



ISSN 0392 - 4203

Vol. 82 - Quaderno 4 / 2011

PUBLISHED FOUR-MONTHLY BY MATTIOLI 1885

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

QUADERNI

**Consensus guidelines:
raccomandazioni per
l'automonitoraggio e
l'autocontrollo in bambini
e adolescenti con
diabete tipo 1**

Now free on-line
www.actabiomedica.it

Listed in: Index Medicus / Medline, Excerpta Medica / Embase

FINITO DI STAMPARE NEL NOVEMBRE 2011

POSTE ITALIANE S.P.A. - SPED. IN A.P. - D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N. 46) ART. 1, COMMA 1, DCB PARMA

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887

OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF MEDICINE AND NATURAL SCIENCES OF PARMA

free on-line: www.actabiomedica.it

EDITOR IN CHIEF

Maurizio Vanelli - Parma, Italy

DEPUTY EDITOR

Marco Vitale - Parma, Italy

ASSOCIATE EDITORS

Carlo Chezzi - Parma, Italy

Roberto Delsignore - Parma, Italy

Guglielmo Masotti - Parma, Italy

Almerico Novarini - Parma, Italy

Giacomo Rizzolatti - Parma, Italy

EDITORIAL BOARD

Fernando Arevalo - Caracas, Venezuela

Judy Aschner - Nashville, TN, USA

Michael Aschner - Nashville, TN, USA

Alberto Bacchi Modena - Parma, Italy

Salvatore Bacciu - Parma, Italy

Cesare Beghi - Parma, Italy

Sergio Bernasconi - Parma, Italy

Stefano Bettati - Parma, Italy

Corrado Betterle - Padova, Italy

Saverio Bettuzzi - Parma, Italy

Mauro Bonanini - Parma, Italy

Antonio Bonati - Parma, Italy

Antonio Bonetti - Parma, Italy

Loris Borghi - Parma, Italy

David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA

Anna Butturini - Los Angeles, CA, USA

Carlo Buzio - Parma, Italy

Ardeville Cabassi - Parma, Italy

Paolo Caffarra - Parma, Italy

Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA

Francesco Ceccarelli - Parma, Italy

Gian Paolo Ceda - Parma, Italy

Franco Chiarelli - Chieti, Italy

Marco Colonna - St. Louis, MO, USA

Paolo Coruzzi - Parma, Italy

Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy

Cosimo Costantino - Parma, Italy

Massimo De Filippo - Parma, Italy

Filippo De Luca - Messina, Italy

Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Guido Fanelli - Parma, Italy

Vittorio Gallese - Parma, Italy

Livio Garattini - Milano, Italy

Mario J. Garcia - New York, NY, USA

Gian Carlo Gazzola - Parma, Italy

Dominique Gendrel - Paris, France

Geoffrey L. Greene - Chicago, IL, USA

Donald J. Hagler - Rochester, MINN, USA

Rick Hippakka - Chicago, IL, USA

Andrew R. Hoffman - Stanford, CA, USA

Joachim Klosterkoetter - Colonia, Germany

Ingrid Kreissig - Heidelberg, Germany

Ronald M. Lechan - Boston, MA, USA

Nicola Longo - Salt Lake City, UT, USA

Wanyun Ma - Beijing, China

Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy

Norman Maitland - York, United Kingdom

Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy

Emilio Marangio - Parma, Italy

James A. McCubrey - Greenville, NC, USA

Mark Molitch - Chicago, IL, USA

Antonio Mutti - Parma, Italy

Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy

Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA

Donald Orlic - Bethesda, MD, USA

Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Silvia Pizzi - Parma, Italy

Federico Quaini - Parma, Italy

Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA

Luigi Roncoroni - Parma, Italy

Shaukat Sadikot - Mumbai, India

Simone Cherchi Sanna - New York, NY, USA

Leopoldo Sarli - Parma, Italy

Mario Savi - Parma, Italy

Robert S. Schwartz - Denver, Colorado, USA

Anthony Seaton - Edinburgh,

United Kingdom

Mario Sianesi - Parma, Italy

Carlo Signorelli - Parma, Italy

Nino Stocchetti - Milano, Italy

Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA

Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy

Roberto Toni - Parma, Italy

Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,

The Netherlands

Raffaele Viridis - Parma, Italy

Pietro Vitali - Parma, Italy

Richard Wallensten - Solna, Sweden

Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

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

PUBLISHER

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



Mattioli 1885

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

DIREZIONE GENERALE

Direttore Generale
Paolo Cioni
Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni
Vice Presidente e Direttore Sviluppo
Massimo Radaelli

DIREZIONE EDITORIALE

Editing Manager
Anna Scotti
Editing
Valeria Ceci
Foreign Rights
Nausicaa Cerioli
Segreteria
Manuela Piccinu

MARKETING E PUBBLICITÀ

Marketing Manager
Luca Ranzato
Project Manager
Natalie Cerioli
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello



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

PRESIDENT

Almerico Novarini
VICE-PRESIDENT
Silvia Iaccarino
PAST-PRESIDENT
Maria Luisa Tanzi

GENERAL SECRETARY

Maria Luisa Tanzi

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi
Giorgio Cocconi
Angelo Franzè
Enrico Cabassi
Patrizia Santi

INDEX

Volume 82 / Quaderno 4/2011

Consensus guidelines SIEDP

3	Prefazione
3	Abbreviazioni
5	PRIMA PARTE
5	Un po' di storia
7	Medicina basata sull'evidenza: monitoraggio della glicemia
18	SECONDA PARTE
18	Monitoraggio glicemico capillare (SMBG)
21	Monitoraggio continuo della glicemia (CGM)
26	Variabilità glicemica (metodi di misurazione e interpretazione)
31	TERZA PARTE
31	Complementi dell'autocontrollo del diabete tipo 1
31	a. Glicosuria, chetonuria, chetonemia
32	b. Emoglobina glicata
33	c. Fruttosamina e albumina glicata
34	d. Il diario glicemico
35	e. Software di download dati (glucometri e microinfusori)
38	f. Strumenti pungidito
38	g. Conteggio dei carboidrati
39	h. Monitoraggio della glicemia a scuola, in vacanza, durante lo sport e altre occasioni particolari
44	QUARTA PARTE
44	Indicatori di risultato
44	Costi dell'autocontrollo della glicemia
47	Appendice

Consensus guidelines: raccomandazioni per l'automonitoraggio e l'autocontrollo in bambini e adolescenti con diabete tipo 1

Gruppo di studio sul Diabete (v. appendice)

Società Italiana Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica

Il Gruppo di Studio di Diabetologia (GdS) della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha elaborato le 'raccomandazioni' sull'utilizzo del monitoraggio glicemico e dell'autocontrollo in età pediatrica. Esse costituiscono uno strumento pratico per la Società scientifica ma possono essere usate anche come supporto per i pazienti e le amministrazioni pubbliche che gestiscono le risorse. Un panel di esperti (v. appendice) ha curato una prima stesura che, dopo essere stata rielaborata e condivisa con tutti i componenti del GdS, è stata approvata dal Comitato Direttivo, ed è diventata un documento ufficiale della SIEDP.

Queste raccomandazioni rispecchiano le indicazioni di altre Società Scientifiche internazionali (ISPAD, EASD, ADA, NHMRC, SIGN), e sono state adattate alla realtà nazionale. Basandosi su un'ampia revisione della letteratura, condotta secondo le regole della evidence based medicine, sono stati affrontati nel dettaglio i seguenti capitoli, considerati essenziali nella 'prescrizione' e nella gestione dell'autocontrollo domiciliare: Monitoraggio della glicemia con glucometro, Monitoraggio continuo della glicemia, Sistemi integrati, Variabilità glicemica, Glicosuria e chetonuria, Chetonemia, Emoglobina glicata, Il diario, Software di scarico dati (glucometri e microinfusori), Pungidito. Al termine di ogni capitolo sono state inserite, in modo sintetico, le raccomandazioni pratiche scaturite dalle discussioni del panel. Ampio spazio è stato dato, inoltre, agli indicatori di risultato e ai risvolti economici del monitoraggio e dell'autocontrollo.

Infine, una peculiarità delle raccomandazioni italiane è il capitolo dedicato all'educazione all'autocontrollo, premessa e condizione indispensabile perché tutti gli strumenti a disposizione del paziente e del team diabetologico possano essere utilizzati al meglio e garantiscano quei cambiamenti necessari per un buon controllo metabolico e un'efficace prevenzione delle complicanze acute e croniche del diabete tipo 1.

È nostra convinzione che il Servizio Sanitario debba garantire tutte le risorse necessarie per assicurare l'attuazione dell'autocontrollo, a tutti i bambini ed adolescenti con diabete, secondo gli standard di cura previsti dalle presenti raccomandazioni per l'età pediatrica.

Abbreviazioni

ADA:	American Diabetes Association (Società Americana di Diabetologia)	DCCT:	Diabetes Control and Complication Trial (Studio sul controllo e le complicanze del diabete)
ADAG:	A _{1c} Derived Average Glucose (media della glicemia derivata dalla A1c)	EASD:	European Association for the Study of Diabetes (Associazione Europea per lo Studio del Diabete)
CGM:	Continuous Glucose Monitoring (monitoraggio continuo della glicemia)	EDIC:	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (Epidemiologia degli interventi e delle complicanze del diabete)
CSII:	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (infusione di insulina continua sottocutanea)	GdS:	Gruppo di Studio di Diabetologia

HbA1c:	Emoglobina glicata	QoL:	Quality of Life
IDF:	International Diabetes Federation	QALY:	Quality-Adjusted Life-Year
IFCC:	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	s.c.:	sotto cute
ISPAD:	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetology (Società Internazionale di Diabetologia Pediatrica e dell'Adolescente)	SIEDP:	Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
MDI:	Multiple Daily Injections (iniezioni multiple giornaliere)	SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
NHMRC:	National Health and Medical Research Council	SMBG:	self monitoring blood glucose (automonitoraggio della glicemia)
		SSN:	Sistema Sanitario Nazionale
		UKPDS:	UK Prospective Diabetes Study

PRIMA PARTE

UN PO' DI STORIA

Quando l'autocontrollo non era ancora possibile, la terapia del paziente con diabete dipendeva solo dalle decisioni del medico; il paziente veniva trattato con una dieta rigida, a scarso apporto glucidico, e con dosi di insulina fisse, modificate in base a controlli glicemici occasionali, effettuati nel corso dei ricoveri. I giovani con diabete avevano frequenti squilibri della glicemia e il fatto che la terapia insulinica fosse spesso insufficiente era testimoniato da ritardo staturò-puberale e comparsa precoce delle complicanze. Patologie, ora quasi del tutto dimenticate, come la sindrome di Mauriac e di Nobecourt erano di frequente riscontro.

Una delle prime testimonianze relative alle possibilità dell'autocontrollo risale addirittura al XVIII secolo quando, sulla scia delle intuizioni di Dobson, che aveva osservato come dalla "evaporazione e cristallizzazione dell'urina dei diabetici si ottiene una sostanza biancastra il cui gusto è quello dello zucchero", il medico scozzese John Rollo (1749-1809) tenne 'sotto controllo' il decorso della malattia di due pazienti, misurando la loro diuresi giornaliera e la quantità di zucchero presente nell'urina. Pur con gli inevitabili errori per le limitate conoscenze e capacità tecnologiche dell'epoca, gli va riconosciuto il merito di aver intuito la necessità di monitorare (potremmo dire 'autocontrollare') quotidianamente alcuni parametri, quali la quantità di zucchero nelle urine, per una migliore gestione della malattia ("la mia soddisfazione sta nell'aver quanto meno dato i mezzi per conoscere e trattare metodicamente il diabete zuccherino").

Bisognerà attendere la metà del XIX secolo per una sorveglianza della malattia più rigorosa, resa possibile dalla scoperta e dalla successiva diffusione di metodiche per il dosaggio della glicosuria mediante i reattivi di Fehling, di Nylander e di Benedict (1850-51). Si tratta di reattivi chimici che richiedono una piccola attrezzatura di laboratorio costituita da provette, pipette, boccette e for-

nelletto a spirito o la fiamma di Bunsen per scaldare l'urina; tali sostanze, aggiunte all'urina, ne fanno mutare il colore a seconda della presenza e della quantità di glucosio: viraggio dal blu al verde, al giallo, al rosso con il reattivo di Fehling o di Benedict; viraggio al blu o al nero con quello di Nylander.

La complessità della metodica e della strumentazione richiesta, ne rendevano inattuabile l'uso a domicilio, che era quindi limitato all'ambiente ospedaliero. Anche il reattivo di Fehling in pastiglia, commercializzato per la prima volta dal farmacista parigino Boymond alla fine dell'ottocento (dosaggio titrimetrico quantitativo) non ne permetteva certo una diffusione su larga scala.

La necessità di monitorare la glicemia diventa un'esigenza molto sentita soprattutto dopo il 1921-1923, in seguito alla scoperta e alla successiva diffusione dell'insulina. Sono proprio due medici, entrambi affetti da diabete, che mettono in atto i primi fondamenti dell'autogestione. JE Eastwood nel 1925 inizia la registrazione sistematica dei pasti, dell'attività fisica e dei risultati delle determinazioni della glicosuria, in base ai quali tenta di modulare le dosi di insulina. RD Lawrence, in un articolo comparso sulla prestigiosa rivista *British Medical Journal* nel 1926, segnala come la stessa dose di insulina fosse in grado di far abbassare molto di più la glicemia se associata all'attività fisica.

Nel ventennio che va dalla scoperta dell'insulina alla seconda guerra mondiale, periodo in cui la sopravvivenza dei malati aumenta e le conoscenze sulla malattia migliorano, si fa strada sempre di più l'esigenza dell'autocontrollo, pur in assenza di strumenti adeguati.

"Non è possibile dare regole generali di terapia del diabete perché ogni caso va studiato e curato a sé. (...) La dose dell'insulina va regolata caso per caso, a seconda del grado di insufficienza insulinare e della risposta individuale e va modificata in rapporto alle oscillazioni della gravità della malattia e ad altri fattori contingenti". (GC Dogliotti - 1939).

Il Clinitest (Ames) comparso nella prima metà degli anni '50, ha rappresentato il primo strumento per la misurazione della glicosuria di facile utilizzo, che ha consentito il controllo a domicilio e su larga scala (la semplicità del test ne permise l'utilizzo anche da parte dei bambini durante i campi scuola organizzati in quegli anni). La metodica prevedeva l'utilizzo di una compressa che, posta in una provetta con l'urina diluita, generava il calore necessario alla reazione di riduzione che determinava un cambio di colore (dal blu al verde all'arancione), in rapporto alla quantità di glucosio presente nell'urina; il colore poteva poi essere confrontato con una scala colorimetrica. La semplicità del metodo e il costo modesto hanno permesso al paziente di eseguire controlli pluriquotidiani, in base ai quali si poteva 'avere un'idea', seppure indiretta, della glicemia e abbozzare un adeguamento delle dosi di insulina.

Negli anni '60 compare l'Acetest (Ames) che, sfruttando i reattivi al nitroprussiato di sodio di Legal e Gerardt, permette l'identificazione di eventuale chetonuria, aumentando quindi le conoscenze del paziente con diabete sulla sua situazione metabolica. Sempre di quegli anni è la diffusione dei primi diari ove registrare i dati rilevati dal paziente. Le decisioni terapeutiche erano, però, ancora demandate al medico.

Se la ricerca di strumenti di controllo sempre nuovi è stata fondamentale nella storia del diabete e dell'autocontrollo, ancor più determinante è stato l'aver compreso che un buon risultato metabolico non poteva prescindere dalla partecipazione del paziente.

Pur provenienti da realtà culturali, tempi e ambienti diversi, pionieri in tale senso, sono stati Elliot P Joslin e Henry Lestradet. Al primo, che già nel 1916 scriveva: "*Il diabetico va a scuola per imparare a preservare la sua vita*", va il merito di aver sostenuto che la cura del diabete non dipende solo da insulina (dopo il 1921), dieta e attività fisica, ma anche (e forse soprattutto) dalla educazione. Fu lui ad aver organizzato i primi regolari cicli di insegnamento per persone con diabete, nonché ad aver fornito le prime nozioni di autocontrollo. Merita ricordare la sua infermiera Elizabeth Devine che nel 1925 (solo 4 anni dopo la scoperta dell'insulina) organizzò i primi campi-scuola, inizialmente con un solo ragazzo ospitato nella propria casa di vacanza, poi con un numero crescente di partecipanti, ai quali forniva le basi dell'autocontrollo. Ta-

li campi furono organizzati più come *alternativa ludica* (per venire incontro al desiderio dei tanti ragazzi con diabete che venivano esclusi dal tanto desiderato *camp*), che con un vero obiettivo pedagogico; la quotidianità del campo, però, li fece ben presto diventare un vero e proprio momento formativo.

In Europa il vero promotore dell'autocontrollo fu Henry Lestradet. Durante i suoi anni di studio e di ricerca a Cincinnati, ebbe modo di conoscere il grande tennista William Talbert, affetto da diabete tipo 1. Talbert aveva deciso in autonomia di trattare il suo diabete con principi non condivisi dalla diabetologia ufficiale (che ancora imponeva dosi fisse di insulina!), ovvero seguire una dieta libera, praticare sport liberamente e adattare l'insulina ai cambiamenti del ritmo della vita quotidiana. Al suo ritorno in Francia, Lestradet iniziò ad applicare questi principi nel trattamento dei bambini con diabete, incontrando non poche resistenze da parte di chi ancora considerava il diabetico come "*un paziente che deve attenersi alla terapia stabilita dal medico*". Tali idee, così rivoluzionarie per l'epoca, ancora una volta erano partite dalla base, ovvero dai pazienti e dalle loro necessità. Lestradet ebbe il grande merito, dopo averci creduto lui per primo, di sostenerle e divulgarle. Non possiamo non ricordare che insieme al collega Robert Francois organizzò nel 1953 il primo campo-scuola in Europa, proprio con l'intento di educare all'autocontrollo: la glicosuria eseguita più volte al giorno e il calcolo della glicosuria frazionata, permettevano un cambiamento ragionato delle dosi di insulina, in base all'attività fisica programmata e alla dieta in atto. I campi scuola si trasformarono, così, in una vera e propria *palestra* di educazione sia all'autocontrollo, che ad una corretta alimentazione e ad uno stile di vita regolare. Nel '58, dopo aver fondato l'*Association pour l'Aide aux Jeunes Diabetiques*, pubblica nel *Bulletin de l'Information* dell'Associazione un articolo in cui sostiene l'autocontrollo, esprimendo la necessità della partecipazione del paziente e l'azione educativa indispensabile del diabetologo. Ci piace citare come cardine nella storia dell'autocontrollo questo articolo, pur semplice e realizzato per i genitori e non per la comunità scientifica propriamente detta.

In Italia, i primi campi scuola risalgono al 1974 e si debbono alla brillante intuizione di Anni Andretta che incominciò invitando alcuni ragazzi con diabete nella sua casa di Cortina.

Nel 1958 Keston e Comer presentano al Congresso dell'*American Chemical Association* di Dallas una nuova metodica per il controllo della glicosuria, basata sulla reazione enzimatica alla glucosio-ossidasi. I due chimici avevano notato che in presenza dell'enzima e dell'ossigeno libero, il glucosio contenuto nell'urina veniva ossidato a perossido di idrogeno; quest'ultimo, in presenza di una perossidasi, ossidava un indicatore cromogeno che cambiava il colore della striscia entro pochi secondi dal contatto con l'urina (Diabstix e Labstix, Ames, e Test Tape, Lilly). La semplicità e la rapidità di impiego, permisero a tale metodica di giungere pressoché invariata fino ai nostri giorni, continuando ad essere considerata un utile strumento di autocontrollo, in grado di migliorare, se associato alla determinazione della glicemia, l'adattamento delle dosi di insulina.

Sempre a quegli anni (1964) risale la prima striscia per la determinazione estemporanea della glicemia capillare: si tratta del Dextrostix (Ames), striscia reattiva a lettura ottica da confrontare con una scala colorimetrica. Dopo un minuto di reazione, a contatto con una goccia di sangue capillare (e dopo lavaggio per l'eliminazione degli altri costituenti del sangue), il test sviluppava un diverso colore a seconda della quantità di glucosio filtrato e venuto a contatto con l'enzima glucosio-ossidasi. Mediante la scala colorimetrica di confronto era possibile individuare differenti intervalli glicemici entro il range 0-250 mg/dl; ovviamente la possibile interpretazione soggettiva del colore rendeva questo test piuttosto limitato. I limiti del controllo della striscia dipendenti dall'operatore, verranno progressivamente superati con l'avvento dei riflettometri, i primi strumenti di auto-lettura, che misurando la luce riflessa dalla striscia colorata la convertivano in valore glicemico. I primi strumenti in commercio fornivano solo una stima del risultato all'interno di un range definito di valori; il loro costo e le dimensioni non agevoli, però, ne limitarono per molto tempo l'uso all'ambiente ospedaliero.

Negli ultimi vent'anni ai riflettometri si sono affiancati i potenziometri, strumenti in grado di misurare l'intensità di corrente generata dalla reazione chimica prodotta dal glucosio presente nel sangue. Successive modifiche hanno reso i glucometri di dimensioni sempre più ridotte, maneggevoli, con scarse interferenze da parte di altre sostanze eventualmente presenti nel sangue, in grado di identificare valori

puntuali di glicemia, a fronte di una graduale riduzione dei costi. Tali caratteristiche hanno quindi permesso di avere a disposizione veri strumenti per l'autocontrollo domiciliare, accessibili a tutti e in grado di soddisfare le esigenze di ogni paziente.

Nella storia del diabete, il continuo impegno profuso nella ricerca di nuove tecnologie ha permesso di migliorare il controllo metabolico e la qualità di vita dei pazienti. Tutto quanto è attualmente disponibile, e che fino a qualche tempo fa era impensabile, necessita comunque della partecipazione consapevole del paziente ai fini di un autocontrollo corretto. Si è passati, quindi, dal mero apprendimento delle tecniche di autocontrollo (saper fare) e dalla successiva interiorizzazione ed elaborazione di conoscenze e abilità (saper fare), all'adozione di comportamenti corretti che permettono una buona gestione della malattia (saper essere).

MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA: MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

Il presente capitolo ha lo scopo di presentare una rassegna della letteratura più significativa sul monitoraggio della glicemia e sull'autocontrollo, fornendo quelle evidenze scientifiche che li supportano e, ove possibile, le raccomandazioni di comportamento pratico che ne scaturiscono.

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

Autocontrollo della glicemia

Vi sono forti evidenze che l'ottimizzazione del controllo glicemico capillare (SMBG) permetta di ridurre il rischio di sviluppo e progressione delle complicanze micro e macrovascolari nell'adolescente e nell'adulto [livello di evidenza I](1-6).

Nell'ambito di una strategia di cura complessa, l'autocontrollo glicemico si associa ad un miglioramento del controllo metabolico (7) e le informazioni

Tabella 1. Criteri di definizione dei livelli di evidenza

Piano nazionale linee guida (SNLG)

Livello di evidenza

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

Tabella 2. Come interpretare la forza delle raccomandazioni

Piano nazionale linee guida (SNLG)

Forza delle raccomandazioni (grado)

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

fornite sia dall'autocontrollo glicemico che dall'emoglobina glicata (HbA1c) sono gli strumenti migliori per stimarne il livello (8).

Molti pazienti che utilizzano SMBG trovano benefici (9,10), fra i quali: riduzione dei livelli di HbA1c, identificazione e riduzione delle ipoglicemie, maggiore flessibilità nello stile di vita, rinforzo delle capacità di autogestione (10-15).

Le evidenze fornite dal *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) considerano l'automonitoraggio nell'ambito di una strategia globale di cura [livello di evidenza IV] (1).

Nessuno degli studi inclusi nella meta-analisi effettuata da Coster et al. (7) considera i possibili effetti in una popolazione che esegue l'autocontrollo rispetto a chi non lo esegue (16-23).

Tuttavia, una revisione sistematica degli studi sull'automonitoraggio glicemico non ne ha dimostrato una sicura evidenza sull'efficacia clinica. Purtroppo, però, molti lavori erano stati mal condotti e/o avevano una bassa potenza statistica [livello di evidenza III] (7).

Sono molti, ormai, i dati che dimostrano come i benefici dell'autocontrollo glicemico siano più evidenti nel diabete di tipo 1 (7,9,10-13,24-29) rispetto al diabete tipo 2, facendo del SMBG una componente essenziale dell'autogestione quotidiana di questi pazienti.

Utilizzare l'autocontrollo per raggiungere un obiettivo glicemico il più possibile vicino alla normalità consente di ridurre il rischio di complicanze microangiopatiche (Grado A) (1,4).

Esordio e istruzione

L'autocontrollo glicemico, le scelte alimentari e l'adeguamento delle dosi di insulina devono essere parte delle competenze teoriche e pratiche che il paziente deve acquisire durante il processo educativo [livello di evidenza I] (11,14,30). Pazienti in terapia intensiva, se supportati da un *team* multidisciplinare esperto nell'educazione all'autocontrollo, presentano

meno ipoglicemie rispetto a quanto riportato dal DCCT [livello di evidenza I] (Grado A) (31-33). Il processo educativo, basato anche su metodiche di *problem-solving* (Grado A), è particolarmente utile per i pazienti con diabete all'esordio (Grado A), senza dimenticare interventi psicologici e comportamentali poiché il benessere psicologico si correla positivamente al controllo glicemico (Grado A).

La prescrizione di SMBG deve essere associata ad un'adeguata istruzione iniziale, con successive verifiche delle competenze sia teoriche che pratiche, al fine di adeguare la terapia sulla base dei dati rilevati (Grado B).

Alfabetizzazione e difficoltà linguistiche

Il grado di conoscenza del diabete si correla al gruppo etnico di appartenenza ed al livello culturale [livello di evidenza V] (34,35) e possono esistere differenze etniche rispetto alla frequenza dell'autocontrollo glicemico [livello di evidenza V] (36). Tuttavia se adeguatamente supportati, i pazienti che hanno difficoltà linguistiche non presentano significative differenze rispetto alla pratica dell'autocontrollo glicemico (36) [livello di evidenza V].

Una strategia di educazione individualizzata con tecniche di rinforzo ed un linguaggio adeguato al grado di alfabetizzazione della famiglia permette una maggiore autonomia ed affidabilità migliorando la qualità delle cure erogate al bambino [livello di evidenza IV] (37).

L'educazione deve essere adattata ad ogni paziente tenendo conto dell'età, dello sviluppo cognitivo, dello stile di vita, della fase di evoluzione del diabete e del livello culturale (Grado B) (38,39).

Frequenza e timing dei controlli

L'efficacia dell'adeguamento della terapia insulinica può essere influenzata dalla frequenza del monitoraggio glicemico [livello di evidenza II] (17), anche se non tutti gli studi sono concordi nell'affermare che la frequenza dei controlli glicemici si correla sempre al miglioramento delle glicemie [livello di evidenza II] (40).

Tuttavia, vi sono evidenze sufficienti per dire che pazienti in terapia multi iniettiva giornaliera (MDI), infusione continua sottocutanea di insulina (CSII) o una combinazione di entrambi gli schemi terapeutici hanno valori di emoglobina glicosilata migliori se eseguono 4 o più glicemie al giorno anziché solo 2 [livello di evidenza IV] (41). In un ampio studio di coorte l'esecuzione di 3 glicemie al giorno si associò ad una riduzione di HbA1c dell'1% [livello di evidenza III] (9,42). La frequenza dei controlli sulle urine, invece, correla scarsamente con il controllo metabolico [livello di evidenza IV] (43).

La frequenza delle glicemie deve essere determinata su base individuale tenendo conto del tipo di diabete, dello schema di terapia, della reale necessità di ottenere informazioni sulla glicemia, della capacità di utilizzare i risultati per l'adeguamento della terapia [livello di evidenza VI] (44), della stabilità del controllo glicemico, della capacità di riconoscere le ipoglicemie da parte del bambino (Grado C) (44,45). SMBG dev'essere eseguito almeno 3 volte al giorno (Grado B) (9,46), includendo determinazioni pre e postprandiali (Grado B) (42,46,47). Per adeguare correttamente la terapia insulinica, i pazienti in terapia MDI dovrebbero fare 4-6 glicemie al giorno (Grado C) (44).

Il momento in cui la glicemia viene effettuata, infatti, è importante: quelle fatte dopo pranzo, dopo cena e al momento di coricarsi correlano di più con i livelli di HbA1c [livello di evidenza III] (42), rispetto a quelle effettuate a digiuno. Le glicemie effettuate di notte, insieme a quelle eseguite nel corso della giornata, quando sufficientemente numerose, aiutano a ripristinare la soglia di sensibilità all'ipoglicemia nei pazienti con ipoglicemia non avvertita [livello di evidenza V]; ovviamente si deve accettare un intervallo glicemico desiderabile più ampio [livello di evidenza V] (48,49).

Ci sono ancora poche evidenze rispetto agli obiettivi glicemici specifici per età. Ogni bambino deve ricevere un trattamento individualizzato in modo da ottenere un controllo glicemico il più vicino possibile ai valori normali, senza aumentare il rischio di ipoglicemia (Grado C) (44).

Attività fisica

L'attività fisica può richiedere un apporto supplementare di carboidrati e una riduzione delle dosi di insulina. L'automonitoraggio glicemico permette di individuare la strategia più indicata per ciascun soggetto [livello di evidenza IV] (45), permettendo di gestire correttamente la terapia insulinica e di ridurre il rischio di ipoglicemia (41,50,51).

Per tale motivo, i livelli glicemici devono essere controllati prima, durante e dopo l'attività fisica (Grado C) (45). Le determinazioni glicemiche prima, durante e dopo l'esercizio fisico sono importanti per valutare la risposta all'esercizio fisico e fornire indicazioni per una corretta gestione. In caso di chetosi (chetonuria >8 mmol/l o chetonemia >3.0 mmol/l) l'esercizio fisico non dovrebbe essere praticato (47,52)

Accuratezza e precisione dei risultati di SMBG

La variabilità dei risultati ottenuti con l'automonitoraggio, a digiuno, non dovrebbe essere >20% per valori glicemici >80 mg/dl, rispetto ai metodi di laboratorio su sangue venoso [livello di evidenza VI] (30). Per valori <80 mg/dl è raccomandata una variabilità minore [livello di evidenza VI] (30).

I risultati ottenuti con il glucometro dovrebbero essere confrontati con i livelli di glucosio plasmatico almeno una volta all'anno e tutte le volte che gli indicatori del controllo metabolico non corrispondono alle glicemie registrate [livello di evidenza VI]. Gli strumenti per l'autocontrollo domiciliare possono avere diversi gradi di correlazione con gli strumenti di laboratorio e differenti coefficienti di variabilità [livello di evidenza IV] (53-62). Il monitoraggio glicemico con glucometro a lettura numerica si correla più strettamente alla determinazione della glicemia con lettura visiva della striscia [livello di evidenza IV] (63).

L'accuratezza degli strumenti per il SMBG è operatore dipendente (31) per cui all'esordio è importante fornire adeguate conoscenze teoriche e pratiche e rinforzare queste conoscenze e abilità durante il follow-up, verificando che i risultati del SMBG vengano correttamente utilizzati per gestire l'alimentazione, l'attività fisica e per permettere un'adeguata flessibilità nello stile di

vita [livello di evidenza VI] (30). Per eliminare i possibili errori e migliorare l'accuratezza di SMBG sono necessari rinforzi educativi periodici delle tecniche di esecuzione della glicemia [livello di evidenza VI] (11,53). Gli strumenti per la misurazione della glicemia hanno la stessa accuratezza se usati da personale medico o dai pazienti [livello di evidenza III] (61).

Le raccomandazioni dell'ADA indicano un errore totale desiderabile per ciascun glucometro <7.9% per un range glicemico compreso tra 30-400 mg/dl [livello di evidenza VI] (64).

Il rilevamento delle ipoglicemie ha una sensibilità del 44% e specificità del 95% e quella delle iperglicemie rispettivamente del 54% e 86% [livello di evidenza IV] (65).

Esistono molti modelli di glucometri eccellenti che possiedono caratteristiche di robustezza, precisione, accuratezza e non sono costosi. Le misurazioni inaccurate sono quasi sempre operatore dipendente [livello di evidenza VI] (50,66).

Glucometri con e senza memoria

L'uso di glucometri con memoria permette di migliorare l'affidabilità delle glicemie registrate dai pazienti [livello di evidenza III] (67), che preferiscono questo tipo di strumenti [livello di evidenza II] (68). Infatti, in pazienti adulti che usano glucometri con memoria i livelli di HbA1c sono più bassi rispetto a chi utilizza glucometri senza memoria [livello di evidenza II]. Tuttavia, l'utilizzo dei sistemi con memoria è ancora basso e i pazienti che continuano ad usarli hanno una migliore HbA1c, forse per autoselezione [livello di evidenza III] (69,70).

L'uso di glucometri forniti di memoria permette di individuare i *pattern* glicemici da correggere e di adeguare in maniera più efficace le dosi di insulina (Grado C) (44,71).

Software per la gestione dei dati dell'automonitoraggio

L'uso di software per l'elaborazione dei dati dell'automonitoraggio da parte dei pazienti si associa a li-

velli più bassi di glicemia e HbA1c [livello di evidenza I] (72), mentre l'uso di quelli per il calcolo della dose di insulina non si associa a miglioramento della HbA1c [livello di evidenza II] (73-79), né dei livelli di fruttosamina e del numero di ipoglicemie (73,76).

Altri studi hanno dimostrato che l'uso di algoritmi computerizzati per il calcolo della dose di insulina si associa ad una minor frequenza di ipoglicemie [livello di evidenza I] (80).

L'uso di sistemi di trasmissione dati per la gestione a distanza dei pazienti non si associa a miglioramento dell'HbA1c ma comporta una riduzione dei costi sia economici, che sociali [livello di evidenza II] (81).

Siti alternativi per l'esecuzione della glicemia

L'utilizzo di siti alternativi (braccio, coscia, palmo della mano) per la rilevazione glicemica non è stata studiata in età pediatrica. Nell'adulto esiste una stretta correlazione con le glicemie rilevate al dito [livello di evidenza III] (82-87).

Non va, però, dimenticato che la variazione glicemica postprandiale viene identificata prima al dito rispetto ai siti alternativi [livello di evidenza II] (88). Quindi, durante le variazioni glicemiche rapide (pasto, ipoglicemia, attività fisica) la determinazione glicemica è più accurata utilizzando il dito. La glicemia rilevata su siti alternativi può presentare vari gradi di variabilità (50,88-90).

I sistemi che consentono l'uso di sedi alternative presentano una buona accettabilità nei pazienti adulti [livello di evidenza III] (91), che li ritengono meno dolorosi [livello di evidenza III] (85). Infatti, l'accettazione di SMBG è incrementata dall'utilizzo di siti alternativi (palmo delle mani e braccio). A digiuno la glicemia rilevata sull'avambraccio sembra essere sovrapponibile a quella rilevata al dito [livello di evidenza III] (92). Tuttavia, in caso di sintomi di ipoglicemia è opportuno utilizzare il polpastrello; qualora si sia in presenza di ipoglicemia asintomatica rilevata su un sito alternativo è opportuno confermare il valore glicemico anche al dito (Grado B) (53).

Ipoglicemia

L'autocontrollo glicemico permette di gestire la terapia insulinica durante la fase di remissione prevenendo il rischio di ipoglicemie [livello di evidenza III] (93,94). I livelli di HbA1c vanno interpretati nel contesto delle rilevazioni glicemiche e dei parametri clinici poiché livelli di HbA1c bassi possono associarsi ad ipoglicemie asintomatiche [livello di evidenza IV] (95).

Gli adolescenti devono essere motivati a controllare la glicemia prima di mettersi alla guida e a tenere a disposizione zuccheri a rapido assorbimento facilmente accessibili ai primi sintomi di ipoglicemia [livello di evidenza IV] (96-98).

Nei bambini più piccoli sono accettabili livelli di HbA1c più elevati per evitare un rischio elevato di ipoglicemie [livello di evidenza V] (45).

SMBG deve essere utilizzato per minimizzare gli effetti dell'ipoglicemia (Grado A) e dell'iperglicemia (Grado C), in particolare sulle funzioni cognitive e sull'umore (99).

Monitoraggio continuo della glicemia (CGM)

I sistemi di monitoraggio glicemico stimano il livello di glucosio interstiziale e forniscono informazioni non rilevate dai sistemi tradizionali [livello di evidenza VI] (100). L'accesso e l'utilizzo dei dati rilevati dal monitoraggio glicemico da parte del team e del paziente permette una riduzione dei livelli di HbA1c [livello di evidenza III] (101). Esiste una stretta correlazione tra i valori glicemici rilevati con il CGM e il metodo tradizionale [livello di evidenza III] (101). Gli studi pubblicati dimostrano un buon grado di efficacia nel ridurre i periodi di iper e ipoglicemia, con un discreto miglioramento dell'HbA1c (0,5%) nei pazienti adulti con età >25 anni rispetto ai soggetti che eseguivano SMBG (32,102-104).

CGM ha necessità di valori glicemici SMBG per la calibrazione, ma fornisce informazioni aggiuntive, pur non sostituendo il metodo convenzionale [livello di evidenza IV]. I valori riportati sono in ritardo rispetto alla glicemia misurata con SMBG di circa 13-18 minuti [livello di evidenza VI] (100).

L'uso del CGM e di un algoritmo per calcolare la dose di insulina si associa ad una riduzione dei livelli di HbA1c in alcuni studi [livello di evidenza II] (105,106), anche se non tutti sono d'accordo [livello di evidenza III] (107).

L'uso di sistemi CGM è generalmente ben tollerato con solo pochi occasionali eventi avversi [livello di evidenza III] (108-112).

CGM, in associazione ad un regime di terapia insulinica intensivo, è uno strumento utile per ridurre l'HbA1c in adulti selezionati (età >25 anni) con diabete di tipo 1 [livello di evidenza II].

Benché le evidenze sulla riduzione della HbA1c siano inferiori in bambini, adolescenti e giovani adulti, il CGM può essere utile anche in queste fasce di età. La continuità di utilizzo del sensore appare come il maggior fattore predittivo di efficacia. I pazienti di età più giovane, infatti, presentavano una minore frequenza di utilizzo del sensore. [livello di evidenza IV].

CGM è uno strumento particolarmente utile nei pazienti con ipoglicemia non riconosciuta e/o ipoglicemie ricorrenti [livello di evidenza III] (105,107,113,114) e induce adeguamenti più frequenti della dose di insulina [livello di evidenza II].

I sistemi per CGM possono essere sia invasivi, che semi-invasivi. I sistemi invasivi forniscono informazioni attendibili fino a 72 ore [livello di evidenza VI] (115). I sensori glicemici sottocutanei hanno dimostrato una buona accuratezza, fatta eccezione per i valori compresi nel range ipoglicemico (101,107,113). I sistemi di monitoraggio non invasivi forniscono valori glicemici strettamente correlati a quelli rilevati con i metodi tradizionali ma presentano frequentemente effetti collaterali locali [livello di evidenza II] (116-121) quali reazioni cutanee all'adesivo [livello di evidenza III] (122).

I sensori glicemici sono utili per migliorare il controllo metabolico nei pazienti in terapia intensiva [livello di evidenza III] (114).

I dati più recenti suggeriscono che pazienti adeguatamente selezionati, che utilizzano con continuità CGM, possono trarne benefici [livello di evidenza III] (123).

Aderenza al monitoraggio glicemico (SMBG e CGM)

L'aderenza alla terapia insulinica è meno frequentemente compromessa rispetto al monitoraggio glicemico e alla dieta [livello di evidenza IV] (124-129)

Le strategie di supporto basate sul *problem-solving* migliorano l'aderenza al monitoraggio glicemico [livello di evidenza II] (130). L'aderenza è moderatamente correlata alla qualità complessiva del controllo glicemico del diabete. Negli studi post-DCCT, la scarsa correlazione fra aderenza e controllo glicemico suggerisce una dissociazione tra ciò che le conoscenze medico-scientifiche indicano come la strada corretta per migliorare la gestione del diabete e le reali capacità di autogestione dei pazienti pediatrici e delle loro famiglie [livello di evidenza III] (131).

Le strategie educative che utilizzano tecniche di *empowerment* e terapia comportamentale sono le più efficaci per integrare efficacemente SMBG nell'autogestione del diabete [livello di evidenza II] (11,132-135).

Malattie intercorrenti

Nel corso di malattie intercorrenti, la glicemia e i chetoni (urinari e, se possibile, plasmatici) devono essere monitorati frequentemente [livello di evidenza IV] (40,44,136).

Considerazioni conclusive

L'ADA ha pubblicato un *Consensus and Position Statement* su SMBG fornendo una revisione completa dell'argomento (137).

Per i pazienti con ampia variabilità glicemica, la combinazione di HbA1c e SMBG consente una migliore stima del controllo metabolico e, nel contempo, l'HbA1c è un indice dell'accuratezza di SMBG.

I valori medi di glicemia (ADAG - *A_{1c} Derived Average Glucose*) presentano un coefficiente di correlazione di 0,92 con l'HbA1c nell'adulto (42,138). Nei bambini il coefficiente di correlazione tra HbA1c e glicemia media è risultato essere inferiore ($r=0.7$), sia pure altamente significativo (139).

Per i bambini con diabete di tipo 1 sono necessari 4-6 o più test glicemici al giorno (38,140); infatti, esiste una buona correlazione tra la frequenza dei controlli glicemici e la qualità del controllo metabolico (141) (Grado A, B) (44).

Le glicemie devono essere eseguite ogni giorno per ridurre il rischio di ipoglicemia, per ridurre gli episodi iperglicemici e fornire indicazioni per adeguare la dose di insulina. Sono importanti sia la glicemia preprandiale, che postprandiale e notturna per adeguare le dosi di insulina (38).

I bambini in età prescolare non in grado di avvertire le ipoglicemie hanno bisogno di più controlli glicemici. I controlli che anticipano il picco d'azione delle insuline sono importanti soprattutto se il bambino non ha completato il pasto precedente. In caso di attività fisica sono necessari ulteriori controlli (38).

Molti glucometri sono forniti di memoria e sono forniti di software per elaborare i dati. Possono essere usati per individuare i trend glicemici, validare l'accuratezza delle determinazioni glicemiche ed adeguare le dosi di insulina (44). Molti nuovi glucometri consentono l'uso di siti alternativi. Ci sono preoccupazioni perché una latenza maggiore nella variazione glicemica in alcuni siti alternativi possa aumentare il rischio di ipoglicemia (142,143).

I sistemi computerizzati per la gestione della terapia del diabete sono importanti. L'utilizzo di procedure di follow-up immediate, di algoritmi computerizzati per il calcolo della dose, di feedback e consulenza online ha dimostrato di apportare benefici alla cura del diabete [livello di evidenza III] (1,72). Tutti gli Enti (Stati, Servizi Sanitari, Centri di Cura) coinvolti nella cura del diabete del bambino devono assicurare un adeguato automonitoraggio ai pazienti (Grado B) (44).

L'analisi dei dati registrati non deve costituire motivo di giudizio ma deve essere argomento di discussione per elaborare strategie che migliorino il controllo glicemico (Grado B) (44). Gli adolescenti difficilmente decidono di registrare i dati dell'autocontrollo sul diario (Grado B) (44). Tuttavia, l'utilizzo di software per la registrazione dei dati di SMBG può portare alla perdita di informazioni dettagliate rispetto all'uso del diario scritto (Grado B) (44).

Le determinazioni glicemiche permettono di decidere le dosi di insulina correttive per le insuline ana-

logo rapido e tradizionali e, dopo aver individuato specifici *pattern*, per le insuline lente (38). L'autocontrollo glicemico, condiviso con il team diabetologico, è una componente indispensabile della autogestione del diabete tipo 1, sia per raggiungere gli obiettivi terapeutici, sia per ridurre il rischio di ipoglicemie gravi (Grado B).

La frequenza dell'autocontrollo deve essere adattata agli eventi intercorrenti e intensificata in presenza di situazioni cliniche quali patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazioni della terapia ipoglicemizante (Grado B).

È necessario istruire il paziente all'autocontrollo glicemico, valutare periodicamente la correttezza dell'utilizzo del glucometro e la capacità di modificare la terapia sulla base dei valori misurati, eventualmente facendo uso di un algoritmo condiviso (Grado B).

