



**DOCUMENTO DEL GRUPPO  
DI STUDIO INTERSOCIETARIO  
AMD - SID - SIEDP  
“TECNOLOGIA E DIABETE”**

## SISTEMI PER IL MONITORAGGIO DEL GLUCOSIO INTERSTIZIALE

### INTRODUZIONE

La misurazione della concentrazione di glucosio nel sangue è un elemento essenziale per la gestione della malattia diabetica, perché consente di adeguare la dose dei farmaci ipoglicemizzanti, di monitorare l'efficacia della terapia e di verificare le oscillazioni glicemiche.

La disponibilità di strumenti in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale, attraverso un ago-sensore inserito sottocute, consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale, inviando i valori registrati a un monitor esterno. Questi dispositivi rendono dunque potenzialmente disponibile una grande quantità di dati relativi alla concentrazione puntuale e alle variazioni della concentrazione di glucosio che si verificano nell'arco delle 24 ore, consentendo una gestione più efficace della malattia diabetica e della terapia. Inoltre, l'analisi dei dati del sensore può mettere in luce come la dieta, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo i pazienti nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggiore senso di fiducia nell'autogestione della terapia e della propria condizione.

Va sottolineato che il segnale bioelettrico generato a livello dell'ago-sensore sottocutaneo deve essere "trasformato" in valore di concentrazione di glucosio; è necessario, pertanto, che i dispositivi di lettura del glucosio interstiziale vengano calibrati con il valore di glucosio plasmatico. Inoltre, è importante tenere sempre presente che il glucosio interstiziale richiede un certo intervallo di tempo per equilibrarsi con il glucosio plasmatico, e questo ritardo (definito "lag time") è tanto maggiore quanto più rapida è la variazione della glicemia. Per questo motivo, il dato di un lettore di glucosio interstiziale è tradizionalmente considerato come aggiuntivo, e non sostitutivo del SMBG come guida alla gestione (ed autogestione) terapeutica. Pertanto, ai pazienti deve essere raccomandato di controllare con misurazione della glicemia capillare (SMBG) tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione e quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad es, bolo di insulina rapida). Come si vedrà più avanti, però, con i dispositivi più recenti lo scenario si sta modificando.

I dispositivi per la rilevazione del glucosio interstiziale rappresentano dunque una innovazione tecnologica estremamente utile e dalle notevoli potenzialità. Si tratta, tuttavia, di una tecnologia che ha un costo significativo e che richiede impegno, abilità e costanza da parte del paziente. È necessario, pertanto, nell'ottica dell'appropriatezza e della sostenibilità, identificare i criteri per la corretta prescrizione.

### **A) Dispositivi per Continuous Glucose Monitoring (CGM)**

Il monitoraggio in continuo del glucosio (continuous glucose monitoring, CGM) consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nei liquidi interstiziali, inviando i dati a una unità esterna. I dati salvati possono essere visualizzati retrospettivamente, dopo che il paziente ha indossato il sensore (CGM retrospettivo), oppure in tempo reale, con la visualizzazione immediata del valore di glucosio e dei grafici dell'andamento glicemico delle ultime ore (real-time CGM, RT-CGM). In definitiva, il monitoraggio in continuo del glucosio consente di avere un quadro chiaro e costante dei livelli di glucosio, permette di evidenziare, correggere ed evitare iper-/ipoglicemie non percepite, e fornisce indicazioni utili per ottimizzare il trattamento (AACE – ACE 2016; Endocrine Society Guidelines 2016; Petrie JR 2017).

Dalla immissione del primo dispositivo per CGM sul mercato, nel 1999, numerosi studi hanno evidenziato gli effetti benefici del monitoraggio in continuo sul compenso metabolico e sulla frequenza di ipoglicemie. Le informazioni rese disponibili dai dispositivi di monitoraggio in continuo offrono nuovi scenari nella interpretazione dell'andamento del profilo glicemico, dell'inquadramento

del fenotipo del paziente diabetico, nell'approccio terapeutico e anche nella definizione di nuovi indicatori di compenso (ad esempio, percentuale di tempo nel range euglicemico) che affianchino l'HbA1c nella gestione della malattia (Danne T 2017). È fondamentale ricordare che i dispositivi CGM devono essere calibrati periodicamente con il corrispondente valore di glicemia capillare ottenuto con il SMBG (almeno 2 volte al giorno). Inoltre, l'uso del CGM è stato finora inteso come aggiuntivo e non sostitutivo del SMBG: un paziente che indossa un sensore CGM deve verificare il valore della glicemia capillare (mediante SMBG) tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione, quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad es, bolo di insulina rapida), quando il valore letto dal sensore non sia corrispondente ai sintomi percepiti (es., sintomi da ipoglicemia con lettura CGM nel range di normalità). Recentemente, al sensore Dexcom G5 è stata riconosciuta la possibilità di "uso non aggiuntivo" a SMBG (FDA 2016). Inoltre, lo studio REPLACE-BG ha documentato che l'uso di un dispositivo RT-CGM senza la conferma del SMBG non ha determinato peggioramento dell'HbA1c o aumento del rischio di ipoglicemie, pur se lo studio è stato condotto in soggetti con diabete tipo 1 ben controllati e con basso rischio di ipoglicemie (Aleppo 2017). L'evoluzione dei dispositivi e degli algoritmi apre quindi uno scenario in cui le misurazioni del glucosio fatte con questi sensori potranno essere utilizzate per aggiustamenti terapeutici.

### EVIDENZE SCIENTIFICHE

**Adulti con Diabete Tipo 1.** Nei soggetti adulti con diabete tipo 1, il CGM riduce l'HbA1c quando applicato in modalità continuativa in pazienti in terapia insulinica intensiva (Deiss D 2006; Tamborlane WV 2008; O'Connell MA 2009; Riveline 2012; Battelino 2012). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo (Beck 2009a), anche in pazienti in buon controllo glicemico (HbA1c <7) (Beck 2009b). Nel complesso, le valutazioni metanalitiche suggeriscono che rispetto al SMBG, il CGM riduce la HbA1c dello 0,3% circa e del tempo speso in iperglicemia, specie in pazienti adeguatamente selezionati e motivati all'utilizzo del CGM per la maggior parte del tempo (Pickup 2011; Yeh 2012). Il CGM in diversi studi ha contribuito a ridurre le ipoglicemie e le iperglicemie facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo, e, nei recenti studi IN-CONTROL e HypoDE, ha ridotto significativamente il rischio di ipoglicemia severa e/o inavvertita (Bode, 2009; Battelino, 2011; Battelino 2012; New JP 2015; van Beers CA 2016; Heinemann L 2018). Non vi sono studi prospettici randomizzati controllati sull'impatto del rtCGM sugli indicatori di variabilità glicemica e/o di rischio iper/ipoglicemico. Dati osservazionali del registro americano T1D Exchange indicano che l'uso del CGM è associato a HbA1c più bassa, sia nei bambini, sia negli adulti, e che il beneficio correla con il tempo di utilizzo del sensore, anche se la percentuale di pazienti che indossano regolarmente e con continuità il dispositivo è molto bassa (Wong JC 2014). Più recentemente, due trials multicentrici randomizzati e controllati, lo studio DIAMOND (Beck RW 2017a) e lo studio GOLD (Lind M 2017) hanno confrontato gli effetti del CGM rispetto al SMBG in diabetici tipo 1 adulti in MDI. Dopo 24 e 26 settimane, rispettivamente, di trattamento, nei pazienti con CGM in entrambi gli studi è stata dimostrata una riduzione significativa dell'HbA1c e di alcuni indici di variabilità glicemica e un aumento del tempo nel range euglicemico.

**Diabete Tipo 1 in Età Pediatrica.** Anche in bambini e adolescenti l'impiego del CGM si associa a effetti benefici sul compenso metabolico e sul rischio di ipoglicemia, e la maggior riduzione dell'emoglobina glicata a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM (Beck 2009b; Battelino 2011; Battelino 2012), anche se in questa fascia di età è più difficile ottenere una sufficiente compliance all'uso continuativo (Tansey M 2011; Rachmiel 2015). Nei bambini <10 anni, l'uso del CGM ha determinato un significativo miglioramento della qualità della vita e della soddisfazione di genitori, senza ridurre l'HbA1c (Mauras N 2012; Tsalikian E 2012;), mentre nei dati derivanti dal registro T1D Exchange la popolazione pediatrica con CGM mostra un compenso metabolico migliore (Wong JC 2014).

**Diabete Tipo 2.** Le evidenze sull'impiego del CGM nel DMT2 sono più limitate, con dimostrazione della riduzione significativa di HbA1c con RT-CGM intermittente rispetto a SMBG in pazienti DMT2 con terapia dietetica o farmacologica senza insulina prandiale (Yoo HJ 2008; Ehrhardt NM 2011; Vigersky LA 2012; metanalisi in Poolsup N 2013), e una riduzione non significativa in 57 pazienti insulino-trattati (Tildesley HD 2013). Recentemente, nello studio DIAMOND è stata osservata una riduzione di HbA1c pari a 0,3% in pazienti con diabete tipo 2 insulino-trattati, con l'impiego continuativo di rtCGM, senza differenze significative su ipoglicemia (Beck 2017b).

**Diabete in Gravidanza.** Per quanto riguarda la gravidanza complicata da diabete pre-gestazionale, alcuni trial dimostrano un possibile beneficio del monitoraggio in continuo sul controllo glicemico e sugli outcome materno-fetali (Yu F 2014), mentre studi più datati, con CGM in cieco o con dispositivi meno accurati hanno dato risultati meno evidenti (Murphy HR 2008; Secher AL 2013). Più recentemente, lo studio CONCEPT ha evidenziato miglioramento dei parametri metabolici (riduzione HbA1c, tempo in iperglicemia e variabilità glicemica, aumento del time in range) e degli outcome neonatali (riduzione del rischio di macrosomia, di ipoglicemia, di accesso alla terapia intensiva e dei giorni di ospedalizzazione) con l'impiego del rtCGM (Feig DS 2017). Per quanto riguarda il diabete gestazionale (GDM), un recente trial ha osservato un minore incremento ponderale in donne con GDM che avevano usato il CGM in modalità retrospettiva rispetto a donne che avevano usato il SMBG, senza differenze negli outcome ostetrici e neonatali (Wei Q 2016).

### Sensori impiantabili

Di recente è stato sviluppato un modello di sensore impiantabile sottocute, basato su una tecnologia a fluorescenza, non enzimatica (Mortellaro 2014), che viene inserito nel sottocutaneo, rimane in sede e comunica con un trasmettitore esterno dotato di allarmi. La metodologia di lettura basata sulla fluorescenza, differente da quella tradizionale enzimatica (GOD), permette di ottenere un'accuratezza elevata e stabile anche nell'impiego fino a 180 giorni di utilizzo (Dehennis A 2015; Kropff J 2017) e minori interferenze farmacologiche (acetaminofene-paracetamolo). Il sistema rtCGM impiantabile ha dimostrato una MARD pari a 8,8% (Christiansen MP 2018) e benefici clinici in termini di riduzione dei valori di HbA1c e di accettabilità da parte del paziente (Kropff J 2017; Barnard KD 2017).

### HIGHLIGHTS

#### **Impiego di rtCGM in Pazienti con Diabete Tipo 1 Adulti (dispositivi ad ago sottocutaneo e dispositivi impiantabili sottocute)**

- Per ipoglicemia severa o inavvertita o problematica per la vita del paziente.

*[N.B.: per ipoglicemia problematica si intende: ≥2 episodi di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi o 1 episodio di ipoglicemia severa negli ultimi 12 mesi associato a ipoglicemia inavvertita o a estrema labilità glicemica o a paura delle ipoglicemie ricorrenti tale da impattare negativamente sulla gestione della vita quotidiana (cfr. Choudhary P 2015)]*

*Cfr. Bode 2009; Battelino 2011; Battelino 2012; New JP 2015; van Beers CA 2016; Heinemann L 2018*

- Per emoglobina glicata persistentemente superiore al target desiderabile per il paziente, nonostante terapia insulinica intensiva e ottimizzata.

*Cfr. Deiss D 2006; Tamborlane WV 2008; O'Connell MA 2009; Rivelino 2012; Battelino 2012; Beck 2009a; Beck 2009b; Pickup 2011; Yeh 2012*

- In donne con diabete tipo 1 in gravidanza, per migliorare il compenso metabolico e gli outcome neonatali (**solo dispositivi ad ago sottocutaneo**).

*Cfr. Murphy HR 2008; Secher AL 2013; Yu F 2014; Feig DS 2017*

- Può essere utile in pazienti con condizioni lavorative o stili di vita in cui un controllo molto frequente è consigliabile ma non praticabile (ad es., minatori, subacquei, lavoratori dell'edilizia, ecc.).

#### **Impiego di rtCGM in Pazienti con Diabete Tipo 1 in Età Pediatrica**

- Per ipoglicemia asintomatica, ricorrente, severa ≥2/anno
- Per controllo metabolico non soddisfacente.

