- Frece con algoritmo Pettus/Edelman (valore corrente + **75 mg/dL**):  $(2 + 0,7) + 0,5 = 3,2$  U
- Frece con algoritmo Endocrine Society (FSI >75: + **0.5**):  $(2 + 0,7) + 0.5 = 3,2$  U

#### Paziente di 11 anni

- target di glucosio 100 mg/dl
- rapporto I/CHO 1U:15g
- FSI1: 50 mg/dl
- pasto di 80g di carboidrati
- glicemia prepasto di 200 mg/dl con ↑

Per il pasto:  $80/15 = 5,3$  U

Per la correzione dell'iperglicemia:  $(200-100)/50 = 2$  U

- Frece con algoritmo Direcnet (dose totale + **20%**):  $(5,3+2) + 1,46$  U = **8,76** U
- Frece con algoritmo Scheiner (valore corrente + **30mg/dL**):  $(5,3+2) + 0,6$  U = **7,9** U
- Frece con algoritmo Pettus/Edelman (valore corrente + **75mg/dL**):  $(5,3+2) + 1,5$  U = **8,5** U
- Frece con algoritmo Endocrine Society (FSI 50-<75: + **1**):  $(5,3+2) + 1 = 8,3$  U

La gestione delle frecce è utile non solo per gestire e adeguare le dosi di insulina al momento del pasto, ma anche nella prevenzione di una tendenza verso l'ipoglicemia, attraverso una previdente assunzione di carboidrati che ad insulina attiva  $\leq 1.5$  U nei ragazzi di età >13 anni e < 0.75 U nei bambini più piccoli, potrebbe essere 0,1 gr/kg (circa un terzo della correzione per l'ipoglicemia).

Il Gruppo di Studio Diabete in mancanza di evidenze scientifiche ha effettuato un percorso che è stato caratterizzato da:

- survey nei Centri di Diabetologia Pediatrica, cui hanno risposto la maggioranza delle strutture
- sviluppo di un percorso di consenso tra i vari Centri in modo da trovare una posizione comune, attraverso 4 incontri che si sono effettuati su tutto il territorio nazionale
- da questa attività chiamata TECHED sono stati messi a punto 3 algoritmi di comportamento che chiameremo per brevità SIEDP
- questi algoritmi saranno testati successivamente dal GDS diabete in modo da fornire una validazione scientifica

**Tabella 13.** Azioni di trattamento dei pazienti in terapia basal-bolus con sensore FGM (per i correttivi con insulina considerare almeno 2 ore dalla somministrazione precedente di insulina)

Valore del Sensore	Trend del CGM				
	↓ -75	↘ -50	→	↗ +30	↑ +60
Se: - sintomi ipoglicemia - sensore < 70 mg/dL  CONTROLLARE GLICEMIA CAPILLARE	Se glicemia capillare < 70 mg/dL  ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	Se glicemia capillare < 70 mg/dL  ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	Se glicemia capillare < 70 mg/dL  ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	-	-
Valore 70-120 mg/dL	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE da 0,1 a 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL
Valore 121-140 mg/dL	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,1 g/kg di zucchero o glucosio (max 5 g)	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL
Valore 141-250 mg/dL	Non fare correttivi con insulina e valutare altre letture del trend	Valutare se fare correttivi con insulina usando il valore del sensore - 50 mg/dL	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL
Superiore a 250 mg/dL  CONTROLLARE GLICEMIA CAPILLARE	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> considerando anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> considerando anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u>	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> considerando anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> considerando anche il trend

**Tabella 14.** Azioni di trattamento dei pazienti in terapia basal-bolus con sensore senza predittivo (per i correttivi con insulina considerare almeno 2 ore dalla somministrazione precedente di insulina)

Valore del Sensore	Trend del CGM						
	↓↓ -100	↓ -75	↘ -50	→	↗ +30	↑ +60	↑↑ +90
Se: - sintomi ipoglicemia - allarme soglia ipoglicemia  CONTROLLARE GLICEMIA CAPILLARE	Se glicemia capillare < 70  ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	Se glicemia capillare < 70  ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	Se glicemia capillare < 70  ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	Se glicemia capillare < 70  ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	-	-	-
Valore <120 mg/dL	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE da 0,1 a 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore +30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 90 mg/dL
Valore 121-140 mg/dL	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,1 g/kg di zucchero o glucosio (max 5 g)	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 90 mg/dL
Valore 141-250 mg/dL	Non fare correttivi e valutare altre letture del trend	Non fare correttivi e valutare altre letture del trend	Valutare se fare correttivi con insulina usando il valore del sensore - 50 mg/dL	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 90 mg/dL
Superiore a 250 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>sensore</u> - 100 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>sensore</u> - 75 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>sensore</u> - 50 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>sensore</u>	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>sensore</u> + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>sensore</u> + 60 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>sensore</u> + 90 mg/dL

**Tabella 15.** Azioni di trattamento dei pazienti in terapia basal-bolus con sensore con Predittivo (per i correttivi con insulina considerare almeno 2 ore dalla somministrazione precedente di insulina)

Valore del Sensore	Trend del CGM						
	↓↓↓ -100	↓↓ -75	↓ -50	→	↑ +30	↑↑ +60	↑↑↑ +90
Se allarme ipoglicemia CONTROLLARE CAPILLARE	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	-	-	-
Valore <120 mg/dL Con allarme predittivo	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE da 0,1 a 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 90 mg/dL
Valore 121-140 mg/dL Con allarme predittivo	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 15 g)	ASSUMERE 0,1 g/kg di zucchero o glucosio (max 5 g)	-	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL	Per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 90 mg/dL
Valore 141-250 mg/dL	Se allarme predittivo: assumere 0,3 g/kg di zucchero o glucosio (max 5 g). Se no allarme predittivo: non fare correttivi e valutare altre letture del trend	Se allarme predittivo: assumere 0,1 g/kg di zucchero o glucosio (max 5 g). Se no allarme predittivo: non fare correttivi e valutare altre letture del trend	Se allarme predittivo: assumere 0,1 g/kg di zucchero o glucosio (max 5 g). Se no allarme predittivo: valutare se fare correttivi usando il valore del sensore - 50 mg/dL	-	per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 30 mg/dL	per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 60 mg/dL	per correttivi con insulina usare il valore del sensore + 90 mg/dL
Superiore a 250 mg/dL CONTROLLARE CAPILLARE	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> e considerare anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> e considerare anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> e considerare anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u>	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> e considerare anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> e considerare anche il trend	Per correttivi con insulina usare il valore del <u>capillare</u> e considerare anche il trend

## Bibliografia

- Alemzadeh R, Hoffmann RG, Dasgupta M, Parton E. Development of optimal kids insulin dosing system formulas for young children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2012 May;14(5):418-22. doi: 10.1089/dia.2011.0184. Epub 2012 Jan 12.
- Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW; German/Austrian DPV Initiative; German Pediatric CSII Working Group; BMBF Competence Network Diabetes. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes.* 2012 Feb;13(1):1-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00777.x. Epub 2011 May 5.
- Blazik M, Pańkowska E. The effect of bolus and food calculator Diabetics on glucose variability in children with type 1 diabetes treated with insulin pump: the results of RCT. *Pediatr Diabetes.* 2012 Nov;13(7):534-9. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00876.x.
- Bonfanti R, Lepore G, Bozzetto L, Corsi A, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Rabbone I, Schiaffini R, Laviola L, Bruttomesso D; Italian Study Group on Diffusion of CSII in Italy. Survey on the use of insulin pumps in Italy: comparison between pediatric and adult age groups (IMITA study). *Acta Diabetol.* 2016 Jun;53(3):403-12. doi: 10.1007/s00592-015-0810-4. Epub 2015 Oct 1.
- Buckingham B, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Kunselman E, Cameron F, Chase HP. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technol Ther.* 2009 Feb;11(2):93-7. doi: 10.1089/dia.2008.0032.
- Burdick J, Chase HP, Slover RH, Kniewel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, Klingensmith GJ: Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 113:e221- e224, 2004
- Cemeroglu AP, Thomas JP, Zande LT, Nguyen NT, Wood MA, Kleis L, Davis AT. Basal and bolus insulin requirements in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes mellitus on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): effects of age and puberty. *Endocr Pract.* 2013 Sep-Oct;19(5):805-11. doi: 10.4158/EP13099.OR.
- Chase HP, Horner B, McFann K, Yetzer H, Gaston J, Banion C, Fiallo-Scharer R, Slover R, Klingensmith G. The use of insulin pumps with meal bolus alarms in children with type 1 diabetes to improve glycemic control. *Diabetes Care.* 2006 May;29(5):1012-5.
- Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK. Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2002 Apr;19(4):317-21.
- Cobry E, McFann K, Messer L, Gage V, VanderWel B, Horton L, Chase HP. Timing of Meal Insulin Boluses to Achieve Optimal Postprandial Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes *Diabetes Technol Ther.* 2010 Mar;12(3):173-7. doi: 10.1089/dia.2009.0112
- Colino E, Álvarez MÁ, Carcavilla A, Alonso M, Ros P, Barrio R. Insulin dose adjustment when changing from multiple daily injection

- tions to continuous subcutaneous insulin infusion in the pediatric age group. *Acta Diabetol.* 2010 Dec;47 Suppl 1:1-6. doi: 10.1007/s00592-009-0103-x
- Cukierman-Yaffe T, Konvalina N, Cohen O. Key elements for successful intensive insulin pump therapy in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Apr;92(1):69-73. doi: 10.1016/j.diabres.2011.01.002.
- Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J, Schober E, Kaprio E, Saukkonen T, Nicolino M, Tubiana-Rufi N, Klinkert C, Haberland H, Vazeou A, Madacsy L, Zangen D, Cherubini V, Rabbone I, Toni S, de Beaufort C, Bakker-van Waarde W, van den Berg N, Volkov I, Barrio R, Hanas R, Zumsteg U, Kuhlmann B, Aebi C, Schumacher U, Gschwend S, Hindmarsh P, Torres M, Shehadeh N, Phillip M; 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 Sep;51(9):1594-601. doi: 10.1007/s00125-008-1072-2. Epub 2008 Jul 1.
- Danne T, Battelino T, Kordonouri O, Hanas R, Klinkert C, Ludvigsson J, Barrio R, Aebi C, Gschwend S, Mullis PE, Schumacher U, Zumsteg U, Morandi A, Rabbone I, Cherubini V, Toni S, de Beaufort C, Hindmarsh P, Sumner A, van Waarde WM, van den Berg N, Phillip M. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes.* 2005 Dec;6(4):193-8.
- Danne T, von Schütz W, Lange K, Nestoris C, Datz N, Kordonouri O Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents - the Hannover recipe. *Pediatr Diabetes.* 2006 Aug;7 Suppl 4:25-31.
- Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Use of the DirecNet Applied Treatment Algorithm (DATA) for Diabetes Management with a Real-Time Continuous Glucose Monitor (the FreeStyle Navigator). *Pediatr Diabetes.* 2008 April;9(2): 142-147
- Enander R, Gundeval C, Stromgren A, Chaplin J, Hanas R. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatric Diabetes* 2012; 13: 545-551.
- Forlenza GP, Argento NB, Laffel LM. Practical Considerations on the Use of Continuous Glucose Monitoring in Pediatrics and Older Adults and Nonadjunctive Use. *Diab Tech Therap.* 2017;19:S13-S20. DOI: 10.1089/dia.2017.0034
- Hanas R, Brink S, Hitchcock J. Insulin pumps. In: *Type 1 Diabetes: A Guide for Children, Adolescents, Young Adults—and Their Caregivers.* Emeryville, CA: Marlowe & Company; 2005:160-187.
- Heineman L. Insulin pump therapy: what is the evidence for using different types of boluses for coverage of prandial insulin requirements? *J Diabetes Sci Technol.* 2009 Nov 1;3(6):1490-500.
- Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther.* 2005 Apr;7(2):233-40.
- Klinkert C, Bachran R, Heidtmann B, Grabert M, Holl RW; DPV-Initiative. Age-specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008 Feb;116(2):118-22. Epub 2007 Oct 31.
- Klonoff DC, Kerr D. A Simplified Approach Using Rate of Change Arrows to Adjust Insulin With Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2017;1-7. DOI: 10.1177/1932296817723260.
- Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Bläsing S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes.* 2012 Nov;13(7):540-4. doi: 10.1111/j.1399-5448.2012.00880.x.
- Laffel LM, Aleppo G, Buckingham BA, Forlenza GP, Rasbach LE, Tsalikian E, Weinzimer SA, Harris DR. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System to Manage Children and Adolescents With Diabetes. *J Endocr Soc.* 2017 Nov 20;1(12):1461-1476. doi: 10.1210/je.2017-00389.
- Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2006 Mar;23(3):278-84.
- Lau YN, Korula S, Chan AK, Heels K, Krass I, Ambler G. Analysis of insulin pump settings in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2016 Aug;17(5):319-26. doi: 10.1111/peidi.12285.
- Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Laviola L, Rabbone I, Schiaffini R, Bruttomesso D; Italian Study Group on the Diffusion of CSII. Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Apr;28(4):335-342. doi: 10.1016/j.nu-mecd.2017.12.001. Epub 2017 Dec 9.
- Maahs DM, Horton LA, Chase HP. The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Jun;12 Suppl 1:S59-65. doi: 10.1089/dia.2009.0161.
- Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Cardona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV. A 7-year follow-up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014 Apr;51(2):205-10. doi: 10.1007/s00592-013-0481-y.
- Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin doses before and one year after pump start: children have a reversed dawn phenomenon. *J Diabetes Sci Technol.* 2012 May 1;6(3):589-94

- Olinde AL, Kernell A, Smide B. Missed bolus doses: devastating for metabolic control in CSII-treated adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009 Apr;10(2):142-8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00462.x.
- Pańkowska E, Błazik M, Groele L. Does the fat-protein meal increase postprandial glucose level in type 1 diabetes patients on insulin pump: the conclusion of a randomized study. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jan;14(1):16-22. doi: 10.1089/dia.2011.0083
- Patton SR, Clements MA, Fridlington A, Cohoon C, Turpin AL, Delurgio SA. Frequency of mealtime insulin bolus as a proxy measure of adherence for children and youths with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Feb;15(2):124-8. doi: 10.1089/dia.2012.0229
- Pańkowska E, Szybowska A, Lipka M, Szpotańska M, Błazik M, Groele L. Application of novel dual wave meal bolus and its impact on glycated hemoglobin A1c level in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009 Aug;10(5):298-303. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00471.x.
- Patton SR, DeLurgio SA, Fridlington A, Cohoon C, Turpin AL, Clements MA. Frequency of mealtime insulin bolus predicts glycated hemoglobin in youths with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Aug;16(8):519-23. doi: 10.1089/dia.2013.0356
- Pettus J, Edelman SV. Recommendations for Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) Data for Insulin Adjustments in Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2017, Vol. 11(1) 138–147. DOI: 10.1177/1932296816663747
- Pettus J, Price DA, Edelman SV. How patients with type 1 diabetes translate continuous glucose monitoring data into diabetes management decisions. *Endocrine practice*. 2015;21,613-620
- Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the ESPE et al. *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1653-62.
- Rabbone I, Bobbio A, Berger K, Trada M, Sacchetti C, Cerutti F. Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2007 Jun;30(6):477-83.
- Rabbone I, Scaramuzza A, Bobbio A, Bonfanti R, Iafusco D, Lombardo F, Toni S, Tumini S, Cerutti F. Insulin pump therapy management in very young children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Nov;11(11):707-9. doi: 10.1089/dia.2009.0064.
- Ramotowska A, Szybowska A. Bolus calculator and wirelessly communicated blood glucose measurement effectively reduce. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):146-53. doi: 10.1002/dmrr.2477
- Scaramuzza A, Iafusco D, Santoro L, Bosetti A, De Palma A, Spiri D, Mameli C, Zuccotti GV. 2010. Timing of bolus in children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion (TiBoDi Study). *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(2):149. doi:10.1089/dia.2009.0117
- Shashaj B, Sulli N. Difference in insulin usage patterns with pubertal development in children with type 1 diabetes during transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and through the CSII treatment. *Diabetes Technol Ther*. 2009 Dec;11(12):767-74. doi: 10.1089/dia.2009.0049
- Sheiner G, Boyer BA. Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jul;69(1):14-21
- Scheiner G, Sobel RJ, Smith DE, Pick AJ, Kruger D, King J, Green K. Insulin pump therapy: guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educ*. 2009 Mar-Apr;35 Suppl 2:29S-41S; quiz 28S, 42S-43S. doi: 10.1177/0145721709333493
- Sheiner G in "Practical CGM: improving patient outcomes through continuous glucose monitoring", American Diabetes Association Book, 2015
- Szybowska A, Lipka M, Błazik M, Golicka D, Groele L, Pańkowska E. Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatr*. 2009 Mar;98(3):523-6. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.01151.x
- Tanenbergh RJ, Welsh JB. Patient behaviors associated with optimum glycemic outcomes with sensor-augmented pump therapy: insights from the STAR 3 study. *Endocr Pract*. 2015 Jan;21(1):41-5. doi: 10.4158/EP14187.OR.
- Wilkinson J, McFann K, Chase HP. Factors affecting improved glycaemic control in youth using insulin pumps. *Diabet Med*. 2010 Oct;27(10):1174-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03068.x.
- Ziegler R, Rees C, Jacobs N, Parkin CG, Lyden MR, Petersen B, Wagner RS. Frequent use of an automated bolus advisor improves glycemic control in pediatric patients treated with insulin pump therapy: results of the Bolus Advisor Benefit Evaluation (BABE) study. *Diabetologia*. 2016 Aug;17(5):311-8. doi: 10.1111/pedi.12290
- Zisser H, Robinson L, Bevier W, Dassau E, Ellingsen C, Doyle FJ, Jovanovic L. Bolus calculator: a review of four "smart" insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2008 Dec;10(6):441-4. doi: 10.1089/dia.2007.0284. Review.