L'istruzione all'autocontrollo glicemico deve inserirsi in un programma educativo condotto e controllato a medio-lungo termine da personale (infermieristico) con esperienza in campo diabetologico (Grado B).

Bibliografia

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804-812.
3. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
5. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983.
6. 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: 1289-1298.
7. Coster S, Gulliford M, Seed P, Powrie J, Swaminathan R. Monitoring blood glucose control in diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4: i-93.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30 (suppl 1): S4-S41.

9. Karter A, Ackerson L, Darbinian J, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med* 2001;111: 1-9.
10. Karter A, Parker M, Moffet H, et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2006; 29: 1757-1763.
11. 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: 561-587.
12. Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients: an urgent need for better educational strategies. *Diabetes Care* 2001; 24: 1870-1877.
13. Faas A, Schellevis F, Van Eijk J. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997; 20: 1482-1486.
14. Norris S, Lau J, Smith S, Schmid C, Engelgau M. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 1159-71.
15. Polonsky W, Earles J, Smith S, Pease D, Macmillan M, Christensen R, et al. Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. *Diabetes Care* 2003; 26: 3048-53.
16. Mann N, Noronha J, Johnston D. A prospective study to evaluate the benefits of long-term self-monitoring of blood glucose in diabetic children. *Diabetes Care* 1984; 7: 322-326.
17. Gordon D, Semple C, Paterson K. Do different frequencies of self-monitoring of blood glucose influence control in type 1 diabetic patients? *Diabet Med* 1991; 8: 679-682.
18. Miller PF, Stratton C, Tripp JH. Blood testing compared with urine testing in the long term control of diabetes. *Arch Dis Child* 1983; 58: 294-297.
19. Worth R, Home PD, Johnston DG, et al. Intensive attention improves glycaemic control in insulin-dependent diabetes without further advantage from home blood glucose monitoring: results of a controlled trial. *Br Med J* 1982; 285: 1233-1240.
20. Daneman D, Siminerio L, Transue D, Betschart J, Drash A, Becker D. The role of self-monitoring of blood glucose in the routine management of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985; 8: 1-4.
21. Carney RM, Schechter K, Homa M, Levandoski L, White N, Santiago J. The effects of blood glucose testing versus urine sugar testing on the metabolic control of insulin-dependent diabetic children. *Diabetes Care* 1983; 6: 378-380.
22. Starostina EG, Antsiferov M, Galstyan GR, et al. Effectiveness and cost-benefit analysis of intensive treatment and teaching programmes for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Moscow--blood glucose versus urine glucose self-monitoring. *Diabetologia* 1994; 37: 170-176.
23. Terent A, Hagfall O, Cederholm U. The effect of education and self-monitoring of blood glucose on glycosylated hemoglobin in type I diabetes. A controlled 18-month trial in a representative population. *Acta Med Scand* 1985; 217: 47-53.
24. Welschen L, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker J, Heine R, Stalman W, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510-7.
25. Davidson M, Castellanos M, Kain D, Duran P. The effect of self-monitoring of blood glucose concentrations on glycosylated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med* 2005; 118:422-5.
26. Davis W, Bruce D, Davis T. Is self-monitoring of blood glucose appropriate for all type 2 diabetic patients? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1764-1770.
27. Davis W, Bruce D, Davis T. Does self-monitoring of blood glucose improve outcome in type 2 diabetes? The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2007;50: 510-515.
28. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132.
29. Barbosa J, Ment L, Schumacher G, Johnson S, Najarian J. Feasibility of blood glucose self-monitoring in unstable insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1980; 3: 155-159.
30. Sacks D, Bruns D, Goldstein D, Maclaren N, McDonald J, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-72.
31. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1683-1689.
32. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia* 1997; 40: 926-932.
33. Bolli GB. How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (Suppl 2): B43-B52.
34. Ford S, Mai F, Manson A, Rukin N, Dunne F. Diabetes knowledge--are patients getting the message? *Int J Clin Pract* 2000; 54: 535-536.
35. Povlsen L, Olsen B, Ladelund S. Diabetes in children and adolescents from ethnic minorities: barriers to education, treatment and good metabolic control. *Journal of Advanced Nursing* 2005; 50: 576-582.
36. Karter A, Ferrara A, Darbinian J, Ackerson L, Selby J. Self-monitoring of blood glucose: language and financial barriers in a managed care population with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 477-83.
37. Barnes L. The illiterate client: strategies in patient teaching. *MCN Am J Matern Child Nurs* 1992; 17: 127.
38. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 186-212.
39. Silink M, Australasian Paediatric Endocrine Group. APEG handbook on childhood and adolescent diabetes : the management of insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (IDDM). Martin Silink (ed). Parramatta, N.S.W.: Australasian Paediatric Endocrine Group; 1996.
40. Wysocki T, Green L, Huxtable K. Blood glucose monitoring by diabetic adolescents: compliance and metabolic control. *Health Psychol* 1989; 8: 267-284.
41. Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982; 5: 479-484.

42. Rohlfing C, Wiedmeyer H, Little R, England J, Tennill A, Goldstein D. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275-8.
43. Hanson C, De Guire M, Schinkel A, Kolterman O, Goodman J, Buckingham B. Self-care behaviors in insulin-dependent diabetes: evaluative tools and their associations with glycemic control. *J Pediatr Psychol* 1996; 21: 467-482.
44. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 71-81.
45. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. NICE clinical guidelines CG15. <http://www.nice.org.uk/cg15> (accessed August 21st, 2011).
46. Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. *Practical Diabetes International* 2005; 22: 15-22.
47. Murata G, Shah J, Hoffman R, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes: the Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Care* 2003; 26: 1759-1763.
48. Liu D, McManus R, Ryan E. Improved counter-regulatory hormonal and symptomatic responses to hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus after 3 months of less strict glycemic control. *Clin Invest Med* 1996; 19: 71-82.
49. Lingensfeldt T, Buettner U, Martin J, et al. Improvement of impaired counterregulatory hormone response and symptom perception by short-term avoidance of hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 321-325.
50. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the arm: risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 2002; 25: 956-60.
51. Berger M, Berchtold P, Cüppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 355-365.
52. Haller M, Stalvey M, Silverstein J. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004; 144: 660.
53. Bergenstal R, Pearson J, Cembrowski G, Bina D, Davidson J, List S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose: proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 2000; 26: 981-989.
54. Trajanoski Z, Brunner G, Gfrerer R, Wach P, Pieber T. Accuracy of home blood glucose meters during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1996; 19: 1412-1415.
55. Rayman G, Spencer P, Tillyer C, Wise P. Evaluation of a self-calibrating blood glucose monitor. *Diabetes Care* 1984; 7: 378-380.
56. Lehmann R, Kayrooz S, Greuter H, Spinaz G. Clinical and technical evaluation of a new self-monitoring blood glucose meter: assessment of analytical and user error. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 53: 121-8.
57. Laus V, Dietz M, Levy R. Potential pitfalls in the use of Glucoscan and Glucoscan II meters for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1984; 7: 590-594.
58. Nelson J, Woelk M, Sheps S. Self glucose monitoring: a comparison of the Glucometer, Glucoscan, and Hypocount B. *Diabetes Care* 1983; 6: 262-267.
59. Kolopp M, Louis J, Pointel J, Kohler F, Drouin P, Debry G. Comparison of 5 reflectance meters for capillary blood glucose determination. *Diabete Metab* 1983; 9: 19-25.
60. Gifford-Jorgensen R, Borchert J, Hassanein R, Tilzer L, Eaks G, Moore W. Comparison of five glucose meters for self-monitoring of blood glucose by diabetic patients. *Diabetes Care* 1986; 9: 70-76.
61. Kyvik K, Traulsen J, Reinholdt B, Froland A. The ExacTech blood glucose testing system. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 85-90.
62. Merino-Torres J, Fajardo-Montanana C, Ferrer-Garcia J, Pinon-Selles F. Hemoglobin Glycosylation Index is not related with blood glucose. *J Diab Complic* 2003; 17: 249-53.
63. Chiasson J, Morrisset R, Hamet P. Precision and costs of techniques for self-monitoring of serum glucose levels. *Can Med Assoc J* 1984; 130: 38-43.
64. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes - 2008. *Diabetes Care* 2008; 31 (suppl 1): S12-S54.
65. Kirk C, Burke H, Savage D, Hughes A. Accuracy of home blood glucose monitoring by children. *Br Med J* 1986; 293: 17.
66. Tsalikian E, Mauras N, Beck R, Tamborlane W, Janz K, Chase H, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528-34.
67. Williams C, Scobie I, Till S, Crane R, Lowy C, Sonksen P. Use of memory meters to measure reliability of self blood glucose monitoring. *Diabet Med* 1988; 5: 459-462.
68. Halimi S, Charpentier G, Grimaldi A, et al. Effect on compliance, acceptability of blood glucose self-monitoring and HbA(1c) of a self-monitoring system developed according to patient's wishes. The ACCORD study. *Diabetes Metab* 2001; 27: 681-687.
69. Strowig S, Raskin P. Improved glycemic control in intensively treated type 1 diabetic patients using blood glucose meters with storage capability and computer-assisted analyses. *Diabetes Care* 1998; 21: 1694-1698.
70. Meyerhoff C, Bischof F, Pfeiffer E. Long-term experiences with a computerized diabetes management and glucose monitoring system in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1994; 24: 1-7.
71. Kirk J, Rheney C. Important features of blood glucose meters. *J Am Pharm Assoc* 1998; 38: 210-219.
72. Balas E, Boren S, Griffing G. Computerized management of diabetes: a synthesis of controlled trials. *Proc AMIA Symp* 1998: 295-299.
73. Morrish N, Cohen D, Hicks B, Keen H. A controlled study of the effect of computer-aided analysis of home blood glucose monitoring on blood glucose control. *Diabet Med* 1989; 6: 591-594.
74. Rosenfalck A, Bendtsen I. The Diva System, a computerized diary, used in young type 1 diabetic patients. *Diabete Metab* 1993; 19: 25-29.
75. Peterson C, Jovanovic L, Chanoch L. Randomized trial of computer-assisted insulin delivery in patients with type I diabetes beginning pump therapy. *Am J Med* 1986; 81: 69-72.
76. Holman R, Smale A, Pemberton E, Riefflin A, Nealon J. Randomized controlled pilot trial of a hand-held patient-oriented, insulin regimen optimizer. *Med Inform (Lond)* 1996; 21: 317-326.
77. Danne T, Engelmann E, Weber B. Controlled cross-over trial of an insulin dosage computer based on urine glucose measurements in young children with poor glycemic control. *Diabetes, Nutrition and Metabolism - Clinical and Experimental* 1999; 5: 55-60.

78. Marrero D, Kronz K, Golden M, Wright J, Orr D, Fineberg N. Clinical evaluation of computer-assisted self-monitoring of blood glucose system. *Diabetes Care* 1989; 12: 345-350.
79. Biermann E, Dietrich W, Standl E. Telecare of diabetic patients with intensified insulin therapy. A randomized clinical trial. *Stud Health Technol Inform* 2000; 77: 327-32.
80. Chiarelli F, Tumini S, Morgese G, Albisser A. Controlled study in diabetic children comparing insulin-dosage adjustment by manual and computer algorithms. *Diabetes Care* 1990; 13: 1080-1084.
81. Chase H, Pearson J, Wightman C, Roberts M, Oderberg A, Garg S. Modern transmission of glucose values reduces the costs and need for clinic visits. *Diabetes Care* 2003; 26: 1475-9.
82. Peled N, Wong D, Gwalani S. Comparison of glucose levels in capillary blood samples obtained from a variety of body sites. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 35-44; discussion 45-7.
83. McGarraugh G, Price D, Schwartz S, Weinstein R. Physiological influences on off-finger glucose testing. *Diabetes Technol Ther* 2001; 3: 367-76.
84. Lee D, Weinert S, Miller E. A study of forearm versus finger stick glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 13-23; discussion 45-7.
85. Fineberg S, Bergenstal R, Bernstein R, Laffel L, Schwartz S. Use of an automated device for alternative site blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 2001; 24: 1217-20.
86. Lock J, Szuts E, Malomo K, Anagnostopoulos A, Rao S. Accuracy of alternate site testing--comparing arm and finger blood glucose results in glucose dynamic states. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 87-9.
87. Lock J, Szuts E, Malomo K, Anagnostopoulos A. Whole-blood glucose testing at alternate sites: glucose values and hematocrit of capillary blood drawn from fingertip and forearm. *Diabetes Care* 2002; 25: 337-41.
88. Ellison J, Stegmann J, Colner S, et al. Rapid changes in postprandial blood glucose produce concentration differences at finger, forearm, and thigh sampling sites. *Diabetes Care* 2002; 25: 961-4.
89. Bina D, Anderson R, Johnson M, Bergenstal R, Kendall D. Clinical impact of prandial state, exercise, and site preparation on the equivalence of alternative-site blood glucose testing. *Diabetes Care* 2003; 26: 981-5.
90. Jungheim K, Koschinsky T. Glucose monitoring at the thenar: evaluation of upper dermal blood glucose kinetics during rapid systemic blood glucose changes. *Horm Metab Res* 2002; 34: 325-9.
91. Bennion N, Christensen NK, McGarraugh G. Alternate site glucose testing: a crossover design. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 25-33; discussion 45-47.
92. Lucidarme N, Alberti C, Zaccaria I, Claude E, Tubiana-Rufi N. Alternate-site testing is reliable in children and adolescents with type 1 diabetes, except at the forearm for hypoglycemia detection. *Diabetes Care* 2005; 28: 710-1.
93. Hosker JP, Turner RC. Insulin treatment of newly-presenting ketotic diabetic patients into the honeymoon period. *Lancet* 1982; 2: 633-635.
94. Delamater A, Bubb J, Davis S, et al. Randomized prospective study of self-management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1990; 13: 492-498.
95. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2553-2561.
96. Cox DJ, Schächinger H. [Driving accidents and diabetes: risks and prevention]. *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu* 2004: 181-185.
97. Cox D, Gonder-Frederick L, Kovatchev B, Julian D, Clarke W. Progressive hypoglycemia's impact on driving simulation performance. Occurrence, awareness and correction. *Diabetes Care* 2000; 23: 163-170.
98. Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J, et al. Diabetes and driving mishaps: frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 2329-2334.
99. de Beaufort C, Swift P, Skinner C, et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2245-50.
100. McGahan L. Continuous glucose monitoring in the management of diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol* 2002; 32: 1-4.
101. Chase H, Kim L, Owen S, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: 222.
102. 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; 359: 1464-1476.
103. JDRF CGM Study Group. JDRF randomized clinical trial to assess the efficacy of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes: research design and methods. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 310-21.
104. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 17-22.
105. Salardi S, Zucchini S, Santoni R, et al. The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA_{1c} in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1840-1844.
106. Bolinder J, Ungerstedt U, Arner P. Long-term continuous glucose monitoring with microdialysis in ambulatory insulin-dependent diabetic patients. *Lancet* 1993; 342: 1080-1085.
107. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, et al. The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 324-329.
108. Gross TM, Mastrotoarato JJ. Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (Suppl 1): S19-S26.
109. Ishikawa M, Schmidtke DW, Raskin P, Quinn CA. Initial evaluation of a 290-microm diameter subcutaneous glucose sensor: glucose monitoring with a biocompatible, flexible-wire, enzyme-based amperometric microsensor in diabetic and nondiabetic humans. *J Diab Complic* 1998; 12: 295-301.
110. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 2002; 25: 347-352.
111. Tansey M, Beck R, Buckingham B, et al. Accuracy of the modified Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) sensor in an outpatient setting: results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 109-114.
112. The accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer in children with type 1 diabetes: results of the Diabetes Research in Chil-

- dren Network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 791.
113. Kaufman F, Gibson L, Halvorson M, Carpenter S, Fisher L, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 2030-2034.
 114. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 2003; 26: 662-667.
 115. Bode BW. Clinical utility of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (Suppl 1): S35-S41.
 116. Gabriely I, Wozniak R, Mevorach M, Kaplan J, Aharon Y, Shamooh H. Transcutaneous glucose measurement using near-infrared spectroscopy during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1999; 22: 2026-2032.
 117. Müller UA, Mertes B, Fischbacher C, Jageman KU, Danzer K. Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy: methods for improving the reliability of the calibration models. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 285-290.
 118. Uemura T, Nishida K, Sakakida M, Ichinose K, Shimoda S, Shichiri M. Non-invasive blood glucose measurement by Fourier transform infrared spectroscopic analysis through the mucous membrane of the lip: application of a chalcogenide optical fiber system. *Front Med Biol Eng* 1999; 9: 137-153.
 119. Tamada JA, Garg S, Jovanovic L, Pitzer KR, Fermi S, Potts RO. Non-invasive glucose monitoring: comprehensive clinical results. *Cygnus Research Team. JAMA* 1999; 282: 1839-1844.
 120. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi SJ, Tamada JA, Chase HP. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1708-1714.
 121. Lenzen H, Barrow BA, White S, Holman RR. A non-invasive frequent home blood glucose monitor. *Practical Diabetes International* 2002; 19: 101-103.
 122. Eastman RC, Chase HP, Buckingham B, et al. Use of the GlucoWatch biographer in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 127-134.
 123. Tamborlane W, Beck R, Bode B, Buckingham B, Chase H, Clemons R, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464-76.
 124. Palardy N, Greening L, Ott J, Holderby A, Atchison J. Adolescents' health attitudes and adherence to treatment for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 31-37.
 125. Toljamo M, Hentinen M. Adherence to self-care and glycaemic control among people with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Adv Nurs* 2001; 34: 780-786.
 126. Kyngäs H, Hentinen M, Barlow JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends: help or hindrance in compliance with diabetes self-care? *J Adv Nurs* 1998; 27: 760-769.
 127. Hentinen M, Kyngäs H. Compliance of young diabetics with health regimens. *J Adv Nurs* 1992; 17: 530-536.
 128. Hentinen M, Kyngäs H. Factors associated with the adaptation of parents with a chronically ill child. *J Clin Nurs* 1998; 7: 316-324.
 129. Burroughs T, Pontious S, Santiago J. The relationship among six psychosocial domains, age, health care adherence, and metabolic control in adolescents with IDDM. *Diabetes Educ* 1993; 19: 396-402.
 130. Anderson B, Wolf F, Burkhart M, Cornell R, Bacon G. Effects of peer-group intervention on metabolic control of adolescents with IDDM. Randomized outpatient study. *Diabetes Care* 1989; 12: 179-183.
 131. Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 124: e1171-e1179.
 132. Jones H, Edwards L, Vallis T, et al. Changes in diabetes self-care behaviors make a difference in glycemic control: the Diabetes Stages of Change (DiSC) study. *Diabetes Care* 2003; 26: 732-737.
 133. Davidson J. Strategies for improving glycemic control: effective use of glucose monitoring. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 9A): 27S-32S.
 134. Blonde L, Karter A. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 9A): 20S-26S.
 135. Schiel R, Voigt U, Ross J, et al. Structured diabetes therapy and education improves the outcome of patients with insulin treated diabetes mellitus. The 10 year follow-up of a prospective, population-based survey on the quality of diabetes care (the JEVIN Trial). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 18-27.
 136. Caring for diabetes in children and adolescents: a parent's manual. Geoff Ambler et al. (eds). Westmead, NSW Open Training and Education Network - Distance Education (OTEN-DE); 2001.
 137. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: e61-e99.
 138. Nathan D, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473.
 139. Wilson D, Kollman. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 2008; 31: 381-5.
 140. Skeie S, Kristensen GB, Carlsen S, Sandberg S. Self-Monitoring of blood glucose in type 1 diabetes patients with Insufficient metabolic control: focused self-monitoring of blood glucose intervention can lower glycated hemoglobin A1C. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 83-8.
 141. Anderson B, Ho J, Brackett J, Finkelstein D, Laffel L. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997; 130: 257-265.
 142. Greenhalgh S, Bradshaw S, Hall CM, Price DA. Forearm blood glucose testing in diabetes mellitus. *Archives of Disease in Childhood* 2004; 89: 516-518.
 143. Fedele D, Corsi A, Noacco C, et al. Alternative site blood glucose testing: a multicenter study. *Diabetes Technol Ther*. 2003; 5: 983-989.

SECONDA PARTE

MONITORAGGIO GLICEMICO CAPILLARE (SMBG)

Il monitoraggio della glicemia da parte del paziente rappresenta il cardine della terapia insulinica intensiva del diabete in età pediatrica (1) [livello di evidenza I, grado A].

La necessità di instaurare una terapia intensiva deriva dalle osservazioni scaturite dalla pubblicazione del DCCT (1). Lo studio non ha preso in considerazione pazienti di età <13 anni, ma dato la grande forza dei risultati, le sue conclusioni vengono oggi utilizzate anche in questa fascia di età.

Il DCCT ha dimostrato in maniera inequivocabile che la terapia insulinica intensiva è significativamente superiore alla terapia convenzionale nel prevenire le complicanze a medio- lungo termine sia micro- che macroangiopatiche [livello di evidenza I, grado A] (2,3). La terapia intensiva, oltre ad un numero elevato di iniezioni o all'uso del microinfusore, prevedeva fra gli altri, il monitoraggio frequente della glicemia; ciò fa sì che il SMBG sia la metodica corrente di monitoraggio della terapia insulinica. Va, però, sottolineato che il DCCT non è stato pensato per dimostrare quanto fosse importante il SMBG (che era all'interno di un protocollo di terapia intensiva e rappresentava solo una risorsa tecnica) [livello di evidenza IV, grado B] (4,5).

Gli obiettivi del monitoraggio glicemico sono:

- 1) verificare con accuratezza e precisione il livello della glicemia nel contesto di un profilo glicemico giornaliero
- 2) minimizzare gli effetti dell'ipo e iperglicemia sulle funzioni cognitive del bambino con diabete tipo 1
- 3) scegliere la dose appropriata di insulina da somministrare

Il SMBG permette di avere una 'fotografia istantanea' dell'andamento glicemico, con la possibilità di individuare, precocemente, valori di ipo- o iperglicemia per i quali è necessario un intervento immediato (specie in caso di ipoglicemia).