*Cfr. Beck 2009b; Battelino 2011; Battelino 2012*

- Ulteriori impieghi:

- 10 SMBG/giorno

- Agofobia

#### **Impiego di rtCGM in Pazienti con Diabete Tipo 2 Adulti**

Può essere utile l'uso intermittente o continuativo come strumento di ottimizzazione della gestione in pazienti con compenso non ottimale.

*Cfr. Yoo HJ 2008; Ehrhardt NM 2011; Vigersky LA 2012; Poolsup N 2013; Beck 2017*

#### **Impiego di CGM retrospettivo – diagnostico puro (uso occasionale)**

Utile nelle seguenti condizioni:

- Sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (S. ipoglicemiche, Glicogenosi, Fibrosi cistica)
- Sospetta gastroparesi diabetica.

#### **Impiego di CGM retrospettivo - gestione terapeutica (uso occasionale/intermittente)**

Utile per la valutazione del profilo glicemico, e il conseguente adeguamento degli schemi terapeutici:

- nei pazienti diabetici di tipo 1 in compenso non ottimale, sia in età pediatrica, sia adulti
- in presenza di ricorrente iperglicemia al risveglio
- nel sospetto di "Hypoglycemia Unawareness"
- in gravidanza
- nei pazienti di tipo 2 fragili/instabili (es. anziani con ipoglicemie non evidenti al SMBG).

### CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE IDEALE

Il paziente da avviare a RT-CGM continuativo deve essere già in terapia intensiva MDI ottimizzata e già educato alla corretta gestione della terapia insulinica. Le caratteristiche del paziente associate a migliori outcome sono:

- disponibilità all'impiego continuativo (eventuale mese di prova)
- disponibilità a effettuare SMBG come suggerito
- capacità di gestire correttamente lo strumento e di interpretare i dati derivanti dal monitoraggio e utilizzarli per opportune decisioni
- buona compliance alla terapia e al programma di follow-up (visite periodiche)
- aspettative realistiche.

*Cfr. AACE-ACE 2016; Endocrine Society 2016; Standard Italiani per la cura del Diabete*

#### **Il rtCGM non dovrebbe essere impiegato se si verificano le seguenti condizioni:**

- Mancanza di motivazione e di compliance alla terapia e all'utilizzo adeguato del sensore
- Paura/mancanza fiducia sistemi tecnologici
- Patologie psichiatriche gravi, non compensate, in atto
- Inabilità/incapacità ad usare lo strumento.

## CARATTERISTICHE DEL TEAM CURANTE

Non ci sono linee guida internazionali che definiscano le caratteristiche del Centro e del team che si deve prendere cura dei pazienti che usano il CGM. Alcune caratteristiche del team diabetologico sono però fondamentali:

- Team multidisciplinare esperto nel campo della tecnologia per il monitoraggio in continuo della glicemia
- competenza ed esperienza adeguate per poter effettuare una corretta selezione del paziente
- conoscenze, esperienza e risorse adeguate per poter iniziare la terapia e assicurare un corretto follow up
- formazione specifica documentata
- risorse necessarie per l'educazione e l'addestramento dei pazienti, anche riguardo al tempo dedicato necessario a questa attività
- ambulatorio dedicato.

La formazione tecnica fornita dalle ditte produttrici di microinfusore non può essere considerata sufficiente per la preparazione del paziente all'uso della CSII/CGM/SAP.

È consigliabile l'attestazione da parte del team della avvenuta formazione strutturata del paziente mediante il rilascio di un documento in cui siano specificamente indicate le competenze apprese e le verifiche periodiche effettuate.

## VERIFICA PERIODICA – CRITERI PER CONSIDERARE INTERRUZIONE DELLA TERAPIA

Verificare periodicamente, oltre ai consueti parametri metabolici, che il paziente abbia indossato il sensore almeno il 70% del tempo, abbia controllato il display adeguatamente nel corso della giornata, abbia scaricato regolarmente i dati, abbia misurato la glicemia capillare secondo le indicazioni del curante, e che non abbia sviluppato importante reazione cutanea nella sede di inserimento del sensore. Ricordare anche interferenza del sensore con alcuni farmaci.

Dopo 12 mesi di utilizzo e di periodiche visite di follow-up, verificare il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi che avevano portato alla prescrizione, cioè riduzione HbA1c  $\geq 0,5\%$  e/o documentata riduzione degli episodi ipoglicemici.

In assenza di questi, valutare l'opportunità di sospendere la prescrizione del CGM.

In caso di raggiungimento dell'obiettivo terapeutico con un uso meno frequente del 70%, considerare in singoli casi la possibilità di utilizzare il sistema prescrivendo un numero di sensori corrispondente alla reale frequenza di utilizzo.

## COSTO-EFFICACIA

Le valutazioni di costo-efficacia relativamente all'uso del CGM sono molto limitate, e indicano un rapporto complessivamente favorevole nei pazienti in cui si ottenga una significativa riduzione dell'HbA1c e del rischio di ipoglicemie severe.

## Bibliografia (in ordine alfabetico)

- AACE-ACE - American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 Outpatient Glucose Monitoring Consensus Statement. *Endocrine Practice* Vol 22 No. 2 February 2016: 231.
- Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, Kruger DF, Peters AL, Hirsch I, Bergenstal RM, Toschi E, Ahmann AJ, Shah VN, Rickels MR, Bode BW, Philis-Tsimikas A, Pop-Busui R, Rodriguez H, Eyth E, Bhargava A, Kollman C, Beck RW; REPLACE-BG Study Group. REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Well-Controlled Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Feb 16.
- Barnard KD, Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Bain SC, Kapitza C, Forst T, Link M, Mdingi C, DeVries JH. Acceptability of Implantable Continuous Glucose Monitoring Sensor. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Oct 1:1932296817735123.
- 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.
- Battelino T, 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.
- Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al; JDRF-CGM Study Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):1947-53.
- Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; JDRF-CGM Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378-1383
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price D; DIAMOND Study Group. 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.
- Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollman C, Bergenstal R; DIAMOND Study Group. Continuous Glucose Monitoring Versus Usual Care in Patients With Type 2 Diabetes Receiving Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 19;167(6):365-374.
- Bode B, Beck RW, Xing D, Gilliam L, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Ruedy KJ, Tamborlane WV, Weinzimer S, Wolpert H – JDRF-CGM Study Group. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2047-9.
- Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantyghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BJ. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2015 Jun;38(6):1016-29.
- Christiansen MP, Klaff LJ, Brazg R, Chang AR, Levy CJ, Lam D, Denham DS, Atiee G, Bode BW, Walters SJ, Kelley L, Bailey TS. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Jan 30.
- 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, Weinzimer SA, Phillip M. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017 Dec;40(12):1631-1640.
- Dehennis A, Mortellaro MA, Ioacara S. Multisite Study of an Implanted Continuous Glucose Sensor Over 90 Days in Patients With Diabetes Mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2015 Jul 29;9(5):951-6.

- Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730-2732
- Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 May 1;5(3):668-75.
- Endocrine Society - 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.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration): Approval Order: Dexcom G5 Mobile Continuous Glucose Monitoring System. PI20005. Silver Spring, MD: Department of Health and Human Services, 2016.
- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicenter international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Sep 14 [Epub ahead of print]
- Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, Faber-Heinemann G, Guerra S, Waldenmaier D, Hermanns N. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Feb 15
- Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C, Forst T, Link M, Dehennis A, DeVries JH. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):63-68.
- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Ólafsdóttir AF, Frid A, Wedel H, Ahlén E, Nyström T, Hellman J. 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.
- Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, White NH, Weinzimer SA, Tamborlane W, Kollman C; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care*. 2012 Feb;35(2):204-10.
- Mortellaro M, DeHennis A. Performance characterization of an abiotic and fluorescent-based continuous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes. *Biosens Bioelectron*. 2014 Nov 15;61:227-31.
- Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ* 2008; 337: a1680.
- 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.
- O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2009;52:1250-1257.
- Petrie JR, Anne L. Peters, Richard M. Bergenstal, Reinhard W. Holl, G. Alexander Fleming and Lutz Heinemann. 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
- Pickup JC, 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.
- 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 Jul 23;5:39.

- Rachmiel M, Landau Z, Boaz M, Mazor Aronovitch K, Loewenthal N, Ben-Ami M, Levy-Shraga Y, Modan-Moses D, Haim A, Abiri S, Pinhas-Hamiel O. 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.
- Riveline JP, Schaepelynck P, Chaillous L, et al.; EVADIAC Sensor Study Group. Assessment of patient-led or physician-driven continuous glucose monitoring in patients with poorly controlled type 1 diabetes using basal-bolus insulin regimens: a 1-year multicenter study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):965-71.
- Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877-83.
- Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito, 2017.
- Tamborlane WV et al, The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;1359:1464-1476
- Tansey M, Laffel L, Cheng J, Beck R, Coffey J, Huang E, Kollman C, Lawrence J, Lee J, Ruedy K, Tamborlane W, Wysocki T, Xing D; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youths with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011 Sep;28(9):1118-22.
- Tildesley HD, Wright AM, Chan JH, Mazanderani AB, Ross SA, Tildesley HG, Lee AM, Tang TS, White AS. A comparison of internet monitoring with continuous glucose monitoring in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*. 2013 Oct;37(5):305-8.
- 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 Jun;13(4):301-7.
- van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, Diamant M, Snoek FJ, Serné EH. 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 Nov; 4(11):893-902.
- Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(1):32-8.
- Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on Maternal and Neonatal Outcomes in Gestational Diabetes Mellitus: a Randomized Controlled Trial. *Sci Rep*. 2016 Jan 27;6:19920.
- Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, Peters AL, Bode BW, Aleppo G, Hirsch IB, Kleis L, Chase HP, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, Adi S; 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.
- Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-347
- Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, Hong EG, Shin DH, Kim YH, Kim SG, Choi KM, Park IB, Yu JM, Baik SH. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Oct;82(1):73-9.
- Yu F, Lv L, Liang Z, Wang Y, Wen J, Lin X, Zhou Y, Mai C, Niu J. Continuous glucose monitoring effects on maternal glycemic control and pregnancy outcomes in patients with gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4674-82.

## **B) Dispositivi per Flash Glucose Monitoring (FGM)**

Una nuova modalità di monitoraggio del glucosio è il cosiddetto "Flash Glucose Monitoring", una rilevazione del glucosio interstiziale "on demand", cioè a richiesta del paziente. Si tratta di un sistema che utilizza un sensore ad ago inserito sottocute e sostituito ogni 14 giorni, in grado di leggere le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale. E' possibile ottenere una rielaborazione delle scansioni eseguite dal paziente su periodi prolungati ottenendo un "Profilo Glicemico Ambulatoriale" ("AGP"), che fornisce una sintesi dell'andamento nel corso di una giornata "tipo" rappresentativa del periodo temporale esaminato, con una serie di elaborazioni statistiche.

Il sensore FGM attualmente disponibile non necessita di calibrazioni quotidiane su sangue capillare, a differenza dei sensori CGM attualmente in uso, e presenta dati di accuratezza in linea con i sensori disponibili. Si tratta di un dispositivo non fornito di allarmi e che non si collega con pompe da infusione di insulina.

L'esperienza clinica sta mostrando che l'impiego di FGM può contribuire ad una maggiore aderenza al programma di autocontrollo e al miglioramento della qualità della vita. Come per tutti gli altri dispositivi a tecnologia sofisticata, è fondamentale una adeguata formazione del paziente alla corretta interpretazione e utilizzazione del dato ottenuto dal sistema di monitoraggio, in collaborazione con un team diabetologico esperto.

In queste condizioni, il FGM può essere un ausilio in pazienti diabetici insulino-trattati in cui è necessario intensificare l'automonitoraggio.

Ad Ottobre 2017 l'ente regolatorio FDA ha approvato una variante (warm up time e durata) dell'FGM per il mercato statunitense per un utilizzo sostitutivo del SMBG, che consente cioè di utilizzare la lettura del sensore per le decisioni sui boli di insulina. La verifica del valore glicemico con il tradizionale SMBG rimane necessaria, come da manuale d'uso, quando vi siano variazioni rapide delle concentrazioni di glucosio, sintomi di ipoglicemia o discrepanza tra dato misurato e sintomi del paziente.

### **EVIDENZE SCIENTIFICHE**

L'accuratezza del FGM è stata valutata in studi di confronto con SMBG e con il golden standard YSI su pazienti adulti (Bailey 2015), e rispetto al SMBG su pazienti pediatrici e donne in gravidanza (Edge 2017; Scott 2018), ed è risultata in linea con i sensori CGM (>99% dei risultati all'interno delle zone A e B della Consensus Error Grid. Il sistema FGM, in un confronto diretto con il sistema CGM Dexcom G4, ha mostrato pari accuratezza complessiva, con maggiore affidabilità durante le oscillazioni rapide della glicemia (Bonora B 2016; Boscarì 2018a). In confronto al sistema DexcomG5, ha mostrato una minore accuratezza complessiva e una performance meno brillante negli ultimi 4 giorni di utilizzo su 2 settimane (Reddy 2018; Boscarì 2018b).