## 8. PANCREAS ARTIFICIALE IN DIABETOLOGIA PEDIATRICA

Per pancreas artificiale (PA) si intende uno strumento o matrice biologica in grado di replicare il funzionamento delle  $\beta$ -cellule pancreatiche, che sono andate distrutte o sono malfunzionanti nei pazienti affetti da DMT1. Negli anni si sono sviluppati due filoni principali: quello del pancreas bioartificiale, ovvero l'impianto di cellule secernenti insulina nell'ospite in substrati più o meno fisiologici, e il PA definito come *closed-loop*, a significare una interazione automatizzata parziale (*hybrid*) o completa (*full*) fra il CGM e la CSII, utilizzando un algoritmo installato su chip o dispositivo dedicato. (Livello VI, Forza B; Penfornis 2011, Thabit 2016, Cobelli 2011). Lo sviluppo del PA è stato ben schematizzato da Kowalski in 6 fasi, come illustrato in Figura 3 (Livello VI, Forza B; Kowalski 2015).

Mentre per le classi di dispositivi 1 e 2 si rimanda ai capitoli dedicati (LGS e PLGM), ciò che caratterizza i dispositivi di classe 3 e 4 è l'autonomia nella regolazione dell'erogazione dell'insulina ad eccezione di correttivi

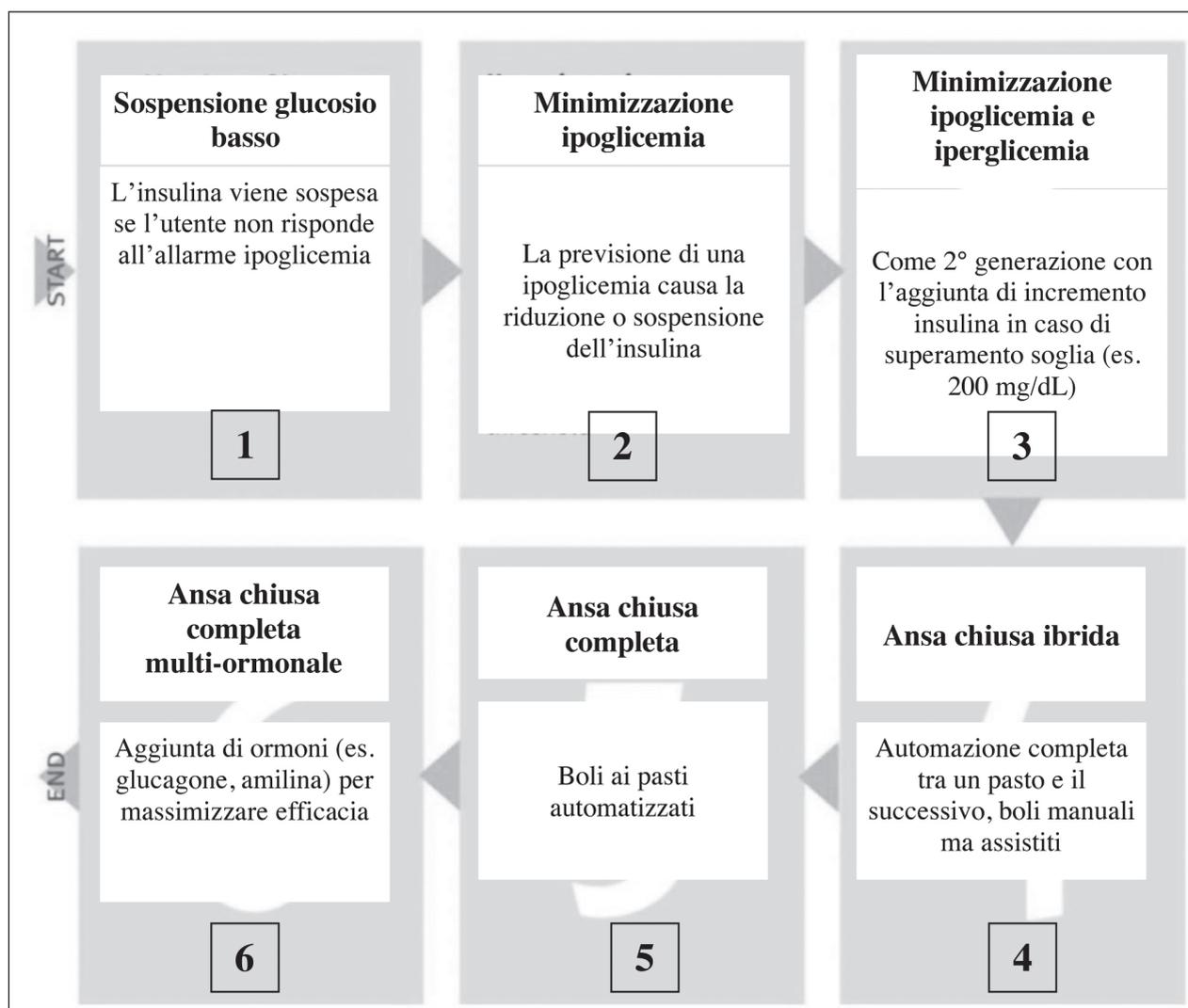


Figura 3. Roadmap proposta da Kowalski rispetto allo sviluppo dei sistemi integrati di pancreas artificiale (modificata)

estemporanei, quando l'utente deve inserire alcune informazioni (come la glicemia capillare o i carboidrati da consumare) al fine di ordinare dei boli di insulina adeguati. Tali dispositivi prendono il nome di *hybrid closed-loop* o *HCL*, per la loro natura ibrida nel prendere decisioni terapeutiche. Al momento attuale diversi prototipi, che differiscono per algoritmo di controllo utilizzato, sono in fase di test clinico o di lancio sul mercato, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica (Livello VI, Forza B; Stone 2018). Le numerose variabili che influenzano il sistema (per citarne due: la glicemia interstiziale e l'insulina attiva) determinano risposte differenti del sistema sulla base degli algoritmi utilizzati; i due più studiati, il *Model Predictive Control (MPC)* e il *Proportional Integral Derivative (PID)*, sembrano essere similmente efficaci nel fornire buoni risultati clinici (Livello IV, Forza B; Pinsky 2016) ma altri, come il Fuzzy-Logic o MD-Logic, sono attualmente in fase di studio (Livello V, Forza B; Nimri, DOM, 2016; Nimri, Diab Care, 2014). Gli effetti positivi di tali dispositivi sono stati valutati in contesti controllati (come il campo scuola) su bambini al di sopra dei 10 anni e sugli adolescenti, sia di notte (Livello II, Forza A; Ly 2014, Phillip 2013) che per interi giorni (Livello II, Forza A; Buckingham 2018, Ly 2015). Sono stati condotti studi anche al di fuori del contesto ospedaliero sia con monitoraggio remoto continuo (Livello II, Forza A; Nimri 2014) che non continuo (Livello II, Forza A; Dassau 2017, Renard 2016, Spaic 2017, Thabit 2015).

I dispositivi della classe 6 (ansa chiusa completa bi-ormonali) sembrano più efficaci sull'ipoglicemia grazie all'utilizzo del glucagone in aggiunta alla riduzione dell'insulina. Il gruppo di ricercatori di Boston ha già eseguito 2 studi randomizzati di cui uno su bambini in età scolare, con risultati promettenti (Livello I, Forza A; Russell, NEJM 2014, Russell, Lancet End Diab, 2016) parzialmente confermati da un gruppo Canadese (Livello II, Forza B; Haidar 2017) anche al momento alcuni problemi, tra cui la stabilità del glucagone a temperatura ambiente, ne frenano l'entusiasmo.

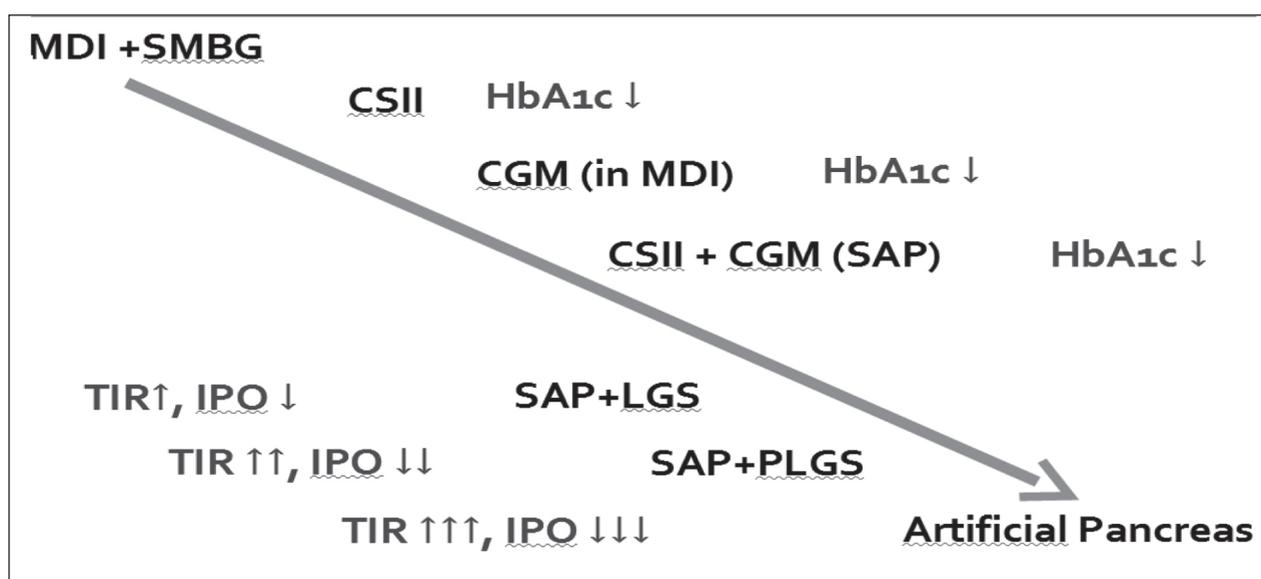
Sono stati effettuati alcuni studi sulla qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie durante l'utilizzo di tali dispositivi, con un buon livello di accettazione e gradimento (Livello II, Forza B; Iturralde 2017; Kropff 2016; Troncone 2016).

Accanto ai dispositivi ufficiali, i prototipi di pancreas artificiale *do-it-yourself (DIY)*, sistemi ideati e progettati dalle Community di pazienti con diabete e i loro familiari non presentano, per definizione, nessuna approvazione da parte della comunità scientifica, ma utilizzano le tecnologie attualmente a disposizione asservite alle necessità degli utilizzatori. Al momento attuale, mancando i presupposti per un utilizzo sicuro, non è possibile sostenere l'utilizzo di tali dispositivi, anche se alcuni report presentati a Congressi o sul web da pazienti che ne fanno uso in completa autonomia e contro ogni parere medico, mostrano risultati incoraggianti.

L'utilizzo del PA è stato studiato sia in adolescenti con diabete scompensato (Livello II, Forza B; Tauschmann 2016), sia nei bambini in età prescolare, con risultati buoni soprattutto sulla riduzione delle ipoglicemie (Livello II, Forza B; Del Favero 2016; De Boer 2017), mentre tali dispositivi mostrano una limitata efficacia nel controllo delle iperglicemie. Da una recente meta-analisi, l'utilizzo dei prototipi di PA aumenta il tempo speso nel target 70-180 mg/dL del 12,3% e riduce il tempo speso con glicemia < 70 mg/dL del 1,58% nei bambini rispetto ai pari età che utilizzano un microinfusore classico associato a CGM, ovvero la *SAP* (Livello I, Forza A; Weisman 2017), con limitazione delle escursioni glicemiche e il miglioramento della qualità di vita (Livello II, Forza A; Maahs 2016; Scaramuzza 2015; Vigersky 2015). Nuovi studi a domicilio condotti per lunghi periodi sono attualmente in corso riguardo l'utilizzo di dispositivi con l'obiettivo di massimizzare sicurezza ed efficacia (Livello V, Forza B; Messer 2018) ed un recente lavoro pubblicato sul primo prototipo che ha ottenuto l'approvazione sia della Food and Drug Administration (FDA) americana, che della Comunità Europea (CE), il Medtronic 670G (per ora l'unico in commercio) ha dimostrato, in una popolazione di adolescenti, la riduzione dell'HbA1c di 0.6% (da 7.7% a 7.1%) con un aumento del tempo speso in target del 7% (Livello V, Forza B; Garg 2017).