Sulla base dei risultati del DCCT, ripresi e fatti propri successivamente da diverse società scientifiche nelle loro linee guida, il valore ottimale di HbA1c dovrebbe essere <7.5% (58 mmol/mol) (anche se con alcuni distinguo, basati soprattutto sull'età del paziente) [livello di evidenza I] (6,7). Un monitoraggio frequente della glicemia si associa a valori di emoglobina glicata migliori [grado B]. Un controllo glicemico insoddisfacente, anche quando comparso in età pediatrica e in assenza di complicanze, aumenta il rischio di sviluppare complicanze negli anni futuri, come dimostrato dagli studi successivi al DCCT, in particolare dallo studio EDIC [grado A,B] (2,3).

In età pediatrica, il controllo della glicemia assume un'importanza ancora maggiore al fine di evitare escursioni troppo marcate, proprio perché il sistema nervoso dei bambini è ancora in fase di sviluppo, e può essere influenzato negativamente dalle possibili oscillazioni della glicemia [livello di evidenza III, grado C] (8,9).

Per ottenere valori di HbA1c soddisfacenti l'automonitoraggio glicemico deve essere frequente (4-6 determinazioni al giorno) per evitare ipoglicemie gravi o frequenti episodi di chetoacidosi. In particolare è stato dimostrato che il periodo prodromico asintomatico di un episodio ipoglicemico grave può essere anche di alcune ore (10).

I vantaggi di un autocontrollo intensificato sono:

- 1) permettere aggiustamenti della terapia
- 2) individuare e correggere le ipoglicemie
- 3) individuare e correggere le iperglicemie
- 4) fornire, tramite adeguati software, una media glicemica che sia indicativa del valore di HbA1c degli ultimi 3 mesi
- 5) evidenziare la variabilità glicemica in un dato tempo.

Il SMBG d'altro canto ha anche dei chiari limiti dovuti:

- 1) al dolore connesso all'acquisizione del campione capillare (spesso fonte di riduzione nella frequenza delle determinazioni).

- 2) alla frequenza delle determinazioni, che se troppo poche non sono sufficientemente informative dell'andamento glicemico
- 3) al fatto che è una misurazione estemporanea, e in quanto tale non è informativa dell'andamento precedente o successivo alle glicemie.

Numerosi fattori possono influenzare il SMBG:

- 1) *Accettabilità*: può essere migliorata con alcuni accorgimenti come utilizzare strumenti che necessitano di campioni di sangue ridotti, informare il paziente della possibilità di utilizzare siti alternativi alle dita (palmo delle mani o braccio). A tale proposito, è importante ricordare che a digiuno vi sono solo piccole differenze sul valore della glicemia fra i vari siti per l'ottenimento del campione, ma che in stato post-assorbivo le differenze possono essere anche importanti. Quindi, soprattutto nel dubbio di un'ipoglicemia è consigliato il polpastrello come *gold standard*. Il paziente deve essere istruito su questa possibilità [grado A] (11).
- 2) *Tempistiche*: la glicemia dovrebbe essere misurata in momenti diversi della giornata:
 - a. prima e dopo i pasti,
 - b. dopo avere effettuato un intervento correttivo con insulina (al momento del picco insulinemico),
 - c. in associazione ad esercizio fisico (vigoroso),
 - d. di notte, per verificare la presenza di ipo- o iperglicemie, oppure per confermare un'ipoglicemia e verificarne il corretto trattamento,
 - e. nelle giornate di malattia per prevenire prolungate iperglicemie e scompenso chetoacidotico.

Per glicemie prima dei pasti si intendono quelle effettuate a digiuno e sono informative dell'efficacia dell'insulina basale (glargine o detemir o NPH).

Per glicemie postprandiali si intendono quelle effettuate 1.5-2 ore dopo avere effettuato un'iniezione di insulina rapida (sia analogo che tradizionale).
- 3) Il *numero e la frequenza* delle determinazioni della glicemia devono essere individualizzati per ogni singolo paziente, in rapporto alle sue potenzialità, a seconda del tipo di trattamento insulinico effettuato (CSII vs. MDI) e dell'abilità del bambino di riconoscere le ipoglicemie. Comunque, la maggior parte delle linee guida reperibili in letteratura (ADA, NICE, ISPAD, Canadian Diabetes Association, Scottish Intercollegiate

Guidelines Network, Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing) sono concordi nel dire che per un bambino con diabete tipo 1 devono essere fatte almeno 4 glicemie al giorno. Se, però, gli obiettivi glicemici sono più ambiziosi si può arrivare anche a 8-10 glicemie al giorno. Un numero maggiore di determinazioni glicemiche non aggiunge alcuna informazione [livello di evidenza III, grado A] (6,7,11).

Un'indagine pubblicata su www.childrenwith-diabetes.com e effettuata ogni anno negli ultimi anni, conferma che il numero delle glicemie/die dichiarate da un campione di 340 pazienti è molto aumentato; in particolare, nell'indagine relativa al 2009 più del 40% dei pazienti effettua 8 o più glicemie/die. Vi è l'evidenza che ogni glicemia/die in più corrisponda ad un miglioramento dell'HbA1c pari a 0.5-0.7%. Uno studio italiano pubblicato nel 2005 (12) ha dimostrato, mediante l'analisi della regressione multipla, che la frequenza del monitoraggio glicemico è l'unico fattore modificabile che correla con il controllo metabolico. Il numero di glicemie/die viene utilizzato in parecchi studi come indicatore di aderenza terapeutica [livello di evidenza III, grado B] (13); è, infatti, evidente che la sola frequenza di somministrazione dell'insulina non è di per sé sufficiente a determinare un buon controllo metabolico, e necessita di successive adeguate modificazioni comportamentali.

- 4) *Obiettivi glicemici*: ogni bambino deve avere obiettivi glicemici adeguati all'età e concordati con il team curante. La glicemia preprandiale dovrebbe essere compresa tra 80-120 mg/dl e quella postprandiale tra 100 e 160 mg/dl (anche se secondo alcune linee guida questi valori dovrebbero essere più bassi, soprattutto per prevenire le complicanze macrovascolari), con l'obiettivo di raggiungere una media glicemica intorno a 150 mg/dl, pari ad un'emoglobina glicata di 7-7.5% (50-58 mmol/mol). L'intervento terapeutico per migliorare l'HbA1c potrà essere diretto a correggere la glicemia preprandiale (se HbA1c >10%) o postprandiale (se HbA1c <7%) o entrambe, in base agli obiettivi che si intendono raggiungere.
- 5) *Strumenti*: esistono in commercio un gran numero di strumenti per il dosaggio della glicemia capilla-

re. Un'indagine condotta nel 2010 ne riporta circa sessanta (14,15).

- 6) *Criteri di accuratezza*: l'errore preanalitico, legato ad un'esecuzione della procedura errata, rappresenta un'importante causa di inaccuratezza dei risultati. Al fine di evitare che ciò accada, è indispensabile che il paziente (e/o la sua famiglia) ricevano un'accurata educazione all'autocontrollo, sia all'esordio del diabete, che durante il follow-up. Una volta eliminato l'errore preanalitico, è importante verificare con regolarità la performance di ciascun glucometro per garantirne l'affidabilità. Nel 1996, l'*American Diabetes Association* aveva auspicato come obiettivo di accuratezza un errore analitico <5%. Tuttavia nel 2002, di fronte alla evidente difficoltà a raggiungere tali livelli, la *Food and Drug Administration* (organo di controllo americano sui farmaci e sugli strumenti medicali) aveva proposto di elevarlo al 20%. Diversi sono i metodi utilizzati per verificare l'accuratezza della determinazione glicemica. La griglia di Clark è uno di quelli più datati (16) ed utilizza una griglia con 5 differenti zone di performance. I requisiti essenziali secondo la griglia di Clark stabiliscono che il 95% dei valori debbano cadere nelle zone A e B. Nel 2003, lo standard UNI ISO 15197 individuava come obiettivo di accuratezza che il 95% dei risultati dovesse avere uno scostamento dal valore reale <15% per valori di glicemia <75 mg/dl e <20% del valore reale per valori di glicemia >75 mg/dl. Karon et al. (17), infine, hanno eseguito studi di simulazione basati su un *database* ottenuto con i risultati di migliaia di glicemie di pazienti reali, ottenendo alla fine uno standard appropriato. La conclusione dello studio fu che il 95% dei risultati delle glicemie da glucometro dovrebbe essere compreso all'interno del 15% del valore reale. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio (18) che ha analizzato la *performance* di 27 glucometri differenti, dalle cui conclusioni sarebbe emerso che più del 40%, pur avendo il marchio CE, non raggiungono i minimi criteri di accuratezza richiesti dallo standard UNI ISO 15197. Questi studi sono importanti per aiutare il team diabetologico e i pazienti a scegliere, soprattutto per il paziente pediatrico, uno strumento che si avvicini il più possibile ai livelli di accuratezza migliori [livello di evidenza III, grado A] (14,15,17). Tuttavia sarebbe auspicabile organizzare

altri studi di confronto tra le performance dei vari strumenti di autocontrollo per poter aggiornare continuamente i risultati, prendendo in considerazione anche gli ultimi modelli usciti sul mercato.

- 7) *Calibrazione*: molto importante è anche la calibrazione delle strisce usata per la determinazione della glicemia e l'inserimento del loro esatto codice di identificazione; in questo senso, la tecnologia *no coding* di molti degli ultimi strumenti messi in commercio aiuta a superare questa difficoltà [grado A] (11).

Per quanto riguarda i fattori che possono influenzare il risultato bisogna ricordare, inoltre:

- 1) *ematocrito*: un aumento dell'ematocrito può determinare una sottostima delle glicemie (dato importante da ricordare per i neonati)
- 2) *temperatura*: le variazioni di temperatura, ed in misura minore i valori di umidità, possono influire sui valori della glicemie. Alcuni strumenti soffrono delle variazioni di temperatura e richiedono una sorta di acclimatamento (circa 30 min), altrimenti è possibile una sovrastima dei valori
- 3) *altitudine*: si ha una sottostima del 1-2% ogni 1000 metri di altezza
- 4) *farmaci*: l'uso di alcuni farmaci può interferire con il dosaggio della glicemia: paracetamolo ed acido ascorbico influenzano i misuratori che utilizzano come substrato la glucosio ossidasi, mentre maltosio e icodestrina, presenti in soluzioni per la dialisi, influenzano i misuratori che utilizzano la glucosio deidrogenasi.

È indispensabile, quindi, verificare la funzionalità dei glucometri, utilizzando le apposite soluzioni di controllo, sia al primo utilizzo, che successivamente, in modo da garantire la validità dei dosaggi.

È importante che una persona all'interno del *team* di diabetologia pediatrica, meglio se infermiera professionale, si prenda carico della formazione del paziente (e/o della sua famiglia) sull'importanza del controllo metabolico e di misurare la glicemia con accuratezza. Un aspetto molto importante del moderno utilizzo dei misuratori di glicemia è la possibilità di tenere in memoria un grande numero di dati che possono essere successivamente richiamati e scaricati in un computer dove software dedicati permettono di gestire tutte le informazioni (v. capitolo sullo scarico dei dati).

Il 'decalogo' del misuratore di glicemia pediatrico

- 1) Ridotto volume del campione di sangue (considerando il possibile numero elevato di glicemie, soprattutto nei bambini più piccoli e la possibilità di utilizzare siti alternativi).
- 2) Avere un avviso di campione insufficiente e la possibilità di aggiungere sangue, per evitare di consumare strisce inutilmente.
- 3) Capacità di retroilluminazione del visore per controlli notturni.
- 4) Essere consistente e robusto.
- 5) Essere leggero, poco voluminoso e di pratico utilizzo.
- 6) Avere una memoria 'capiente' (con la possibilità di scaricare dati sui programmi di gestione delle glicemie).
- 7) Effettuare medie richiamabili sul visore almeno per gli ultimi 30-90 gg
- 8) Lunga durata delle batterie
- 9) Essere poco influenzato da variazioni esterne (di temperatura, umidità, altitudine, etc.)
- 10) Essere preferibilmente *no coding*, o con codifica automatica.

MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA (CGM)

Il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) consiste nella rilevazione ininterrotta per più giorni, grazie ad un sensore posizionato sottocute, dei livelli di glucosio in alcuni fluidi corporei (19). Al momento, tutti i sistemi disponibili in commercio utilizzano un sensore ad ago-cannula impiantabile, ad eccezione di un modello per il quale si utilizza una cannula da microdialisi (19,20).

Il sensore misura i livelli del glucosio nel liquido interstiziale, quel compartimento posto tra il sistema vascolare, che trasporta il glucosio, e l'utente finale, rappresentato dalla cellula. In condizioni stabili, nel liquido interstiziale i livelli del glucosio sono in equilibrio con quelli plasmatici; pertanto il glucosio interstiziale riproduce in maniera attendibile il glucosio plasmatico in un ampio spettro di valori di glicemia da 40 a 400 mg/dl (2.2-22 mmol/l). Nelle fasi dinamiche di variazione glicemica, è necessario un tempo variabile per raggiungere l'equilibrio fra i due compartimenti. Questo tempo di ritardo rispetto allo stato di equilibrio è definito *lag time* e può variare tra 5 e 20 min, ed è indispensabile tenerne conto soprattutto nei momenti di maggiore variazione glicemica.

MONITORAGGIO GLICEMICO CAPILLARE

La misurazione della glicemia è una prescrizione terapeutica, finalizzata al raggiungimento di un buon controllo metabolico.

1. La glicemia dovrebbe essere misurata 4-10 volte al giorno (in funzione dell'età del bambino e della situazione metabolica).
2. Nella vita quotidiana si raccomanda di eseguire 4-7 determinazioni della glicemia.
3. La determinazione della glicemia va eseguita:
 - a. Prima di ogni pasto/spuntino
 - b. 1-2 ore dopo i pasti a seconda del tipo di insulina
 - c. Prima di coricarsi alla sera
 - d. Occasionalmente di notte (meglio intorno alle ore 3:00)
 - e. Per la verifica di qualsiasi decisione terapeutica
 - f. Ogni qualvolta vi siano sintomi di ipoglicemia
 - g. Prima e dopo lo svolgimento di un'attività fisica
4. Obiettivi glicemici:
 - a. A digiuno: 80-120 mg/dl (4.4-6.7 mmol/l)
 - b. Dopo 2 ore dal pasto/spuntino: 100-160 mg/dl (5.5 - 8.9 mmol/l)

È facile allora comprendere quanto sia importante il momento della calibrazione, ossia quando il sensore si allinea al valore della glicemia capillare. Nel corso del monitoraggio il glucometro utilizzato per rilevare i valori glicemici da inserire nel sistema deve essere sempre lo stesso, e la calibrazione va fatta quando la glicemia è stabile. Se la glicemia viene effettuata in un momento di marcata variabilità, questa non deve essere utilizzata per la calibrazione.

Il monitoraggio continuo del glucosio avviene secondo due distinte modalità: 1) retrospettiva e 2) 'real-time':

- 1) Il monitoraggio retrospettivo, unica modalità disponibile agli albori della misurazione in continuo, viene oggi considerato la modalità di riferimento quando si voglia studiare l'andamento glicemico di un paziente in cieco. I dati vengono letti alla fine del periodo di monitoraggio, mediante specifici software. Le informazioni fornite dal monitoraggio retrospettivo possono essere utilizzate dal medico per ottimizzare il controllo glicemico e la gestione del diabete.
- 2) Il monitoraggio real-time (19) è invece essenzialmente orientato al paziente incrementando la sua capacità di autogestione. La maggior parte dei monitor in tempo reale fornisce le seguenti informazioni:
 - Valore assoluto della glicemia
 - Grafico dell'andamento della glicemia per le 3, 6, 12, 24 ore precedenti
 - Frecce di tendenza
 - Possibilità di impostare allarmi per ipo e iperglicemia
 - Possibilità di impostare allarmi sulla velocità di variazione della glicemia (*trend*)
 - *Marker* di eventi (pasto, esercizio fisico, insulino-terapia)

Convenzionalmente, si è soliti distinguere i sensori del glucosio in totalmente impiantabili, minimamente in-

vasivi, e non invasivi; queste categorie sono, inoltre, ulteriormente suddivisibili, come appare dalla classificazione riportata nella Tabella 3.

Anche se da diverso tempo sono in corso sperimentazioni volte a valutare l'efficacia e sicurezza dei sensori impiantabili, i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio che oggi vengono utilizzati nella pratica clinica ricorrono tutti ai sensori 'minimamente invasivi'. La letteratura degli ultimi 10 anni ha dimostrato che i sistemi 'minimamente invasivi' forniscono informazioni attendibili [livello di evidenza IV] (19,21,22) e, soprattutto, consentono di rilevare più eventi ipoglicemici rispetto ai sistemi tradizionali [livello di evidenza I] (22-24), permettendo aggiustamenti terapeutici più mirati e frequenti, con conseguente riduzione dei livelli di HbA1c. In particolare, Chase et al. (25) hanno dimostrato come il ricorso frequente al monitoraggio continuo del glucosio faciliti il riconoscimento delle ipoglicemie notturne asintomatiche in bambini affetti da diabete tipo 1. Il vantaggio di tali sistemi si allarga, secondo gli autori, al raggiungimento di migliori livelli di compenso metabolico senza indurre un incremento del rischio di ipoglicemie severe [livello di evidenza I] (26,27). In particolare, Pickup et al. (26) nella loro meta-analisi hanno riscontrato che il CGM è associato con una riduzione significativa della HbA1c, specie in coloro che avevano una HbA1c di partenza più elevata e che usavano il sensore per un tempo maggiore. Anche il tempo passato in ipoglicemia si riduceva sensibilmente grazie al CGM (26). Gli autori, infine, hanno osservato che il CGM ha un rapporto costo-efficacia (o un uso più appropriato) in quei pazienti con diabete tipo 1 che presentano un controllo glicemico scadente per lunghi periodi, in chi utilizza uno schema terapeutico intensificato o in chi vuole usare il CGM in continuo (26).

Le caratteristiche dei sensori in uso sono elencati nella Tabella 4.

In presenza dell'enzima glucosio-ossidasi, il glucosio

Tabella 3. I diversi tipi di sensore.

Sensori impiantabili	Sensori minimamente invasivi	Sensori non invasivi
Intravascolari	Ad ago	Ottici
Sottocutanei	Con sistema di microdialisi	Spettroscopici
	Basati su iontoforesi	Basati su dispersione della luce

Tabella 4. Caratteristiche dei sensori in uso.

Nome commerciale	Tipo di sensore	Informazioni
CGMS – CGMS GOLD (Medtronic Minimed, 1999)	Ad ago	Holter
GLUCOWATCH G2 (Cygnus, 2001)	Iontoforesi inversa	Real Time
GLUCODAY (Menarini Diagnostics, 2001)	Microdialisi	Holter o Real Time
GUARDIAN RT (Medtronic Minimed, 2004)	Ad ago	Real Time
SEVEN SYSTEM (DexCom, 2004)	Ad ago	Real Time
FREESTYLE NAVIGATOR (Abbot Diabetes Care, 2004)	Ad ago	Real Time
iPro (Medtronic Minimed, 2009)	Ad ago	Holter

reagisce con l'ossigeno dando origine ad acido gluconico e perossido di idrogeno (H_2O_2); la concentrazione del glucosio può poi essere calcolata rilevando il consumo di O_2 , oppure di H_2O_2 , ambedue proporzionali alla concentrazione dell'analita nel liquido esaminato. Come già detto, in particolare, per i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio, l'analita è la concentrazione di glucosio e il liquido esaminato è quello dello spazio interstiziale sottocutaneo.

I diversi modelli si differenziano però nel metodo impiegato per mettere in contatto substrato (glucosio del tessuto interstiziale) e sensore. Come riportato nella Tabella 4, vi sono sensori ad ago che vengono inseriti direttamente nel tessuto sottocutaneo, oppure sensori esterni, ai quali il liquido da esaminare arriva tramite un processo di microdialisi, oppure con un procedimento di iontoforesi. La principale criticità dei sensori ad ago utilizzati (CGMS, GUARDIAN RT™, SEVEN SYSTEM™, FREESTYLE NAVIGATOR™ e iPRO™) è data dal permanere per lunghi periodi nel tessuto interstiziale: il contatto con i liquidi organici determina, infatti, una progressiva perdita di segnale, dovuta a problemi di compatibilità biologica. Si verifica un processo reattivo conseguente alla presenza del biosensore, che di fatto è un corpo estraneo, con richiamo di cellule infiammatorie e conseguente alterazione 'dell'ambiente di monitoraggio', tale da rendere necessarie frequenti calibrizioni. Ciò comporta un limite temporale per cui i sensori 'moderni' presentano una durata affidabile di max 6-10 giorni.

L'unico monitor che ha finora utilizzato la iontoforesi (GLUCOWATCH™), dopo avere suscitato grandi attese fra i pazienti per la (apparente) minore invasi-

vità rispetto ai sensori ad ago, e per la comodità del posizionamento al polso, ha in realtà avuto una scarsa diffusione, prevalentemente per problemi di accuratezza e di affidabilità [livello di evidenza II] (28), che alla fine ne hanno decretato l'insuccesso.

Il GLUCODAY™ (Menarini) è un sistema basato sul principio della microdialisi, con una fibra passante inserita a livello della cute addominale: il glucosio diffonde per gradiente di concentrazione e viene poi trasportato esternamente al sensore. La maggiore e più importante differenza di questo sistema, rispetto agli altri attualmente in commercio, è la presenza di un biosensore esterno (inserito nell'unità esterna dello strumento e non direttamente nello spazio interstiziale sottocutaneo); questa caratteristica, secondo alcuni autori (29), determina una maggiore affidabilità dei dati ottenuti poiché non influenzati da fattori organici e biologici peculiari, soprattutto in caso di ipoglicemia (20,30).

Il Glucoday, tuttavia, è più invasivo e più ingombrante degli altri sistemi in uso e, nonostante il vantaggio della stabilità del segnale dovuta alla mancanza di un contatto diretto del sensore con i liquidi organici, nella sua forma attuale (a breve sarà disponibile un nuovo modello più accurato e semplificato con una fibra dialitica monopassante) appare poco fruibile in età pediatrica (soprattutto nei bambini). Da segnalare che Glucoday è il primo strumento basato sulla tecnica della "microdialisi" ad avere ottenuto la marcatura CE ai sensi della 'Direttiva sui Dispositivi Medici', la quale è indispensabile per la commercializzazione di un prodotto nell'ambito dell'Unione Europea (20).