Due studi clinici randomizzati hanno analizzato l'efficacia clinica del FGM. Nello studio REPLACE 224 pazienti con diabete tipo 2 in terapia insulinica, in buon controllo metabolico, sono stati randomizzati al SMBG o al FGM per 6 mesi. I risultati mostrano riduzione simile della HbA1c nei 2 gruppi, ma migliore in FGM nel sottogruppo di pazienti con età <65. Il tempo in ipoglicemia <70 mg/dl risulta ridotto complessivamente in FGM, in modo significativo (- 1.01 h/notte) nelle ore notturne (Haak 2017a). La significativa riduzione del tempo in ipoglicemia, specie notturna, è stata confermata nell'estensione open label a 12 mesi dello studio (Haak 2017b). Nello studio IMPACT sono stati reclutati 241 pazienti con DMT1 in MDI o CSII, ben controllati, con HbA1c <7.5%, senza storia di ipoglicemia inavvertita. In questo caso a 6 mesi si è verificata la riduzione significativa del tempo totale in ipoglicemia e delle ipoglicemie notturne e il miglioramento della qualità della vita (Bolinder 2016), dati confermati anche nel sottogruppo di pazienti in MDI (Oskarsson P 2018).

Una valutazione trasversale di dati di real world su più di 50.000 utilizzatori ha dimostrato una

associazione tra il numero di scansioni, valore più basso di HbA1c stimata e minor tempo in ipoglicemia (Dunn T 2018). Recenti studi di coorte suggeriscono che l'impiego di FGM è gradito dai pazienti e può contribuire a migliorare la qualità della vita e il compenso metabolico (Ish-Shalom M 2016; Dover AR 2017; McKnight JA 2017).

### **HIGHLIGHTS**

Impiego di FGM in pazienti adulti tipo 1 e tipo 2 in terapia insulinica intensiva (MDI o CSII), in buon controllo metabolico, con l'obiettivo di ridurre le ipoglicemie.

*Cfr. Bolinder 2016; Haak 2017a; Haak 2017b; Reddy 2018; Oskarsson 2018*

L'uso di FGM può essere utile in pazienti adulti tipo 1 e tipo 2 in terapia insulinica intensiva (MDI o CSII) per migliorare il controllo metabolico e la qualità della vita.

*Cfr. Bolinder 2016; Ish-Shalom M 2016; Dover AR 2017; McKnight JA 2017; Dunn 2018*

L'uso di FGM può essere utile in pazienti pediatrici in terapia insulinica intensiva (MDI o CSII) per migliorare il controllo metabolico e la qualità della vita

*Cfr. Edge 2017*

Ulteriori condizioni in cui FGM può essere considerato, soprattutto se ostative alla implementazione della terapia:

>10 SMBG/giorno

Agofobia.

### **Il FGM non dovrebbe essere impiegato se si verificano le seguenti condizioni:**

- Situazioni cliniche caratterizzate da ipoglicemia non avvertita
- Mancanza di motivazione e di compliance alla terapia e all'utilizzo adeguato del sensore
- Paura/mancanza di fiducia nei sistemi tecnologici
- Patologie psichiatriche gravi, non compensate, in atto
- Inabilità/incapacità ad usare lo strumento

### **CARATTERISTICHE DEL TEAM CURANTE**

Non ci sono linee guida internazionali che definiscano le caratteristiche del Centro e del team che si deve prendere cura dei pazienti che usano il FGM. Alcune caratteristiche del team diabetologico sono però fondamentali perché l'intervento terapeutico e la prescrizione di un dispositivo ad alta tecnologia sia efficace:

- Team multidisciplinare esperto nel campo della tecnologia per il monitoraggio in continuo della glicemia
- competenza ed esperienza adeguate per poter effettuare una corretta selezione del paziente
- conoscenze, esperienza e risorse adeguate per poter iniziare la terapia e assicurare un corretto follow up
- formazione specifica
- risorse necessarie per l'educazione e l'addestramento dei pazienti, anche riguardo al tempo dedicato necessario a questa attività
- ambulatorio dedicato

La formazione tecnica fornita dalle ditte produttrici di sensori non può essere considerata sufficiente per la preparazione del paziente all'uso del FGM.

È consigliabile l'attestazione da parte del team della avvenuta formazione strutturata del paziente mediante il rilascio di un documento in cui siano specificamente indicate le competenze apprese e le verifiche periodiche effettuate.

### **VERIFICA PERIODICA E CRITERI PER L'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA.**

Verificare periodicamente, oltre ai consueti parametri metabolici, che il paziente abbia indossato il sensore, abbia controllato il display adeguatamente nel corso della giornata, abbia misurato la glicemia capillare secondo le indicazioni del curante, e che non abbia sviluppato importante reazione cutanea nella sede di inserimento del sensore.

Dopo un adeguato tempo di utilizzo e di periodiche visite di follow-up, verificare il raggiungimento e il mantenimento degli obiettivi che avevano portato alla prescrizione.

In assenza di questi, valutare l'opportunità di sospendere la prescrizione del FGM.

### **Bibliografia (in ordine alfabetico)**

- Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015, 17:787-94.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Sep 9.
- Bonora B, Maran A, Ciciliot C, Avogaro A, Fadini GP. Head to head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2016, DOI 10.1007/s40618-016-0495-8
- Boscari F, Galasso S, Facchinetti A, Marescotti MC, Vallone V, Amato AML, Avogaro A, Bruttomesso D. FreeStyle Libre and Dexcom G4 Platinum sensors: Accuracy comparisons during two weeks of home use and use during experimentally induced glucose excursions. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Feb;28(2):180-186.
- Boscari F, Galasso S, Acciaroli G, Facchinetti A, Marescotti MC, Avogaro A, Bruttomesso D. Head-to-head comparison of the accuracy of Abbott FreeStyle Libre and Dexcom G5 mobile. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Apr;28(4):425-427.
- Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring Improves Outcomes in a Type 1 Diabetes Clinic. *J Diabetes Sci Technol*. 2017 Mar;11(2):442-443.
- Dunn T. et al. 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, Acerini C, Campbell F, Hamilton-Shield J, Moudiotis C, Rahman S, Randell T, Smith A, Trevelyan N. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child*. 2017 Jun;102(6):543-549. doi: 10.1136/archdischild-2016-311530. Epub 2017 Jan 30.
- Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*. 2017 Feb;8(1):55-73.
- Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, R., Hermanns, N., Riveline, J.P., & Rayman, G. (2017). Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy*, Published Online Open Access: April 12, 2017
- Ish-Shalom M, Wainstein J, Raz I, Mosenzon O. Improvement in Glucose Control in Difficult-to-Control Patients With Diabetes Using a Novel Flash Glucose Monitoring Device. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Nov 1;10(6):1412-1413.
- McKnight JA, Gibb FW. Flash Glucose Monitoring is associated with improved glycaemic control but use is largely limited to more affluent people in a UK diabetes centre. *Diabet Med*. 2017 May;34(5):732.

- Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2018 Mar;61(3):539-550.
- Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2018 Apr;35(4):483-490.
- Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2018 Mar;20(3):180-188.

## MICROINFUSORI DI INSULINA

### INTRODUZIONE

La terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore o pompa per insulina (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII), rispetto alla terapia multi iniettiva (MDI), mima più fedelmente la secrezione insulinica fisiologica e permette aggiustamenti più precisi e accurati della dose. La caratteristica fisiologica della CSII risiede nel fatto che impiega solo insulina solubile, ad azione rapida, il cui assorbimento sottocutaneo è molto più riproducibile di qualsiasi insulina ad azione ritardata.

I potenziali benefici sono: un miglior controllo dei livelli glicemici (come riflesso dal valore di emoglobina glicata, HbA1c), una riduzione della variabilità glicemica, una minor frequenza di ipoglicemie severe, una riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero e un miglioramento della qualità della vita grazie soprattutto alla riduzione della paura per l'ipoglicemia e a una maggiore flessibilità nello stile di vita (1,2).

L'attuale generazione di "pompe intelligenti" è dotata di calcolatore di bolo (che permette di ottimizzare la dose insulinica prandiale e/o di correzione di una iperglicemia), della funzione di calcolo della "insulin on board" (che fornisce dati sulla insulina che residua ancora attiva dall'ultima dose somministrata al fine di minimizzare il rischio di ipoglicemie), si può connettere a glucometri e integrarsi con sistemi per il monitoraggio in continuo del glucosio (Sensor Augmented Pump, SAP). I microinfusori dotati della funzione "low glucose suspend" (LGS) o "predictive low glucose suspend" (PLGS) permettono la sospensione automatica dell'infusione insulinica nel caso in cui il sensore rilevi un valore di glucosio al di sotto di una soglia prestabilita (LGS) o predica un imminente episodio di ipoglicemia (PLGS). Nel primo caso contribuiscono a limitare la durata dell'ipoglicemia e nel secondo a prevenirla, risultando pertanto particolarmente utili nelle persone con alto rischio di ipoglicemia asintomatica (3).

Anche se il microinfusore è uno strumento che rende più flessibile la terapia insulinica, la sua efficacia è ancora altamente dipendente dalla persona che lo utilizza e dal livello di esperienza del team diabetologico che la prende in carico. A titolo di esempio riportiamo le principali competenze richieste al paziente per ottimizzare la terapia mediante CSII: frequente monitoraggio della glicemia, accurata stima dei carboidrati assunti al pasto, uso corretto del rapporto insulina: carboidrati e del fattore di sensibilità insulinica individuale. Inoltre, la scelta del tipo di bolo prandiale da usare (standard, prolungato o a onda doppia) e del momento più appropriato per somministrarlo dipendono non solo dal tipo di macronutrienti contenuti nel pasto ma anche dalla variabilità intra-interindividuale della farmacocinetica dell'insulina.

E' chiaro quindi che la terapia con microinfusore richiede una adeguata istruzione del paziente da parte di un team multidisciplinare competente all'uso di tale terapia.

### EVIDENZE SCIENTIFICHE.

#### • **Pazienti con Diabete Tipo 1 (DMT1) Adulti.**

Numerose review e metanalisi hanno dimostrato che la CSII è più efficace della terapia multi iniettiva nel ridurre l'HbA1c (4) con una differenza media di 0,3% a favore di CSII (5). Il grado di riduzione dell'HbA1c è tanto maggiore quanto più elevata è la glicata di partenza (1, 6), tanto che con un valore basale di HbA1c di 10 % , passando a CSII ci si può attendere una riduzione addizionale, rispetto a MDI; di circa 0.65 % (6).

Un altro predittore del valore di glicata raggiungibile con CSII sembra essere il BMI di partenza: un BMI più elevato è associato a minor riduzione di HbA1c (7), verosimilmente per insulino-resistenza,

anche se mancano studi specifici in pazienti DMT1 sovrappeso/obesi in CSII. Certamente anche la dieta e l'attività fisica giocano un ruolo importante sul controllo glicemico ottenibile con CSII. Il miglior controllo con CSII si associa frequentemente ad un più basso fabbisogno insulinico rispetto a MDI (1).

Meno evidente è la superiorità della CSII rispetto a MDI sul rischio di ipoglicemia, probabilmente perché, nella maggior parte degli studi, i dati relativi alle ipoglicemie sono limitati dal piccolo numero di partecipanti e dalla durata e frequenza di episodi ipoglicemici.

La CSII peraltro non si accompagna ad un aumento del rischio ipoglicemico (8). Anzi, considerando solo gli studi che riportano eventi di ipoglicemia severa risulta che il rischio di ipoglicemia severa è inferiore nei pazienti che usano CSII (5,9). I pazienti che beneficiano della maggiore riduzione delle ipoglicemie severe passando a CSII sono quelli di età più avanzata e soprattutto quelli con maggiore frequenza di ipoglicemia durante MDI, tanto che il rapporto ipoglicemia severa in MDI/CSII può diventare 10-20 nei pazienti con frequenza veramente elevata (9). Per esempio, con una frequenza di ipoglicemia severa durante MDI pari a 100 episodi/100 anni-paziente, il passaggio a CSII può determinare una riduzione degli eventi di circa 5 volte, mentre con una frequenza minima, per esempio di 10 episodi/100 anni paziente, potrebbe non notarsi alcuna riduzione (10). L'uso degli analoghi, rispetto a insulina regolare, permette non solo un miglior controllo glicemico ma anche un minor rischio ipoglicemico (8).

In uno studio osservazionale è stato rilevato che, rispetto a MDI, la CSII è associata a minore mortalità cardiovascolare (11), probabilmente grazie alla riduzione dell'ipoglicemia e della variabilità glicemica anche se non può essere esclusa una miglior educazione del paziente in CSII rispetto a quello in MDI o una sua migliore gestione della terapia. Recentemente sono stati pubblicati anche due studi caso-controllo sulla maggiore efficacia della CSII, rispetto a MDI, nel ridurre la progressione della microalbuminuria (12,13). Analogamente, un recente studio RCT ha dimostrato la superiorità della Sensor Augmented Pump Therapy (SAP) vs MDI nel ridurre la microalbuminuria in pazienti con una storia di microalbuminuria e in terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina (14).

Studi randomizzati e osservazionali hanno riportato infine che, tra i pazienti in CSII, risultano significativamente migliori i punteggi nella qualità della vita (QOL) e nella soddisfazione per il trattamento rispetto ai pazienti in MDI (5,15,16).