**Tabella 16.** Impatto dei progressi tecnologici sulla riduzione dell' HbA1c

CONTROLLO METABOLICO (HbA1c)	Metanalisi/SR/ Cochrane	Registri Nazionali	RCT	Osservaz./Altro
CSII+SMBG vs MDI+SMBG	-0,3% Cochrane Reviews 2010 Misso ML; RS Benkhadra Endocrine 2017; SWEET Szy-powska Ped Diab 2016	-0,3 -0,5% SWEET DPV+T1DEX+NPDA	-	-0,2-1,2% HTA Commins 2010
CGM vs SMBG (solo MDI)	-0,2 -0,27 RS Benkhadra 2016 Cochrane Langerdam 2012	-0,3% T1D EXchange	-0,4-0,6% Lind 2017, Beck 2017	-
FGM vs SMBG (studi misti)	-	-	= Type 2 adulti Haak 2017	-0,2-0,5 (>1%) McKnight 2017 Ish-Shalom 2016 Campbell 2017
CGM vs FGM	-	-	-	-
SAP vs MDI+ SMBG	-0,7 Cochrane Langedam 2012	-	-0,4-0,6 STAR3 2012 STAR3 2010	-
SAP vs CSII + SMBG	-0,26 Szy-powska 2012 Norgaard 2013	-	-0,43 Battelino 2012	-
Artificial Pancreas vs SAP	-	-	-0,3 Thabit 2015	-

**Figura 4.** Impatto sui diversi parametri di controllo glico-metabolico del progresso tecnologico

## Bibliografia

- Bradley, P.K.; Hinshaw, L.; Laguna Sanz, A.J.; Basu, A.; Kovatchev, B.; Cobelli, C.; Doyle, F.J., 3rd. 12-Week 24/7 Ambulatory Artificial Pancreas With Weekly Adaptation of Insulin Delivery Settings: Effect on Hemoglobin A1c and Hypoglycemia. *Diabetes care* 2017;
- Buckingham, B.A.; Forlenza, G.P.; Pinsker, J.E.; Christiansen, M.P.; Wadwa, R.P.; Schneider, J.; Peyser, T.A.; Dassau, E.; Lee, J.B.; O'Connor, J.; Layne, J.E.; Ly, T.T. Safety and Feasibility of the OmniPod Hybrid Closed-Loop System in Adult, Adolescent, and Pediatric Patients with Type 1 Diabetes Using a Personalized Model Predictive Control Algorithm. *Diabetes technology & therapeutics* 2018;
- Cobelli, C.; Renard, E.; Kovatchev, B. Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes* 2011;60:2672-2682
- Dassau, E.; Pinsker, J.E.; Kudva, Y.C.; Brown, S.A.; Gondhalekar, R.; Dalla Man, C.; Patek, S.; Schiavon, M.; Dadlani, V.; Dasanayake, I.; Church, M.M.; Carter, R.E.; Bevier, W.C.; Huyett, L.M.; Hughes, J.; Anderson, S.; Lv, D.; Schertz, E.; Emory, E.; McCrady-Spitzer, S.K.; Jean, T.;
- DeBoer, M.D.; Breton, M.D.; Wakeman, C.; Schertz, E.M.; Emory, E.G.; Robic, J.L.; Kollar, L.L.; Kovatchev, B.P.; Chernavsky, D.R. Performance of an Artificial Pancreas System for Young Children with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2017;
- Del Favero, S.; Boscarì, F.; Messori, M.; Rabbone, I.; Bonfanti, R.; Sabbion, A.; Iafusco, D.; Schiaffini, R.; Visentin, R.; Calore, R.; Leal Moncada, Y.; Galasso, S.; Galderisi, A.; Vallone, V.; Di Palma, F.; Losiouk, E.; Lanzola, G.; Tinti, D.; Rigamonti, A.; Marigliano, M.; Zanfardino, A.; Rapini, N.; Avogaro, A.; Chernavsky, D.; Magni, L.; Cobelli, C.; Bruttomesso, D. Randomized Summer Camp Crossover Trial in 5- to 9-Year-Old Children: Outpatient Wearable Artificial Pancreas Is Feasible and Safe. *Diabetes care* 2016;
- Garg, S.K.; Weinzimer, S.A.; Tamborlane, W.V.; Buckingham, B.A.; Bode, B.W.; Bailey, T.S.; Brazg, R.L.; Ilany, J.; Slover, R.H.; Anderson, S.M.; Bergenstal, R.M.; Grosman, B.; Roy, A.; Cordero, T.L.; Shin, J.; Lee, S.W.; Kaufman, F.R. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2017;
- Haidar, A.; Messier, V.; Legault, L.; Ladouceur, M.; Rabasa-Lhoret, R. Outpatient 60-hour day-and-night glucose control with dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, or sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes: an open-label, randomised, crossover, controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017;
- Iturralde, E.; Tanenbaum, M.L.; Hanes, S.J.; Suttiratana, S.C.; Ambrosino, J.M.; Ly, T.T.; Maahs, D.M.; Naranjo, D.; Walders-Abramson, N.; Weinzimer, S.A.; Buckingham, B.A.; Hood, K.K. Expectations and Attitudes of Individuals With Type 1 Diabetes After Using a Hybrid Closed Loop System. *The Diabetes educator* 2017;43:223-232
- Kowalski, A. Pathway to artificial pancreas systems revisited: moving downstream. *Diabetes care* 2015;38:1036-1043
- Kropff, J.; DeJong, J.; Del Favero, S.; Place, J.; Messori, M.; Coestier, B.; Farret, A.; Boscarì, F.; Galasso, S.; Avogaro, A.; Bruttomesso, D.; Cobelli, C.; Renard, E.; Magni, L.; DeVries, J.H.; consortium, A.Ph. Psychological outcomes of evening and night closed-loop insulin delivery under free living conditions in people with Type 1 diabetes: a 2-month randomized crossover trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2016;
- Ly, T.T.; Breton, M.D.; Keith-Hynes, P.; De Salvo, D.; Clinton, P.; Benassi, K.; Mize, B.; Chernavsky, D.; Place, J.; Wilson, D.M.; Kovatchev, B.P.; Buckingham, B.A. Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp. *Diabetes care* 2014;37:2310-2316
- Ly, T.T.; Roy, A.; Grosman, B.; Shin, J.; Campbell, A.; Monirabbasi, S.; Liang, B.; von Eyben, R.; Shanmugham, S.; Clinton, P.; Buckingham, B.A. Day and Night Closed-Loop Control Using the Integrated Medtronic Hybrid Closed-Loop System in Type 1 Diabetes at Diabetes Camp. *Diabetes care* 2015;38:1205-1211
- Maahs, D.M.; Buckingham, B.A.; Castle, J.R.; Cinar, A.; Damiano, E.R.; Dassau, E.; DeVries, J.H.; Doyle, F.J., 3rd; Griffen, S.C.; Haidar, A.; Heinemann, L.; Hovorka, R.; Jones, T.W.; Kollman, C.; Kovatchev, B.; Levy, B.L.; Nimri, R.; O'Neal, D.N.; Philip, M.; Renard, E.; Russell, S.J.;
- Messer, L.H.; Forlenza, G.P.; Sherr, J.L.; Wadwa, R.P.; Buckingham, B.A.; Weinzimer, S.A.; Maahs, D.M.; Slover, R.H. Optimizing Hybrid Closed-Loop Therapy in Adolescents and Emerging Adults Using the MiniMed 670G System. *Diabetes care* 2018;
- Nimri, R.; Bratina, N.; Kordonouri, O.; Avbelj Stefanija, M.; Fath, M.; Biester, T.; Muller, I.; Atlas, E.; Miller, S.; Fogel, A.; Phillip, M.; Danne, T.; Battelino, T. MD-Logic Overnight Type 1 Diabetes Control in Home Settings: Multicenter, Multinational, Single blind, Randomized Trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2016;
- Nimri, R.; Muller, I.; Atlas, E.; Miller, S.; Fogel, A.; Bratina, N.; Kordonouri, O.; Battelino, T.; Danne, T.; Phillip, M. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes care* 2014;37:3025-3032
- Penforis, A.; Personeni, E.; Borot, S. Evolution of devices in diabetes management. *Diabetes technology & therapeutics* 2011;13 Suppl 1:S93-102

- Phillip, M.; Battelino, T.; Atlas, E.; Kordonouri, O.; Bratina, N.; Miller, S.; Biester, T.; Stefanija, M.A.; Muller, I.; Nimri, R.; Danne, T. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013;368:824-833
- Pinsker, J.E.; Lee, J.B.; Dassau, E.; Seborg, D.E.; Bradley, P.K.; Gondhalekar, R.; Bevier, W.C.; Huyett, L.; Zisser, H.C.; Doyle, F.J., 3rd. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes care* 2016;39:1135-1142
- Renard, E.; Farret, A.; Kropff, J.; Bruttomesso, D.; Messori, M.; Place, J.; Visentin, R.; Calore, R.; Toffanin, C.; Di Palma, F.; Lanzola, G.; Magni, P.; Boscari, F.; Galasso, S.; Avogaro, A.; Keith-Hynes, P.; Kovatchev, B.; Del Favero, S.; Cobelli, C.; Magni, L.; DeVries, J.H.; Consortium, A.P.h. Day and Night Closed-Loop Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes Under Free-Living Conditions: Results of a Single-Arm 1-Month Experience Compared With a Previously Reported Feasibility Study of Evening and Night at Home. *Diabetes care* 2016;
- Russell, S.J.; El-Khatib, F.H.; Sinha, M.; Magyar, K.L.; McKeon, K.; Goergen, L.G.; Balliro, C.; Hillard, M.A.; Nathan, D.M.; Damiano, E.R. Outpatient glycaemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:313-325
- Russell, S.J.; Hillard, M.A.; Balliro, C.; Magyar, K.L.; Selagamsetty, R.; Sinha, M.; Grennan, K.; Mondesir, D.; Ehkhaspour, L.; Zheng, H.; Damiano, E.R.; El-Khatib, F.H. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2016;4:233-243
- Scaramuzza, A.E.; Zuccotti, G.V. Modern clinical management helps reducing the impact of type 1 diabetes in children. *Pharmacological research* 2015;98:16-21
- Spaic, T.; Driscoll, M.; Raghinaru, D.; Buckingham, B.A.; Wilson, D.M.; Clinton, P.; Chase, H.P.; Maahs, D.M.; Forlenza, G.P.; Jost, E.; Hramiak, I.; Paul, T.; Bequette, B.W.; Cameron, F.; Beck, R.W.; Kollman, C.; Lum, J.W.; Ly, T.T.; In-Home Closed-Loop Study, G. Predictive Hyperglycemia and Hypoglycemia Minimization: In-Home Evaluation of Safety, Feasibility, and Efficacy in Overnight Glucose Control in Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2017;
- Stone, J.Y.; Haviland, N.; Bailey, T.S. Review of a commercially available hybrid closed-loop insulin-delivery system in the treatment of Type 1 diabetes. *Ther Deliv* 2018;9:77-87
- Tauschmann, M.; Allen, J.M.; Wilinska, M.E.; Thabit, H.; Acerini, C.L.; Dunger, D.B.; Hovorka, R. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Suboptimally Controlled Adolescents With Type 1 Diabetes: A 3-Week, Free-Living, Randomized Crossover Trial. *Diabetes care* 2016;
- Thabit, H.; Tauschmann, M.; Allen, J.M.; Leelarathna, L.; Hartnell, S.; Wilinska, M.E.; Acerini, C.L.; Dellweg, S.; Benesch, C.; Heinemann, L.; Mader, J.K.; Holzer, M.; Kojzar, H.; Exall, J.; Yong, J.; Pichierri, J.; Barnard, K.D.; Kollman, C.; Cheng, P.; Hindmarsh, P.C.; Campbell, F.M.; Arnolds, S.; Pieber, T.R.; Evans, M.L.; Dunger, D.B.; Hovorka, R.; Consortium, A.P.; Consortium, A.P.h. Home Use of an Artificial Beta Cell in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;
- Troncione, A.; Bonfanti, R.; Iafusco, D.; Rabbone, I.; Sabbion, A.; Schiaffini, R.; Galderisi, A.; Marigliano, M.; Rapini, N.; Rigamonti, A.; Tinti, D.; Vallone, V.; Zanfardino, A.; Boscari, F.; Del Favero, S.; Galasso, S.; Lanzola, G.; Messori, M.; Di Palma, F.; Visentin, R.; Calore, R.; Leal, Y.; Magni, L.; Losiouk, E.; Chernavsky, D.; Quaglino, S.; Cobelli, C.; Bruttomesso, D. Evaluating the Experience of Children With Type 1 Diabetes and Their Parents Taking Part in an Artificial Pancreas Clinical Trial Over Multiple Days in a Diabetes Camp Setting. *Diabetes care* 2016;
- Vigersky, R.A. The benefits, limitations, and cost-effectiveness of advanced technologies in the management of patients with diabetes mellitus. *Journal of diabetes science and technology* 2015;9:320-330
- Weisman, A.; Bai, J.-W.; Cardinez, M.; Kramer, C.K.; Perkins, B.A. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017;
- Weinzimer, S.A.; Zisser, H.; Lum, J.W. Outcome Measures for Artificial Pancreas Clinical Trials: A Consensus Report. *Diabetes care* 2016;39:1175-1179

## 9. DOWNLOAD, TELEMEDICINA, APPS e ADVISORS

### Download

Lo scarico dei dati di microinfusori, CGM e FGM all'interno di piattaforme web consente ai pazienti e ai *caregivers* di visualizzare in pochi secondi i report interattivi con statistiche del controllo glicemico (glicemia media, DS, TIR, % ipoglicemie e iperglicemie, stima della HbA1c), impostazioni del microinfusore (basale, boli, ICR, FSI, IOB) e grafici degli andamenti glicemici (medie orarie, giornaliere). Anche lo staff medico-infermieristico può visionare i dati in remoto o durante la visita ambulatoriale e fornire appropriati consigli terapeutici. Questo modo di gestire i dati consente di migliorare il controllo glicemico e l'HbA1c, ma è sotto-utilizzato dai pazienti (Livello IV, Forza B; Wong 2015, Beck 2015).

Le piattaforme più utilizzate sono Diasend/Glooko, Carelink, Clarity e Accu-Chek, piattaforme web proprietarie, che permettono di effettuare il download dei dati presso il Centro di Diabetologia o a domicilio. Inoltre esistono anche piattaforme *nonprofit* (es. Tidepool, <https://tidepool.org>) che permettono di scaricare i dati sia da parte del Team diabetologico che da parte del singolo paziente a casa. In letteratura esistono raccomandazioni su come standardizzare i report e rendere sistematica l'analisi dei dati (Livello IV, Forza B; Bergenstal 2013, Hammond 2016), di cui si riporta una applicazione pratica:

1. La valutazione inizia con l'interpretazione del profilo glicemico ambulatoriale (AGP), che riporta i dati raccolti in più giorni o settimane visualizzati nelle 24 ore e li rappresenta come una serie di fasce intorno al valore mediano (50° percentile) chiamate interquartile e interdecile. Questo permette di valutare se le letture di glucosio sono comprese nell'intervallo di riferimento stabilito per il paziente;
2. Si valuta la presenza di eventuali profili di ipoglicemia, attraverso l'analisi del tempo speso in ipoglicemia e l'indice LBGI, per definire un profilo di rischio e valutare assieme al paziente la modalità di risoluzione dei singoli episodi;
3. Si passa ad un'analisi per periodi (notturno, colazione, pranzo e cena), al fine di valutare le iperglicemie e l'escursione glicemica;
4. Per i dispositivi che possiedono la funzione, la frequenza delle sospensioni dell'insulina basale può suggerire ulteriori informazioni su consigli terapeutici aggiuntivi, come ad esempio quello di non somministrare zucchero in caso di sospensione dell'insulina per valori maggiori del limite di ipoglicemia impostato (Livello IV, Forza B; Biester, 2017, Scaramuzza, 2016)

E' inoltre utile il calcolo del coefficiente di variazione (CV), calcolato dal rapporto tra la Deviazione Standard e la media glicemica (Livello VI, Forza A, Danne 2017), che fornisce un parametro attendibile sulla variabilità glicemica nel periodo di osservazione e dovrebbe essere inferiore al 36% (Livello VI, Forza B; Monnier 2017).

Molto interessante appare essere il dato della "emoglobina glicosilata presunta" che molti programmi di scarico dati calcolano partendo dalla media glicemica e, applicando alcune formule matematiche. La emoglobina glicosilata presunta rappresenta il valore di glicata che il paziente dovrebbe presentare se avesse determinato le glicemie con il sistema di rilevazione real time per 3 mesi continuativi. Tale valore, recentemente è stato rivisto, dal punto di vista filosofico e si è stabilito di non chiamarlo "emoglobina glicosilata presunta", bensì "Glucose Management Indicator" o GMI ad indicare il fatto che, almeno concettualmente, il valore ottenuto dalla media della glicemia può essere molto utile nella gestione della terapia ma è ben diverso dal concetto di "glicosilazione" della emoglobina che, sicuramente, correla maggiormente con le complicanze microangiopatiche

### Telemedicina

La telemedicina è l'insieme delle procedure mediche ed informatiche che permettono di erogare una prestazione sanitaria (che sia essa diagnostica o di cura) a distanza (Tuckson 2017), ma presenta delle insidie che ne limitano ancora oggi l'utilizzo, incluso l'ambito diabetologico pediatrico.