Attualmente in Italia sono in commercio due sistemi *real time*, rispettivamente il SEVEN PLUS™ (DexCom) e il GUARDIAN RT™ (Medtronic). I 2 sensori hanno molte caratteristiche fondamentali in comune: un sensore monouso viene inserito nel tessuto sottocutaneo e quindi connesso ad un trasmettitore alimentato a batteria. Il trasmettitore invia un segnale radio (senza cavo) ad un ricevitore dove viene visualizzata in 'tempo reale' la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale ad intervalli compresi tra 1 e 5 minuti a seconda del biosensore utilizzato. Il sensore Medtronic e quello DexCom possono essere integrati con un sistema di infusione continua di insulina (Paradigm PRT™, Paradigm Veo™ e Vibe™). I sensori monouso possono essere usati per 6-7 giorni. Ogni sistema ha un dispositivo di inserzione che posiziona il sensore nel tessuto sottocutaneo (braccio, addome, glutei). La visualizzazione in tempo reale dei dati glicemici deve essere utilizzata come ausilio complementare al monitoraggio glicemico tradizionale. Ciò significa che prima di adottare qualsiasi azione terapeutica è bene 'confermare' la glicemia da sensore con SMBG. Il CGM in tempo reale permette di considerare non solo il singolo valore glicemico, ma il *trend* della glicemia, motivo per cui al paziente si insegnano ad usare sia le frecce di tendenza che gli allarmi. Storicamente il CGM è stato pensato per i pazienti in terapia CSII. Tuttavia anche pazienti in terapia MDI possono beneficiare dall'utilizzo del CGM, anche se le evidenze in questo ambito non sono ancora del tutto conclusive (v. capitolo 2). Alcuni anni fa, lo studio condotto dal *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) Group* è stato il primo trial clinico a dimostrare l'efficacia del CGM nel migliorare i risultati della terapia del diabete, soprattutto nei pazienti di età ≥ 25 anni [livello di evidenza II] (31). Nei gruppi di pazienti più giovani (8-14 e 15-24 anni), il miglioramento è stato solo marginale e non ha raggiunto la significatività statistica. L'uso più continuo e la maggiore aderenza all'impiego del sistema nei pazienti adulti, spiega il parziale insuccesso del CGM nei bambini e adolescenti, restii ad accettare lo strumento e ad utilizzarlo con regolarità. Nello studio non è stata effettuata una sub-analisi di popolazione per mettere a confronto MDI vs. CSII nell'utilizzo di CGM, ma è importante sottolineare che i pazienti in MDI rappresentavano solo il 20% della popolazione to-

tale e che gli autori non sembrano aver notato differenze significative fra i 2 gruppi.

Recentemente sono stati pubblicati i dati raccolti dal GdS sul diabete della SIEDP che hanno dimostrato come l'utilizzo, anche saltuario (media 15 giorni/mese) determina un significativo miglioramento dell'HbA1c sia in bambini di 6-12 anni che in adolescenti di 13-18 anni [livello di evidenza II] (32). Garg et al. (31) hanno comparato l'efficacia del CGM in pazienti adulti in terapia CSII e MDI, dimostrando una sostanziale parità di efficacia delle due terapie, ipotizzando che il valore aggiunto per un buon controllo glico-metabolico sia da ascrivere più al CGM che non alla modalità di somministrazione dell'insulina (CSII vs. MDI) [livello di evidenza I] (33). Al contrario Zucchini et al. (34), in uno studio di breve durata in condizioni di *real-life*, condotto in bambini trattati con MDI o CSII, hanno dimostrato una maggiore efficacia di CGM nei soggetti trattati con CSII rispetto a quelli trattati con MDI, sia per quanto riguarda la media glicemica, che per i parametri di variabilità glicemica utilizzati, verosimilmente per il maggior numero di extra-boli che i soggetti in CSII avevano effettuato [livello di evidenza II].

Criteri di Selezione

Nelle uniche linee guida sul CGM finora pubblicate [livello di evidenza VI] (35,36) è stata posta l'attenzione sulla selezione dei pazienti più idonei al suo utilizzo. La terapia insulinica (CSII o MDI) non è vincolante nella scelta. Per quanto riguarda l'età adulta tali raccomandazioni evidenziano i seguenti criteri di selezione:

- 1) pazienti con diabete tipo 1 che non hanno raggiunto un buon controllo metabolico
- 2) pazienti che mantengono intenzionalmente *target* glicemici più elevati per paura delle ipoglicemie.

Non esistono ad oggi linee guida specifiche per l'età pediatrica, ma possiamo sicuramente fare nostri tali criteri anche nella selezione di bambini e adolescenti con diabete tipo 1. Tuttavia, accanto a queste indicazioni, pensiamo condivisibili da tutti, ci sembra opportuno indicare anche i seguenti criteri di selezione:

- 1) pazienti con ipoglicemie non avvertite (perdita del-

la sensibilità all'ipoglicemia) o con frequenti episodi di ipoglicemia severa

- 2) pazienti che svolgono attività fisica a livello agonistico
- 3) pazienti in cui vi sia discrepanza tra valore di HbA1C rilevato e glicemie riportate.

Una volta individuati i pazienti più idonei al CGM (sia esso *real time* o retrospettivo), esistono alcuni requisiti pratici da prendere in considerazione:

- 1) motivazione: indispensabile per usare al meglio le nuove tecnologie da parte sia del paziente/famiglia che del team diabetologico e per utilizzare il sistema con continuità (la frequenza di utilizzo del sensore, infatti, si correla positivamente ai risultati ottenuti dal CGM)
- 2) comprensione del fenomeno *lag time*: molti pazienti hanno difficoltà nel comprendere il significato della differenza fra il valore di glicemia rilevato nel sangue capillare rispetto a quello del fluido interstiziale, con conseguente confusione e non accettazione dello strumento
- 3) educazione del paziente e della sua famiglia: vanno istruiti ad utilizzare il CGM per effettuare gli opportuni aggiustamenti terapeutici e a prendere decisioni sulla dieta e sull'esercizio fisico (i pazienti in MDI sembrano avere bisogno di un tempo maggiore per acquisire la tecnica di inserzione dei sensori e per effettuare le modulazioni delle dosi di insulina [livello di evidenza II] (37).

La tecnologia funziona se ben utilizzata. Tutti i centri di diabetologia pediatrica dovrebbero acquisire queste tecnologie e pensare come meglio integrarle nella pratica quotidiana.

I sistemi integrati

Il primo sistema integrato è stato commercializzato in Italia nel 2006 (Paradigm Real Time™ - PRT 522/722, Medtronic).

Questo sistema è costituito da un microinfusore sottocutaneo di insulina, da un sensore della glicemia ad ago e da un trasmettitore che invia i dati glicemici direttamente al microinfusore; il paziente è così in grado di vedere il valore della propria glicemia in tempo reale. Oltre al valore glicemico di quel dato momento, è possibile visualizzare sullo schermo un grafico di

tendenza della glicemia relativo alle ultime ore, o a tutta la giornata e frecce che indicano le più o meno rapide escursioni.

È possibile impostare dei limiti di sicurezza (sia per i valori alti che per quelli bassi), superati i quali si attiva un segnale d'allarme.

A breve sarà commercializzato il sistema integrato di Animas (Vibe™, Animas), che aggiunge alla tecnologia della microinfusione di Animas 2020™ quella del CGM di Dexcom Seven Plus™ (aggiornamento delle letture glicemiche ogni 5 minuti, curva glicemica visualizzabile a 1, 3, 6, 12, 24 ore, visualizzazione trend glicemici con frecce di velocità salita e discesa, frecce trend con diversi colori in base ai valori individuali dei target glicemici, durata sensore 7 giorni).

Come primo esempio di interazione tra sensore e microinfusore citiamo Paradigm Veo™ (Medtronic) che è il primo sistema integrato dove il sensore può 'intervenire nella terapia', in quanto se si scende al di sotto di un valore impostato dal medico/paziente, il microinfusore si arresta automaticamente fino a 2 ore, dopo le quali riprende il suo normale funzionamento. Le caratteristiche del sensore sono state migliorate, soprattutto con un nuovo algoritmo di lettura che ne migliora la precisione e che permette di identificare il 98% delle ipoglicemie quando integrato con il nuovo sensore (Enlite™, Medtronic) appena introdotto sul mercato.

L'uso dei sistemi integrati può determinare un significativo miglioramento del controllo glicemico (riduzione media di HbA1c -0,7%), una riduzione della variabilità glicemica e degli episodi sia di ipoglicemia, sia di iperglicemia prolungata (STAR-3) (27). Una indagine a livello nazionale ha evidenziato un guadagno significativamente maggiore nei pazienti in terapia con sistema combinato rispetto a coloro che erano in terapia con CSII (Figura 1) (32).

Utilizzando appositi software (v. oltre), i dati del CGM possono essere scaricati contestualmente a quelli del microinfusore. Tali dati permettono al team diabetologico la migliore valutazione possibile della situazione glicemica del paziente, consentendo di pianificare le opportune modifiche della terapia insulinica.

LA VARIABILITÀ GLICEMICA (METODI DI MISURAZIONE E INTERPRETAZIONE)

La variabilità glicemica rappresenta la frequenza e l'ampiezza delle oscillazioni della glicemia intorno alla media dei valori registrati. L'esposizione glicemica, invece, rappresenta la media delle glicemie in un de-

terminato periodo di tempo (38). Essa è un fenomeno complesso che comprende variazioni intra ed intergiornaliere.

La sola esposizione glicemica non sembra esprimere tutto il contributo che apporta l'iperglicemia nella patogenesi delle complicanze del diabete mellito. Se vera tale ipotesi, l'HbA1c rappresenta una misura non

MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA

Il CGM fornisce molte più informazioni rispetto a SMBG: oltre a rilevare la concentrazione di glucosio in maniera continuativa, consente l'elaborazione dei dati, che possono essere utilizzati per il miglioramento della terapia (area sotto la curva, parametri di variabilità glicemica, etc.). Tuttavia, ad oggi, non è un sistema che possa sostituire il SMBG.

Il CGM può essere utilizzato in modalità retrospettiva (R) o real-time (RT).

Si raccomanda l'uso del CGM nelle seguenti situazioni:

1. Ipoglicemie frequenti o gravi o inavvertite (R/RT)
2. HbA1c stabilmente elevata (>8.5% - 69 mmol/mol) nonostante la terapia intensificata ben condotta, idoneo SMBG e adeguata motivazione (R/RT)

Può essere utile l'uso del CGM nelle seguenti situazioni:

1. Bambini e/o adolescenti che eseguono un numero eccessivo di determinazioni (> 10/die) (RT)
2. Ottimizzazione della terapia insulinica indipendentemente dal valore di HbA1c (RT)
3. Sospetti episodi di falsificazione (R)
4. Interventi chirurgici (RT)

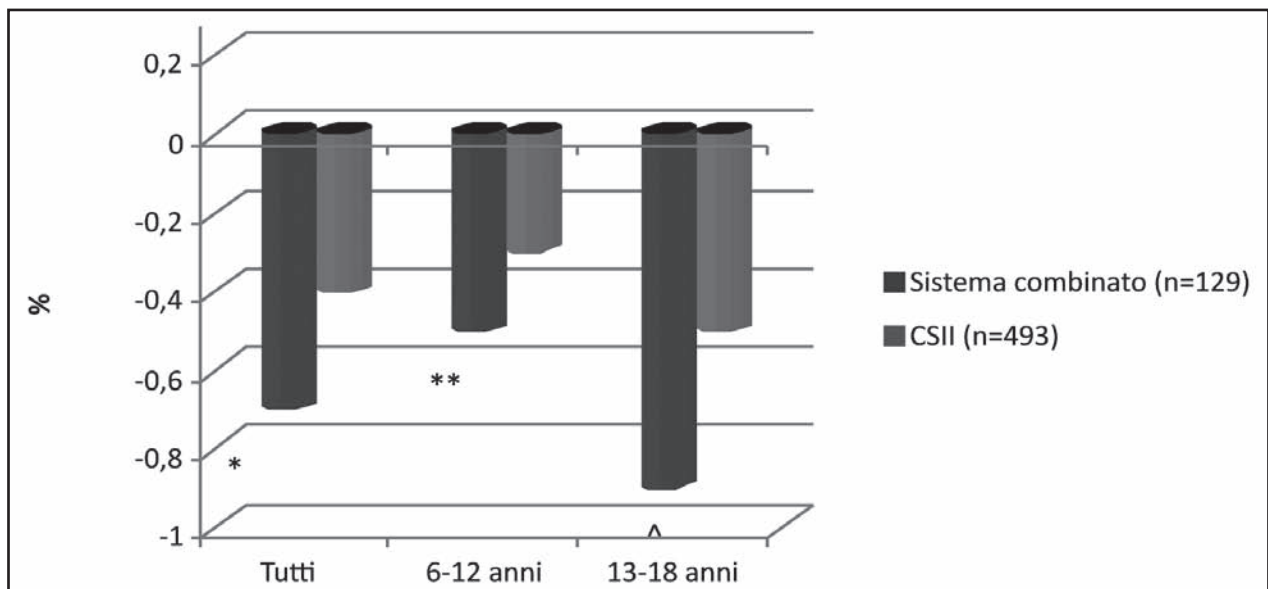


Figura 1. Guadagno percentuale di HbA1c nei pazienti in terapia con sistema integrato o CSII, sia considerati nell'insieme che suddivisi per età; *P=0.002 VS. CSII, **P=0.04 VS. CSII, ^P=0.003 VS. CSII (modificata da Scaramuzza et al. -30).

completa del rischio totale delle complicanze micro- e macro-angiopatiche del diabete.

Si può ipotizzare che l'elevata esposizione glicemica comporti un aumento dell'insorgenza delle complicanze e della morbilità, mentre l'elevata variabilità glicemica sembra essere legata, piuttosto, alle complicanze cardiovascolari, a causa dei danni a livello endoteliale e allo stress ossidativo da essa innescati (39-41).

Emerge, quindi, l'importanza di misurare la variabilità glicemica nella pratica clinica con il duplice scopo di ottenere informazioni sulle ipo- e sulle iperglicemie da un lato e di stimare il rischio di complicanze indotte da frequenti oscillazioni glicemiche dall'altro. Essendo un fenomeno dinamico, non è sempre semplice ottenere una valutazione univoca della variabilità glicemica. Tuttavia, disponiamo di diversi indici di misura, alcuni dei quali focalizzati sul rischio di iperglicemia, altri, invece, su quello di ipoglicemia. Solo il CGM può fornire una valutazione completa delle variazioni glicemiche.

Gli indicatori della variabilità glicemica più utilizzati comprendono: numero di ipo- e iperglicemie registrate, deviazione standard della glicemia, coefficiente di variazione della glicemia, range medio della glicemia circadiana, range interquartile, valore M di Schlichtkrull, ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), indice di labilità glicemica, *low blood glucose index* (LBGI), *high blood glucose index* (HBGI), *average daily risk range* (ADRR). Descriveremo, in dettaglio, i più utilizzati.

Deviazione standard (DS)

È l'indice di misura della variabilità glicemica più semplice da calcolare, che esprime l'ampiezza delle fluttuazioni glicemiche intorno alla media; è un parametro utile per quantificare l'intervallo entro il quale si distribuiscono le varie misure della glicemia ma non dà informazioni sulla durata delle oscillazioni glicemiche.

Questo sistema di misurazione richiede numerosi dati: almeno 5 misurazioni per un determinato periodo di tempo, anche se sono da preferire 10 punti. Tuttavia, nella valutazione del controllo glicometabolico non ci si può basare solo sulla DS, senza tenere conto del valore della glicemia media: questo indice di misura, infatti, ha un limite intrinseco che consiste nello stretto legame con la glicemia media. Quanto più alto è il valore della DS, tanto maggiore è l'instabilità glicemica del soggetto, che può essere classificata ad alto o a bas-

so rischio glicemico sulla base dell'analisi dei valori della glicemia media e della DS.

Nonostante, da un punto di vista pratico, la DS possa sembrare il miglior indice di variabilità, in realtà non si è rivelato tale nella pratica clinica. Il limite più evidente della DS è che non consente di differenziare l'apporto che danno alla variabilità i valori oltre la soglia in eccesso (iperglicemie), oppure in difetto (ipoglicemie). Gilliam LK et al. (42) hanno proposto i seguenti target per il raggiungimento di una variabilità glicemica soddisfacente:

glicemia media $<3 \times DS$ (nel diabete tipo 2)

glicemia media $<2 \times DS$ (nel diabete tipo 1).

Valore M (di Schlichtkrull)

Il valore M prende il nome dal medico che lo ha messo a punto nel lontano 1965, rappresentando il primo strumento utilizzato per valutare la variabilità glicemica. Si ottiene calcolando il logaritmo della deviazione dei valori glicemici da uno standard arbitrario fissato come valore glicemico ideale (120 mg/dl), su almeno 6-7 valori di glicemia, determinati durante l'arco di 24 h per un periodo di sei giorni. Tale indice esprime sia il valore di glicemia media, sia quello delle escursioni glicemiche. Nel soggetto non diabetico l'indice M è pari a 0, mentre in quello con diabete valori <18 corrispondono ad un buon controllo metabolico e valori >32 ad un controllo non soddisfacente (43).

MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions)

Questo indice, cioè l'ampiezza media delle escursioni glicemiche, consente di misurarne sia l'ampiezza, che la durata, offrendone una stima dell'instabilità glicemica. Viene calcolato facendo la media aritmetica di quei valori glicemici tra picchi e nadir consecutivi (e viceversa) eccedenti (sia in senso ascendente che discendente) una deviazione standard rispetto alla glicemia media; tutte le escursioni inferiori ad una deviazione standard non vengono prese in considerazione. Il MAGE necessita di profili glicemici completi a 7 punti oppure di un CGM e in genere si calcola sulle glicemie osservate ogni 4 ore per 24 ore. Esso offre fondamentalmente due vantaggi:

- 1) non dipende dal valore di glicemia media
- 2) quantifica le oscillazioni glicemiche maggiori, escludendo quelle minori.

Per tali motivi viene considerato da molti Autori l'indice più completo per la valutazione della variabilità glicemica circadiana (44,45).

CONGA

L'indice CONGA (*Continuous Overall Net Glycemic Action*) permette di valutare la variabilità glicemica rispetto ad un periodo prefissato (ad es., 1 ora, 2 ore, etc.); per calcolarlo è necessario utilizzare un tracciato derivato da CGM. È definito come la deviazione standard di differenze di glicemie separate da n numero di ore ($n = 1-4$). Rappresenta, quindi, un indice di variabilità glicemica intra-giornaliera a breve termine (46).

Lablity index: Indice di Labilità glicemica

Questo indice è stato proposto in origine per la valutazione della variabilità glicemica pre/post trapianto di β -cellule in soggetti affetti da diabete tipo 1. Si calcola mediante il controllo ciclico intersettimanale (di solito di almeno 4 settimane) delle misure ottenute negli stessi orari delle stesse giornate. Tale indice prevede la valutazione di 4 settimane di monitoraggio glicemico e sono necessarie diverse misure ad orari stabiliti; tiene in considerazione sia la variazione glicemica, che la frequenza dei controlli glicemici ed in genere viene associato ad un questionario sulla frequenza e sulla percezione delle ipoglicemie misconosciute. Il suo vantaggio è di riuscire in qualche modo a predire gli episodi di ipoglicemia, che a differenza del MAGE vengono valutati in periodi distanti e in giornate non consecutive (47,48).

Low Blood Glucose Index (LBGI)

È un indice che misura il rischio di ipoglicemia severa: in particolare predice sia la frequenza, che il grado delle ipoglicemie, dando così informazioni sul grado di rischio di complicanze acute (ipoglicemia). Si tratta di un indice estratto da una serie di determinazioni glicemiche, derivato dopo trasformazione logaritmica dei valori glicemici: ai valori superiori a 112 mg/dl viene assegnato un valore di 0, a quelli al di sotto di questo cut-off vengono assegnati 'pesi' crescenti fino a un massimo di 100 per una glicemia al di sotto di 20 mg/dl; il LBGI si calcola come la media dei 'pesi' di tutte le glicemie valutate. Dal punto di vi-

sta clinico è un parametro utile come guida nell'intensificazione della terapia, perché altamente predittivo del rischio di ipoglicemia (49).

High Blood Glucose Index (HBGI)

È un indice in grado di dare un'idea del rischio di iperglicemia e dà, quindi, informazioni sul rischio di complicanze acute (chetoacidosi ricorrente), ma anche croniche. Si ottiene assegnando 'pesi' crescenti alle glicemie nel loro range più elevato. È un parametro utile nella valutazione dell'esposizione all'iperglicemia e nel suggerire la necessità di intensificare la terapia in relazione al peso dell'iperglicemia sulla variabilità glicemica. I software di scarico dati (v. oltre) di alcuni glucometri sono in grado di calcolare automaticamente LBGI e HBGI. Questi due indici, combinati insieme, si dimostrano utili per impostare il trattamento più adeguato a minimizzare le oscillazioni glicemiche (49).

Average Daily Risk Range (ADRR)

Indica il range glicemico giornaliero ed è un indice predittivo del rischio sia di ipo- che di iperglicemia. Anche tale indice si ottiene in automatico da alcuni software di scarico dei dati glicemici. Si calcola utilizzando i dati di SMBG di 14-30 giorni (2-3 settimane), con una frequenza di almeno tre misurazioni glicemiche giornaliere per almeno 14 giorni, non necessariamente consecutivi. Tiene conto delle due glicemie agli estremi, del rischio calcolato (ipo/iperglicemico) e combina i due indici, LBGI ed HBGI, fornendo in un solo valore l'idea di rischio di future variazioni estreme ipo/iperglicemiche; è meno sensibile riguardo al numero delle oscillazioni (50). In base alla combinazione dei tre parametri LBGI, HBGI e ADRR è possibile stratificare i pazienti in classi di rischio per le complicanze (Tabella 5).

Tabella 5. Classi di rischio per complicanze (da Kovatchev et al. - 50).