#### • **Pazienti con Diabete Tipo 1 in Età Pediatrica.**

Numerose review e metanalisi riportano che l'uso della CSII nei pazienti pediatrici con diabete di tipo 1 si associa ad un miglior controllo glicemico, in termini di HbA1c, rispetto a MDI (4), anche nei più giovani (17). Il miglioramento della glicata, maggiore nei pazienti con peggior controllo glicemico durante MDI, permane anche nel lungo termine (4,18, 19).

Il periodo adolescenziale, caratterizzato da comportamenti a rischio e trasgressivi, può associarsi ad un peggioramento del controllo metabolico; alcuni autori hanno dimostrato che la terapia con CSII , in questa età, aumenta la prevalenza di soggetti che raggiungono il target ottimale di HbA1c <7,5% (20,21), ma studi più recenti hanno invece evidenziato un peggioramento dei valori di HbA1c quando il trattamento con CSII viene iniziato nella fase adolescenziale (22). La differente risposta alla CSII negli adolescenti è tuttavia legata al livello educativo che l'equipe curante riesce a garantire nel percorso di training. Infatti, anche in età pediatrica e adolescenziale l'aspetto educativo e di formazione iniziale riveste un'importanza fondamentale; è stato di fatto dimostrato che la qualità del percorso formativo iniziale correla con il successo futuro della terapia con CSII e, soprattutto, con una minore tendenza al drop-out negli anni successivi (23,24). Di conseguenza, i migliori risultati con CSII si ottengono nei pazienti seguiti nelle strutture diabetologiche dotate di un team multidisciplinare completo (diabetologo, dietista, infermiere, psicologo) e con un percorso formativo strutturato (25).



La CSII viene considerata la prima scelta terapeutica in età prescolare (1-5 anni), perché, a differenza della terapia con MDI, permette di erogare microdosi di insulina ed adeguare la terapia insulinica al reale fabbisogno del singolo bambino, consentendo un miglioramento del controllo glicometabolico e della qualità di vita (26).

La CSII si è dimostrata superiore alla MDI anche nel diabete neonatale o monogenico e di notevole efficacia anche nel periodo di divezzamento prima di passare alla terapia con glibenclamide (27). Inoltre, l'efficacia della CSII è stata dimostrata anche nel primo anno di vita (28).

In tutte le fasce di età dell'area pediatrica il miglioramento della media glicemica con riduzione dell'HbA1c si associa ad altri benefici: minore fabbisogno insulinico, minore insulinizzazione basale rispetto alla quota di insulina somministrata come bolo prandiale e minore rischio ipoglicemico (1,4,29).

Sia nei bambini che negli adolescenti è stato dimostrato un significativo miglioramento della qualità di vita relativamente al diabete (QOL) e della soddisfazione per il trattamento (26); migliore qualità di vita e notevole riduzione delle assenze dal lavoro sono state osservate anche nei caregivers di pazienti in CSII rispetto a MDI (30).

Per quanto riguarda l'effetto sulle complicanze croniche, recentemente uno studio di coorte ha evidenziato come negli adolescenti l'uso della CSII si associasse ad una minor frequenza di retinopatia e di anomalie dei nervi periferici rispetto ai pazienti trattati con MDI, indipendentemente dal controllo glicemico (31).

#### • **Pazienti con Diabete Tipo 2 (DMT2).**

Una review pubblicata nel 2010 aveva concluso che l'evidenza a supporto di una maggior efficacia della CSII sul controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 è insufficiente, anche se risultava chiaro che i pazienti preferivano come modalità di terapia la CSII rispetto alla MDI perché migliorava la loro QOL e la soddisfazione per il trattamento (32). Recentemente è stato valutato se la CSII può essere efficace nei pazienti in cui MDI ha fallito (33). 331 pazienti adulti con diabete di tipo 2 in cattivo controllo glicemico nonostante MDI con analoghi sono stati randomizzati a CSII o a continuare con MDI. Dopo 6 mesi la CSII ha determinato una riduzione significativamente maggiore della HbA1c (1.1 verso 0.4%;  $p < 0.0001$ ) che perdurava anche dopo un anno di terapia (34), pur con un minor fabbisogno di insulina. Pertanto, gli Autori suggeriscono che in pazienti con diabete di tipo 2 in controllo non ottimale nonostante MDI, la terapia con microinfusore può essere considerata una opzione efficace e sicura. Tali conclusioni sono anche sostenute da una recente metanalisi che ha analizzato 5 studi randomizzati condotti complessivamente su 590 pazienti con diabete tipo 2 (287 in MDI e 303 in CSII) che ha dimostrato come CSII permetta di raggiungere un miglior controllo glicemico nei pazienti in cattivo controllo rispetto a MDI, con una riduzione del 26 % circa del fabbisogno insulinico e senza aumento di peso. L'efficacia risultava maggiore nei pazienti con HbA1c più elevata e con maggiore fabbisogno insulinico durante terapia con MDI (35).

#### • **Pazienti con Diabete in Gravidanza.**

Sulla base degli studi attualmente disponibili che confrontano CSII e MDI nelle donne con diabete di tipo 1 durante la gravidanza non è possibile trarre delle conclusioni definitive circa la possibile maggiore efficacia di CSII (36).

Le indicazioni per l'impiego della terapia insulinica intensiva mediante CSII sono disponibili in numerose linee-guida e documenti di consenso (v. Tabelle 1-2).

Nell'ottica della sostenibilità, si ritiene opportuno evidenziare le condizioni in cui l'impiego della terapia con microinfusore raccoglie il più robusto supporto della letteratura, in forma di "Highlights".

## HIGHLIGHTS

### **Impiego CSII in Pazienti DMT1 adulti (37,38,39,40)**

- Per emoglobina glicata persistentemente superiore al target desiderabile per il paziente, nonostante MDI intensiva e ottimizzata
- Per elevato rischio di ipoglicemia, ipoglicemia grave.

### **Impiego CSII in Pazienti DMT1 in età pediatrica (26,37,38,42,43,44)**

- Per compenso metabolico non soddisfacente (HbA1c costantemente elevata e/o instabilità glicemica)
- Per elevata insulino-sensibilità
- Per ipoglicemia ricorrente, notturna, grave
- Per compromissione dello stile di vita con MDI
- Per diabete neonatale e in età prescolare.

### **Impiego CSII in Pazienti DMT2 (33, 35)**

- Per cattivo controllo metabolico nonostante MDI intensiva e ottimizzata

## CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE IDEALE

Selezionare correttamente il paziente è compito cruciale e talora difficile (45). Le indicazioni cliniche non sempre sono sufficienti per garantire il successo della terapia; pertanto, è essenziale una adeguata valutazione del paziente, che idealmente dovrebbe avere le seguenti caratteristiche (46,47):

- Essere motivato e desiderare di raggiungere e mantenere un buon controllo del diabete
- Essere disponibile al cambiamento
- Accettare lo strumento
- Avere aspettative realistiche nei confronti della CSII
- Accettare di eseguire  $\geq 4$  glicemie capillari al giorno
- Essere in grado di apprendere l'uso e la gestione della pompa
- Conoscere e applicare il calcolo dei carboidrati
- Dimostrare stabilità emotiva

Il paziente pediatrico ideale deve avere le stesse caratteristiche del paziente adulto, ma in questo caso è essenziale il ruolo della famiglia, che deve poter assicurare adeguato supporto pratico, tecnico e motivazionale al bambino/ragazzo con diabete. E' quindi opportuno ricordare che la terapia più adatta al paziente pediatrico deve tenere in considerazione le necessità e le caratteristiche dell'intero nucleo familiare o, perlomeno, dell'adulto di riferimento.

### **La terapia con CSII non dovrebbe essere impiegata se si verificano le seguenti condizioni:**

Esistono controindicazioni assolute o relative all'uso della CSII, che sono legate al paziente stesso e/o alle condizioni ambientali e sociali in cui vive. Pochi studi esistono su questo aspetto, quindi le controindicazioni sono frutto di "consenso degli esperti" (38,39).

#### **Controindicazioni assolute:**

- mancata aderenza alla terapia e all'automonitoraggio
- rifiuto/non volontà di gestire in maniera autonoma la modulazione della terapia insulinica intensiva
- regolare esposizione a campi magnetici
- condizioni psichiatriche non controllate (come stati ansioso-depressivi gravi, psicosi, gravi disturbi del comportamento alimentare).

### **Controindicazioni relative:**

- retinopatia proliferante che richiede trattamento laser
- attività sportive o lavorative che potrebbero interferire con la funzionalità della pompa (es. sport di contatto con allenamenti giornalieri, ambienti lavorativi con temperature estreme)
- false aspettative sulla CSII (es. credere che la CSII permetta al paziente di deresponsabilizzarsi)

### **VERIFICA PERIODICA**

La terapia con microinfusore di insulina necessita di verifiche periodiche, in funzione del bisogno del paziente e del giudizio del team diabetologico, per attestare:

- la capacità del paziente nel gestire lo strumento e il tipo di terapia
- il miglioramento del controllo metabolico
- la persistenza di motivazione a proseguire con CSII
- la persistenza dei criteri di indicazione e selezione

### **CRITERI PER CONSIDERARE L'INTERUZIONE DELLA TERAPIA**

Il team curante deve considerare l'interruzione della terapia con CSII in caso di:

- non adeguata gestione della terapia o mancata aderenza alle indicazioni terapeutiche
- mancato rispetto dei controlli ambulatoriali periodici
- mancato raggiungimento degli obiettivi personalizzati per cui era stata posta indicazione alla CSII
- aumento della frequenza di complicanze acute (chetoacidosi, ipoglicemie gravi)
- volontà del paziente di interrompere la terapia con la pompa per validi motivi
- comparsa di controindicazioni.

### **CARATTERISTICHE DEL TEAM CURANTE**

Non ci sono linee guida internazionali che definiscano le caratteristiche della struttura diabetologica e del team che si deve prendere cura dei pazienti in CSII. Le seguenti caratteristiche sono però fondamentali perché la terapia con microinfusore sia efficace (41,48):

- team multidisciplinare (medico, dietista, infermiere, possibilmente anche psicologo) esperto nel campo della terapia insulinica sottocutanea continua, con una formazione specifica e competente nella corretta selezione del paziente da passare a CSII
- risorse adeguate per l'educazione e l'addestramento iniziale e per il follow-up nel lungo termine
- ambulatorio dedicato per i pazienti in CSII.

La formazione tecnica fornita dalle ditte produttrici di microinfusore non può essere considerata sufficiente per la preparazione del paziente all'uso della CSII.

### **RINFORZO EDUCATIVO PERIODICO**

La terapia con CSII richiede rinforzi educativi periodici, cadenzati in base alle esigenze individuali del paziente, riguardo (38,49):

- l'utilizzo della pompa insulinica da un punto di vista tecnico
- l'uso appropriato di fattore di correzione e rapporto insulina:carboidrati
- l'uso delle funzioni avanzate del microinfusore
- la prevenzione, diagnosi e gestione di eventuali problemi relativi all'agocannula e al dispositivo
- l'opportunità di misurare i chetoni (quando è necessario controllare)
- la gestione delle complicanze acute (ipo e iperglicemia)
- le procedure sicure per tornare a terapia MDI qualora non sia possibile utilizzare il microinfusore
- le verifiche della adeguatezza dell'infusione basale di insulina.

### **COSTO/EFFICACIA**

In una revisione della letteratura di Roze et al. del 2015 (50), sono stati analizzati 11 studi riguardanti il rapporto "costo/efficacia" della CSII nei confronti di MDI. Da essa si evince che, nei pazienti DMT1 con scarso controllo metabolico e/o ipoglicemie frequenti e/o problematiche, la CSII è considerata "cost-effective" nei confronti di MDI (con un ICERs (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) di £ 30862 (17997-43727), US\$ 40143 (23409-56876) adattato per QOL (quality-adjusted life-year gained, 0.4-1.1 QALY negli adulti), grazie alla riduzione della emoglobina glicata e alla più bassa frequenza di ipoglicemie. A questo proposito NICE (1) afferma che CSII è il trattamento di elezione nei pazienti con emoglobina glicata > 8.5 nonostante MDI ottimizzata. Simili conclusioni sono state riportate per l'età pediatrica (51).

In una recente analisi effettuata usando "IMS CORE Diabetes Model (CDM)", sulla base di dati tratti dallo studio OpT2mise, la CSII viene considerata "cost-effective" anche per i pazienti DMT2, rispetto a MDI (9.38 QALY verso 8.95 rispettivamente). Il più alto costo di CSII viene compensato dalla riduzione delle complicanze (ICER EUR 62,895 per QALY gained) (52).

Uno studio recente sulla popolazione di soggetti con DT1 in scarso controllo metabolico in Germania calcola che, se il 20% di questi pazienti venissero avviati alla CSII, si avrebbe una riduzione nell'arco di 4 anni di eventi complicativi legati al diabete (soprattutto le ipoglicemie gravi) tale da controbilanciare in misura significativa l'aumentata spesa legata alla terapia con microinfusore rispetto alla multi-iniettiva (53).