Esistono diverse prestazioni che possono essere erogate a distanza. Secondo quanto codificato dalla American Telemedicine Association, utilizzabili in ambito diabetologico, vi sono la tele-educazione, il tele-monitoraggio, il tele-consulto, e il tele-tutoraggio (ATA, 2018). Per *tele-educazione* si intende qualsiasi intervento volto a educare, insegnare, o istruire i pazienti da remoto usando video interattivi o caricati su una piattaforma. Per *tele-monitoraggio*, invece, si intende qualsiasi processo che permetta la consegna e/o scambio di informazioni per controllare uno o più parametri di un paziente da remoto. Per *tele-consulto* si intende infine una comunicazione tra due soggetti (utente e operatore sanitario) volta a fornire una cura a distanza.

Gli interventi di telemedicina relativi alla gestione del DMT1 possono variare dal semplice promemoria via messaggio di testo, a interfacce più complesse sul web attraverso le quali il paziente può caricare i propri dati (ad es., glicemie, dosi di insulina, dati di sensori/microinfusori, attività svolta, carboidrati assunti ed altri eventi correlati alla salute) o ricevere educazione (ad es., corsi per il calcolo dei carboidrati, procedure infermieristiche, etc.). I componenti del team diabetologico possono quindi analizzare i dati e fornire consigli in merito alla gestione della terapia insulinica o dello stile di vita.

Vi sono studi che hanno analizzato gli effetti della telemedicina in diabetologia, ed è stata pubblicata una metanalisi che ha evidenziato numerosi benefici clinici (anche in termini di autogestione) specie nel contesto di popolazioni rurali e con difficoltà ad accedere a strutture specializzate. La maggior parte degli studi analizzati erano rivolti all'utilizzo di portali web e *smart device* con comunicazione di tipo interattivo (comunicazione in tempo reale) sulla base della quale sono state effettuate modifiche terapeutiche e/o sullo stile di vita. La variazione dell'HbA1c (valutata per un periodo variabile da 3 mesi a più di 12 mesi) è stata in tutti i casi a favore dell'utilizzo della telemedicina (da -0.28% a -0.57%). Tuttavia, non è stato riscontrato alcun miglioramento né nel rischio di ipoglicemia né nella qualità di vita anche se la durata da della maggior parte degli studi è stata troppo breve per poter valutare quest'ultimo parametro (Livello III, Forza B; Faruque 2017). Un'altra metanalisi di 38 studi, di cui 12 pediatrici, ha comparato le caratteristiche, gli obiettivi e la qualità dei lavori di telemedicina. La maggior parte di questi studi era rivolta ad un tele-monitoraggio delle glicemie ed educazione del paziente, con invio dei dati perlopiù quotidianamente per 5-7 giorni, a cui seguiva una risposta da parte dell'operatore sanitario tramite messaggi di testo o chiamata telefonica. Alcuni programmi utilizzavano anche siti web o applicazioni per dispositivi mobili per rinforzare l'educazione ai pazienti. In generale, è stata osservata una riduzione dell'HbA1c di -0.18%, anche se con molta eterogeneità (Livello III, Forza B; Lee 2017). Infine, il teleconsulto si è rivelato utile a ridurre il tempo speso dai pazienti e dalle loro famiglie per muoversi verso l'ospedale per le visite di controllo, migliorando l'aderenza alle visite, senza un peggioramento del compenso metabolico, a patto che la prestazione sia riconosciuta dall'Ente Sanitario (Livello III, Forza B; Reid 2018, Wood 2016). Se il paziente utilizza il CGM e la CSII, il numero di dati a disposizione del medico è maggiore, e permette una maggior efficacia dell'intervento, determinando un miglior risultato in termini di HbA1c e variabilità glicemica rispetto alle normali visite (Livello VI, Forza B; Gonzalez 2012).

## App and Advisors

Per App, diminutivo di *Application Software*, si intende un programma computerizzato progettato per aiutare le persone a svolgere una attività. Come per altri campi della tecnologia, anche le App in campo diabetologico sono cresciute in numero e in qualità, a tal punto che la maggior parte delle aziende operanti in ambito diabetologico posseggono almeno una loro App sul mercato.

Queste App sono di diverso tipo, e spaziano dal semplice diario per raccogliere i dati a veri e propri assistenti personali per il calcolo della dose di insulina. Secondo una recente meta-analisi, le App da sole sono in grado di fornire supporto perlopiù mediato dal professionista sanitario pari ad una riduzione di HbA1c di -0.49 (Livello III, Forza B; Hou 2018). L'obiettivo delle App in futuro sarà, inoltre, quello di raccogliere dati ("big data") per fornire suggerimenti mirati al paziente, al fine di migliorare l'aderenza ai consigli terapeutici e il controllo metabolico,

riducendo lo stress (Livello VI, Forza B; Prahald 2018). Esiste un numero sempre maggior di *diabetes management Apps*, tuttavia solo una piccola frazione di queste sembrano integrare tutte le qualità necessarie per poter essere considerate complementari alla gestione clinica (Livello VI, Forza B; Chavez 2017).

Per quanto concerne i *social media* in Italia, dal Rapporto Italia pubblicato dall'EURISPES nel 2017 emerge che, fra gli adolescenti e i giovani adulti, il 76% è perennemente connesso ed intrattiene relazioni quotidiane tramite i *social networks*. Inoltre, essi trascorrono mediamente 2 ore e 41 minuti utilizzando lo smartphone, non tanto per fare telefonate quanto per condividere sui *social* foto, video, ascoltare la musica e scambiarsi messaggi (EURISPES 2017). Tali osservazioni sono corroborate dai sempre più frequenti contatti con gli operatori sanitari anche tramite canali non ufficiali per chiedere informazioni, consigli, ma anche per richiedere vere e proprie prestazioni sanitarie in telemedicina. Le piattaforme di gestione dei dati (Vedi Tabella alla fine del capitolo) sono sistemi elettronici che permettono di scaricare e consolidare i dati di glucometri, sensori, microinfusori e in alcuni casi altri dati di salute (es. attività fisica). Dallo scarico dei dati è possibile ottenere una serie di indici e parametri per valutare controllo (glicemia media, aree sotto la curva, HBGI, LBG1) e la variabilità glicemica (deviazione standard, range interquartili, coefficiente di variazione, MAGE, MODD, CONGA) in particolare dai CGM, mentre l'aderenza alla terapia può essere valutata utilizzando lo scarico dati dei microinfusori o degli eventi inseriti nei vari dispositivi (Livello VI, Forza B; Petrie 2017). L'utilizzo di tali piattaforme è molto diffuso, sia in contesti clinici che di ricerca. Il telemonitoraggio e il teleconsulto assieme sono in grado di ridurre l'HbA1c e migliorare la qualità di vita percepita dei pazienti in età pediatrica, anche se tali benefici perdurano fintanto che il supporto rimane attivo (Livello III, Forza B; Gandrud 2018).

Va segnalato che solo il 12% dei pazienti scarica e rivaluta i propri dati regolarmente (Livello IV, Forza BM; Wong 2015). Sono pochissimi gli studi che valutano l'effetto clinico dell'utilizzo di queste piattaforme, anche se è verosimile che possano aumentare la consapevolezza delle proprie glicemie, motivando i pazienti ad implementare adeguamenti terapeutici e dello stile di vita senza dover attendere il successivo controllo con il team diabetologico. Al momento non esiste una piattaforma unica (ovvero poli-compatibile) con i dati in continuo (Livello VI, Forza B; Iyengar 2016). Ai vari dispositivi ed applicazioni approvati dagli Enti di controllo o gli App Store, si aggiungono una serie di altri non autorizzati ma egualmente diffusi sia nella popolazione adulta che pediatrica affetta da diabete. Tali sistemi prendono il nome di *do-it-yourself* o *fai-da-te* in quanto sono prodotti e sviluppati da persone volenterose, in maniera autonoma, e sono rese pubbliche (di solito gratuitamente) senza nessun tipo di controllo. Tra le tecnologie più conosciute in ambito *fai-da-te* il sistema *Nightscout™* è certamente il più noto (Livello VI, Forza B; Lee 2017). Tale sistema si basa sul collegamento di uno smartphone ad un CGM, nel quale è installata una applicazione in grado di estrarre i dati ed inviarli su una piattaforma online, rendendoli disponibili per la visualizzazione remota a chiunque sia in possesso dell'indirizzo web.

Se l'utilizzo delle tecniche di telemedicina in diabetologia presenta numerosi vantaggi, esistono alcuni limiti sulla diffusione degli strumenti nei Centri. In particolare, il riconoscimento dell'attività in termini di lavoro svolto e di tempo speso per la lettura dei dati di telemedicina e di teleconsulto, è elemento limitante per l'utilizzo della telemedicina. Inoltre, la sicurezza dei dati in termini di privacy non è garantita in maniera univoca e le regolamentazioni in materia sono differenti (Livello VI, Forza B; Tuckson 2017). Inoltre, non è chiaro come la telemedicina in ambito diabetologico possa essere complementare con le visite tradizionali, soprattutto in termini di tempo speso e di riconoscimento della prestazione (Livello VI, Forza B; Giani 2016).

**Tabella 17.** Caratteristiche tecniche dei principali sistemi di download e telemedicina

NOME DELL' APP	TIPO DI APP	PIATTAFORMA	Gratuità	Strumenti scaricabili	ALTRO
<b>Glooko/Diasend</b>	Brand aspecifico	Web	No	Maggior parte di glucometri, CGM, microinfusori	Integrazione con smartphone apps
<b>MyStar</b>	Brand aspecifico	Software	No	Maggior parte dei glucometri, Freestyle Libre	
<b>Tidepool</b>	Brand aspecifico	Web	Si	Maggior parte dei glucometri, CGM, microinfusori	Unica piattaforma open source, not-for-profit company. JDRF supported. Solo alcuni strumenti non compatibili. Integrazione con smartphone apps tramite Tidepool app.
<b>Dexcom Clarity</b>	Brand specifico	Web	Si	Solo dati da sensori Dexcom	Integrazioen con Dexcom G5 Mobile
<b>Carelink</b>	Download strumenti Medtronic e glucometri compatibili	Software	Si	Solo strumenti Medtronic e glucometri compatibili	
<b>Libreview</b>	Download Freestyle Libre	Web	Si	Solo dati da sensori Freestyle Libre	

## Bibliografia

- American Telemedicine Association. Telemedicine Glossary. <http://thesource.americantelemed.org/resources/telemedicine-glossary>; 2018
- Beck RW 2015. Downloading Diabetes Device Data: Empowering Patients to Download at Home to Achieve Better Outcomes. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Aug;17(8):536-7. doi: 10.1089/dia.2015.0169.
- Bergental RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, Deeb L, Dolin RH, Garg SK, Goland R, Hirsch IB, Klonoff DC, Kruger DF, Matfin G, Mazze RS, Olson BA, Parkin C, Peters A, Powers MA, Rodriguez H, Southerland P, Strock ES, Tamborlane W, Wesley DM. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Mar 1;7(2):562-78.
- Bergental RM, Beck RW, Close KL, Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring *Diabetes Care* 2018 Sep; dc181581. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
- Biester, T; Kordonouri, O; Holder, M, Remus, K; Kieninger-Baum, D; Wadien, T; Danne, T."Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2017.

- Chavez, S.; Fedele, D.; Guo, Y.; Bernier, A.; Smith, M.; Warnick, J.; Modave, F. Mobile Apps for the Management of Diabetes. *Diabetes Care* Oct 2017, 40:e145-e146.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimmer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-1640. doi: 10.2337/dc17-1600. Review.
- EURISPES. 29° Rapporto Italia. 2017
- Faruque, L.L.; Wiebe, N.; Ehteshami-Afshar, A.; Liu, Y.; Dianati-Maleki, N.; Hemmelgarn, B.R.; Manns, B.J.; Tonelli, M.; Alberta Kidney Disease, N. Effect of telemedicine on glycated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2017;189:E341-E364.
- Gandrud, L.; Altan, A.; Buzinec, P.; Hemphill, J.; Chatterton, J.; Kelley, T.; Vojta, D. Intensive remote monitoring versus conventional care in type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Pediatric diabetes* 2018.
- Giani, E.; Laffel, L. Opportunities and Challenges of Telemedicine: Observations from the Wild West in Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2016;18:1-3.
- Gonzalez-Molero, I.; Dominguez-Lopez, M.; Guerrero, M.; Carreira, M.; Caballero, F.; Rubio-Martin, E.; Linares, F.; Cardona, I.; Anarte, M.T.; de Adana, M.S.; Soriguer, F. Use of telemedicine in subjects with type 1 diabetes equipped with an insulin pump and real-time continuous glucose monitoring. *J Telemed Telecare* 2012;18:328-332.
- Hammond P. Interpreting the ambulatory glucose profile. *Br J Diabetes* 2016;16(Suppl1):S10-S15.
- Hou, C.; Xu, Q.; Diao, S.; Hewitt, J.; Li, J.; Carter, B. Mobile phone applications and self-management of diabetes: a systematic review with meta-analysis, meta-regression of 21 randomized trials, and GRADE. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018;
- Iyengar, V.; Wolf, A.; Brown, A.; Close, K. Challenges in Diabetes Care: Can Digital Health Help Address Them?. *Clin Diabetes* 2016;34:133-141
- Lee, J.M.; Newman, M.W.; Gebremariam, A.; Choi, P.; Lewis, D.; Nordgren, W.; Costik, J.; Wedding, J.; West, B.; Benovich Gilby, N.; Hannemann, C.; Pasek, J.; Garrity, A.; Hirschfeld, E. Real-World Use and Self-Reported Health Outcomes of a Patient-Designed Do-it-Yourself Mobile Technology System for Diabetes: Lessons for Mobile Health. *Diabetes technology & therapeutics* 2017;
- Lee, S.W.H.; Ooi, L.; Lai, Y.K. Telemedicine for the Management of Glycemic Control and Clinical Outcomes of Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Front Pharmacol* 2017b;8:330
- Monnier, L.; Colette, C.; Wojtusciszyn, A.; Dejager, S.; Renard, E.; Molinari, N.; Owens, D. R. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*, 2017; 40:7.
- Petrie, J.R.; Peters, A.L.; Bergenstal, R.M.; Holl, R.W.; Fleming, G.A.; Heinemann, L. Improving the Clinical Value and Utility of CGM Systems: Issues and Recommendations: A Joint Statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes care* 2017;40:1614-1621
- Prahalad, P.; Tanenbaum, M.; Hood, K.; Maahs, D.M. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2018;
- Reid, M.W.; Krishnan, S.; Berget, C.; Cain, C.; Thomas, J.F.; Klingensmith, G.J.; Raymond, J.K. CoYoT1 Clinic: Home Telemedicine Increases Young Adult Engagement in Diabetes Care. *Diabetes technology & therapeutics* 2018;
- Tuckson, R.V.; Edmunds, M.; Hodgkins, M.L. Telehealth. *N Engl J Med* 2017;377:1585-1592
- Wong, J.C.; Neinstein, A.B.; Spindler, M.; Adi, S. A Minority of Patients with Type 1 Diabetes Routinely Downloads and Retrospectively Reviews Device Data. *Diabetes technology & therapeutics* 2015;17:555-562
- Wood, C.L.; Clements, S.A.; McFann, K.; Slover, R.; Thomas, J.F.; Wadwa, R.P. Use of Telemedicine to Improve Adherence to American Diabetes Association Standards in Pediatric Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics* 2016;18:7-14

## 10. COST EFFECTIVENESS DELLA TECNOLOGIA DEL DIABETE

In questi tempi difficili di contenimento delle risorse disponibili della nostra sanità è molto importante che il diabetologo pediatra abbia chiaro quale sia il rapporto costo/efficacia degli strumenti tecnologici che utilizza quotidianamente nella terapia dei propri pazienti. Inoltre molti clinici si trovano spesso coinvolti a tavoli tecnici con la finalità di discutere sull'adozione dei presidi tecnologici, pertanto è necessario avere le competenze idonee a discutere di questi argomenti, che spaziano dall'economia alla tecnologia. Inoltre, bisogna considerare che la valutazione critica dei risultati degli studi pubblicati e delle meta-analisi è decisamente importante. Bisogna tenere presente la diversa composizione delle popolazioni dalle quali provengono le analisi dei dati, come sottolinea Pickup nel suo bel lavoro su *evidence based medicine* e tecnologia (Livello I, Forza B; Pickup 2013). Nell'articolo si evidenzia chiaramente che i risultati delle valutazioni sulla tecnologia del diabete dipendono dal tipo di popolazione sulla quale viene effettuata l'analisi. Per esempio, differenti tassi di ipoglicemie all'inizio dello studio possono determinare outcome differenti, da cui poi si deduce l'impatto di quella specifica tecnologia, che viene giudicata più o meno efficace. Quindi, nel considerare i risultati di questi studi è molto importante tenere presente il tipo di popolazione analizzata e tenerne conto nelle successive valutazioni. Altra considerazione riguarda il fatto che molti degli studi sono sponsorizzati da ditte implicate con la tecnologia e che, ove possibile, si dovrebbe fare riferimento a studi non sponsorizzati.