Classi di rischio	LBGI	HBGI	ADRR
Minimo	$\leq 1,1$	< 5	< 10
Basso	1,2-2,5	6-10	11-20
Moderato	2,6-5	11-15	21-40
Alto	>5	>15	>40

LA VARIABILITÀ GLICEMICA

La variabilità glicemica rappresenta un nuovo indicatore di controllo metabolico, che si aggiunge a quelli tradizionali.

La disponibilità dei nuovi sistemi di rilevazione della glicemia (CGM) e di software per lo scarico dei dati rendono più agevole, anche nella pratica quotidiana, il calcolo di questo parametro.

Ad oggi, non esiste una chiara evidenza della associazione tra aumento della variabilità glicemica ed insorgenza di complicanze.

La valutazione degli indici di variabilità glicemica può essere utilizzata, in pediatria, per il riconoscimento di categorie di pazienti a maggior rischio di sviluppare complicanze acute (ipoglicemia o chetoacidosi) e (con grande probabilità) croniche

MODD (Mean Of Daily Differences)

È l'unico parametro che consente di valutare la variabilità glicemica intergiornaliera: è calcolato come la media delle differenze assolute tra valori glicemici della stessa ora di due giorni consecutivi.

Bibliografia

- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: e61-e99.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994; 125: 177-88.
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology Of Diabetes intervention and Complications Research group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
- Svoren B, Volkening L, Butler D, Moreland M, Anderson B, Laffel I. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes *J Pediatr* 2007; 150: 279-85.
- Rosilo M, Cotton JB, Wieliczko MC, et al. Factors associated with glycaemic control. A Cross sectional nationwide study in 2579 French children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146-53.
- Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycaemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 71-81.
- Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. NICE clinical guidelines CG15. <http://www.nice.org.uk/cg15> (accessed August 21st, 2011).
- Cox DJ, Kovatcev BP, Gonder Frederic LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 45: 28: 71-7.
- Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 289-97.
- Buckingham B, Block J, Burdick J, et al. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 440-7.
- Hirsch I, Bode B, Childs B, et al. Self monitoring of blood glucose (SMBG) in insulin and non insulin using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization and research. *Diabetes Technol Therap* 2008; 10: 419-39.
- Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F; MCDC-Italy Group. Nationwide cross-sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 692-9.
- Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycaemic control in pediatric type 1 diabetes : a meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 124: e2-10.
- Saudek C, Derr R, Kalyani R. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295: 1688-97.
- Kristensen G, Monsen G, Skeie S, Sandberg S. Standardized evaluation of nine instruments for self monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Therap* 2008; 10: 467-77.
- Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl SL. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622-8.
- Karon BS, Koch CD, Wockenfus AM, Brown JK. Accuracy of whole blood glucose measurement when venous catheter blood samples are used on glucose meters. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 819-25.
- Freckmann G, Baumstrk A, Lendrike N, et al. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Therap* 2009; 12: 221-31.
- Hoeks LB, Grewen WL, de Valk HM. Real-time continuous glucose monitoring system for treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetic Med* 2011, 28: 386-394.
- Meschi F, Bonfanti R, Rigamonti A, et al. Patients' evaluation of nocturnal hypoglycaemia with GlucoDay continuous glucose monitoring in paediatric patients. *Acta Diabetol* 2010; 47: 295-300.
- Hermanides J, DeVries JH. Sense and nonsense in sensors. *Diabetologia* 2010; 53: 593-596.
- Hermanides J, Phillip M, DeVries JH. Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes: pros and cons. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 2): S197-S201.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 17-22.
- 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; 34: 795-800.

25. Chase HP, Kim LM, Owen SL, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2011; 107: 222-226.
26. 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 randomized controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805.
27. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2010; 363: 311-320.
28. Garg SK, Potts RO, Ackerman NR, Fermi SJ, Tamada JA, Chase HP. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1708-1714.
29. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 2000; 25: 347-352.
30. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008; 31: 1160-1164.
31. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 359: 1464-1476.
32. Scaramuzza A, Iafusco D, Rabbone I, et al. Use of integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system in children and adolescents with type 1 diabetes: a 3-year follow-up study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 99-103.
33. Garg SK, Voelmler MK, Beatson CR, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care* 2011; 34: 574-579.
34. Zucchini S, Scipione M, Balsamo C, et al. Comparison between sensor-augmented insulin therapy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections in everyday life: a 3-day analysis of glucose patterns and sensor accuracy in children. *Diabetes Technol Ther* 2011, Aug 19th (epub ahead of print).
35. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 232-244.
36. Blevins TC, Bode BW, Garg SK, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on continuous glucose monitoring. *Endocr Pract* 2010; 10: 730-745.
37. Messer L, Ruedy K, Xing D, et al. Educating families on real time continuous glucose monitoring: the DirecNet navigator pilot study experience. *Diabetes Educ* 2009; 35: 124-135.
38. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S150-S154.
39. Ceriello A, Esposito K, Ihnat M, Thorpe J, Giugliano D. Long-term glycemic control influences the long-lasting effect of hyperglycemia on endothelial function in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2751-2756.
40. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 410-415.
41. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 61-74.
42. Gilliam LK, Hirsch IB. Practical aspects of real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11 (Suppl 1): S75-S82.
43. Wójcicki JM. Mathematical descriptions of the glucose control in diabetes therapy. Analysis of the Schlichtkrull "M"-value. *Horm Metab Res* 1995; 27: 1-5.
44. Fritzsche G, Kohnert KD, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. The use of a computer program to calculate the mean amplitude of glycemic excursions. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 319-325.
45. Baghurst PA. Calculating the mean amplitude of glycemic excursion from continuous glucose monitoring data: an automated algorithm. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 296-302.
46. McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther*. 2005; 7: 253-63.
47. Ryan EA, Shandro T, Green K, et al. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 2004; 53: 955-62.
48. Paty BW, Senior PA, Lakey JR, Shapiro AM, Ryan EA. Assessment of glycemic control after islet transplantation using the continuous glucose monitor in insulin-independent versus insulin-requiring type 1 diabetes subjects. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 165-173.
49. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Young-Hyman D, Schlundt D, Clarke W. Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM: validation of the low blood glucose index. *Diabetes Care* 1998; 21: 1870-1875.
50. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2433-2438.

TERZA PARTE

COMPLEMENTI DELL'AUTOCONTROLLO DEL DIABETE TIPO I

Oltre alla misurazione della glicemia con glucometro o in continuo e alla valutazione della variabilità glicemica, è possibile utilizzare altri strumenti, la cui interpretazione contribuisce a meglio comprendere l'andamento glicemico e il compenso metabolico di quel soggetto. Di seguito sono elencati quelli di più comune impiego.

Glicosuria, chetonuria e chetonemia

La glicosuria indica la presenza di glucosio nelle urine e solitamente compare quando la glicemia supera il valore di 180-200 mg/dl, la cosiddetta 'soglia renale' per il glucosio. Alcuni farmaci quali l'acido ascorbico, gli antibiotici beta-lattamici, la levodopa, i salicilati, la quantità stessa di liquidi assunti e la concentrazione delle urine, possono alterare il risultato della glicosuria (1). La misurazione della glicosuria fornisce un risultato quantitativamente meno preciso della glicemia, ma utile per documentare la presenza di iperglicemie nel periodo intercorso dalla minzione precedente e per dare un'idea dell'andamento glicemico (2,3). Non fornisce informazioni per glicemie al di sotto della soglia renale. La glicosuria può essere presente nelle urine, accompagnata o meno dai chetoni (chetonuria) e aiuta a meglio comprendere il significato delle glicemie (ad es., effetto alba, effetto Somogy).

I corpi chetonici sono i prodotti intermedi del metabolismo dei lipidi, costituiti da acetone, acido acetacetico e acido β -idrossibutirrico (4). L'acido acetacetico è presente nelle urine e la chetonuria può essere positiva in differenti situazioni: digiuno prolungato con insufficiente assunzione di carboidrati, dopo un'ipoglicemia, oppure in caso di prolungata carenza di insulina, come nello scompenso chetoacidotico. Anche il risultato della chetonuria può essere alterato da alcuni farmaci (captopril, aci-

do ascorbico, levodopa, composti contenenti gruppi solfuro). La chetonuria è utile per diagnosticare uno scompenso chetoacidotico (se associata a iperglicemia e glicosuria marcate), oppure per definire un'iperglicemia 'reattiva' (caratterizzata da concomitante assenza di glicosuria, il cosiddetto effetto Somogy). La chetonuria andrebbe ricercata ogniqualvolta la glicemia capillare >250 mg/dl (15 mmol/l) e/o quando il paziente accusa malessere [grado C] (5), in presenza di dolori addominali, tachipnea, arrossamento del volto, febbre, vomito, diarrea, sonnolenza (anche se la glicemia è inferiore a 250 mg/dl) [grado C] (5). I corpi chetonici possono essere dosati anche nel sangue (acido β -ossibutirrico) e, in caso di scompenso chetoacidotico, hanno un valore predittivo importante perché più precoci rispetto alla chetonuria (4,6). La chetonuria può rimanere positiva diverso tempo dopo la risoluzione della chetosi (7).

I test in commercio permettono di dosare sulle urine fresche solo il glucosio, il glucosio ed i corpi chetonici, o il glucosio nell'ambito di test multiparametrici (5). Per l'autocontrollo domiciliare si raccomanda l'utilizzo di strisce reattive che misurano sia la glicosuria che la chetonuria. Il test si effettua immergendo brevemente la parte reattiva della striscia nelle urine e la lettura si fa per confronto con una scala colorimetrica, dopo aver rispettato scrupolosamente i tempi di attesa indicati sulla confezione (da 30 sec a 2 minuti a seconda del test utilizzato). I risultati della determinazione di glicosuria e chetonuria vengono poi registrati sul diario giornaliero. La chetonemia si misura utilizzando un glucometro specificamente predisposto e la relativa striscia reattiva (Optium™, Abbott). È importante effettuare periodicamente il controllo dello strumento con apposita striscia di calibrazione, al fine di evitare valori non attendibili (8,9). La determinazione dei chetoni nel sangue si rivela utile in caso di episodi di chetoacidosi (esordio della malattia, malattie intercorrenti), o anche solo in caso di iperglicemie prolungate, al fine di individuare precocemente l'insorgere di chetonemia e di adottare, così, le misure te-

rapeutiche adeguate. Il test, infine, è di grande utilità nei soggetti che utilizzano il microinfusore per l'infusione s.c. di insulina, e va effettuato ogniqualvolta si abbia un valore >250 mg/dl, non correggibile con le procedure standard.

Emoglobina glicosilata

L'HbA1c rappresenta la frazione principale delle proteine glicate che si formano attraverso reazioni non enzimatiche tra il glucosio e i gruppi amminici delle proteine, in questo caso l'emoglobina A. La sua formazione è direttamente proporzionale ai livelli di glucosio nel plasma con cui essa è venuta a contatto in un arco di tempo piuttosto lungo, stimato in 90-120 giorni (pari alla vita media del globulo rosso).

È un indicatore glicemico quantitativo e riflette l'esposizione glicemica cui è andato incontro il globulo rosso ed è proporzionale al valore medio della glicemia nei 120 giorni precedenti, anche se non in maniera equa. Si stima che circa il 50% dell'HbA1c sia determinato dai livelli glicemici dei 30 giorni precedenti alla determinazione, il 25% dai livelli dei 30-60 giorni prima e il restante 25% degli ultimi 60-120 giorni prima della misurazione: dunque essa esprime principalmente il grado di controllo glicemico del periodo di tempo più recente (10).

Il test dell'emoglobina glicata è nato negli anni '70-'80 insieme all'autocontrollo glicemico, ma si è affermato solo negli anni '90, quando sono state standardizzate le metodiche di laboratorio per il suo dosaggio. Il riconoscimento del suo valore per la valutazione del controllo glico-metabolico della persona con diabete risale al 1993, quando i dati del DCCT mostrarono una correlazione certa fra HbA1c e andamento delle complicanze microvascolari. Il DCCT, infatti, ha suggerito l'esistenza di un rapporto preciso tra la glicemia e la percentuale di HbA1c: a grandi linee a un HbA1c di 6% corrisponde una glicemia media di 114 mg/ml, a un 7% una media di 147 mg/ml e così via in ragione di 33 mg/dl per ogni punto percentuale (11).

Da allora, dunque, è derivata la raccomandazione di misurare l'HbA1c periodicamente (ogni 2-3 mesi) in tutti i pazienti affetti da diabete mellito, per documentarne il grado di controllo glicometabolico [livello di evidenza I, grado A] (11).

Nel luglio 2009 un Comitato di Esperti nominati dall'ADA, dall'EASD e dall'IDF ha suggerito che l'HbA1c sia più affidabile della glicemia per la diagnosi di diabete a condizione che la misurazione sia eseguita con un metodo allineato con lo standard DCCT/UKPDS e non sussistano condizioni che ostacolino l'interpretazione del valore di HbA1c misurato [livello di evidenza I, grado A] (11).

GLICOSURIA, CHETONURIA, CHETONEMIA

- 1) L'introduzione di sistemi accurati, indolori, che richiedono piccole quantità di sangue per la rilevazione della glicemia hanno ridotto l'utilità clinica della glicosuria
- 2) Tuttavia, la determinazione della glicosuria al risveglio può fornire informazioni sull'andamento della glicemia notturna
- 3) La determinazione della chetonuria mantiene un valore clinico rilevante. In particolare, la presenza di chetonuria non associata alla glicosuria può essere espressione di pregressa ipoglicemia. La presenza contemporanea di glicosuria e chetonuria è espressione di scompenso metabolico.
- 4) La chetonemia è un indicatore clinico rilevante per valutare, in tempo reale, lo scompenso metabolico in tutte le età pediatriche e, in particolare, nel bambino più piccolo. In particolare si raccomanda la sua determinazione nelle seguenti condizioni:
 - i. Scompenso metabolico
 - ii. Malattie intercorrenti
 - iii. Monitoraggio dei pazienti che utilizzano il microinfusore

È auspicabile che tutti i bambini con diabete possano disporre degli strumenti per rilevare la chetonemia anche a domicilio.

L'HbA1c sarebbe un parametro più affidabile rispetto alla glicemia per fare diagnosi di diabete perché:

- 1) è meglio standardizzato
- 2) è espressione della glicemia media di un lungo periodo, non di un singolo momento
- 3) ha una minore variabilità biologica
- 4) ha una minore instabilità pre-analitica
- 5) non ha necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno
- 6) non soffre di alcuna influenza da parte di variazioni acute della glicemia
- 7) è lo stesso parametro usato per il monitoraggio clinico della malattia diabetica.

Secondo l'autorevole Comitato di Esperti Internazionale la misurazione della glicemia è molto meno accurata e precisa di quanto ritenuto comunemente tanto che più del 12% dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbe essere classificato non correttamente (12).

Rimangono da considerare le condizioni che possono interferire con il dosaggio della HbA1c, in particolare le emoglobinopatie, che possono influenzare il risultato alterandolo (alcune emoglobinopatie sono associate ad una determinata origine etnica dei pazienti) (12).

Di seguito le raccomandazioni date dal gruppo di esperti per la diagnosi di diabete mellito:

- 1) la commissione internazionale di esperti ritiene che nessun singolo valore di iperglicemia possa essere considerato il *gold standard* per la diagnosi di diabete mellito;
- 2) un'analisi in grado di informarci sull'esposizione glicemica cronica, verosimilmente è di maggior valore rispetto alla misurazione della glicemia per stabilire la presenza di diabete;
- 3) il dosaggio della HbA1C fornisce una misura valida della media glicemica, correla bene con il rischio di complicanze a lungo termine ed ha, inoltre, molti vantaggi tecnici rispetto all'attuale dosaggio standard della glicemia;
- 4) il dosaggio della HbA1C può essere, per queste ragioni, un metodo migliore per diagnosticare il diabete mellito: la diagnosi è posta in presenza di valori uguali o superiori a 6.4% - 48 mmol/mol;
- 5) la diagnosi di diabete deve essere confermata con un altro dosaggio di emoglobina glicosilata, a meno che non siano presenti sintomi clinici e glicemie >200 mg/dl;

- 6) nei casi in cui non si possa utilizzare l'HbA1C (ad es., emoglobinopatie o turnover degli eritrociti anomalo) rimangono di riferimento i vecchi criteri;
- 7) nei bambini e negli adolescenti, il test HbA1c è indicato quando si sospetti un diabete in assenza di sintomi classici o glicemia uguale o superiore a 200 mg/dl;
- 8) in gravidanza il test è meno affidabile per l'elevato turnover delle emazie (si usano pertanto i criteri classici).

Il 1 gennaio 2011 rappresenta una data 'storica' per l'HbA1c (13), poiché da quel momento tutti i laboratori hanno dovuto adeguarsi agli standard internazionali per la sua misurazione, e da allora debbono fornire il valore di HbA1c non solo in percentuale ma anche in mmol/mol. In questo modo la sensibilità dei metodi di rilevazione aumenta di circa 10 volte, così che anche piccole modifiche di questo parametro possano essere rilevate (14).

Per effettuare la conversione del valore espresso in percentuale nel valore espresso in mmol/mol si può applicare la 'formula di Kilpatrick', conosciuta anche come 'formula del meno due, meno due'. Se ad esempio l'HbA1c è 9%, si procede sottraendo 2 = 7, e ancora 2 = 5 ottenendo 75, il valore di HbA1c espressa in mmol/mol. Tale formula può essere applicata per valori di HbA1c compresi tra 4% e 13%. Per i valori intermedi, ogni punto decimale corrisponde a 1 mmol/mol. Quindi, 6.5% corrisponde a $42 + 5 = 47$ mmol/mol, mentre 7.2% a $53 + 2 = 55$ mmol/mol. Per allineare il valore di HbA1c in mmol/mol ai criteri DCCCT si suggerisce di moltiplicare il valore del DCCCT per 11, e poi sottrarre 24 dal risultato. Per esempio se l'HbA1c è di 6,7%, il valore IFCC sarà uguale a $6,7 \times 11 = 73,7 - 24 = 49,7$ mmol/mol (15).

Fruttosamina e albumina glicata

La fruttosamina è una proteina che si lega spontaneamente al glucosio. Poiché la sua emivita è di circa 2 settimane, valuta il controllo metabolico a breve termine (i 15 giorni circa precedenti il prelievo).

L'albumina glicata, invece, è un esame di laboratorio che è stato introdotto negli ultimi tempi, soprattutto per la valutazione del controllo metabolico dei pazienti con diabete affetti da complicanze renali. Successivamente, l'introduzione di tale parametro è stata proposta per la valutazione del controllo a breve termine anche dei pazienti con diabete senza complicanze (16).

HbA1c, FRUTTOSAMINA E ALBUMINA GLICATA

L'emoglobina glicosilata è l'indicatore principale del controllo metabolico del diabete. Pertanto il dosaggio deve essere eseguito con metodica standardizzata e sottoposto a controllo di qualità.

Pur esistendo sistemi che permettono il dosaggio di tale parametro a domicilio, è sempre raccomandabile che l'interpretazione del dato sia condivisa con il team diabetologico curante.

L'utilizzo dei metodi di valutazione del controllo metabolico a breve termine (fruttosamina, albumina glicosilata) possono essere utili in talune circostanze: pazienti con emoglobinopatie e politrasfusi, diabete neonatale.

Il diario glicemico

La terapia insulinica necessita di continue verifiche della sua efficacia, mediante misurazioni della glicemia in varie ore della giornata, che vanno poi registrate su un apposito strumento, chiamato diario. Tale pratica risale all'introduzione nella gestione quotidiana dei primi riflettometri, che non erano dotati di memoria. All'inizio sul 'diario' venivano registrati i valori della glicosuria.

Attualmente, esistono riflettometri in grado non solo di memorizzare molti valori, ma anche di fare medie glicemiche, metterle in relazione ad eventi particolari, scaricare i dati sul computer, per avere grafici e per ogni sorta di interpretazioni. È indispensabile, tuttavia, che il paziente sia in grado di utilizzare al meglio questi dispositivi, perché omissioni anche di poco conto, come il controllo che sul riflettometro ci siano data e ora corrette, possono rendere inservibili i dati memorizzati. Per questi motivi, il diario glicemico continua ad essere attuale e utile, non solo per il paziente, ma soprattutto per il *team* curante. Il paziente dovrebbe, quindi, essere educato a considerarlo uno strumento di uso quotidiano che lo aiuti a valutare l'andamento della glicemia, assistendolo nell'adeguamento della dose di insulina quando necessario, e che gli permetta di porre in relazione le glicemie a vari fattori quali la dose di insulina, l'assunzione di carboidrati, l'attività fisica, malattie intercorrenti o eventi particolari. Ovviamente nei bambini più piccoli saranno i genitori a compilarlo, ma già verso i 10-11 anni sarà utile incoraggiare i bambini a registrare loro stessi i valori glicemici. Questo esercizio quotidiano, supportato dai genitori, può favorire spontaneamente la curiosità del bambino a scoprire la relazione tra l'azione e la durata dell'insulina, il pasto, eventuali extra alimentari, etc.

A volte il diario rischia di diventare uno strumento di controllo e di giudizio, e come tale viene rifiutato o addirittura falsificato, soprattutto dagli adolescenti. Compito del *team* diabetologico è, quindi, quello di far comprendere al paziente e alla sua famiglia l'utilità della registrazione dei dati. Durante le visite di controllo il diario glicemico fornisce al medico un valido ausilio per interpretare i valori glicemici e metterli in relazione sia all'HbA1c che agli eventi della giornata; eventuali discrepanze tra questi elementi possono diventare argomento di riflessione comune.

Perché il diario sia uno strumento efficace, dovrebbe essere chiaro, semplice e facilmente intuitivo. È preferibile che in ogni pagina siano riportati i valori di un periodo sufficientemente lungo, per esempio un mese, e che gli stessi siano incolonnati per orari, in modo da confrontare con facilità i valori dei giorni precedenti fra di loro e che le dosi di insulina corrispondenti siano scritte in modo chiaro vicino ai valori della glicemia. È utile annotare sul diario anche tutti quegli eventi che escono dall'ordinario, come un'ipoglicemia, un pasto particolare, una festa, una malattia. Nell'apposito spazio vanno registrati solo gli eventi salienti e i rispettivi interventi di correzione (come si è corretto un'ipoglicemia, quante unità di insulina sono state fatte per correggere un'iperglicemia). L'abitudine di annotare gli eventi particolari deve servire al paziente per imparare a servirsi delle esperienze precedenti.