## SISTEMA INTEGRATO MICROINFUSORE E SENSORE PER LA LETTURA IN CONTINUO DEL GLUCOSIO SOTTOCUTANEO

### INTRODUZIONE

Il microinfusore può essere abbinato/integrato ad un dispositivo per real-time Continuous Glucose Monitoring (CGM) (Sensor augmented pump, SAP). In ogni caso l'associazione o l'integrazione dei due dispositivi fornisce in tempo reale il profilo glicemico durante l'utilizzo della CSII, con i relativi allarmi, permettendo così all'utente aggiustamenti del dosaggio di insulina sia immediati che retrospettivi.

L'ulteriore avanzamento tecnologico prevede l'implementazione del sistema integrato con la funzione "low glucose suspend" (LGS) in grado di sospendere automaticamente l'erogazione di insulina per un massimo di 2 ore quando il sensore legge un valore di glucosio al di sotto di una soglia prestabilita e il paziente non interviene per correggere l'ipoglicemia. L'evoluzione di questo dispositivo ha portato allo sviluppo della funzione predittiva di ipoglicemia ("predictive low glucose suspend", PLGS). In confronto alla funzione LGS, l'algoritmo di previsione di ipoglicemia e sospensione automatica della pompa permette al sistema di sospendere la somministrazione di insulina quando viene predetta una ipoglicemia e di riavviarla automaticamente quando la predizione di tale rischio si è ridotta.

L'uso dei sistemi integrati con sospensione automatica potrebbe migliorare più rapidamente il controllo glicemico e la qualità della vita del paziente, rendendo, nel contempo, più facile l'aderenza al trattamento.

### EVIDENZE SCIENTIFICHE

#### • Sensor Augmented Pump Therapy (SAP, senza LGS/PLGS) vs terapia insulinica multi iniettiva MDI

Il primo studio multicentrico randomizzato di grandi dimensioni, della durata di 1 anno, che ha confrontato l'efficacia di SAP rispetto a MDI nei bambini e negli adulti (54) ha evidenziato che i soggetti in terapia con SAP raggiungevano livelli di HbA1c inferiori (7,5% vs 8,1%,  $p < 0.001$ ), senza evidente incremento del numero di ipoglicemie. Il miglioramento della HbA1c è stato osservato anche dopo 18 mesi di follow-up (55).

Questi dati sono stati confermati anche in un altro studio, della durata di 26 settimane, in 87 adulti con diabete di tipo 1, randomizzati a SAP o a terapia con MDI, che ha dimostrato una significativa maggiore riduzione della glicata con SAP, senza un aumento del tempo trascorso in ipoglicemia (56).

Il vantaggio di aggiungere il CGM alla CSII è stato confermato anche da una meta-analisi di 4 studi randomizzati e controllati, di durata variabile tra le 15 settimane e 1 anno, che ha riportato una maggiore riduzione di HbA1c con SAP rispetto a MDI (differenza media combinata tra gruppi rispetto al basale -0,68 %) (57). Gli Autori non sono stati in grado di eseguire una sotto-analisi sull'incidenza di ipoglicemia severa a causa delle diverse metodiche utilizzate nei 4 studi, e di conseguenza non sono arrivati ad una conclusione definitiva in merito. Uno studio osservazionale ha dimostrato che i benefici della terapia con SAP in termini di miglioramento di HbA1c (ridotta da 8,7% a 7,3 %,  $p < 0,001$ ), così come di soddisfazione per il trattamento, persistevano dopo 36 mesi (58).

Un recente studio multicentrico randomizzato e controllato (CONCEPTT) che ha valutato l'uso di CGM real-time in donne in gravidanza o in programmazione, in terapia con microinfusore e non, ha evidenziato un migliore outcome neonatale nelle donne che usavano il monitoraggio continuo, da attribuire probabilmente al minor tempo trascorso in iperglicemia (59).

#### • Sensor Augmented Pump Therapy (SAP, senza LGS/PLGS) vs terapia insulinica sottocutanea continua (CSII)

Lo studio di Hirsche colleghi (60) che comparava l'effetto di SAP (senza LGS/PLGS) a CSII + SMBG (Self Monitoring Blood Glucose) non dimostrava differenze significative nel valore di glicata dopo 6 mesi di follow-up. Invece lo studio SWITCH, che ha valutato l'efficacia del CGM aggiunto alla CSII in 81 adulti e 72 bambini in terapia con CSII randomizzati a proseguire CSII con sensore o meno nell'arco di 12 mesi, ha osservato che l'uso del sensore si associava a una riduzione della glicata e a una diminuzione del tempo trascorso in ipoglicemia (61).

Una recente metanalisi di 7 studi randomizzati ha mostrato che i pazienti trattati con CSII e CGM avevano una glicata inferiore (-0,26%) rispetto ai pazienti trattati con CSII + SMBG. Il beneficio non si associava ad una aumentata frequenza di episodi ipoglicemici maggiori. C'era invece una correlazione inversa tra la riduzione della glicata e la frequenza di uso del sensore (62).

#### • Funzione Low Glucose Suspend (LGS) vs SAP/CSII

I primi studi non randomizzati ma di tipo "prima e dopo" hanno dimostrato che il sistema integrato con funzione LGS era in grado di ridurre la durata dell'ipoglicemia notturna, specialmente nelle persone a più alto rischio (63,3).

Lo studio di Ly è il primo studio randomizzato che ha dimostrato che, rispetto a CSII + SMBG, il sistema integrato con funzione LGS era in grado di ridurre in modo significativamente maggiore la frequenza di eventi ipoglicemici severi sia nella popolazione adulta che pediatrica (64). Ly aveva reclutato 95 pazienti (di cui il 70% in età pediatrica) con ridotta sintomatologia ipoglicemica, quindi una popolazione ad alto rischio. La funzione LGS ha ridotto significativamente anche la frequenza di episodi successivi di ipoglicemia, così come la frequenza generale di ipoglicemia. Il sistema LGS, inoltre, non comporta aumento del rischio di chetosi (63).

Nello studio ASPIRE (65) 247 pazienti adulti DMT1 sono stati randomizzati ad usare per 3 mesi un sistema integrato con funzione LGS o un sistema integrato senza LGS. Lo studio ha riportato una minor incidenza di tutti gli eventi ipoglicemici e una riduzione del 37,5% di quelli notturni, senza deterioramento della glicata, quando veniva utilizzata la funzione LGS.

#### • Funzione Predictive Low Glucose Suspend (PLGS) vs SAP.

Dati preliminari sull'efficacia e la sicurezza del sistema integrato con funzione PLGS utilizzato per oltre 21 notti hanno dimostrato che esso permetteva di ridurre del 40% la percentuale di notti con valori di glucosio misurato dal sensore  $< 3,9$  mmol / l (66).

Uno studio controllato randomizzato ha valutato l'utilizzo del PLGS a domicilio rispetto a SAP convenzionale per 42 notti (67) dimostrando che la percentuale di notti con almeno un valore di glucosio rilevato dal sensore  $< 3,3$  mmol / l, è stato all'incirca dimezzato con PLGS.

Risultati analoghi sono stati ottenuti sia in pazienti giovani adulti (66) che pediatrici (68). Analisi successive di questi dati hanno dimostrato che l'efficacia di PLGS nel ridurre le ipoglicemie è indipendente da vari fattori predisponenti all'ipoglicemia, tra cui i valori di glicemia prima di dormire, la dose giornaliera totale di insulina ecc. (69). È stato osservato inoltre che, soprattutto negli adolescenti, il successo della terapia è inversamente correlato a quanto i pazienti "delegano" la gestione della malattia al dispositivo, suggerendo che anche nelle forme più sofisticate di tecnologie l'educazione del paziente è fondamentale per un loro utilizzo sicuro ed efficace (70).

## HIGHLIGHTS

### Impiego CSII in Pazienti con Diabete Tipo 1 Adulti (71)

- Per episodi di ipoglicemia invalidante (ipoglicemia problematica)
- Per ipoglicemia grave nonostante CSII ottimizzata
- Per ipoglicemia inavvertita (unawareness)

### Impiego CSII in Pazienti con Diabete Tipo 1 in Età Pediatrica (26,44):

- Per frequenti ipoglicemie ed episodi di ipoglicemia grave
- Per età < 6 anni
- In età scolare con ipoglicemie frequenti, instabilità glicemica o compenso non ottimale
- Per necessità di autocontrollo glicemico estremamente frequente (> 10/die)

### CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE IDEALE (72)

Il paziente ideale per utilizzare un microinfusore integrato o associato ad un dispositivo per CGM deve avere le stesse caratteristiche del paziente ideale per l'uso della CSII (v. sopra) e inoltre deve essere:

- in grado e disposto a usare il CGM per un tempo  $\geq$  70 %
- adeguatamente istruito sull'uso dello strumento
- consapevole del significato del "lag-time" e delle frecce di tendenza
- in età pediatrica, è indispensabile l'assistenza di familiari adeguatamente istruiti.

### VERIFICA PERIODICA (71)

Nel paziente che utilizza un sistema integrato microinfusore e sensore per CGM è necessario periodicamente controllare che:

- abbia utilizzato il sensore almeno il 70% del tempo
- abbia controllato il display adeguatamente nell'arco della giornata
- abbia misurato la glicemia capillare secondo le indicazioni ricevute
- sappia interpretare e utilizzare correttamente i dati forniti dal sensore
- non abbia sviluppato reazioni cutanee nella sede di inserimento del sensore
- sia consapevole della possibile interferenza di farmaci con la lettura del glucosio interstiziale.

### CRITERI PER CONSIDERARE L'INTERRUZIONE DELLA TERAPIA

I criteri per sospendere la terapia con SAP sono gli stessi utilizzati per la CSII cui si aggiungono:

- tempo di utilizzo del sensore <70%
- uso non corretto dei dati forniti dal CGM
- mancato raggiungimento degli obiettivi metabolici che avevano portato all'uso della pompa con sensore

### RINFORZO EDUCATIVO PERIODICO

E' necessario rinforzare periodicamente l'educazione su:

- utilizzo del sistema da un punto di vista tecnico
- come prevenire, diagnosticare e gestire eventuali problemi relativi all'inserzione/uso del sensore
- interpretazione del lag time e delle frecce di tendenza
- come e quando calibrare lo strumento
- scelte terapeutiche conseguenti ai dati rilevati con il monitoraggio
- scarico domiciliare dei dati
- come comportarsi quando non è possibile utilizzare il monitoraggio continuo
- potenziali interferenze con farmaci.

Il sistema integrato va usato sotto supervisione di un team multidisciplinare con esperienza sia nella CSII che nel CGM.

### COSTO/EFFICACIA

Gli studi di cost-effectiveness non sono conclusivi. Kamble et al affermano che, nonostante l'evidente superiorità dal punto di vista clinico rispetto a MDI, la SAP non risulta economicamente conveniente negli USA in pazienti adulti DT1 (73). Peraltro uno studio svedese ha dimostrato che SAP, rispetto a CSII+SMBG, ha un beneficio economico dal momento che ritarda la comparsa e riduce l'incidenza di complicanze acute e croniche del diabete (50).

Ancora controverso il parere riguardo all'aspetto economico della SAP con LGS. Un recente documento NICE (74) afferma che, nonostante sia migliore di tutti gli altri sistemi considerati (MDI, CSII, CGM, SAP) nel ridurre gli episodi ipoglicemici negli adulti, LGS non risulta economicamente conveniente. Altri studi però riportano dati opposti: uno studio australiano (75) sostiene che LGS è "cost-effective", paragonata a CSII, se usata in pazienti adulti con ipoglicemia inavvertita (ICER AU\$ 40,803). Anche Roze et al., usando il "CORE Diabetes Model", sostiene il vantaggio economico di SAP-LGS nei soggetti adulti con diabete scompensato (ICER 12,233 per QALY) (76).

Non esistono studi di costo-efficacia sul più recente sistema PLGS.

### Bibliografia

- 1) Cummins E, Royle P, Snaith A et al: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010, 14, 1-181.
- 2) Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1. Diabet Med 2008 ;25(2):213-220.
- 3) Choudhary P, Shin J, Wang Y et al: Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. Diabetes Care 2011; 34: 2023-2025.
- 4) Pozzilli P, Battelino T, Danne T et al: Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. Diabetes Metab Res Rev 2016;32(1):21-39.
- 5) Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010;1:CD005103.
- 6) Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH et al: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. Diabetes Care 2004; 27: 2590-2596.
- 7) Clements M, Matuleviciene V, Attvall S et al: Predicting the effectiveness of insulin pump therapy on glycemic control in clinical practice: a retrospective study of patients with type 1 diabetes from 10 outpatient diabetes clinics in Sweden over 5 years. Diabetes Technol Ther 2015;17(1):21-28.
- 8) Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O et al: Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2009; 86: 1-10.
- 9) Pickup JC, Phil D: Insulin-Pump Therapy for Type 1. N Engl J Med 2012; 366:1616-1624.
- 10) Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections versus continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med 2008; 25: 765-774.
- 11) Steineck I, Cederholm J, Eliasson B et al: the Swedish National Diabetes Register. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. BMJ 2015;350:h3234.
- 12) Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M et al: Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in Type 1 diabetic patients. Diabet Med. 2009 Jun;26(6):602-608.