### Che cosa è una valutazione costo/beneficio?

Quando si utilizza uno strumento, un farmaco o una nuova tecnologia dobbiamo sapere quali sono i costi e quali sono i benefici attesi, in modo da poter prendere una decisione valida come ente erogante e pagante. Per quanto riguarda i benefici nelle valutazioni economiche vengono valutati tramite dei modelli computerizzati (Care Diabetes Model) che si basano su:

- **Unità di misura degli esiti:**
  - eventi evitati
  - anni di vita guadagnati
  - Qaly (quality adjusted life years) corrisponde a anni di vita trascorsi in perfetta salute
- **Valutazione dei costi:**
  - che possono essere diretti (sostenuti SSN)
  - oppure possono essere indiretti (sostenuti dalla società come ore di lavoro perse, diminuzione capacità lavoro)

Il risultato del modello computerizzato è espresso in ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio), mentre per quanto riguarda la disponibilità a pagare dell'ente pagatore è espresso come WTP (willingness to pay).

Si ritiene attualmente che una soglia accettabile per utilizzo di una tecnologia sia rappresentata da un ICER al di sotto della soglia di 30000 euro per Qaly guadagnato. Ovviamente questo valore è molto opinabile, di grande valenza politica e chiaramente destinato a modificarsi nel tempo, a seconda delle condizioni economico/sociali contingenti. Quindi, al di sopra di questo valore lo strumento è considerato avere un rapporto costo/ efficacia sfavorevole e l'ente pagatore può decidere che il costo/efficacia non è accettabile.

In Italia i lavori sulla valutazione costo/efficacia della tecnologia non sono molti, ed in particolare:

- 1) non sono presenti in letteratura lavori dedicati in maniera mirata alla valutazione della tecnologia a partire dall'età pediatrica. I nostri bambini sono esposti alle ipo/iperglicemie per molti più anni e hanno durate di malattia molto più lunghe rispetto agli adulti di tipo 1.

Non esistono programmi computerizzati che calcolano i vari rapporti costo efficacia a partire dall'età pediatrica, anche perché pochi sono i dati di follow up con la lunghezza necessaria per questo tipo di valutazioni.

Tutte le valutazioni sotto indicate sono state prodotte su popolazioni di adulti con DMT1, solo occasionalmente considerando anche adolescenti dai 14 anni. L'estensione di questi risultati anche ai bambini con DMT1, è necessaria ma può non essere corretta, per vari motivi, alcuni dei quali sono stati appena elencati. In letteratura c'è solo un lavoro effettuato in Bulgaria in un gruppo limitato di pazienti ( Livello III, Forza B; Petkova 2013).

- 2) Per quanto riguarda gli adulti esistono alcuni lavori, anche se non tanti a dire la verità, alcuni che si riferiscono a pazienti Italiani.
- 3) Sono disponibili due valutazioni HTA dedicate ai nuovi strumenti per la gestione della glicemia nei giovani con diabete, la prima pubblicata da AGENAS nel 2012, la seconda, pubblicata come *short report*, della regione Emilia Romagna, aggiornata nel 2014.
- 4) Vi è una nuova bozza di report HTA di Agenas su Freestyle Libre, il cui documento finale è al momento in definizione.
- 5) Report EUNETHTA su “monitoraggio della glicemia in continuo e monitoraggio della glicemia flash, quali sistemi personali stand-alone in pazienti con diabete mellito trattati con insulina” pubblicato a luglio 2018, sottolinea come in una meta-analisi su 12 studi pubblicati, sia CGM che FGM riducano entrambi ipo e iperglicemie, mentre solo CGM riduca HbA1c, in particolare nei pazienti in MDI.

Nel complesso nel considerare le valutazioni HTA effettuate in Italia, come sottolineato in un commento del Gruppo di Tecnologie del Diabete al report Agenas 2012, avevano principalmente obiettivi di politica sanitaria con conclusioni non proprio in linea con le evidenze riportate.

Suddivideremo la nostra trattazione in 5 gruppi: SMBG vs CGM, MDI e SMBG vs CSII con SMBG; CSII e SMBG vs CSII e CGMS (SAP); SAP con LGS; SAP con PGLM.

### 1) SMBG vs CGM o FGM

Le valutazioni di costo efficacia su utilizzo di CGM sono presenti in letteratura: il lavoro di Huang et al (Livello I, Forza A; Huang .2010), con valutazioni tratte dai dati del JDRF Trial su CGM. Le considerazioni sono divise in pazienti con Hba1c < 7% (ICER 78000 \$/Qaly) e Hba1c >7% (ICER 98000\$/Qaly) ed il CGM è definito come *cost-effective*. In particolare se si riduce il numero di glicemie capillari a 2/die, l'ICER migliora considerevolmente tanto da essere considerato *cost saving*.

Gli studi di Mc Queen et al 2013 (Livello I, Forza A; Mc Queen 2013) con ICER 45000\$/Qaly, e più recentemente di Chaugules et al 2017 ( Livello I, Forza A; Chaugules 2017) e Wan et al 2018 (Livello 1, Forza A; Wan 2018) evidenziano come il CGM sia *cost effective* anche per i pazienti in MDI utilizzando i dati dello studio Diamond.

Per quanto riguarda FGM i dati disponibili al momento non sono sufficienti per formulare un giudizio.

### 2) MDI e SMBG vs CSII e SMBG

Esiste una metanalisi pubblicata da Roze (Livello I, Forza A; Roze 2015), in cui sono stati valutati 11 studi in 8 diversi paesi in Europa. Il valore medio di ICER è risultato di 30,862 Euro per Qaly guadagnato, con associazione ad una migliore qualità della vita.

Le conclusioni più importanti sono che la CSII è costo-efficace, ma è molto sensibile alla riduzione dell'emoglobina glicosilata e alla riduzione delle ipoglicemie. La maggior parte dei lavori sono basati sull'utilizzo del *Care Diabetes Model*, che attinge ai dati di una meta-analisi del 2003 che descriveva una riduzione dell'emoglobina di 0.9-1.2%. Questo tipo di modello amplifica gli effetti sull'emoglobina glicosilata e sulle complicanze e meno i risultati sull'ipoglicemia.

Stesse conclusioni sono presenti nel lavoro di Cummings (Livello I, Forza A; Cummings 2010) che descrive come il risultato in termini di raggiungimento del controllo metabolico (leggi HbA1c) sia importante: se HbA1c si riduce meno dello 0.5% la costo/efficacia è scarsa; se la riduzione raggiunge lo 0.5-

1.2% o più la *cost/effectiveness* è raggiunta. La situazione può essere migliorata se oltre alla riduzione delle iperglicemie si associa una riduzione delle ipoglicemie (- 0,9% HbA1c e - 50% delle ipoglicemie danno un Qaly di 38000 euro che è considerato attualmente costo-efficace).

Per quanto riguarda i dati Italiani un lavoro di Nicolucci (Livello II, Forza B; Nicolucci) supportato da Medtronic Italia evidenzia come CSII sia costo/efficace (40000 Euro/Qaly) ma con una riduzione di HbA1c almeno del 1.2%.

Da tutto questo è evidente che, nella valutazione costo efficacia della CSII vs MDI non ci si può limitare alla riduzione della HbA1c (0,3% nelle meta-analisi), ma vanno discussi i risultati del passaggio da MDI a CSII del singolo paziente sia in termini di riduzione delle ipoglicemie che del raggiungimento del controllo metabolico. Quindi per una valutazione complessiva dell'ente pagatore è fondamentale che siano chiari anche i risultati clinici da valutare.

### 3) CSII e SMBG vs CSII e CGSM (SAP)

Per quanto riguarda il confronto tra CSII con SMBG o con CGMS i risultati sono nettamente più chiari anche a fronte di una riduzione dell'HbA1c dello 0,4-0,9%.

In Italia esiste un lavoro di Roze, supportato da Medtronic e presentato ad ATTD 2016 che evidenzia come la SAP sia costo-efficace sia nella coorte con emoglobina elevata (> 8,1%) con un ICER 44,982 euro per Qaly, sia nella coorte con rischio ipoglicemico con una ICER 33,000 euro per Qaly. (Livello II, Forza B; Roze 2016) Le valutazioni sono fatte rispettivamente sui dati della coorte di Pickup e sui dati della coorte di Ly (Livello II, Forza B).

Sono state pubblicate inoltre analisi costo efficacia in diversi paesi europei: Svezia, Gran Bretagna, Francia, Olanda, Danimarca. In tutti questi paesi la valutazione della SAP vs CSII è stata giudicata costo/efficace con un ICER medio tra 20,000 e 44,000 euro per Qaly. Non è un caso che l'ICER più elevato, e quindi svantaggioso, in Europa sia quello ottenuto nelle valutazioni in Italia, rispetto agli altri paesi europei; probabilmente ciò è legato al fatto che i nostri costi sono maggiori ed è dunque doveroso porsi qualche domanda sul motivo di tutto ciò, dato che abbattere questi costi è importante se si vuole ampliare l'accesso alle tecnologie. Complessivamente è abbastanza chiaro come il rapporto costo beneficio della SAP sia positivo. Sia NICE 2016 (UK) che IQWIG (Ger) hanno prodotto delle linee guida di utilizzo per la SAP e in Germania stanno ottenendo il pagamento degli strumenti. In particolare NICE ha chiarito che la SAP è indicata nei soggetti che hanno ipoglicemie gravi e disabilitanti, con ansia e paura delle ipoglicemie. NICE chiarisce inoltre che è importante, per l'utilizzo di questi strumenti integrati, avere a disposizione un team diabetologico educato alla gestione, che il paziente sia d'accordo con l'utilizzo del sensore per almeno il 70% del tempo e che sia disponibile un percorso educativo integrato e specifico. In una valutazione NICE HTA (Livello I, Forza A), pur valutando 19 studi presenti in letteratura pubblicati su Medtronic Veo™ e Animas Vibe™, il primo è stato identificato come efficace nel ridurre le ipoglicemie, sia pure con poche evidenze, e lo stesso per Animas Vibe™.

### 4) CSII e SMBG vs SAP con LGS

Roze ha pubblicato una valutazione di SAP con LGS vs CSII e SMBG, sempre in due coorti con cattivo controllo e con ipoglicemie frequenti, attingendo ai dati dai pazienti Francesi, ottenendo una valutazione media di 30,160 euro per Qaly. Nello studio è presente però una elevata sensibilità all'ipoglicemia, cioè il risultato è molto legato al livello di ipoglicemia nella popolazione considerata. Se per esempio il tasso di ipoglicemia è 8 casi/100 paz/anno (come in media in Italia secondo studio SHIPD), ICER viene portato a 8000 Euro/anno Qaly, nettamente costo-efficace (Livello II, Forza B; Rose 2016).

Uno studio di Ly condotto in Australia in una coorte di giovani adulti ed adulti con incapacità a ricono-

scere i sintomi delle ipoglicemie, ha portato a conclusioni molto simili: SAP e LGS danno luogo a ICER di 28,531 dollari per Qaly considerando pazienti con diabete al di sopra dei 12 anni e con età media di 18 anni (Livello II, Forza B; Ly 2013)

Nicolucci et al hanno determinato che SAP e LGS sono cost/effective in due popolazioni italiane, una con elevata HbA1c ed una con frequenti ipoglicemie, concludendo che la SAP con LGS è un buon investimento in particolare nei pazienti con frequenti ipoglicemie (Livello II, Forza B; Nicolucci 2018).

### 5) SAP con LGS E PGLM

È disponibile in Europa una SAP attrezzata con l'algoritmo SmartGuard™ (Medtronic 640G). Questo sistema ha un allarme predittivo sui dati del sensore ed è in grado di interrompere la somministrazione di insulina se il dato glicemico è previsto incrociare il limite inferiore della programmazione nella successiva mezzora. Il sistema, quando la glicemia torna in regime di sicurezza, riprende automaticamente la somministrazione di insulina. Questo sistema si è dimostrato capace di ridurre l'esposizione alle ipoglicemie dell'80% (Livello II, Forza B ; Zheng 2016), accanto ad una riduzione del 30% dell'esposizione alle iperglicemie (Livello II, Forza B ;Scaramuzza 2017).

Nel corso dell'ultimo ATTD 2017 sempre Roze ha presentato una valutazione di costo-efficacia di SAP con PGLM vs CSII basata su dati svedesi, evidenziando che il nuovo metodo è considerato cost-effective.

#### Riassunto:

- 1) L'utilizzo del CGM è cost/effective rispetto a SMBG in particolare se utilizzo di SMBG si riduce a 2 glicemie al giorno.
- 1) Le evidenze del vantaggio tra MDI e CSII sono modeste e la valutazione costo/efficacia è molto incerta e si gioca soprattutto sulla capacità del team diabetologico di ottenere un miglioramento delle glicemie medie (leggi HbA1c) senza aumentare le ipoglicemie.
- 3) la SAP è una tecnologia con un rapporto costo efficacia soddisfacente e che è destinato ad aumentare ulteriormente grazie a sistemi della prevenzione delle ipoglicemie (LGS e PGLM).

Tutte queste valutazioni hanno un problema: guardano indietro, cioè a dati precedentemente pubblicati, mentre raramente hanno una visione rivolta al futuro e rischiano di essere già vecchie una volta che vengono pubblicate. In effetti a novembre 2016 la FDA ha approvato l'utilizzo del primo pancreas artificiale parziale, utilizzato in USA da metà del 2017 in centinaia di pazienti, con beneficio, è appena sbarcato anche in Italia alla fine del 2018.

Le ultime considerazioni, che sono utili alla valutazione complessiva, vengono dal Rapporto ARNO diabete 2017 elaborato dal Cineca e dalla SID (Società Italiana di Diabetologia):

- I pazienti diabetici con età inferiore ai 18 anni sono il 2% del totale degli affetti da questa malattia. Quindi quando si parla di spese per i la tecnologia dei bambini diabetici bisogna tenere presente il denominatore che è molto piccolo
- Della spesa totale legata alla malattia diabetica in Italia, circa la metà è da riferire ai ricoveri, 17% alla specialistica, 23% ai farmaci, 7% ai farmaci ipoglicemizzanti e solo il 4% ai dispositivi.
- Quindi quando si afferma che la spesa della tecnologia è elevata, si deve ricordare che è il 4% della spesa del diabete e che i bambini sono solo il 2% dei pazienti: quindi i valori numerici totali sono estremamente esigui.