Il diario cartaceo, opportunamente modificato, è utile anche per chi utilizza il microinfusore: si devono registrare le basali e le loro variazioni, i boli (quantità e tipo) ed eventualmente il cambio dei cateteri.

IL DIARIO GLICEMICO

Il diario giornaliero rappresenta lo strumento principale per l'autocontrollo del bambino e dell'adolescente con diabete.

È raccomandabile l'utilizzo di un diario cartaceo che contenga almeno le seguenti informazioni essenziali:

1. Glicemie
2. Glicosuria/chetonuria
3. Dose e tipo di insulina
4. Rapporto con i pasti
5. Eventi acuti
6. Attività fisica

È auspicabile che il diario contenga anche le seguenti informazioni:

1. Tipo e quantità di pasti
2. Tipo e durata dell'attività fisica

Software di download dati (glucometri e microinfusori)

L'autocontrollo domiciliare della glicemia rappresenta una risorsa importante per un'adeguata gestione quotidiana del diabete mellito, non solo per il bambino, l'adolescente ed i familiari (11,17,18), ma anche per il pediatra diabetologo, poiché permette di ottenere, in ogni momento, informazioni sull'andamento glicemico, indispensabili per le decisioni circa la terapia, l'alimentazione, l'esercizio fisico e/o per trovare la risposta a sintomi in apparenza inspiegabili [livello di evidenza VI] (17).

Proprio per essere di ausilio al medico nell'interpretazione dei dati ottenuti e poter permettere di adeguare la terapia insulinica alle necessità di ogni singolo paziente, molte aziende hanno concepito glucometri, i cui dati possono essere scaricati in computer e, successivamente, analizzati con appositi software. Lo stesso discorso vale per i dati che si possono ottenere dai microinfusori, che spesso includono anche quelli relativi alla glicemia, sia essa SMBG o CGM. I glucometri, quindi, dispongono ormai tutti di memoria, che permette di immagazzinare un gran numero di dati, a volte utilizzabili sul glucometro stesso, e valutabili in termini di media glicemica generale o suddivisa per periodi (della giornata, ma anche intervalli temporali); altrimenti, i dati memorizzati possono essere scaricati in un secondo momento e analizzati.

I software che permettono lo scarico dei dati sono diversi; fra questi uno dei più utilizzati è quello prodotto

da Lifescan che permette di inglobare i dati acquisiti all'interno della cartella clinica elettronica (Eurotouch™), utilizzata in numerosi Centri diabetologici, sia pediatrici che dell'adulto. Numerose sono le funzioni che permettono di analizzare i dati scaricati; di seguito elenchiamo le più utilizzate:

- 1) *14-day Summary*: mostra una visione d'insieme dei tre reports più utilizzati, Logbook, Pie Chart e Glucose Trend
- 2) *Logbook*: permette di avere una visione complessiva dei risultati glicemici e dei fattori che possono averli influenzati, mettendo in risalto i valori fuori range e le medie
- 3) *Pie Chart*: identifica i valori pre-prandiali e post-prandiali che cadono fuori range
- 4) *Glucose Trend*: identifica i livelli glicemici al di sotto (9) e al di sopra di range predefiniti
- 5) *Average Reading*: rapida visione degli andamenti in base ai pasti per ogni giorno della settimana
- 6) *Standard Day*: individua i pattern della glicemia nei diversi momenti della giornata
- 7) *Data List*: fornisce un registro giorno per giorno delle glicemie in ordine cronologico
- 8) *Histogram*: aiuta a valutare velocemente ed accuratamente la frequenza con la quale le glicemie cadono in un certo range
- 9) *Insulin*: mostra l'impatto dell'insulina e dei carboidrati sui livelli di glicemia
- 10) *Health Checks*: valuta importanti fattori correlati alla salute come pressione sanguigna, peso, HbA1c.

Un limite rappresentato da questa applicazione potrebbe essere il fatto che la casa produttrice lo fornisce solo al medico, limitandone l'uso domiciliare.

Un altro strumento molto utilizzato è quello prodotto da Roche per i suoi glucometri e microinfusori. Si tratta di Accu-Check Smart Pix™; mostra i grafici dell'andamento glicemico giornaliero, diviso per fasce orarie, oppure mensile, con medie e deviazioni standard di ciascun giorno. Questo strumento, per ora unico nel suo genere, permette di calcolare e visualizzare alcuni indici di variabilità glicemica, molto utili per la valutazione dell'andamento glicemico nel suo complesso (in particolare riguardo alla 'stabilità/instabilità' glicemica). Tali parametri, unitamente al valore di HbA1c, danno l'immagine della situazione glico-metabolica del paziente, permettendo al medico di capire che soggetti con un valore di HbA1c identico possono avere situazioni glicemiche diverse [livello di evidenza II] (19). Ovviamente, perché tali informazioni siano attendibili, è importante che il bambino/adolescente esegua un numero sufficiente di glicemie, il cui numero va quindi sempre tenuto in considerazione.

Recentemente è stato introdotto nel commercio Accu-Chek 360™, un software di gestione del paziente con diabete che si può affiancare a Accu-Chek Smart Pix™ e consente anche la gestione del microinfusore.

Altri glucometri sono dotati di software dedicati per lo scarico dei dati. Ad es., gli utilizzatori dei glucometri Bayer possono richiedere al sito dell'azienda un cavetto per il *download* dei dati dal glucometro sul computer, dove poi possono essere analizzati con Winglucofacts Professional™. In questo caso è possibile inserire le informazioni relative al paziente e può quindi essere considerata come una sorta di cartella elettronica. Dai dati scaricati è possibile ottenere grafici di vario tipo (a barre, a torta, di andamento giornaliero e settimanale); interessante la possibilità di confrontare grafici diversi dello stesso paziente (o lo stesso grafico in momenti differenti della giornata/settimana), con un'immediata percezione degli effetti di eventuali cambi di terapia sul controllo di quel paziente.

Abbott fornisce un vero e proprio diario glicemico elettronico, con la possibilità di visualizzare le glicemie in forma di istogramma, divise in pre- e postprandiali (per ciascuno dei tre pasti principali), indicando anche la media della giornata o una veduta settimanale.

Funzioni simili, tipo diario glicemico elettronico, sono quelle fornite dal software Glucolog™ (Menarini). Interessante è l'opzione che permette di trasferire i dati in file di altri formati di comune applicazione, come ad es. Excel, per una successiva rielaborazione.

Nei pazienti in terapia con CSII si è dimostrato molto utile anche lo scarico dei dati relativi alla terapia insulinica, a volte singolarmente, altre unitamente a quelli delle glicemie (sia SMBG che CGM). Diversi microinfusori, infatti, possono utilizzare valori glicemici trasmessi direttamente dal glucometro o inseriti manualmente e memorizzati. Alcuni software consentono addirittura la visualizzazione simultanea del profilo glicemico e di quello insulinemico, fornendo così al medico tutti gli strumenti per poter predisporre le modifiche terapeutiche più idonee. Pankowska et al. (20) attribuiscono proprio alla possibilità di scaricare e analizzare i dati dei microinfusori uno dei fattori chiave per il successo della terapia.

Tutte le aziende produttrici di microinfusori forniscono anche il software per scaricare e analizzare i dati: Care Link™, Smart Pix™, EZ Manager™ e Diasend™. I primi 3 sono programmi per la gestione dei dati che debbono essere installati su personal computer; Diasend, invece, non necessita di alcuna installazione, scaricando direttamente i dati su un server dedicato. È sufficiente un collegamento alla rete per visionare i dati (sia da parte che del paziente, che del medico, il quale potrà monitorare l'andamento dei propri pazienti).

Fino ad oggi pochi sono i lavori in cui è stata presa in considerazione l'efficacia di questi sistemi di controllo sul controllo metabolico dei pazienti, soprattutto in età adulta, anche se questi risultati preliminari sono incoraggianti (21-23).

Vediamo ora brevemente le caratteristiche di ciascuno. Care Link Pro™ è un software prodotto da Medtronic e consente di creare una cartella per ciascun paziente, in cui memorizzare periodicamente i dati raccolti dai dispositivi utilizzati. Lo scarico dei dati può avvenire anche al domicilio del paziente e questi possono essere successivamente condivisi con il *team* curante da remoto utilizzando una piattaforma (CareLink Personal™) condivisa sul web. Oltre ai dati relativi precipuamente alla terapia insulinica, CareLink Pro™ permette di scaricare i dati glicemici, sia CGM, che 'spot'. Una volta acquisiti i dati, questi vengono analizzati e restituiti sotto forma di re-

port, che consentono di verificare l'aderenza del paziente al trattamento, l'andamento delle glicemie e le eventuali eccezioni. Vi sono vari tipi di report: livelli e valori glicemici giornalieri medi (compresa una suddivisione oraria su periodi di 24 ore in cui i livelli del paziente vengono correlati ai pasti ed ai periodi di sonno), statistiche relative alle misurazioni della glicemia ed alle quantità di insulina fatte come basale o come boli, analisi del monitoraggio continuo (quando disponibile), statistiche relative alla quantità di carboidrati assunti, alla quantità di insulina, al tipo di bolo effettuato, all'uso o meno del calcolatore di boli, cronologia di eventi registrati ogni ora.

Accu-Chek Smart Pix™ (recentemente affiancato da Accu-Check 360™) è uno strumento con cui si possono scaricare i dati del microinfusore, ma anche quelli dei glucometri Roche (v. pagina precedente); in caso di terapia CSII restituisce tutti i dettagli della terapia insulinica. È possibile scaricare i dati glicemici combinati con i dati della pompa e analizzarli congiuntamente.

I microinfusori Animas utilizzano il software EZ Manager™; attraverso questo programma è possibile scaricare sul computer, contemporaneamente ai dati dei microinfusori, anche le misurazioni da glucometro compatibile. Il *software* consente di creare cartelle per i pazienti in cui poter memorizzare i dati raccolti e generare report: giornaliero (riassume i dati giornalieri di insulina e glicemie; tutti i dati, quali appunti, info pasto, glicemie, quantità di insulina, tipo di attività, etc., sono associati in formato tabellare), diario (mostra i dati in formato tabellare simile ad un diario di bordo e possono essere selezionate le informazioni che si desidera includere), analisi di tendenza, o *bar chart* (mostra le tendenze dei valori glicemici, dell'assunzione di insulina o dell'assunzione di carboidrati; il report considera i valori minimi e massimi per ciascun intervallo e ogni tipo di dato viene rappresentato in tre grafici a barre), distribuzione dei report, o *pie chart* (mostra la distribuzione dei vari dati per i valori di glicemia, assunzione di carboidrati e quantità di insulina; i valori glicemici sono distribuiti su intervalli stabiliti nelle impostazioni, la distribuzione di carboidrati è tracciata utilizzando i tempi della giornata, la distribuzione di insulina è tracciata utilizzando il tipo di assunzione), statistiche, o *tabular report* (analizza la glicemia, l'assunzione di insulina e carboidrati, e fornisce utili informazioni statistiche come le medie in un determinato periodo di tem-

po, valori minimi e massimi, valori medi e deviazione standard).

Diasend™, infine, è un sistema di scarico dati completo per la trasmissione, la conservazione e il monitoraggio dei dati glicemici e insulinemici di pazienti diabetici. Il servizio è dato da un trasmettitore che invia informazioni in modalità 'senza fili' ad un server centrale (www.diasend.com). Il sito web può essere consultato dal paziente (esclusivamente i dati personali) o dal team curante (solamente i dati dei propri pazienti), restituendo una serie di report dettagliati (consentono di visionare i totali di glicemia e insulinemia, le medie, le deviazioni standard, percentuali di insulina giornaliera, etc.), in ogni ora del giorno, ogni giorno della settimana, garantendo la *privacy* di ciascun paziente. Molto utile appare la possibilità di inviare messaggi (via e-mail) al paziente, per correzioni dello schema insulinico e suggerimenti in genere.

Ovviamente con tutti questi sistemi integrati è molto importante la manutenzione. Prima di scaricare i dati da qualsiasi dispositivo, per esempio, è importante verificare che l'ora e la data siano impostati correttamente (e sincroni su ciascuno di essi), ricordarsi di impostare l'ora legale, etc. al fine di ottenere informazioni accurate. L'utilizzo di tali *software* (per glucometri e per microinfusori) permette, infine, di superare un problema di frequente osservazione in bambini e adolescenti con diabete tipo 1, vale a dire la falsificazione (del diario glicemico e/o della terapia). Capita piuttosto frequentemente (24), infatti, che la paura di essere rimproverati per valori di glicemia elevati spinga il paziente a falsificare i valori riportati sul diario, facendoli apparire così accettabili, a dispetto, il più delle volte, di HbA1c piuttosto elevate. Questo può comportare problemi seri per il *team* curante che si rende conto di dover modificare la terapia a dispetto di glicemie riportate assolutamente nella norma [livello di evidenza III] (24). L'uso dei *software* di scarico dati si rivela a tale proposito molto utile, se non addirittura determinante per individuare il problema e per aiutare il ragazzo/a o la sua famiglia a risolverlo.

In conclusione, pur avendo dimostrato che l'utilizzo prolungato dei *software* per lo scarico ed elaborazione dei dati si associa ad una riduzione dei valori di HbA1c [livello di evidenza I] (21-23), l'uso del diario cartaceo è ancora imprescindibile, poiché l'utilizzo di software per la registrazione di dati glicemici può portare alla perdita di

SOFTWARE DI DOWNLOAD DATI

1. Il diario elettronico non sostituisce quello cartaceo.
2. Il diario elettronico fornisce, invece, informazioni per il team ed il paziente sui seguenti aspetti:
 - valutazione dei parametri di variabilità glicemica
 - riduzione del rischio di errori di trascrizione, comprese le falsificazioni
3. Si raccomanda che tutti i pazienti portatori di microinfusore scarichino ad ogni visita i dati glicemici e della pompa.

informazioni dettagliate rispetto all'uso del diario scritto (Grado B) (19).

Strumenti pungidito

La tecnologia degli ultimi anni ha introdotto sul mercato strumenti che permettono il prelievo di sangue capillare (pungidito) di nuova concezione, che riducono al minimo il fastidio/dolore della puntura. Ormai molti glucometri funzionano anche con quantità minime di sangue (inferiori a 1 μL), consentendo di utilizzare gocce di sangue molto piccole, per ottenere le quali si utilizzano lancette che causano poco dolore, che rappresenta probabilmente il principale fattore della scarsa *compliance* cui a volte assistiamo per quanto riguarda il SMBG (25), specie in età pediatrica. I pungidito sono generalmente costituiti da una penna, al cui interno è alloggiato un meccanismo a molla, e la lancetta (ago) vera e propria. La tecnologia ha mirato a migliorare l'efficacia di questi strumenti sia riducendo la dimensione dell'ago (gli ultimi sono addirittura di 32 o 33 G; il *gauge* è l'unità di misura del calibro dell'ago), sia permettendo una graduazione della penetrazione della punta della lancetta nel s.c. (infatti minore è la profondità del buco, minore è il dolore che si avverte – 26).

La lancetta va sostituita ad ogni puntura capilla-

re. Il prelievo capillare va effettuato sulla parte laterale del polpastrello, zona in cui il dolore si avverte meno rispetto alla parte centrale. A tale proposito, si raccomanda di trasmettere queste informazioni ai propri pazienti, i quali altrimenti continuano a preferire la zona centrale del polpastrello (27).

Visto il problema del dolore, per migliorare la *compliance* dei pazienti al SMBG, alcuni anni fa era stata proposta la possibilità di utilizzare siti alternativi, meno dolorosi, per il prelievo di sangue capillare (palmo della mano, radice del pollice, lobo dell'orecchio, coscia, addome) (28). All'inizio i risultati ottenuti erano stati incoraggianti e si pensava che la glicemia rilevata al polpastrello correlasse con quella rilevata nel sito alternativo (29); purtroppo questi dati sono stati smentiti da uno studio successivo (30), facendo diminuire molto l'interesse per i siti alternativi per il prelievo capillare di sangue. Uno studio recente (31), ha dimostrato che utilizzando uno strumento che consente punture di 0.2-0.6 mm soltanto, la puntura effettuata sul dorso del polpastrello, tra la base dell'unghia e la prima articolazione interfalangea, è molto meno dolorosa di quella effettuata sul polpastrello, ma permette di fornire una quantità sufficiente di sangue (>1 μL) per l'esecuzione della glicemia, che risulta assolutamente sovrapponibile a quella effettuata tradizionalmente. I modelli di pungidito sono ormai nu-

STRUMENTI PUNGIDITO

1. Il pungidito è uno strumento indispensabile per il prelievo capillare della goccia di sangue necessaria per SMBG.
2. Ai bambini (soprattutto in età prescolare), ma anche agli adolescenti, con diabete tipo 1 deve essere consentito di scegliere lo strumento più idoneo e confacente alle loro necessità, in base a:
 - a. profondità della puntura (selezionabile tramite apposita ghiera su alcuni dei modelli in commercio)
 - b. calibro dell'ago, che deve essere il minore possibile.

merosi e il paziente può scegliere quello che meglio si confà alle sue esigenze. Tale scelta dovrebbe essere consentita anche dalle autorità sanitarie preposte (ASL), che invece a volte, per presunti motivi di budget, mettono delle fastidiose restrizioni.

Conteggio dei carboidrati

Il conteggio dei carboidrati è una metodica che si è sviluppata recentemente e ha come obiettivo fornire al paziente uno strumento per adeguare le modificazioni della dose insulinica alle modificazioni del contenuto in carboidrati dei vari pasti (32).

Semplificando molto, si basa sul concetto che la dose insulinica è dipendente per la maggior parte dal quantitativo totale dei carboidrati presenti nel pasto. Questo concetto era noto dagli albori della terapia insulinica, ma solo dopo il DCCT, dove questa tecnica era stata utilizzata fra coloro in cui si era osservato un miglioramento del controllo metabolico, è stata diffusa su più ampia scala.

Pochi sono i dati sull'efficacia dell'uso del conteggio dei carboidrati nel migliorare il controllo metabolico in età pediatrica, ma tuttavia non vi sono motivi per cui il suo utilizzo dovrebbe essere sconsigliato (33,34).

Premessa fondamentale per un corretto uso del conteggio dei carboidrati è quella di conoscere e praticare correttamente le regole fondamentali di una corretta alimentazione. Dopo di che è possibile iniziare un percorso formativo (negli USA vi è l'esperienza dell'ADA, mentre in Italia è stata l'AMD a progettare tali percorsi), che prevede una serie di stadi successivi, al termine dei quali il paziente raggiunge un livello adeguato per poter diventare autonomo (quantificare il quantitativo di carboidrati ad occhio). Una volta individuata la quantità di carboidrati contenuta nel pasto (o in quel determina-

to alimento), utilizzando alcune regole matematiche è possibile determinare per ciascun paziente il rapporto insulina/carboidrati e il fattore di sensibilità insulinica, grazie ai quali è possibile stimare la dose di insulina necessaria per un dato pasto. È importante che l'educazione venga portata avanti dal *team* diabetologico e fondamentale sarà il ruolo della dietista, esperta nel conteggio dei carboidrati. Infatti, un uso improprio di questo strumento può portare a seri rischi per la corretta alimentazione, perdendo di vista quella che è la giusta distribuzione dei nutrienti, fino ad arrivare anche ad importanti aumenti di peso.

Il corretto uso di questo strumento, infine, permette di stimare la quantità di insulina necessaria anche per un pasto privo di carboidrati, situazione peraltro che non si dovrebbe mai verificare, se non sporadicamente e legata a esigenze particolari, in quanto i carboidrati non dovrebbero mai mancare dalla dieta. La tecnologia, ancora una volta, ha messo a disposizione dei pazienti, strumenti che facilitano l'uso del conteggio dei carboidrati, i calcolatori di bolo, che si sono rivelati efficaci nel ridurre la risposta glicemica postprandiale (35,36). I calcolatori di bolo sono usualmente predisposti sui microinfusori (alcuni dei quali sono dotati di apposito *database* degli alimenti, per facilitare il conteggio dei carboidrati); Accu-Check Aviva Expert™ (Roche Diagnostics) e FreeStyle InsuLinx™ (Abbott) permettono il calcolo automatico del bolo anche per coloro che utilizzano la terapia MDI.

Monitoraggio della glicemia a scuola, in vacanza, durante lo sport e altre occasioni particolari

Premessa per il personale scolastico

Il diabete di tipo 1 è la malattia cronica più frequente dell'età scolare e può interessare fino a 1 alunno ogni 400. I nuovi casi su base annua (incidenza) hanno re-

CONTEGGIO DEI CARBOIDRATI

1. L'uso del calcolo dei carboidrati rappresenta uno strumento utile all'autocontrollo del diabete.
2. Per utilizzarlo bene è indispensabile conoscere il metodo; ciò presuppone un percorso formativo con personale preparato, preceduto da una corretta educazione alimentare.
3. Il calcolo dei carboidrati, una volta acquisito il metodo, può essere applicato sia manualmente che con appositi strumenti (calcolatori di bolo disponibili sia su microinfusore che glucometro).

gistrato un aumento del 4%, percentuale che porterà in Europa ad un raddoppio dei casi di malattia entro i prossimi 15 anni (37).

La gestione ottimale della malattia da parte della famiglia e del bambino comporta l'autocontrollo più volte al giorno della glicemia da sangue capillare e, a volte, delle urine (v. appositi capitoli). È stato dimostrato anche come il miglior controllo della malattia dipenda dalla frequenza giornaliera con cui la glicemia viene misurata [livello di evidenza I] (38) e dall'aderenza in generale alle regole del controllo glicemico [livello di evidenza I] (39), che prevedono la misurazione a volte anche in orari usualmente di competenza scolastica. Infatti, la maggior parte dei bambini in età scolare trascorre gran parte delle ore diurne dei giorni feriali a scuola ed il controllo glicemico medio durante il periodo scolastico influenza necessariamente il controllo metabolico complessivo della malattia.