**13)** Rosenlund S, Hansen TW, Andersen S, Rossing P: Effect of 4 years subcutaneous insulin infusion treatment on albuminuria, kidney function and HbA1c compared with multiple daily injections: a longitudinal follow-up study. *Diabet Med* 2015;32(11):1445-1452.

**14)** Rosenlund S, Hansen TW, Rossing P, Andersen S: Effect of Sensor-Augmented Pump Treatment Versus Multiple Daily Injections on Albuminuria: A 1-Year Randomized Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4181-4188.

**15)** 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 Opinion on Drug Delivery* 2016; 13:3, 389-400.

**16)** Golden SH, Brown T, Yeh HC, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh Y, Wilson LM, Haberl EB, Bass EB Methods for insulin delivery and glucose monitoring: comparative effectiveness. *Comparative Effectiveness Reviews*, No. 57. July 2012. Report No.: 12-EHC036-EF. Agency for Healthcare research and Quality (US) Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center Rockville (MD).

**17)** Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN et al: Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014;57(8):1578-1581.

**18)** Johnson SR, Cooper MN, Jones TW et al: 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(11):2392-2400.

**19)** Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H et al: Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006; 117: 2126-2131.

**20)** Standard of Medical Care in Diabetes: *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 1):S1-S2.

**21)** Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence 2014

**22)** Schiel R, Burgard D, Perenthaler T et al: Use and Effectiveness of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) and Multiple Daily Insulin Injection Therapy (MIT) in Children, Adolescents and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2016;124(2):99-104.

**23)** Binek A, Rembierz-Knoll A, Polańska J, Jarosz-Chobot P. Reasons for the discontinuation of therapy of personal insulin pump in children with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2016,21(2):65-69.

**24)** 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 Diabetol* 2012;49 Suppl 1:S99-105.

**25)** Lepore G, Bonfanti R, Bozzetto L, Di Blasi V, Girelli A, Grassi G, Iafusco D, Laviola L, Rabbone I, Schiaffini R, Bruttomesso D, and the Italian Study Group on the Diffusion of CSII. Metabolic control and complications in Italian people with diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *NMCD in corso di pubblicazione.*

**26)** Raccomandazioni sulla terapia insulinica in età pediatrica. *Acta Biomed.* - Vol. 86 - Quad. 4 - Ottobre 2015

**27)** Rabbone I, Barbetti F, Marigliano M et al: Successful treatment of young infants presenting neonatal diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion before genetic diagnosis. *Acta Diabetol* 2016; 53:559-565.

**28)** Kapellen TM, Heidtmann B, Lilienthal E et al: 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(12):872-879.

**29)** Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P et al: Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:52-58.

**30)** Maniatis AK, Toig SR, Klingensmith GJ et al: Life with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: child and parental perspectives and predictors of metabolic control. *Pediatr Diabetes* 2001;2:51-57.

**31)** Zabeen B, Craig ME, Virk SA et al: Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PLoS One* 2016;11(4):e0153033. doi: 10.1371/journal.pone.0153033.

**32)** Bode BW. Insulin pump use in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12(Suppl 1): S17-S21

**33)** Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al: OpT2mise Study Group. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomized open-label controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 1265-1272.

**34)** Aronson R, Reznik Y, Conget I et al: OpT2mise Study Group. Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(5):500-507.

**35)** Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic Control During Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Insulin Injections in Type 2 Diabetes: Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 2017;40(5):715-722.

**36)** Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jun 7;(6):CD005542.

**37)** National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for the treatment of diabetes mellitus. [Review of technology appraisal guidance 57]. NICE technology; appraisal guidance 151. London, 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7239>

**38)** Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B et al : When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. Export consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM) 2009. *Diabetes & Metabolism* 2010; 36 : 79-85.

**39)** Grunberger G, Abelseth JM, Bailey TS, Bode BW et al : Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology insulin pump management task force. *Endocr Pract* 2014;20(5):463-89.

**40)** Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A et al: Diabetes Technology-Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3922-3937.

**41)** Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018, pag 76-78.

**42)** Pinelli L, Rabbone I, Salardi S et al: Diabetes Study group of the Italian society of Pediatric Endocrinology and Diabetology: insulin pump therapy in children and adolescent with type 1 diabetes: the Italian viewpoint. *Acta Biomed* 2008; 79:57-64.

**43)** Phillip M, Battelino T, Rodriguez H et al: 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. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group *Diabetes Care* 2007;30(6):1653-1662.

**44)** Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC et al: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 82-99.

**45)** Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E et al: Comparison of a Multiple Daily Injection Regimen (basal Once-Daily Glargine plus mealtime Lispro) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (lispro) in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1170-1176.

**46)** Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ et al: AACE Insulin Pump Management Task Force. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract.* 2010;16(5):746-762.

**47)** Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001;161(19):2293-2300.

**48)** Skyler JS, Ponder S, Kruger DF et al: Is There a Place for Insulin Pump Therapy in Your Practice? *Clinical Diabetes* 2007 Apr; 25(2): 5056. <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.25.2.50>

**49)** Meade LT, Rushton WE. Optimizing insulin pump therapy: a quality improvement project. *Diabetes Educ* 2013 ;39(6):841-847.

**50)** Roze S, Duteil E, De Brouwer BF et al: Health-Economic Analysis of The Use of Sensor-Augmented Pump (Sap) Therapy In The Netherlands Compared to Insulin Pump Therapy Alone (CSII), In Type 1 Diabetic Patients. *Value Health.* 2015 Nov;18(7):A360-361.

**51)** Petkova E, Petkova V, Konstantinova M, Petrova G. Economic evaluation of continuous subcutaneous insulin infusion for children with diabetes - a pilot study: CSII application for children - economic evaluation. *BMC Pediatr.* 2013 Oct 1;13:155. doi: 10.1186/1471-2431-13-155.

**52)** Roze S, Duteil E, Smith-Palmer J et al: Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 2 diabetes in the Netherlands *J Med Econ* 2016; 5:1-8

**53)** Zöllner YF, Ziegler R, Stüve M, Krumreich J, and Schauf M : Event and Cost Offsets of Switching 20% of the Type 1 Diabetes Population in Germany From Multiple Daily Injections to Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A 4-Year Simulation Model. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2016; 1–7.

**54)** Bergenstal RM, William V, Tamborlane WV et al. STAR3 study group: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-320.

**55)** Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A; STAR 3 Study Group: Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 2011;34(11):2403-2405.

**56)** Hermanides J, Nørgaard K, Bruttomesso D et al: Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28(10):1158-1167.

**57)** Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al: Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:336-347.

**58)** Schmidt S and Nørgaard K: Sensor-Augmented Pump Therapy at 36 Months. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2012; 14(12): 1174-1177.

**59)** Feig DS, Asztalos E, Barrett JFR et al: Continuous Glucose Monitoring in pregnant women with Type 1 Diabetes (CONCEPTT): A multicenter international randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Sep 14. pii: S0140-6736(17)32400-5

**60)** Hirsch IB, Abelseth J, Bode BW et al: Sensor augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10:377-383.

**61)** Battelino T, Conget I, Olsen B et al: Switch Study Group: The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55:3155-3162.

**62)** Szypowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D: Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Endocrinol*; 2012;166(4):567-574.

**63)** Danne T, Kordonouri O, Holder M et al: Prevention of hypoglycaemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13 (11):1129-1134.

**64)** Ly TT, Nicholas JA, Retterath A et al: Effect of sensor-augmented insulin 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; 310:1240-1247.

**65)** Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al; ASPIRE In-Home Study Group: Treshold-based insulin pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369:224-232.

**66)** Buckingham BA, Cameron F, Calhoun P et al: Outpatient safety assessment of in-home predictive low glucose suspend system with type 1 diabetes subjects at risk of nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15:622-627.

**67)** Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA et al; In Home Closed Loop Study Group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014,l;37(7):1885-1891.

**68)** Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E et al: 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;54(3):317-319.

**69)** Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, Hramiak I et al: In Home Closed Loop Study Group. Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016 ;10(6):1216-1221.

**70)** Messer LH, Calhoun P, Buckingham B, Wilson DM et al: In Home Closed Loop Study Group.. In-home nighttime predictive low glucose suspend experience in children and adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017 Aug;18(5):332-339 .

**71)** Bailey TS, Grunberger G, Bode BW et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement; *Endocr Pract* 2016; 22:231-261.

**72)** Liberman A, Buckingham B; Diabetes Technology and the Human Factor. *Diabetes Technol Ther* 2016;18 Suppl 1:S101-111.

**73)** Kamble S, Schulman KA, Reed SD: 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 Health*. 2012 Jul-Aug;15(5):632-8

**74)** Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R et al: 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;20(17):1-252.

**75)** Ly TT, Brnabic AJ, Eggleston A et al: 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 Health* 2014; 17(5):561-569.

**76)** Roze S, Duteil E, Smith-Palmer J, de Portu S et al: effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 2 diabetes in the Netherlands. *J Med Econ* 2016;19(8):742-749.

## **AUTOMONITORAGGIO DELLA GLICEMIA CONSIDERAZIONI GENERALI PER LA SCELTA DEI “SISTEMI DI GESTIONE DELLA TERAPIA DEL DIABETE”**

### **PREMESSA**

L'autocontrollo glicemico, inteso come monitoraggio e interpretazione critica della glicemia capillare, è una componente essenziale nella gestione globale della malattia diabetica sia di tipo 1 sia di tipo 2. Nel paziente con diabete di tipo 1, l'autocontrollo è uno strumento indispensabile per il raggiungimento di un buon controllo metabolico (1,2) e per la riduzione delle complicanze, soprattutto del rischio di ipoglicemie (3). E' ormai consolidato che l'autocontrollo strutturato sia una componente essenziale nell'autogestione quotidiana della terapia insulinica e debba far parte delle competenze teoriche e pratiche in possesso del paziente affetto da diabete tipo 1.

Tale evidenza appare verosimilmente trasferibile anche al diabetico di tipo 2 insulino-trattato. Nel diabete di tipo 2 in terapia nutrizionale o in trattamento con antidiabetici orali, il ruolo e la modalità dell'automonitoraggio non sono ben definiti e sono ancora oggetto di numerose controversie (4,5). Studi clinici hanno dimostrato come anche in questi soggetti il monitoraggio strutturato della glicemia si associa a un miglioramento del controllo glicemico, ottenibile tuttavia solo in presenza di una buona aderenza terapeutica (6-9).

E' di fondamentale importanza mettere in atto una corretta strategia educativa a opera dell'intero team diabetologico. Il medico deve “prescrivere” l'automonitoraggio glicemico come strumento terapeutico nell'ambito del piano di cura globale, con la scelta degli strumenti ritenuti più idonei per quel paziente e secondo precise indicazioni e modalità. Per garantire efficacia ed efficienza dell'autocontrollo è necessario poi un addestramento pratico strutturato da parte del personale sanitario anche sulle precise modalità di esecuzione dello stesso. Sebbene le recenti raccomandazioni dell'American Diabetes Association (ADA) e delle Società Scientifiche diabetologiche nazionali (1,10,11) abbiano ben definito le indicazioni all'uso e alla periodicità dell'autocontrollo nelle diverse categorie di pazienti (a seconda della tipologia di diabete e della terapia in corso), spesso nella pratica clinica appare difficile la loro corretta applicazione.

Nell'ambito di questa visione è evidente che la scelta dello strumento idoneo allo specifico paziente diventa parte integrante della strategia terapeutica. Il team diabetologico deve operare la scelta più appropriata rispettando le esigenze, le caratteristiche e le capacità manuali e intellettive del singolo paziente. Nelle raccomandazioni del gruppo di lavoro intersocietario AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel (10) sono stati definiti i requisiti qualitativi minimi e quelli desiderabili relativamente alle prestazioni analitiche, quale guida a una scelta accurata del dispositivo da adottare. Le ultime norme ISO (12) prevedono requisiti più stringenti per la valutazione della performance dei dispositivi in termini di accuratezza e precisione (ISO/FDIS 15197). Sono stati introdotti anche criteri di valutazione di accuratezza per l'utente, e di valutazione delle interferenze e dell'ematocrito. Dal maggio 2016 tutti gli strumenti commercializzati devono essere a norma ISO 15197-2013.

### **La scelta del glucometro**

Oggi sono disponibili numerose tipologie e modelli di strumenti per la misurazione della glicemia: i diversi sistemi posseggono caratteristiche strutturali e funzionali che ne determinano una specificità “terapeutica”. Per questo la scelta non può essere casuale o addirittura basata su criteri puramente economici.

Il glucometro non può più essere considerato meramente un apparecchio di chimica “secca” ma piuttosto come la parte di un sistema, più o meno sofisticato, per la gestione della terapia del diabete. Questo sistema, oltre che il glucometro di cui esso fa parte, deve essere prescritto da personale medico esperto con appropriati criteri clinici, non diversamente da quanto accade con un farmaco.