## Bibliografia

- Agenas: New devices for the management of glycaemia in young diabetics (2012).  
 Agency of quality and accreditation in health care and social welfare (AAZ). Main association of Austrian social security institution, the norwegian institute of public health. Continuous glucose monitoring (CGM real time) and flash monitoring (FGM) as personal standalone systems in patients with diabetes mellitus treated with insulin. Joint assessment EUNETHTA 2018.

- Chaugule S, Graham C. Cost-effectiveness of G5 Mobile continuous glucose monitoring device compared to self-monitoring of blood glucose alone for people with type 1 diabetes from the Canadian societal perspective. *J MEC ECON* 2017 ;20:1128-1135.
- Conget I, Martín-Vaquero P, Roze S, Elías I, Pineda C, Álvarez M, Delbaere A, Ampudia-Blasco FJ. Cost-effectiveness analysis of sensor-augmented pump therapy with low glucose-suspend in patients with type 1 diabetes mellitus and high risk of hypoglycemia in Spain. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; S2530-0164(18)30096-X.
- Cummings E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, Waugh N. Clinical effectiveness and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2010;14-11.
- Garg S, Weinzimer SA, Tamborlane W, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B, Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. Glucose outcome with the in home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescent and adult with type 1 diabetes. *Diabetes tech terap* 2017;19:155-163.
- Huang G, O'Grady M, Basu A, Winn A, John P, Lee J, Meltzer D, Kollman C, Laffel L, Tamborlane W, Weinzimer S, Wysocki T; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The cost effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1269-74.
- Ly TT, Brinabic AJM, Eggleston A, Kolivos A, McBride ME, Schrover R, Jones TW. A Cost-Effectiveness Analysis of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension versus Standard Pump Therapy for Hypoglycemic Unaware Patients with Type 1 Diabetes. *Value in Health* 2014;17:561-69.
- Lynch P, Giardina S, Nicolucci A, Papo N. Cost-effectiveness analysis of continuous subcutaneous insulin injection vs multiple daily injections in type 1 diabetic patients: an Italian prospective (attd 2016)
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor augmented pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patient with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240-7.
- McQueen RB, Ellis SL, Campbell JD, Nair KV, Sullivan PW. Cost effectiveness of continuous glucose monitoring and intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Cost effectiveness and Resource allocation* 2011;9:13.
- NICE diagnostic guidance (DG21) 2/2016. Integrated sensor augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels in type 1 diabetes.
- Nicolucci A, Rossi MC, D'Ostilio D, Delbaere A, de Portu S, Roze S. Cost effectiveness of Sensor augmented pump therapy in two different populations with type 1 diabetes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Disease* 2018.
- Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2017. [www.arno.cineca.it](http://www.arno.cineca.it)
- Petkova E, Petkova V, Konstantinova M, Petrova G. Economic evaluation of continuous insulin infusion for children with diabetes - a pilot study: CSII application for children-economic evaluation *BMC Pediatr* 2013;13:155.
- Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2013;7:1567-74.
- Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycemic control during real time glucose monitoring compared to self monitoring blood glucose: meta-analysis of randomized controlled trial using individual patient data. *BMJ* 2011 7;343:d3805.
- Raj S, Chakera A: Sensor augmented pump therapy: review of new Nice diagnostic guidance.
- Roze S, Duteil E, Naclerio M. Health economic evaluation of sensor augmented pump (sap) versus insulin pump alone (CSII) in type 1 diabetic in Italy. (Attd 2016).
- Roze S, Palmer-smith J, Valentine W, de Portu S, Nørgaard K, Pickup JC. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32:1415-24.
- Roze S, Palmer-Smith J, Valentine W, Payet V, de Portu S, Papo N, Cucherat M, Hanaire H. Cost effectiveness of sensor augmented pump therapy with low glucose suspend versus standard insulin pump therapy in two different patient populations with type 1 diabetes in France. *Diabetes Tech terap* 2016; 18:75-84.
- Scaramuzza A, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. *Acta Diabetologica* 2017;54:317-319.
- Vigersky RA. The benefit, limitations and cost effectiveness of advanced technologies in the management of patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:320-30.
- Wan W, Skandari MR, Minc A, Nathan AG, Winn A, Zarei P, O'Grady M, Huang ES. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial. *Diabetes Care* 2018;41:1227-1234.
- Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1079-1087.
- Zhong A, Choudhary P, Macmahon C, Agrawal P, Welsh JB, Cordero TL, Kaufman FR. Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed® 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18:657-663.

## 11. MEDICINA LEGALE:

### CONSIDERAZIONI LEGALI e MEDICO-LEGALI RELATIVE ALLA TERAPIA INSULINICA CON MICROINFUSORE E AL MONITORAGGIO GLICEMICO TRAMITE L'UTILIZZO DI SENSORI in paziente minore di età.

*Giovanna Marzo, Fabiana La Selva, Massimo Massimelli*

*Sommario: I. Cenni alla disciplina del consenso informato: aspetti generali. II. Segue: il consenso per prestazioni sanitarie su pz minore. III. La c.d. colpa medica: i principi in tema di responsabilità civile. IV. Considerazioni specifiche all'ambito diabetologico pediatrico.*

#### ***I. Cenni alla disciplina del consenso informato: aspetti generali.***

In linea di principio, qualsivoglia atto diagnostico o terapeutico è consentito al medico soltanto previa acquisizione del consenso da parte del pz<sup>1</sup>. L'art. 32 Cost.<sup>2</sup> fissa il principio di autodeterminazione al trattamento sanitario: ciascuno può decidere se sottoporsi o meno al trattamento, salvo che non esistano ragioni di tutela della collettività che impongano un determinato trattamento<sup>3</sup>.

Poiché in ogni atto medico-chirurgico è insito un rischio più o meno elevato di causare danni alla salute del paziente, ossia di ledere quello stesso diritto che l'atto è finalizzato a salvaguardare, essendo sostanzialmente impossibile curare un malato senza intaccare la sua integrità psico-fisica, il consenso del paziente al trattamento deve essere preceduto da adeguata informazione, fornita dal medico. Per tale ragione si è soliti usare l'espressione "consenso informato".

Il consenso informato è l'accettazione che il paziente esprime ad un determinato trattamento sanitario, in maniera libera e cosciente, dopo essere stato informato su tutte le modalità di esecuzione, i benefici, gli effetti collaterali, i rischi ragionevolmente prevedibili e l'esistenza di valide alternative terapeutiche. Il principio su cui si fonda è il rispetto dell'individuo bisognoso di cure, che si realizza ottenendo il suo consenso dopo averlo adeguatamente informato su tutti gli aspetti riguardanti il trattamento diagnostico o terapeutico proposto.

Talune norme impongono specificamente il dovere per il medico di raccogliere il suddetto consenso: trattasi della Legge n. 833/1978, del Codice Deontologico medico<sup>4</sup>, della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea<sup>5</sup>, dalla Convenzione di Oviedo<sup>6</sup>. Da ultimo, la legge n. 219/2017 impone che il consenso del paziente venga formalmente manifestato per iscritto.

<sup>1</sup> Soltanto lo stato di necessità del pz consente al medico di eseguire trattamenti salvavita senza la previa acquisizione del consenso. Giova sul punto richiamare l'art. 54 del codice penale ai sensi del quale: "Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé o altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo").

<sup>2</sup> Il secondo comma dell'art. 32 Cost. recita: "Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di Legge. La legge non può in alcun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana".

<sup>3</sup> Le eccezioni al principio di autodeterminazione sono due: l'obbligatorietà delle vaccinazioni; il trattamento sanitario obbligatorio per i malati di mente che mettano a rischio l'incolumità propria e di altri.

<sup>4</sup> Dal Codice di Deontologia Medica (2014) - Titolo IV rubricato "Informazione e comunicazione consenso e dissenso" assumono rilevanza: l'art. 33 (informazione e comunicazione con la persona assistita), l'art. 34 (informazione e comunicazione a terzi; l'art. 35 (consenso e dissenso).

<sup>5</sup> La Convenzione del Consiglio d'Europa prevede all'art. 10 che ogni persona abbia il diritto di conoscere ogni informazione raccolta sulla propria salute. Tuttavia, la non volontà di una persona di non essere informata deve essere rispettata. L'art. 33 esclude la possibilità di accertamenti e di trattamenti sanitari contro la volontà del paziente se questi non è in grado di prestare il consenso e non ricorrano i presupposti dello stato di necessità.

<sup>6</sup> La Convenzione di Oviedo del 4.4.1997 prevede che "Un intervento del campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato il consenso

L'introduzione dell'obbligatorietà dell'acquisizione del consenso informato segnava definitivamente il passaggio da un rapporto medico-paziente di tipo paternalistico (in cui il paziente che deve affidarsi completamente alle cure del medico, poiché questi è unico portatore del sapere necessario a curare con atti teleologicamente volti alla guarigione, senza avere la libertà di poter aderire volontariamente ai trattamenti proposti), ad un rapporto di cosiddetta **alleanza terapeutica**, dove il medico, prima di procedere alla prestazione sanitarie è obbligato ad informare il paziente aiutandolo a scegliere consapevolmente.

L'interpretazione giurisprudenziale ormai consolidata impone che il **consenso**, per render lecita l'attività del medico, **debba essere**:

- (1) **informato**: vale a dire, reso a seguito dell'informazione che il medico è tenuto a fornire al paziente<sup>7</sup>;
- (2) **consapevole**: vale a dire che il consenso deve essere espresso da soggetto che, ricevuta correttamente l'informazione con le modalità sopra descritte, sia capace di intendere e di volere;
- (3) **personale**: ha titolo ad esprimere il consenso esclusivamente il paziente; l'eventuale consenso espresso dai familiari è giuridicamente irrilevante;
- (4) **manifesto**: il paziente deve assentire o dissentire alla esecuzione delle prestazioni proposte, soprattutto se si tratta di attività che esulano dalla routine; la manifestazione di volontà deve essere esplicita ed espressa in modo inequivocabile e in forma scritta;
- (5) **specifico**: il consenso deve riferirsi allo specifico atto sanitario proposto; il consenso prestato per un determinato trattamento non può legittimare il medico ad eseguirne uno diverso<sup>8</sup>, per natura od effetti, salvo sopraggiunga uno stato di necessità;
- (6) **preventivo e attuale**: il consenso deve essere prestato prima dell'atto proposto; l'intervallo di tempo tra la manifestazione del consenso e l'effettuazione dell'atto sanitario non deve essere tale da far sorgere dubbi sulla persistenza della volontà del paziente; in caso, è opportuno ottenere conferma del consenso in prossimità della realizzazione dell'atto.
- (7) **revocabile**: il paziente può revocare il consenso in qualunque momento, anche nell'immediatezza della procedura sanitaria oggetto del consenso.
- (8) **formale**: il consenso deve essere reso in forma scritta. Tale requisito è imposto dalla Legge n. 219/2017<sup>9</sup>.

<sup>7</sup> Si noti che l'obbligo di informare che grava sul medico è un'obbligazione ulteriore rispetto a quella di diagnosi e/o cura. L'inadempimento di tale obbligazione è fonte di responsabilità civile in capo al medico, anche quando il paziente sia perfettamente guarito. L'informazione deve essere: (a) **personalizzata**, ossia adeguata alla situazione di salute, psicologica, culturale e linguistica del paziente e proporzionata alla tipologia della prestazione proposta. In caso di minorenne, l'informazione al paziente dovrà risultare ovviamente adeguata all'età; (b) **comprensibile**, cioè espressa con linguaggio semplice e chiaro, evitando per quanto possibile sigle e termini scientifici e avvalendosi di schede illustrate o materiale video che consentano una più piena comprensione, specialmente in caso di interventi particolarmente invasivi; in caso di pz straniero occorre ricorrere ad un interprete o a materiale informativo tradotto; (c) **veritiera**, ossia non falsamente illusoria, ma prudente e accompagnata da ragionevole speranza in caso di patologie di elevata gravità o previsioni infauste; (d) **obiettiva**, cioè basata su fonti validate o che godano di una legittimazione clinico-scientifica, ed indicativa delle effettive potenzialità di cura fornite dalla struttura che ospita il paziente; (e) **esaustiva**, cioè finalizzata a fornire tutte le notizie inerenti l'atto sanitario proposto e a soddisfare ogni quesito specifico posto dal paziente; (f) **non imposta**: il paziente ha la facoltà di non essere informato, delegando a terzi la ricezione delle informazioni.

L'informazione deve avere ad oggetto: (1) la situazione clinica obiettivamente riscontrata; (2) la descrizione dell'intervento (medico o chirurgico) ritenuto necessario; (3) i rischi derivanti dalla mancata esecuzione del trattamento proposto; (4) le eventuali alternative diagnostiche e /o terapeutiche; (5) i benefici attesi; (6) i rischi presunti; (7) le eventuali possibili complicanze; (8) i comportamenti che il paziente deve eseguire per evitare complicazioni successive all'atto medico.

<sup>8</sup> Senza il consenso non può essere eseguito un trattamento sanitario diverso neppure quando, in astratto, il trattamento privo di consenso sia più favorevole al pz.

<sup>9</sup> Prima dell'entrata in vigore di tale norma il consenso poteva anche essere reso in forma verbale e persino essere implicito.

Inoltre, in base ai principi di diritto civile il consenso deve ancora essere “libero” (cioè esente da vizi, coercizioni, inganni, errori: non può essere esercitata alcuna pressione psicologica per influenzare la volontà del paziente) e “relativo ad un bene disponibile” (l'integrità psico-fisica non è un diritto di cui la persona può disporre senza alcun limite, come recita l'art. 5 del Codice Civile<sup>10</sup>).

## ***II. Segue: il consenso per prestazioni sanitarie su paziente minore***

Il consenso informato può essere reso soltanto da persona dotata di capacità d'agire<sup>11</sup>. Com'è noto il minore non è dotato di tale capacità, tant'è che il codice civile assegna ai genitori la legale rappresentanza del figlio. Per stabilire se il consenso al trattamento sanitario possa esser dato da un solo genitore oppure debba esser dato da entrambi (ovviamente quando esistano e siano in vita), occorre considerare due criteri: (i) se il trattamento possa essere ritenuto “ordinario” per quel bambino (ad esempio: esame di routine per controllo della glicemia) oppure se si tratti di un trattamento straordinario (ad esempio: intervento chirurgico al piede in conseguenza di incidente stradale); (ii) se i genitori (indipendentemente dall'esistenza o meno di un rapporto coniugale tra loro) convivano, o no, tra loro e con il minore.

Ora, se i genitori convivono tra loro e con il minore e il trattamento sanitario è ordinario, ciascun genitore può sottoscrivere il consenso informato (può infatti presumersi che l'altro genitore sia a conoscenza e approvi l'esecuzione del trattamento). Se invece non convivono tra loro, perché separati o divorziati oppure perché non si è mai costituita alcuna famiglia, il consenso deve essere manifestato da entrambi i genitori.

Se il trattamento è straordinario, il consenso deve essere espresso da entrambi i genitori.

Possono verificarsi, tuttavia, una pluralità di situazioni in cui il medico è ostacolato nell'eseguire la prestazione per impossibilità di raccogliere il consenso dei genitori.

(i) Entrambi i genitori negano il consenso, ma la salute del minore sarebbe compromessa dalla mancata esecuzione del trattamento. In tal caso è necessario che il Medico segnali l'atteggiamento dei genitori e le esigenze cliniche del minore alla Procura della Repubblica eventualmente chiedendo che venga nominato un curatore speciale per la tutela del diritto alla salute.

(ii) I genitori sono in contrasto tra loro, nel senso che uno è favorevole al trattamento e l'altro no. In tal caso il genitore favorevole deve rivolgersi al Giudice Tutelare per poter essere autorizzato a decidere da solo l'esecuzione del trattamento oppure per far nominare un curatore speciale; se il genitore non si attiva in tal senso, il Medico segnalerà il caso alla Procura della Repubblica presso il Tribunale dei Minori competente per territorio.

(iii) Uno dei genitori è deceduto oppure è stato interdetto: il consenso deve essere manifestato dal solo genitore superstite, che tuttavia deve fornire al medico prova della morte o dell'interdizione dell'altro genitore.

(iv) Uno dei genitori è lontano o momentaneamente impedito: è sufficiente l'acquisizione del consenso del solo genitore presente e capace; tuttavia, la scelta se prescindere dal consenso del genitore assente o impedito va valutata dal medico in relazione all'urgenza dell'atto sanitario, l'impatto di questo sulla salute del minore, nonché i tempi necessari per farlo intervenire. Anche l'assenza o l'impedimento devono essere provati, eventualmente anche mediante autodichiarazione del genitore presente. In assenza di prova occorre segnalare il caso alla Procura della Repubblica competente per territorio.

(v) Il minore non convive con i genitori, ma è destinatario di provvedimenti di affidamento, in comunità o in istituto penale. In tal caso l'affidatario, cui sono assimilati i responsabili della comunità o dell'istituto, esercita la potestà parentale in relazione agli ordinari rapporti con le autorità sanitarie in cui rientrano i comuni trattamenti medici (art. 5 commi 1 e 3, Legge n. 184/1983); pertanto, il medico può procedere all'atto sanitario con il consenso

<sup>10</sup> Il pz può ad esempio consentire che gli venga asportato l'ovaio destro affetto da grossa cisti, ma non può disporre che l'ovaio sano gli venga asportato al fine di ridurre la capacità di procreare

<sup>11</sup> E' capace di agire il soggetto che ha compiuto 18 anni e nei confronti del quale non sono intervenuti provvedimenti giudiziari che la escludono (sentenza di interdizione) oppure la limitano (sentenza di inabilitazione o decreto di amministrazione di sostegno)

dell'affidatario. Per atti sanitari non ordinari occorre, invece, richiedere il consenso dei genitori o del tutore, oppure procedere a segnalazione alla Procura della Repubblica presso il Tribunale dei Minori.

(vi) Il minore vive in strada, senza reperibilità dei genitori, o si tratta di minore straniero non accompagnato per cui non c'è tutela, occorre procedere alla già citata segnalazione presso la Procura per ottenere un provvedimento autorizzativo urgente.

Quando il paziente è sì minore, ma già adolescente - e quindi dotato di capacità di discernimento - si pone un'ulteriore criticità. Talune disposizioni normative impongono che il minore venga sentito dall'autorità giudiziaria in merito a decisioni che lo riguardano<sup>12</sup>. Da ciò può trarsi l'indicazione, espressamente da tempo formulata anche dal Comitato Nazionale per la Bioetica, che il minore debba essere "sentito" se al di sopra degli 8-9 anni ricercando, con le dovute cautele ed eventualmente con l'ausilio dello psicologo, l'adesione alle terapie anche da parte sua.

Gli atti (informazione e raccolta dell'opinione del minore) devono essere riportati in cartella clinica. In caso di dissenso del minore rispetto alla proposta diagnostica/terapeutica, malgrado il consenso dei genitori o dell'affidatario, dopo reiterati momenti di informazione e ricerca del dialogo occorre:

- valutare la necessità/differibilità del trattamento proposto;
- prendere in considerazione l'opinione del minore come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità (art. 6 Convenzione sui diritti dell'uomo e la biomedicina di Oviedo del 1997);
- considerare il dissenso del minore come ostativo al trattamento sanitario quando esso sia ragionevole sotto il profilo dei benefici o della possibilità di altri interventi alternativi e quando il minore ha un'età per cui non si può provvedere con la forza;
- nell'ipotesi che per la gravità della situazione sanitaria il trattamento proposto sia necessario e indifferibile, procedere alla segnalazione alla Procura della Repubblica presso il Tribunale dei Minori.

La Legge 22 dicembre 2017 n° 219 entrata in vigore il 31 gennaio 2018, contenente "*Norme in materia di Consenso Informato e di Disposizioni Anticipate di Trattamento*", prevede che il consenso informato al trattamento sanitario del minore sia espresso o rifiutato dagli esercenti **la responsabilità genitoriale**<sup>13</sup> o dal tutore<sup>14</sup> tenendo conto della volontà della persona minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità.

### ***III. La c.d. colpa medica: i principi in tema di responsabilità civile.***

A far tempo dagli anni '90 è significativamente mutato il rapporto medico-paziente; quest'ultimo non pretende più di essere curato, bensì di venire guarito; l'atteggiamento accusatorio, secondo il quale un eventuale insuccesso viene interpretato come il fallimento "personale" del medico (o dell'équipe) che è intervenuto, è sempre più presente non risultando più accettabile né comprensibile una sconfitta della scienza medica in sé.

La delicatezza della situazione rende necessario che il medico coinvolga in prima persona il paziente nell'iter diagnostico-terapeutico, dedicandogli tempo per colloqui attraverso i quali renderlo consapevole delle scelte compiute: la maggior parte dei casi di coinvolgimento giudiziario dei medici per responsabilità professionale nasce non tanto dall'errore del medico, quanto da un suo comportamento poco disponibile al confronto.

Dall'errore del medico consegue responsabilità civile e responsabilità penale, regolate entrambe dalla Legge n. 24/2017 o Legge Gelli.

<sup>12</sup> Si pensi alla legge n. 184/1983, in cui si prevede che il minore che abbia compiuto i dodici anni debba essere sentito in merito al suo affidamento; alla legislazione vigente in materia di separazione e divorzio, nella quale è parimenti previsto che il Giudice debba sentire il minore per disporre della sua collocazione prevalente.

<sup>13</sup> Espressione che ha sostituito quelle tradizionali di "potestà genitoriale" e, ancor prima, di "patria potestà".

<sup>14</sup> Qualora il minore sia privo di genitori oppure essi siano destinatari di provvedimenti giurisdizionali limitativi dei rapporti con il minore.

Quanto alla responsabilità civile, vale a dire all'obbligo di risarcire il danno causato dalla propria condotta, va ricordato che il nostro Ordinamento prevede due tipi di responsabilità (quella contrattuale e quella extracontrattuale o da fatto illecito). Essi si differenziano sotto il profilo della disciplina poiché: (a) sono previsti tempi diversi di prescrizione del diritto al risarcimento del danno (prescrizione che si compie in dieci anni se la responsabilità ha natura contrattuale e in cinque anni se la ha natura extracontrattuale); (b) l'onere di provare in giudizio l'errore del medico e la colpa di questo è distribuito diversamente (nel giudizio volto ad ottenere il risarcimento per responsabilità contrattuale, è il debitore a dover provare di aver eseguito correttamente la prestazione a cui era obbligato; nel giudizio volto ad ottenere il risarcimento per responsabilità extracontrattuale è la vittima a dover provare che l'autore del fatto dannoso ha tenuto una condotta colposa).

In epoca precedente l'entrata in vigore di tale legge, il dibattito giurisprudenziale e dottrinale relativo alla riconduzione della colpa medica all'uno all'altro tipo di responsabilità assumeva quindi particolare interesse: la tesi secondo cui la pretesa risarcitoria del paziente andasse inquadrata nella **responsabilità contrattuale** era volta a favorire il paziente sia consentendogli maggior tempo per esercitare l'azione in giudizio sia liberandolo dall'onere di fornire una prova particolarmente difficile.

A sostegno della suddetta tesi è stata creata dalla giurisprudenza la teoria del "contatto sociale"<sup>15</sup> ai sensi della quale anche il medico dipendente della Struttura sanitaria che non aveva stipulato alcun contratto con il paziente, rispondeva per responsabilità contrattuale.

Il dibattito è superato dall'art. 7 della Legge n. 24/2017 che differenzia la posizione della struttura sanitaria da quella dell'esercente la professione sanitaria. In particolare tale articolo afferma che la struttura sanitaria o socio-sanitaria pubblica o privata che, nell'adempimento della propria obbligazione, si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e non dipendenti della struttura stessa, risponde, ai sensi degli articoli 1218 e 1228 del codice civile, delle loro condotte dolose e colpose. La struttura sanitaria risponde quindi in termini di responsabilità contrattuale, con importanti conseguenze in termini di prescrizione, onere della prova e danno risarcibile. Il termine di prescrizione risulta quindi pari a 10 anni decorrenti da quando il paziente ha conoscenza del nesso causale tra la prestazione sanitaria e il peggioramento dello stato di salute; il paziente dovrà soltanto fornire prova di aver ricevuto quel trattamento sanitario nella Struttura che ha chiamato in causa.

L'esercente la professione sanitaria – che non abbia stipulato un contratto con il paziente – è invece chiamato a rispondere ai sensi dell'articolo 2043 del codice civile, ovvero secondo i principi della responsabilità extracontrattuale (con un termine di prescrizione a 5 anni ed un gravoso onere della prova in capo al danneggiato).

Tuttavia, la Struttura sanitaria privata che sia stata condannata a risarcire il danno al paziente può agire con l'azione di rivalsa per ottenere dal sanitario il rimborso di quanto ha pagato al paziente. Se trattasi di Struttura pubblica, la Procura della Repubblica presso la Corte dei Conti può esercitare l'azione di responsabilità amministrativa nei confronti dell'esercente la professione sanitaria, in caso di dolo o colpa grave, entro un anno dall'avvenuto risarcimento.

#### ***IV. Considerazioni specifiche all'ambito diabetologico pediatrico***

La terapia del diabete si basa sulla somministrazione di multiple dosi giornaliere di insulina, sul rispetto di una dieta bilanciata per l'età e sull'esecuzione di una attività fisica regolare, oltre che di multipli controlli del glucosio durante la giornata. Accanto alle modalità terapeutiche appena descritte, ritenute consolidate dalla letteratura, vi sono strumenti adiuvanti o sostitutivi le terapie convenzionali (su tutti il microinfusore e l'holter glicemico) che permettono numerosi vantaggi in termini di efficacia, sia per i pazienti che per le loro famiglie. In considerazione di quanto sopra esposto, il diabetologo che si trova nella condizione di dover prescrivere terapie differenti rispetto alla pratica consolidata a pazienti di età pediatrica, dovrà tenere conto di importanti accorgimenti.

<sup>15</sup> Cass. n. 589/1999.

#### ***IV.a. La selezione del paziente***

In primo luogo risulta di fondamentale importanza selezionare accuratamente il target di pazienti a cui poter offrire tali strumenti terapeutici. L'impiego del microinfusore e dei sensori di monitoraggio continuo del glucosio richiede, infatti, una particolare attenzione nella loro gestione, in quanto un utilizzo non corretto può provocare alterazioni del profilo glicemico, fino a mettere a rischio la vita del paziente stesso. Pertanto, è fondamentale che il medico conosca il paziente, e nel caso del minore la famiglia, al quale sta andando a proporre questo tipo di trattamento, e che discuta con i soggetti in questione gli aspetti dell'adozione del trattamento, verificando che quanto discusso sia stato compreso dagli interessati.

Sempre più spesso è il paziente (o la famiglia) che richiede un particolare strumento al medico, e sempre più spesso l'operatore si trova a dover contenere le richieste da parte dei pazienti che si sono informati su internet o attraverso il passaparola. A tal proposito, interviene la legge sulle norme in materia di Consenso informato, che specifica “[...] *Il paziente non può esigere trattamenti sanitari contrari a norma di legge, alla deontologia professionale o alle buone pratiche clinico-assistenziali [...]*”. Per tale motivo, qualsiasi proposta terapeutica intrapresa dal paziente o dalla sua famiglia, deve sempre essere condivisa dal medico se sussistono le condizioni sopra citate, in quanto in caso contrario il medico non è tenuto alla prescrizione del presidio.

#### ***IV.b. Il periodo di prova***

Una volta individuato il paziente, compito del medico è quello di concordare il dispositivo più adatto ed iniziare un percorso formativo che porti al corretto addestramento dei pazienti, che si configura come il cosiddetto “periodo di prova”.

Il periodo di prova è quel lasso di tempo che intercorre tra la selezione del paziente e l'utilizzo effettivo del materiale prescritto, e in genere non supera i due mesi di durata. Durante tale periodo, compito del paziente è l'utilizzo degli strumenti secondo quanto indicato dal medico, segnalando qualsiasi nota, dubbio o effetto collaterale al clinico. Compito del medico è invece accertare che il paziente stia utilizzando i dispositivi in maniera corretta, sostenere il paziente durante la prova, e procedere alla prescrizione del materiale qualora si realizzassero le condizioni favorevoli al suo utilizzo.

Per tale motivo, il colloquio di istruzione tra il clinico, il paziente ed i genitori rappresenta il punto chiave dell'inizio del trattamento e deve essere svolto in maniera tale da fornire tutte le indicazioni in maniera semplice e comprensibile, utilizzando un linguaggio adeguato all'età e al livello culturale della persona con la quale interloquisce. In tale colloquio, che può configurarsi sia in singola giornata che in più giorni consecutivi, è necessaria la partecipazione del personale tecnico autorizzato dalle Aziende degli strumenti individuati, a scopo puramente formativo. Al termine del colloquio, il medico deve poi verificare che il paziente abbia correttamente compreso quanto da lui esposto. Solo allora, una volta constatato che il paziente ha recepito tutte le informazioni necessarie, si può procedere all'acquisizione di un valido consenso informato.

Nelle precedenti *Raccomandazioni (Acta Biomedica 2008)* era stata evidenziata l'importanza del conseguimento di un consenso esplicito da parte del paziente a cui veniva proposto il ricorso al microinfusore. Tale presidio terapeutico risulta tutt'ora uno strumento in continua evoluzione tecnologica che non può venir considerato alla stregua delle comuni “prestazioni sanitarie”, la cui capacità di gestione da parte del paziente può essere data per scontata e per le quali può essere sufficiente il consenso tacito. Vista la particolarità dello strumento in questione, già nello stilare le precedenti *Raccomandazioni* si era ritenuto opportuno ricorrere ad un consenso redatto in forma scritta e conservato insieme alla documentazione clinica del paziente, nella quale doveva figurare il momento del colloquio informativo, completato dalle modalità del suo svolgimento.

Così come è già stato messo in atto per l'utilizzo del microinfusore, anche per l'uso dei sensori, in quanto tecnologie supplementari rispetto alla pratica routinaria (monitoraggio capillare), si ritiene opportuna l'acquisizione di un consenso formulato sempre in forma scritta, da conservare con la documentazione clinica del paziente. Al

modulo di consenso deve essere allegata un'ampia ed esaustiva documentazione relativa alle caratteristiche tecniche dello strumento, alle modalità del suo utilizzo e ai problemi che si potrebbero verificare nel funzionamento con relative possibili soluzioni. Quest'ultimo punto richiede una particolare attenzione e suggerisce la necessità di inserire, nel medesimo modulo, un elenco completo dei possibili rischi legati ad un utilizzo non corretto delle tecnologie. Risulta infatti di rilievo a fini medico legali che il paziente sia ben consapevole di tutti i rischi legati a tale procedura, in quanto l'accettazione del loro verificarsi rappresenta un valido strumento di tutela per il medico. Il paziente, una volta reso edotto delle procedure di corretto utilizzo e di tutte le possibili problematiche che possono insorgere per una non corretta gestione di tali dispositivi, accondiscendendo al loro impiego, assume su di sé la responsabilità del verificarsi di eventi avversi dovuti al mal utilizzo degli strumenti.