Si tratta di uno strumento che deve essere affidato solo ad una persona che sia accuratamente addestrata al suo uso e all'abile sfruttamento delle sue varie potenzialità, nel contesto di un vero e proprio sistema biologico composto da: 1) un paziente esperto nell'uso; 2) un misuratore accurato e preciso della glicemia; 3) un software (più o meno complesso) di gestione del dato biologico che serve da guida per l'azione immediatamente conseguente (assunzione ed eventuale titolazione di farmaco orale o iniettabile, ingestione di una determinata quantità di cibo con particolare attenzione ai carboidrati, svolgimento o meno di una determinata attività fisica, ecc.); 4) un sistema di archiviazione (più o meno complesso) dell'insieme dei dati biologici al fine di pianificare modifiche terapeutiche strutturali, eventualmente in condivisione in remoto con il team curante. Questo sistema biologico, ovviamente governato dall'essere umano che lo compone, non è equivalente con un altro, composto dalla stessa persona ma da strumento, hardware e software differenti.

Da questo punto di vista è molto importante che la manualità d'uso sia considerata “semplice” dalla persona che deve usare lo strumento. In un numero sempre crescente di pazienti questa manualità d'uso deve estendersi dalla lettura della glicemia al corretto uso del software presente nello strumento (orario della misurazione, associazione del dato alla condizione di pre- o post-pasto o allo svolgimento o meno di attività fisica, valutazione del valore medio generale o in vari momenti della giornata, trend di variazione della glicemia, calcolatore di bolo, ecc.) e alle opportunità offerte dallo scarico dei dati del glucometro verso un archivio remoto (tablet, laptop, pc, “nube”) anche per una gestione più ragionata dei dati e per la loro condivisione con il team curante. La misurazione domiciliare della glicemia deve infatti accompagnarsi ad un adeguato uso clinico di quanto misurato per la gestione della malattia e questo è possibile solo se chi deve gestire la terapia (paziente stesso, team curante) ha a disposizione informazioni fruibili non solo per qualità ma anche per quantità e tipologia.

Nella scelta nel singolo paziente di un sistema di misurazione della glicemia (striscia+hardware+software) è fondamentale adottare un approccio personalizzato in quanto tale scelta deve rispondere al meglio alle sue caratteristiche cliniche e alle sue peculiari esigenze. Queste includono età, aspettativa di vita, funzioni cognitive, autosufficienza nella manualità, capacità di gestire la tecnologia, varietà di malattia, tipo di terapia, obiettivi glicemici, livello di compenso metabolico, caratteristiche dei profili glicemici, stile di vita. In ogni caso, anche per questioni di sostenibilità economica oltre che per appropriatezza clinica, l'automonitoraggio glicemico domiciliare deve essere personalizzato applicando la regola “a ciascuno il suo sistema”. Questo concetto è incompatibile con strategie di acquisizione del materiale che prevedono la disponibilità di un numero limitato di strumenti. Inoltre, il continuo avanzamento tecnologico dovrebbe essere messo immediatamente a disposizione dei pazienti. Inconcepibile dal punto di vista clinico è un cambio di strumento dettato da motivazioni economiche: un apparente risparmio sul costo delle strisce sarebbe vanificato dalla spesa per istruire al nuovo strumento e da quella conseguente agli eventi avversi (ipoglicemia, scompenso glicemico, ecc.) con visite mediche addizionali, chiamate del 118, accessi al PS, ricoveri ospedalieri, ecc. Il risparmio, invece, va perseguito con la prescrizione del sistema più idoneo al singolo individuo, con la dotazione annua di strisce reattive più appropriata alla specifica condizione clinica (dalle 100 alle 3000 circa) e con un'ottimizzazione del loro costo. Quest'ultimo dovrebbe idealmente tenere conto non solo della qualità intrinseca della striscia reattiva ma soprattutto delle caratteristiche del sistema (hardware+software) del quale la striscia fa parte.

E' compito del diabetologo definire la tipologia del sistema di misurazione della glicemia capillare, sulla base dei bisogni, delle capacità intellettive e delle abilità manuali di ogni paziente.

A oggi sono presenti in commercio una grande varietà di strumenti, differenti fra loro per caratteristiche strutturali e funzionali. Di fronte a questa grande offerta, appare fondamentale avere precise indicazioni che orientino il medico nella scelta e guidino il personale infermieristico nella corretta educazione e formazione del paziente.

Nello schema sottostante sono elencate le principali caratteristiche strutturali e funzionali dei sistemi per la misurazione della glicemia capillare.

### Caratteristiche strutturali

Dimensioni dello strumento, peso, materiale
Maneggevolezza
Sistema di misurazione (elettrochimico o fotometrico), enzima utilizzato
Tipologia di calibrazione
Intervallo di lavoro, range di temperatura e altitudine operativa
Durata test, volume campione, durata delle batterie
Leggibilità del display
Retroilluminazione
Modalità di inserzione/espulsione della striscia
Caratteristiche del pungidito associato
Facilità d'uso complessiva

### Caratteristiche funzionali

Dati di accuratezza e precisione (riportati e facilmente leggibili nella scheda tecnica delle strisce)
Impostazione automatica di data, ora
Informazioni direttamente sullo strumento di diario, medie pre- e postprandiali, deviazione standard (DS)
Allarmi, promemoria
Indicatori di trend
Predizione di emoglobina glicata (HbA1c)
Calcolatore di bolo
Determinazione della chetonemia
Scarico dati
Caratteristiche del software specifico per un determinato strumento
Connessione con microinfusore
Applicazioni per visualizzazione dati su smartphone
Connettività

Queste e numerose altre variabili determinano infinite possibilità di combinazione: perciò una "classificazione" dei glucometri esistenti è un'operazione non semplice per i molti aspetti da considerare.

Fino a qualche anno fa esistevano strumenti che svolgevano, in maniera più o meno accurata, la semplice misurazione della glicemia capillare senza null'altro aggiungere; questi, definiti "basic" possono essere considerati oramai desueti e fuori dal mercato.

Si può individuare una separazione in 2 diversi gruppi dei sistemi attualmente in uso:

- strumenti che misurano, memorizzano, eseguono medie di periodi temporali e permettono l'aggiunta di note (pasti, attività fisica, ecc.). Alcuni strumenti posseggono caratteristiche strutturali e/o funzionali più avanzate quali la possibilità di visualizzare diari più dettagliati ed articolati, eseguire statiche più elaborate, indicatori di trend glicemici, previsione del valore di HbA1c. Sono sistemi che andranno scelti in base alle specificità del paziente e in funzione della strategia terapeutica: questi sistemi possono essere adatti sia per pazienti di tipo 1 e tipo 2.
- strumenti che dispongono di software più complessi (es. calcolatore di bolo, dialogo con microinfusore, misurazione chetonemia, applicazioni per la condivisione su smartphone/web) o caratteristiche strutturali che ne rendono l'uso molto pratico (i cosiddetti sistemi "all in one"). La scelta di questo tipo di sistemi è legata ad una specifica caratteristica funzionale necessaria nella strategia terapeutica di quel particolare paziente.

### Bibliografia

1. American Diabetes Association. Glycemic targets. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2016; 39S39-41.
2. The absence of a glycemic threshold for the development of long term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 1996;45:1289-98.
3. Starostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, Trautner C, Jorgens V, Bott U et al. Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 (insulindependent) diabetes mellitus in Moscow-blood glucose versus urine glucose self-monitoring. Diabetologia 1994;37:170-6.
4. Coster S, Gulliford MC, Seed PT, Powrie JK, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. Health Technol Assess 2000;4:i-iv,1-93.
5. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24:561-87.
6. Bonomo K, De Salve A, Fiora E, Mularoni E, Massucco P, Poy P et al. Evaluation of a simple policy for pre- and post-prandial blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes not on insulin. Diabetes Res Clin Pract 2010;87:246-51.
7. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, non insulin treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011;34:262-7.
8. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, Cantarello A, Consoli A, Cucco L et al. ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. Diabet Med 2011;28:789-96.
9. Bosi E, Scavini M, Ceriello A, Cucinotta D, Tiengo A, Marino R, Bonizzoni E, Giorgino F; PRISMA Study Group. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):2887-94.
10. Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2016.
11. Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico. Consensus inter societario AMD-SID- SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL; 2012.
12. In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197:2013.



**Tabella 1:**  
**indicazioni di varie Società Scientifiche per la terapia con CSII in soggetti adulti.**

NICE, 2008 (32)	ALFEDIAM, 2009 (33)	AACE, 2014 (34)	STANDARD ITALIANI 2018 (41)	Endocrine Society 2016 (71)
<p>Adulti &gt; 12 anni: quando è impossibile raggiungere un buon controllo glicemico se non a costo di ipoglicemie invalidanti;</p> <p>Gravidanza.</p>	<p>HbA1c persistentemente elevata nonostante MDI ottimizzata; Ipoglicemia ricorrente; Marcata variabilità glicemica; Fabbisogno insulinico variabile; MDI incompatibile con lo stile di vita; Programmazione di gravidanza o gravidanza già avviata.</p>	<p>Marcata variabilità glicemica, chetoacidosi ricorrente; Ipoglicemie gravi e/o frequenti; Importante fenomeno alba; Alta sensibilità insulinica (basso fabbisogno); Pazienti particolari: programmazione di gravidanza, atleti, bambini, adolescenti; In tutti quei casi in cui, dopo accurata selezione, si considera che CSII possa aiutare il paziente a raggiungere e mantenere il miglior controllo glicemico possibile e/o possa migliorare la gestione del diabete.</p>	<p>Ilivelli di emoglobina glicata persistentemente superiori al target desiderabile per il paziente, nonostante MDI intensiva e ottimizzata e la presenza di ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna. il successo dipende dall'educazione che il paziente ha ricevuto, dalla sua motivazione ad usarla e dalla sua capacità di gestirla. Gravidanza: al momento non vi è un'indicazione generalizzata all'uso del microinfusore; può tuttavia rappresentare una valida opzione in pazienti particolarmente complicate e instabili, meglio se applicato prima del concepimento, in fase di programmazione.</p>	<p>DMT1 che non raggiungono HbA1c desiderabile con MDI; DMT1 con ipoglicemia severa o elevata variabilità; DMT1 che richiedono maggiore flessibilità o migliore qualità di vita (suggerimento); DMT2 con controllo glicemico non ottimale nonostante MDI intensiva (suggerimento).</p> <p>Per tutti i pazienti candidati è necessaria la disponibilità e capacità di utilizzare i dispositivi, una accurata selezione, un training e un supporto adeguato da parte del team.</p>

**Tabella 2:**  
**indicazioni di varie Società Scientifiche per la terapia con CSII in soggetti in età pediatrica.**

Consensus Soc. Pediatriche (ADA,ESPE, PES, ISPAD 2007) (43)	NICE 2008 (37)	ALFEDIAM 2009 (38)	AACE 2014 (39)	ISPAD 2009 (44)	SIEDP 2015 (26)
<p>HbA1c elevata in MDI; Ipoglicemia grave e/o frequente; Elevata variabilità glicemica; Compromissione dello stile di vita con MDI; Complicanze microvascolari e/o fattori di rischio cardiovascolare; Bambini molto piccoli; Agofobia; Adolescenti con disturbi del comportamento alimentare.</p>	<p>Bambini &lt; 12 anni: quando MDI è impraticabile o inappropriata.</p>	<p>Diabete instabile in bambini molto piccoli; Agofobia; Ragioni pratiche che rendono MDI impraticabile; Ipoglicemia notturna; Fabbisogno insulinico molto basso; Diabete neonatale e &lt;2 anni di età.</p>	<p>HbA1c elevata in MDI; Ipoglicemia grave e/o frequente; Elevata variabilità glicemica; Compromissione dello stile di vita con MDI; Complicanze microvascolari e/o fattori di rischio cardiovascolare.</p>	<p>HbA1c persistentemente superiore all'obiettivo individuale in MDI; Ipoglicemia grave e/o frequente; Compromissione dello stile di vita con MDI; possibilità di migliorare l'accettazione della terapia.</p>	<p><b>ETA' PRESCOLARE E SCOLARE:</b>                      Ipoglicemie ricorrenti; Importante instabilità glicemica; Fabbisogno insulinico molto ridotto; Difficoltà ad accettare iniezioni multiple (bambino piccolo)</p> <p><b>ADOLESCENTI:</b>                      Iperglicemia al risveglio; Insulino-resistenza; Ipoglicemie ricorrenti; Scarso compenso metabolico; Miglioramento della qualità di vita.</p>