L'operatore sanitario, prima della consegna del dispositivo medico al paziente, è comunque tenuto alla verifica del suo funzionamento e assume specifici obblighi di sorveglianza e di comunicazione di eventuali malfunzionamenti o inadeguatezze da cui potrebbero derivare danni alla salute per il paziente. La violazione di tale obbligo può infatti configurarsi in una forma di responsabilità a carico del professionista sanitario.

Vi è da aggiungere che nel caso di un eventuale malfunzionamento dello strumento non opportunamente segnalato, come previsto dalle impostazioni di sicurezza di tali dispositivi, e del quale pertanto l'operatore sanitario non può venire a conoscenza, la responsabilità ricade sulla ditta produttrice. In ogni modo, vista la complessità delle procedure in esame, si ritiene necessario uno stretto monitoraggio del paziente nelle prime settimane di trattamento, al fine di verificare l'effettiva compliance e la capacità di gestire adeguatamente gli strumenti; solo in tal caso sarà possibile valutare l'opportunità del proseguimento delle cure con tali modalità, procedendo alla prescrizione del materiale secondo le modalità vigenti. Ovviamente, una volta verificato il corretto utilizzo dei dispositivi messi a disposizione, il paziente dovrà essere sempre sottoposto a controlli seriati per eventuali adattamenti della terapia.

Per quanto riguarda nello specifico l'impiego del sensore per il monitoraggio in continuo della glicemia, che rappresenta la vera innovazione rispetto alle precedenti *Raccomandazioni*, bisogna fare delle considerazioni aggiuntive.

Il sensore è uno strumento di controllo della glicemia composto da un lettore (simile o identico ad uno smartphone), un trasmettitore (che converte il segnale chimico in elettrico, preparandolo per l'invio) e da un sensore glicemico che rileva in continuo il valore di glucosio interstiziale. Viene considerato uno strumento affidabile a seguito di numerosi studi svolti da Istituti di Ricerca ed Enti Pubblici (dal 2014 il ministero della Salute l'ha inserito nella banca dati dei dispositivi medici).

Il livello di glucosio viene valutato nel liquido interstiziale, a differenza del monitoraggio capillare ove il livello di glucosio viene rilevato dal sangue. Questo è il motivo per cui i valori rilevati dal sensore sono sempre in "ritardo" rispetto a quelli rilevati con il sistema tradizionale, in quanto il glucosio è in equilibrio dinamico tra il compartimento vascolare e il compartimento interstiziale. Risulta facilmente deducibile come, in caso di improvvise modificazioni dei livelli di glucosio nel sangue, i valori misurati nel liquido interstiziale possano non corrispondere al reale livello di glicemia. Pertanto in casi di bruschi abbassamenti o di rapidi innalzamenti i valori rilevati dal sensore potrebbero non essere sufficientemente rappresentativi dei valori glicemici reali e, nel caso si rendessero necessarie delle scelte terapeutiche, i valori andrebbero verificati tramite misurazione della glicemia capillare.

In tale evenienza, risulta molto importante che i pazienti vengano informati su queste eventuali problematiche e siano messi a conoscenza delle eventuali alternative diagnostico-terapeutiche disponibili al momento, in modo da poter o meno accettare, in maniera libera e consapevole, quanto proposto dal clinico.

#### ***IV. c. Il consenso dei minori***

Come espresso nelle precedenti *Raccomandazioni* il consenso dei minori rappresenta un punto molto delicato sul quale possono essere formulate ampie disquisizioni. Punto fisso rimane il fatto che devono essere i genitori a formulare un valido consenso per lo svolgimento di atti diagnostico-terapeutici nei confronti del minore fino al raggiungimento della maggior età dello stesso. L'opinione del paziente minore, nel caso in cui si trovi in età pre-

dolescenziiale o adolescenziale (o comunque tale da essere dotato di capacità di discernimento), va sempre tenuta in considerazione: in primis per facilitare il corretto utilizzo degli strumenti da parte dello stesso, in quanto un'accettazione forzata delle terapie proposte potrebbe portare ad una loro gestione erronea; in secondo luogo, come veniva ribadito nelle citate *Raccomandazioni*, esiste dal 1983 un riferimento normativo (L. 184/1983) che predispone tale obbligo, il cui mancato adempimento rappresenta da allora un illecito. La Legge 22 dicembre 2017 n° 219, entrata in vigore il 31 gennaio 2018, contenente "Norme in materia di Consenso Informato e di Disposizioni Anticipate di Trattamento", dispone che " *il consenso informato al trattamento sanitario del minore è espresso o rifiutato dagli esercenti la responsabilità genitoriale o dal tutore tenendo conto della volontà della persona minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità*". Il nuovo riferimento normativo ribadisce pertanto l'importanza attribuita all'opinione del minore, che nel caso risultasse contraria all'impiego di tali procedure, trattandosi di terapie non indispensabili né indifferibili, dovrebbe condurre a prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

Sempre nelle precedenti *Raccomandazioni* era stata analizzata anche la possibilità che fossero i genitori a non essere concordi nell'accettare l'utilizzo dei dispositivi in oggetto. A tal riguardo, si vuole ribadire il concetto che l'impiego di tali strumenti, pur consentendo una possibilità di controllo glicemico superiore a quella ottenuta con le terapie convenzionali, può essere da quest'ultime facilmente sostituito. In caso di diniego da parte dei genitori si ritiene comunque opportuno effettuare numerosi incontri con la famiglia, che andranno accuratamente documentati, per appurare che questa sia stata resa edotta di tutte le informazioni e di tutti i benefici ottenibili con tali procedure, oltre che per analizzare le motivazioni sottostanti il diniego. Ciò nonostante, qualunque sia la motivazione sottesa a tale scelta, non si rinvengono in ogni caso gli estremi per effettuare un ricorso alla Procura, ma si suggerisce una gestione del caso clinico proponendo altre opzioni diagnostico-terapeutiche di più facile accettazione.

#### ***IV. d. La tecnologia fai da te***

L'uso sempre più diffuso dei mass media, il rapido accesso al web e l'uso di strumenti quali smartphone o pc di ultima generazione sta generando il diffondersi di un nuovo fenomeno che potremmo definire "medicina fai da te". Questo consiste in una libera scelta del paziente di autogestione della terapia insulinica, che può comportare da parte di quest'ultimo l'utilizzo di metodiche per il monitoraggio della glicemia non standardizzate e perfino, in casi estremi, dallo stesso improvvisate. In questi casi diventa difficile stabilire il ruolo del medico, che si trova davanti a situazioni complesse di difficile gestione. Se nel caso del paziente adulto, il compito del clinico risulta molto limitato in quanto, una volta prescritte le terapie, il paziente capace di intendere e volere, è in grado di autoderminarsi e di scegliere liberamente la sua adesione o meno alle cure, diverso è il caso del minore, specialmente di età infantile, in cui sono i genitori ad effettuare tali scelte per lui. L'impiego di metodiche non autorizzate e di cui non si possono conoscere gli effettivi risvolti clinici a breve e a lungo termine, potrebbe infatti portare a delle conseguenze non prevedibili che potrebbero risultare rischiose per la salute del paziente. Riprendendo quanto detto nel paragrafo precedente, la nuova normativa pubblicata nel 2017 "Norme in materia di Consenso Informato e di Disposizioni Anticipate di Trattamento" prevede che qualora i genitori non fossero concordi sul trattamento proposto dal clinico, sia necessario l'intervento del Giudice e che in tali casi il medico non possa procedere nello svolgimento di alcuna attività a meno che il caso in esame non rientri nello stato di necessità (art.54 c.p). Nel caso in cui i genitori pertanto rifiutassero le proposte decisionali prese dallo specialista, sottoponendo il minore a terapie che potrebbero rilevarsi anche dannose per la sua salute, risulta necessario l'intervento del Giudice Tutelare. Sulla base di tali considerazioni, il medico che viene a conoscenza della somministrazione al minore di terapie non autorizzate e di cui non si conoscono i possibili rischi associati, dovrebbe, nel caso in cui i genitori si ostinassero nel proseguimento di tali terapie rifiutando quanto da lui proposto, formulare adeguata segnalazione alla Procura della Repubblica affinché venga interpellato il Giudice Tutelare per un provvedimento che precluda ai genitori l'esercizio della responsabilità genitoriale al fine di tutelare la salute del paziente

## 12. CONSENSI INFORMATI ALL'UTILIZZO DELLE TECNOLOGIE (CSII e CGM)

### CONSENSO/CONTRATTO TERAPEUTICO (O DI CURA)

#### Per L'utilizzo Del Microinfusore Di Insulina con o senza sensore di misurazione del glucosio interstiziale

Cognome..... Nome .....

Data di nascita..... Patologia.....

Modello di microinfusore: .....

Sensore CGM associato	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no
Sensore FGM associato	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no
Sistema integrato con algoritmo	<input type="checkbox"/> sì	<input type="checkbox"/> no

Data inizio utilizzo microinfusore: .....

Data inizio utilizzo sensore: .....

Noi sottoscritti:

- Nome....., Cognome..... (Padre) Carta d'Identità n° .....

- Nome....., Cognome..... (Madre) Carta d'Identità n° .....

- Nome....., Cognome..... (Tutore, ove nominato)  
Carta d'Identità n° .....

Del minore

- Nome....., Cognome..... Carta d'Identità n° .....

- 1) Dichiariamo di non essere decaduti dalla responsabilità genitoriale e di non essere sottoposti, da parte dell'autorità giudiziaria, a provvedimenti limitativi sul minore
- 2) Dichiariamo di aver ricevuto specifiche e necessarie istruzioni per la gestione domiciliare del dispositivo prescritto, inerenti a:
  - a. Possibili vantaggi che l'utilizzo dello strumento permette di ottenere
  - b. Nozioni sul corretto utilizzo del sistema (ove applicabili)
    - velocità di erogazione basale (profili di basale)
    - basali temporanee
    - utilizzo del bolo standard e combinato
    - durata insulina attiva, rapporto Insulina/CHO, fattore di sensibilità
    - modalità di calibrazione del sensore
    - interpretazione delle frecce di tendenza
    - gestione ottimale dell'algoritmo di automatismo
  - c. gestione/prevenzione dei rischi (ove applicabili)
    - esecuzione del cambio set
    - prevenzione infezioni
    - gestione delle ipoglicemie

- gestione iperglicemie persistenti da sospetto malfunzionamento del set (prevenzione della chetoacidosi)
- gestione durante i viaggi e le occasioni particolari
- gestione durante l'attività fisica
- gestione durante le malattie intercorrenti

- 3) Dichiariamo di essere a conoscenza della possibilità di revocare il presente contratto in qualsiasi momento
- 4) Dichiariamo di essere a conoscenza che lo strumento non può essere indossato nel caso di esecuzione esame TC e RMN
- 5) Dichiariamo di essere stati adeguatamente informati, di aver ben compreso quanto spiegato e di accettare spontaneamente, liberamente e in piena coscienza la procedura proposta.

Luogo e data .....

Firma del paziente

---

Firma del Padre

---

Firma Madre

Firma Tutore (se nominato)

---

Timbro e firma del medico

## PROTOCOLLI DI INTERVENTO IPER E IPOGLICEMIA

### Iperglicemia

Se la *glicemia è superiore a 250 mg/dLe/o il sensore del glucosio mostra una rapida tendenza all'aumento:*

- 1) **controllare** il corretto funzionamento del **microinfusore** (serbatoio, catetere e sito di infusione) e consultare i **dati in memoria** (boli, basale)
  - 2) controllare la **chetonemia** (positiva se  $> 0,6$  mmol/L).
- Se si evidenziano **problemi nel sistema d'infusione**, è **prudente sostituire il set d'infusione** e procedere come descritto, in base alla glicemia ed alla chetonemia.

Se **non** si evidenziano **problemi a livello del microinfusore** e la **chetonemia è negativa:**

- somministrare un **bolo di correzione con il microinfusore**, calcolato applicando il fattore di correzione
- **controllare la glicemia e la chetonemia dopo 1 ora.**

*Se la glicemia non si è ridotta e la chetonemia è negativa:*

- effettuare **un' iniezione con la penna**, somministrando un bolo di insulina calcolato applicando il fattore di correzione
- **sostituire il set d'infusione**, mantenendo in funzione il microinfusore con la velocità basale prevista
- **controllare la glicemia e la chetonemia dopo 1 ora.**

Se la **chetonemia è positiva** ( $>0,6$  mmol/L):

- effettuare **un' iniezione con la penna**, somministrando un **bolo supplementato del 50%**, calcolato applicando il fattore di correzione
- **sostituire il set d'infusione**
- **mantenere** in funzione il **microinfusore con la velocità basale prevista**
- **assumere liquidi**
- **controllare la glicemia e la chetonemia dopo 1 ora**

*Se la glicemia non si è ridotta e la chetonemia è in aumento:*

- contattare il diabetologo o rivolgersi al Pronto Soccorso più vicino

*Se la glicemia è in riduzione e la chetonemia è negativa o in riduzione:* proseguire con il monitoraggio glicemico ogni ora fino a normalizzazione del profilo glicemico

## Ipoglicemia

SE LA GLICEMIA È INFERIORE A 70 MG/DL O SE AVVERTO SINTOMI DELL'IPOGLICEMIA

- 1) **Misurare** la glicemia capillare
- 2) Se il valore è **inferiore a 70 mg/dL**,
  - a) Per riportare **rapidamente** la glicemia ad un valore normale, assumere **15 g di zuccheri semplici**.  
(nei **bambini** si considera per la correzione dell'ipoglicemia **0,3g/kg** di glucosio, fino ad un massimo 15 gr)
- 4) **Dopo 15 minuti** controllare la glicemia:
  - se il valore della glicemia è **inferiore a 80 mg/dL**, assumere un'altra dose di zucchero;
  - se la glicemia è **superiore a 80 mg/dL**, non è necessario fare altro.

**Attenzione: se utilizzate un CGM la correzione viene giudicata efficace non sul valore del sensore ma sulla modifica della freccia di trend.**

### 15 grammi di zuccheri semplici sono contenuti in

- 1 soluzione di 15g di glucosio liquido  
(es. Glucosprint Plus o FastUP Gluco)
- 2 bustine di zucchero

In caso di **ipoglicemia**, in particolare la notte, posso impostare una **velocità basale temporanea al 50% per 3-4 ore o fino al pasto successivo**, per ridurre la probabilità di nuovi episodi ipoglicemici.

**Per correggere un'ipoglicemia NON assumere carboidrati complessi.**

### ATTENZIONE:

- **15 g** di zuccheri semplici potrebbero **non essere sufficienti** se si corregge un'ipoglicemia durante un'attività sportiva!
- **15 g** di zuccheri semplici potrebbero **non essere sufficienti** per correggere un'ipoglicemia dopo un bolo d'insulina eccessivo!

Non tutti gli zuccheri sono uguali in termini di velocità di correzione dell'ipoglicemia. Poiché l'obiettivo è sempre quello di una rapida correzione per limitare i possibili danni dell'ipoglicemia, si consiglia di utilizzare sempre il glucosio (più rapido sia del saccarosio che del fruttosio). La glicemia infatti aumenta di 3 mg/dl/min con glucosio rispetto a 1,38 mg/dl/min con saccarosio. Quindi zuccheri diversi potrebbero richiedere dosi e tempistiche differenti (Rabbone et al 2018).

## Reference

Rabbone I et al: Raccomandazioni per la prevenzione e gestione dell'ipoglicemia nel Diabete di tipo 1 in età pediatrica. Gruppo di studio del Diabete in età pediatrica SIEDP. Acta Biomedica 2018 vol 89.

Con il contributo non condizionante di