**Tabella 2: Caratteristiche tecniche delle pompe insuliniche più diffuse in Italia**

Marca	Medtronic	Medtronic	Roche	Roche	Animas	Ypsomed	Cell Novo	500IL (DANA)	
<b>Modello</b>	MiniMed VEO (554-754)	Mini Med 640 G	Spirit Combo	Insight	Animas Vibe	OmniPOD (POD + PDM)	Cellnovo	Diabecare R SET	
<b>Dimensioni e Peso</b>	8.3-9.4x5.1x2.0 cm; ~95-102 gr	5,3 (larghezza) x 9,6 (altezza) x 2,44 (profondità) cm ; 95,7 grammi	8.25x5.6x2.1 cm; ~110 gr	7.2x5.2x1.6.0cm; ~115gr	8.26x5.08x2.18 cm; ~105 gr	POD 3.9x5.2x1.45 cm, 25 gr; PDM 6.21x1.1.25x2.5 cm, 125 gr	Pompa 3,5x5,8x1,43 cm, 30 g. cartuccia inclusa Palmare: 6,6x1,1,2x1,4 cm, 110g.	79 x45x20 mm 63.5g	
<b>Capacità cartuccia</b>	1.8 ml (180 U) oppure 3 ml (300 U)	Sia 1.8 ml (180 U) che 3 ml (300 U)	3,15 ml	Pre-riempita da 1.6 ml	2 ml (200 U)	Serbatoio da 85-200 UI	1,8 ml utilizzabili 150 U	300 U	
<b>Condizioni di esercizio</b>	Temperatura: da +3 °C a +40 °C Umidità relativa: da 20% a 95% Pressione relativa: 10.2 psi (700hPa) a 15.4 psi (1060hPa)	Temperatura: da +5 °C a +40 °C Umidità relativa: da 20% a 90% Pressione relativa: da 10.2 psi (700hPa) a 15.4 psi (1060hPa)	Da 5°C a 40°C, tra 700-1060 mbar, tra 20-90% di umidità relativa	Da +5.0°C a +37°C, da 500 a 1060 mbar, tra 20 e 90% di umidità relativa	Da +0.5°C a +40°C, da 700 a 1060 mbar, tra 20- 90% di umidità relativa.	Da 4.4°C a 44°C, da 696 a 1060 mbar, tra 20-80% di umidità relativa. Profondità inserimento cannula 6.5 mm	Da +5.0°C a +37° C, da 700 a 1060 mbar, tra 10 e 90% di umidità relativa	Da +5.0°C a +37° C, da 700 a 1060 mbar, tra 10 e 90% di umidità relativa	Non disponibile
<b>Resistenza all'acqua</b>	IPX7	IPX8, protetto dagli effetti derivanti dall'immersione continua in acqua (a 3,6 metri / 12 ft, per 24 ore)	IPX8	IPX8	IPX8, protetto dagli effetti derivanti dall'immersione continua in acqua (a 3,6 metri / 12 ft, per 24 ore)	IPX8, protetto dagli effetti derivanti dall'immersione continua in acqua (a 7 metri / 25 ft, per 60 min) (solo pod)	IPX8 (solo pompa)	IPX8	
<b>N° segmenti basali</b>	48 per programma, durata minima 30 minuti	48 per programma, durata minima 30 minuti	24 per programma	24 per programma	12 per programma	24 per programma	24 per programma	24 per programma	
<b>N° progr. basali</b>	3	8 (Basale 1, Basale 2, Basale 3, Basale 4, Basale 5, Lavoro, Ferie, Malattia)	5	5	4	7	20	4	

Marca	Medtronic	Medtronic	Roche	Roche	Animas	Ypsomed	Cell Novo	500IL (DANA)
<b>Range velocità basale</b>	0.025-35 U/h, incrementi di 0.025 per vel basali <0.975 U/h	0.025-35 U/h, incrementi di 0.025 per vel basali <0.975 U/h	0.050-50 U/h, incrementi di 0.01, per vel basali <1.00 U/h	0.020-25 U/h, incrementi di 0.01 U/h	0.025-25 U/h, incrementi di 0.025 U/h	0.05-30 U/h, incrementi di 0.05 U/h	0.05-5 U/h, incrementi di 0.05 U/h	da 0.04 a 16 U/h, incrementi di 0.01-0.1 U/h
<b>Frequenza somministrazione basale</b>	Uniforma in base alla velocità di erogazione oraria impostata (= velocità/ incremento), min 1/ora – max 1 ogni 5 secondi	Uniforma in base alla velocità di erogazione oraria impostata (= velocità/ incremento), min 1/ora – max 1 ogni 5 secondi	1/20 del dosaggio basale ogni 3 minuti	1/20 del dosaggio basale ogni 3 minuti	1/20 del dosaggio basale ogni 3', per velocità basali ≥ 0.2 U/h	Non disponibile	Uniforma in base alla velocità di erogazione oraria impostata	Ogni 4 minuti
<b>Basali temporanee e caratteristiche</b>	Si, in percentuale (da 0% a +200%, incrementi del 5%) oppure in dose (da 0.00 U/h a 35.00 U/h con durata da min 0.5 a 24 h, in incrementi di 0.25 h. Fino a 8 basali temporanee configurabili.	Si, in percentuale (da 0% a +200%, incrementi del 5%) oppure in dose (da 0.00 U/h a 35.00 U/h con durata da min 0.5 a 24 h, in incrementi di 0.25 h. Fino a 8 basali temporanee configurabili.	Si, da -90% a +250%, durata da 15' a 24 h	Da 0 a 90% per la diminuzione, da 110 a 250% per l'aumento. Durata da 15' a 24 h	Si, da -90% a +200%, incrementi del 10%, durata da 0.0 a 24 h, in incrementi di 0.5 h	Si, durata da 30' a 12 h. Possibilità di pre-impostare fino a 7 basali temporanee	Si, in percentuale (da 5% a 200%, con incrementi del 5%) durata da 30 min a 24 h, con incrementi di 30 min	da 30' a 24 ore, da 0 a 200%
<b>Range bolo</b>	0.025-75 U, incrementi variabili da 0.025, 0.05 o 0.10 U	0.025-75 U, incrementi variabili da 0.025, 0.05 o 0.10 U	0.00-50 U, incrementi di 0.1 U	0.00-25 U, incrementi di 0,1 U	0.05-35 U, incrementi di 0.05 U	0.05-30 U, incrementi di 0.05 U	0.05-30 U, incrementi di 0.05 U	incrementi 0.05 U
<b>Bolo</b>	Normale, Onda Quadra, Onda doppia (% Normale + % Onda quadra, min in 30'e max in 8 h).	Normale, Onda Quadra, Onda doppia (% Normale + % Onda quadra, min in 30'e max in 8 h).	Standard, Prolungato e multiwave (incrementi di 0.1 U, durata da 15 min a 12 h, incrementi da 15 min)	Standard, Prolungato e multiwave (incrementi di 0.1 U, durata da 15 min a 12 h, incrementi da 15 min)	Normale (Gluc>Ins, Carb>Ins), Combo (% Normale + % Esteso in max 12 h, incrementi del 10% e da 0.5 h)	Standard, Prolungato e multiwave (incrementi di 0.1 U, durata da 15 min a 12 h, incrementi da 15 min)	Immediato, prolungato, onda doppia (due boli immediati a distanza di tempo in % o U variabile tra primo e secondo) e multionda (una parte immediata seguita da un bolo prolungato in % o U variabile)	Normale, Onda Quadra, Onda doppia
<b>Calcolatore di bolo</b>	Si, integrato con rapporto I/Ct, FSIv e IOB†	Si, integrato con rapporto I/Ct, FSIv e IOB†	Si, con rapporto I/Ct, FSIv e IOB†	Si, con rapporto I/Ct, FSIv e IOB†	Si, con rapporto I/Ct, FSIv e IOB†	Si, con rapporto I/Ct, FSIv e IOB†	Si con rapporto I/Ct, FSIv e glicemia prevista IOB†	si integrato con rapporto I/Ct, FSIv e IOB†

Marca	Medtronic	Medtronic	Roche	Roche	Roche	Animas	Ypsomed	Cell Novo	500IL (DANA)
<b>Allarmi di occlusione</b>	Si, variabili in relazione a velocità basale in corso. Per velocità basale 1.0 U/h: min 2.25 ore – max 3.9 ore.	Si, variabili in relazione a velocità basale in corso. Per velocità basale 1.0 U/h: min 2.00 ore – max 3.8 ore.	Si, variabili in relazione a velocità basale in corso	Si, che consente individuazione dell'occlusione in tempi rapidi	Si, variabili in relazione a velocità basale in corso	Si, variabili in relazione a velocità basale in corso	Si, variabili in relazione a velocità basale in corso o a deficit di bolo erogato	Si, variabile in base alla velocità in corso. L'allarme s'innesca alla mancata somministrazione di 0,8 U	Si, variabili
<b>Memoria Boli</b>	Ultimi 24	Ultimi 90 giorni	Ultimi 30: data e ora, tipo, quantità, durata (boli ritardati o prolungati)	Ultimi 90	Ultimi 500: data e ora, tipo, quantità, stato, se uso di Gluc>Ins o Carb>Ins	Ultimi 90 giorni, data e ora, tipo, quantità, durata per boli prolungati	Ultimi 90 giorni	Ultimi 90 giorni	Ultimi 500
<b>Memoria TDG*</b>	Ultimi 32	Ultimi 90 giorni	Ultimi 30	Ultimi 90	Ultimi 120	Ultimi 90 giorni	Ultimi 90 giorni	Ultimi 90 giorni	Ultimi 500
<b>Memoria allarmi</b>	Ultimi 36 allarmi	Ultimi 90 giorni	Ultimi 30 allarmi	Ultimi 90 allarmi	Ultimi 30 allarmi	Ultimi 90 giorni	Ultimi 90 giorni	Ultimi 90 giorni	Ultimi 100 giorni
<b>Memoria riempiset</b>	Ultimi 20	Ultimi 90 giorni	Non visibile sul micro ma solo nello scarico dati	Non visibile sul micro ma solo nello scarico dati	Ultimi 60	Memoria del cambio POD	Ultimi 90 giorni	Ultimi 90 giorni	Ultimi 500
<b>CGM (I/A)*</b>	Enlite II Sensor (I)	Enlite II Sensor (I)	Dexcom G4 (A)	DExcom G4 (A)	DExcom G4 (I)	Dexcom G4/G5 (A)	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile
<b>Sospensione automatica sulla base dei dati del sensore</b>	Sospensione al limite di glucosio basso (LGS)	Sospensione predittiva per glucosio basso (PLGS) Sospensione al limite di glucosio basso (LGS)	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile	Non disponibile

\* TDG: dose totale giornaliera.

† **Rapporto I/C (insulina/carboidrati)**: unità di insulina necessarie per n° grammi di carboidrati.

x **FSI: Fattore di Sensibilità all'Insulina**: valore che indica di quanti mg/dl 1 U di insulina ridurrà la glicemia

‡ **IOB: Insulina attiva**, cioè quantità di insulina residua dalla dose precedentemente somministrata che è ancora "attiva"; il tempo in cui l'insulina rimane "attiva" dipende dalla durata di azione impostata dell'insulina. I sistemi CSII sopra riportati calcolano costantemente l'insulina attiva per evitare la sovrapposizione di boli successivi, che possono causare ipoglicemia.

® **CGM (I/A)**: I integrato; A abbinato

## BOX 1. PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CON MICROINFUSORE DI INSULINA

- La terapia con microinfusore di insulina in pazienti con *diabete tipo 1* sia adulti che in età pediatrica: è indicata se:
    - L'Hba1c è persistentemente superiore al target desiderabile, nonostante un uso intensivo e ottimizzato di MDI
    - Vi è rischio di ipoglicemia o ipoglicemia grave
  - La terapia con microinfusore di insulina in pazienti con *diabete tipo 2*: è indicata se:
    - persiste cattivo controllo metabolico nonostante MDI ottimizzata.
- è controindicata se:
- Sussistono condizioni psicologiche o contingenti (es. attività lavorative particolari) che impediscano al paziente di indossare il microinfusore h 24
  - Vo Vi è il rifiuto da parte del paziente a prendere parte in maniera proattiva alla strategia di cura e all'alleanza terapeutica con il team curante (es. indisponibilità a controlli ambulatoriali frequenti, scarsa propensione all'automonitoraggio glicemico, attese irrealistiche ecc.)
- La terapia con microinfusore deve essere gestita da un *team diabetologico esperto (medico, infermiere, dietista e possibilmente psicologo)* che, al fine di ottenere i maggiori benefici dalla terapia deve:
  - Selezionare il paziente ideale
  - Effettuare una verifica periodica delle capacità di gestione della terapia da parte del paziente
  - Decidere di interrompere la terapia qualora vi sia il mancato ottenimento di benefici clinici e/o il verificarsi di effetti collaterali gravi (chetoacidosi frequenti e/o ipoglicemie severe) dovute alla cattiva gestione del dispositivo.

## BOX 2. PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CON SISTEMA INTEGRATO MICROINFUSORE DI INSULINA E SENSORE PER LA LETTURA IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

La terapia con sistema integrato in pazienti con diabete tipo 1 sia adulti che in età pediatrica

- È indicata se vi sono episodi di ipoglicemia invalidante e/o inavvertita nonostante l'ottimizzazione della terapia con microinfusore e l'automonitoraggio delle glicemie capillari  
**(Livello della prova I, Forza della raccomandazione A)**
- Va riconsiderata se non vi è miglioramento del rischio di ipoglicemia e del compenso metabolico ed il paziente non è disposto ad indossare il sensore in maniera continuativa o non è in grado di gestire il "lag time", interpretare le frecce di tendenza, eseguire correttamente la calibrazione.  
**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B/C)**
- Deve essere gestita da un *team diabetologico esperto (medico, infermiere, dietista e possibilmente psicologo)* che, al fine di ottenere i maggiori benefici dalla terapia deve:
  - Selezionare il paziente ideale
  - Effettuare una verifica periodica delle capacità di gestione della terapia da parte del paziente
  - Decidere di interrompere la terapia qualora vi sia il mancato ottenimento di benefici clinici e l'utilizzo inappropriato del dispositivo.  
**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione A)**