Un adeguato controllo del bambino con diabete a scuola è, pertanto, fondamentale per la sua sicurezza, il suo benessere e la sua performance scolastica. Infatti, il rendimento scolastico del bambino con diabete non è abitualmente inferiore a quello degli altri bambini (40); tuttavia, sono state descritte alterazioni temporanee dei processi cognitivi per valori glicemici inferiori a 50 mg/dl (ipoglicemia) o superiori a 400 mg/dl (iperglicemia) (41). È evidente pertanto che non vi possano essere motivi, né di ordine sanitario né di ordine scolastico, che debbano impedire il controllo della glicemia durante l'orario scolastico. Vi sono anzi motivazioni importanti, specie nei bambini più piccoli e all'inizio dell'anno scolastico (cambiamento dello stile di vita rispetto al periodo estivo con maggiori rischi di ipo-iperglicemie marcate), che rendono il controllo glicemico a scuola più necessario rispetto all'ambiente extrascolastico.

Presupposto fondamentale per garantire l'efficacia dell'autocontrollo glicemico a scuola, specie nei bambini non del tutto autonomi, è che il personale scolastico sia stato adeguatamente informato sulle caratteristiche generali del diabete tipo 1 e sulle conseguenze per l'organismo dell'ipo- e dell'iperglicemia. È altrettanto importante che i genitori e gli operatori scolastici operino in buon accordo per garantire il miglior inserimento possibile del bambino nelle attività scolastiche ed il suo massimo stato di salute (42,43).

Responsabilità generali

Il SMBG è una pratica divenuta ormai molto semplice, priva di rischi se vengono rispettate le elementari norme igienico-sanitarie del caso. Non richiede la presenza di personale sanitario e gli attuali strumenti sono in grado di fornire il dato numerico nel giro di pochi secondi. La famiglia del bambino deve fornire tutta la strumentazione necessaria all'autocontrollo (glucometro, strisce per glicemia e glicosuria, pungidito, disinfettante) ed è responsabile del suo funzionamento.

La scuola deve mettere in condizione il bambino di valutare la glicemia in maniera appropriata rispettando le sue eventuali necessità di privacy. La scuola, dove richiesto, dovrebbe individuare un luogo al di fuori della classe in cui sia garantita la *privacy* del bambino, che permetta la misurazione della glicemia in condizioni di tranquillità. La scuola può eventualmente fornire il contenitore per lo smaltimento dell'ago del pungidito (lo stesso per gli aghi dell'insulina).

Quando misurare la glicemia e la glicosuria/chetonuria

In situazione *ordinaria*, la glicemia viene abitualmente misurata prima dei pasti principali, ed eventualmente prima degli spuntini, in modo da poter decidere la dose insulinica appropriata da somministrare. Vi potrebbe, inoltre, essere la necessità di misurare la glicemia anche 1,5-2 ore dopo il pasto, per verificare l'efficacia della dose insulinica somministrata. La glicemia, infine, dovrebbe essere misurata prima e dopo l'attività fisica scolastica, specie nei primi periodi dell'anno scolastico, per valutare l'eventuale effetto ipoglicemizzante dell'esercizio. La glicemia deve essere misurata *con urgenza* tutte le volte che sono presenti i sintomi dell'ipoglicemia o qualora il bambino/ragazzo mostri disturbi, anche lievi, dello stato di coscienza o del comportamento. In tutti questi casi è necessaria la supervisione alla misurazione da parte del personale scolastico. Qualora siano presenti i segni dell'iperglicemia marcata (sete, necessità di urinare frequentemente) è importante misurare la glicemia. In tali casi è necessaria anche la misurazione della glicosuria e della chetonuria mediante apposita striscia per la rilevazione dello zucchero e dei corpi chetonici nelle urine. La presenza contemporanea di glicosuria marcata e chetonuria rappresenta un'emergenza diabetologica (carenza importante di insulina). Esiste in commercio uno strumento capace di misurare in ma-

niera rapida e precisa i corpi chetonici da sangue capillare.

SMBG a scuola nelle varie fasce di età

L'ADA ha pubblicato recentemente una linea guida in proposito (44).

Bambini in età prescolare

Il bambino in età prescolare non è abitualmente autonomo nella misurazione della glicemia e necessita di assistenza da parte del personale scolastico, che deve essere stato opportunamente istruito in proposito. Molti di questi bambini non sono neppure in grado di riconoscere tempestivamente i sintomi dell'ipoglicemia, per cui il personale scolastico deve essere in grado di riconoscere ogni anomalia del comportamento del bambino. In questi bambini, specie nei primi periodi di inserimento nella scuola, può essere necessario monitorare la glicemia ogni 2-3 ore anche in assenza di sintomi specifici di ipo- o iperglicemia. È indispensabile che la scuola tenga un quaderno in cui registrare l'ora ed il valore glicemico riscontrato.

Bambini in età scolare

I bambini in età scolare, in relazione al livello di maturità ed alla lunghezza della durata della malattia, sono abitualmente in grado di autocontrollare la glicemia, ma, specie nei primi anni, devono essere supervisionati da personale adulto. La capacità di riconoscere per tempo i sintomi dell'ipoglicemia è abitualmente buona. Questi bambini in genere non richiedono una privacy particolare nel momento della misurazione glicemica. È auspicabile che la scuola tenga un quaderno in cui registrare l'ora ed il valore glicemico riscontrato.

Bambini della scuola media

I bambini e i ragazzi della scuola media sono generalmente del tutto autonomi, compatibilmente con la durata della malattia e con il livello glicemico. Il raggiungimento di una buona indipendenza nell'autogestione del diabete fa parte dell'educazione terapeutica e deve essere incoraggiata.

Per gli adolescenti, nel momento della misurazione della glicemia, è importante rispettare le richieste di *privacy*.

Monitoraggio della glicemia in vacanza

Durante le vacanze le attitudini del bambino/adolescente con diabete tipo 1 e della sua famiglia alla misurazione della glicemia non dovrebbero cambiare rispetto alla quotidianità. Solitamente, in vacanza per il maggior tempo libero a disposizione si svolge più attività fisica di quanto non si faccia abitualmente. In tal caso è bene adattare il monitoraggio glicemico alle diverse attività (ad es., nuoto al mare e passeggiate in montagna).

In caso di viaggi all'estero, specie quando si prevede un cambio di orario (per il diverso fuso orario del Paese in cui si soggiorna), durante i primi 2-3 giorni potrebbe essere opportuno intensificare il monitoraggio della glicemia, al fine di adattare meglio la terapia insulinica alla nuova situazione.

Attenzione particolare va posta alla misurazione della glicemia ad altitudini elevate (vacanze in montagna), in quanto la performance del glucometro potrebbe essere influenzata dall'altitudine stessa e vi è, quindi, la necessità di un periodo di 'acclimatamento'. Uno studio recente su 9 glucometri (6 che utilizzano la glucosio-deidrogenasi e 3 che utilizzano la glucosio-ossidasi), ha dimostrato che la performance ottenuta a diverse altezze sul monte Kilimanjaro era simile a quella ottenuta al livello del mare (45).

Monitoraggio della glicemia durante lo sport

Il pericolo maggiore per il bambino e l'adolescente con diabete che fa sport è l'ipoglicemia. Per questo motivo le linee guida internazionali (9) raccomandano il monitoraggio della glicemia sia prima dell'inizio dell'attività, che al termine, che a distanza di alcune ore (soprattutto in caso di esercizio intenso).

Uno studio pubblicato recentemente (46), ha dimostrato che atleti con diabete che praticano attività di *endurance*, frequentemente purtroppo disattendono le raccomandazioni delle linee guida, con implicazioni negative sul controllo glicemico e, in particolare, sull'aumentato rischio di ipoglicemia.

Dopo l'introduzione nella pratica clinica del monitoraggio glicemico in continuo, fra le cui indicazioni rientrano i bambini/adolescenti con diabete tipo 1 che fanno attività sportiva, il CGM si è andato diffondendo fra questi pazienti proprio per permettere un maggiore controllo delle fluttuazioni glicemiche, senza obbligarli a continui prelievi capillari dal polpastrello. Adolfsson et al. (47),

MONITORAGGIO DELLA GLICEMIA A SCUOLA

1. L'autocontrollo assume particolare rilievo in ambito scolastico perché è un momento in cui il bambino non è supportato dai genitori e in cui il bambino trascorre gran parte del suo tempo.
2. La scuola deve poter conoscere le problematiche relative al trattamento ed alla socializzazione del bambino e dell'adolescente con diabete.
3. La SIEDP ha messo a punto, per questo, un sistema di informazione che ha diffuso attraverso il proprio sito: <http://www.scuolaediabete.it/siedp/>

hanno pubblicato i dati relativi agli effetti del CGM in corso di attività sportiva, concludendo che tale tecnica permette di rilevare le fluttuazioni glicemiche che spesso si osservano sia durante il giorno dell'attività sportiva, che durante la notte seguente, sia pure con una percentuale ancora significativa di fallimenti (glicemie CGM che non corrispondono a quelle capillari).

Monitoraggio della glicemia in occasioni particolari

Un problema particolare riguarda quegli adolescenti con diabete tipo 1 di fede musulmana (ormai in numero considerevole anche in Italia), che intendono celebrare il Ramadan (periodo caratterizzato da prolungati digiuni durante le ore diurne e assunzione di cibo durante la notte).

I pazienti che intendono seguire il Ramadan (la media dei giorni di digiuno è 25) devono poter impostare con l'aiuto del *team* curante la terapia insulinica e (di conseguenza) l'alimentazione, per soddisfare le necessità legate a questo particolare periodo. Il monitoraggio della glicemia contribuisce in maniera determinante al successo della terapia nel contenere le oscillazioni verso l'ipoglicemia (48).

Bibliografia

1. Rotblatt MD, Koda-Kimble MA. Review of drug interference with urine glucose tests. *Diabetes Care* 1987; 10: 103-110.
2. Hayford JT, Weydert JA, Thompson RG. Validity of urine glucose measurements for estimating plasma glucose concentration. *Diabetes Care* 1983; 6: 40-44.
3. Ludvigsson J, Tuvemo T. Diabetes in children. In *Diabetes*, Agardh CD, Berne C, Ostman J (eds). Almqvist & Wiksell, Stockholm 1992; pagg. 205-225.
4. De Fronzo RA, Matsuda M, Barret EJ. Diabetic ketoacidosis. A combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes Reviews* 1994; 2: 209-238.
5. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P and Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 8: 408-418.
6. Guerci B, Benichou M, Floriot M, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 1137-1141.
7. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 412-426.
8. Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 401-406.
9. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 (Suppl 12): 71-81.
10. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Rohlfing CL, Wilke AL. Is glycohemoglobin testing useful in diabetes mellitus? Lessons from the diabetes control and complications trial. *Clin Chem* 1994; 40: 1637-1640.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
12. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: e61-e99.
13. GLAD (Gruppo di Lavoro dei Delegati) Working Group (A1c delegates WG): Andrea Mosca (coordinator), Dario Iafusco, Franco Meschi, et al. The implementation of International standardization of glycated hemoglobin A "red-letter-day" for HbA1c in Italy: 1/1/11- Italian Recommendations of GLAD Working Group (A1c delegates WG). *J Endocrinol Invest* 2011, May 31st (epub ahead of print).
14. Italian GLAD Working Group (A1c delegates WG). Recommendations for the implementation of international standardization of glycated haemoglobin in Italy. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 623-626
15. Kilpatrick E and Garry JW. Improving accuracy, ensuring – the future for reporting. *Diabetes Voice* 2010; 55: 40-42.
16. Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dolbare EL, Byers JR, Knovich MA, Calles-Escandon J, Russell GB, Freedman BI. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A(1c) levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 73: 1062-1068.
17. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes

- using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295: 1688-1697.
18. Renard E. Monitoring glycemic control: the importance of self-monitoring of blood glucose. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 9A): 12S-19S.
 19. Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, Neil A. A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 1372-1378.
 20. Pańkowska E, Skórka A, Szybowska A, Lipka M. Memory of insulin pumps and their record as a source of information about insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 308-314.
 21. Hirsch IB. Practical pearls in insulin pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 (Suppl 1): S23-S27.
 22. Schwartz FL, Vernier SJ, Shubrook JH, Marling CR. Evaluating the automated blood glucose pattern detection and case-retrieval modules of the 4 Diabetes Support System. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 1563-1569.
 23. Welsh JB, Kannard B, Nogueira K, Kaufman FR, Shah R. Insights from a large observational database of continuous glucose monitoring adoption, insulin pump usage and glycemic control: the CareLink™ database. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7 (Suppl 3): 413-416.
 24. Scaramuzza A, De Palma A, Mameli C, Spiri D, Santoro L, Zuccotti GV. Adolescents with type 1 diabetes and risky behaviour. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1237-41.
 25. Heinemann L. Finger pricking and pain: a never ending story. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 919-921.
 26. Fruhstorfer H, Schmelzeisen-Redeker G, Weiss T. Capillary blood sampling: relation between lancet diameter, lancing pain and blood volume. *Eur J Pain* 1999; 3: 283-286.
 27. Koschinsky. Blood glucose self-monitoring report 2006 reveals deficits in knowledge and actions. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 2007; 16: 185-192.
 28. Holstein A, Thiessen E, Kaufmann N, Plaschke A, Egberts EH. Blood glucose self-monitoring from abdominal skin: a precise and virtually pain-free method. *Acta Diabetol* 2002; 39: 97-104.
 29. Lock JP, Szuts EZ, Malomo KJ, Anagnostopoulos A, Rao S. Accuracy of alternate site testing--comparing arm and finger blood glucose results in glucose dynamic states. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4: 87-89.
 30. Koschinsky T, Jungheim K, Heinemann L. Glucose sensors and the alternate site testing-like phenomenon: relationship between rapid blood glucose changes and glucose sensor signals. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 829-842.
 31. Nakayama T, Kudo H, Sakamoto S, Tanaka A, Mano Y. Painless self-monitoring of blood glucose at finger sites. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 193-197.
 32. Scaramuzza A, Bosetti A, Zuccotti GV. Conta con il leone: guida all'uso del conteggio dei carboidrati e non solo. Vincenzo Bona Editore, 2011.
 33. Neithercott T. 30 tips for successful carbs counting. Top pointers from real people with diabetes. *Diabetes Forecast* 2011; 64: 34-39.
 34. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial. *Diabetes Care*. 2011; 34:823-827.
 35. Shashai B, Busetto E, Sulli N. Benefits of a bolus calculator in pre- and postprandial glycaemic control and meal flexibility of paediatric patients using continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Diabet Med* 2008; 25: 1036-42.
 36. Zisser H, Wagner R, Pleus S, Haug C, Jendrike N, Parkin C, Schweitzer M, Freckmann G. Clinical performance of three bolus calculators in subjects with type 1 diabetes mellitus: a head-to-head-to-head comparison. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 955-961.
 37. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-2033.
 38. Haller MJ, Stalvey MS, Silverstein JH. Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004; 144: 660-661.
 39. Hood KK, Peterson CM, Rohan JM, Drotar D. Association between adherence and glycemic control in pediatric type 1 diabetes: a meta-analysis. *Pediatrics* 2009; 124: e1171-e1179.
 40. McCarthy AM, Lindgren S, Mengeling MA, Tsalikian E, Engvall J. Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 112-7.
 41. Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1001-1006.
 42. National Diabetes Education program: Helping the Student with Diabetes Succeed: A Guide for School Personnel. Bethesda, MD, National Institutes of Health (NIH publication no. 03-5127), 2003.
 43. Nabors L, Troillett A, Nash T, Masiulis B. School nurse perceptions of barriers and supports for children with diabetes. *J Sch Health* 2005; 75: 119-124.
 44. American Diabetes Association. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S70-S74.
 45. De Mol P, Krabbe HG, De Vries ST, et al. Accuracy of handheld blood glucose meters at high altitude. *PLoS One* 2010; 12: e15485.
 46. Devadoss M, Kennedy L, Herbold N. Endurance athletes and type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2011; 37: 193-207.
 47. Adolffson P, Nilsson S, Lindblad B. Continuous glucose monitoring system (CGMS) during physical exercise in adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2011, Jun 28th (epub ahead of print).
 48. Ahmadani MY, Riaz M, Fawwad A, Hydrie MZ, Hakeem R, Basit A. Glycaemic trend during Ramadan in fasting diabetic subjects: a study from Pakistan. *Pak J Biol Sci* 2008; 11: 2044-2047.

QUARTA PARTE

INDICATORI DI RISULTATO

Il DCCT/EDIC, come ampiamente riportato in queste raccomandazioni, ha dimostrato che il controllo glicemico ottimale è in grado di ritardare la comparsa delle complicanze micro-/macroangiopatiche, o almeno di rallentarne la progressione (1,2). Il controllo glicemico ottimale, oltre ad una terapia insulinica intensificata, che ne rappresenta sicuramente il cardine, contempla, fra gli altri provvedimenti, un adeguato monitoraggio glicemico (3-8).

Il rapporto fra monitoraggio glicemico (SMBG prevalentemente, che resta tuttora il metodo di riferimento, nonostante gli inequivocabili vantaggi che il CGM potrebbe determinare) e *outcome* è più documentata nei pazienti con diabete tipo 2 (9).

Clar et al. (9) hanno effettuato una revisione sistematica della letteratura per verificare se SMBG è utile in termini di controllo glicemico, qualità della vita (QoL) e QALY (costo aggiustato per qualità di vita per anno) in pazienti con diabete tipo 2, non trattati con insulina, o in terapia con ipoglicemizzanti e insulina basale (glargine/detemir). Sono stati identificati 30 studi randomizzati e controllati, di cui 10 avevano confrontato gli effetti di SMBG vs. no SMBG sulla riduzione di HbA1c, dimostrando una sua riduzione significativa di 0.21%.

Per quanto riguarda il diabete tipo 1, e in particolare l'età pediatrica, sono recentemente comparsi in letteratura i dati raccolti dal Registro Austriaco-Tedesco (DPV-Wiss-Initiative) relativi alla correlazione fra frequenza di SMBG e qualità del controllo metabolico, valutato come HbA1c, episodi di ipoglicemia o chetoacidosi in 26.723 bambini e adolescenti con diabete tipo 1 di età compresa fra 0 e 18 anni (10). Gli autori hanno dimostrato una correlazione fra frequenza di SMBG e HbA1c, con una riduzione di 0.20% dell'HbA1c per ogni misurazione/die in più, fino ad un massimo di 5 misurazioni/die, supe-

rate le quali non si assiste ad alcun ulteriore miglioramento (10). I pazienti in terapia con CSII effettuavano più misurazioni rispetto ai pazienti in terapia MDI o convenzionale (5.3/die vs. 4.7/die vs. 4.6/die, $p < 0.001$) (10).

COSTI DELL'AUTOCONTROLLO DELLA GLICEMIA

Nel nostro Paese i costi del monitoraggio glicemico sono assorbiti completamente dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), che copre le spese mediche per tutti i presidi diagnostici e terapeutici. Gli strumenti di misurazione della glicemia sono generalmente forniti gratuitamente dalle aziende produttrici, così come gli strumenti per praticare lo stick glicemico e i sistemi di trasferimento dei dati e quelli per la lettura informatizzata dei risultati.

L'impatto più rilevante sui costi è legato alle strisce reattive e alle lancette pungidito. Nella valutazione dei costi devono essere tenute in conto alcune variabili principali, tra queste il costo delle strisce che varia da regione a regione e, in alcuni casi, tra le varie aziende sanitarie all'interno della stessa regione. Altra variabile importante è quella legata al tipo di distribuzione del materiale di consumo. Nel caso della distribuzione diretta, cioè da parte dei centri di diabetologia, il costo del prodotto è generalmente minore ma genera un costo della struttura per l'acquisto (gestione ordini, magazzino, etc.). Nella distribuzione indiretta, cioè praticata dalle farmacie, ospedaliere o territoriali, i costi di gestione sono supportati dalle farmacie stesse.

Per effettuare una valutazione più accurata dei costi dell'autocontrollo glicemico non ci siamo basati sui prezzi di listino ma abbiamo condotto, durante l'anno 2010, un'indagine conoscitiva estesa a tutti i Centri di Diabetologia Pediatrica. Sono stati raccolti nel complesso 28 questionari compilati dai pedia-

tri diabetologi, iscritti alla SIEDP, distribuiti in modo omogeneo su tutto il territorio nazionale. Nell'80% dei casi la prescrizione dei presidi diagnostici non ha limitazioni per l'età pediatrica, negli altri casi sono posti limiti variabili da 100 a 300 strisce per la glicemia al mese e da 30 a 300 lancette pungidito. L'introduzione del sensore per il monitoraggio continuo della glicemia nella pratica clinica è recente, di conseguenza la modalità della sua distribuzione non è ancora soggetta a regolamentazioni definite. In oltre il 90% delle aree sottoposte ad esame la distribuzione dei presidi diagnostici è di tipo indiretto e quindi il costo riferito include anche quello di gestione e distribuzione. La prescrizione avviene nella maggior parte dei casi da parte del diabetologo pediatrico del Centro di Diabetologia; il Pediatra di Libera Scelta, in circa la metà dei casi, prescrive i presidi basandosi sul piano terapeutico compilato dal Centro di Diabetologia Pediatrica di riferimento. Nella Tabella 6 sono sintetizzati i costi unitari, al netto dell'IVA, dei presidi distribuiti.

Tabella 6. Costo medio del materiale di consumo per l'autocontrollo glicemico

Materiale	Costo Medio unitario (euro)*
Strisce dosaggio glicemia	0,44 (0,36-0,61)
Lancette pungidito	0,07 (0,06-0,11)
Sensori glicemici	83,91 (82,20-87,50)
Strisce dosaggio glicosuria	0,10 (0,07-0,14)

*espresso come mediana, (il 1° e 3° quartile)

La variabilità dei prezzi tra le diverse aziende è contenuta, con valori unitari medi rilevati dai centri che oscillano per le strisce reattive della glicemia da un minimo di 0.49 euro a un massimo di 0.52 euro, per le lancette pungidito da un minimo di 0.085 euro ad un massimo di 0.113 euro. Si registrano invece differenze significative tra i vari Centri sia sul costo delle strisce reattive per la glicemia che su quello degli altri presidi diagnostici. Per esempio le strisce sono acquistate in alcune aree geografiche a un minimo di 0.20 euro e in altre a un massimo di 0.81 euro con un valore medio di 0.50 euro e una mediana di 0.44 euro. Si segnala che l'acquisto al valore minimo avviene per i Centri in cui la distribuzione è diretta, cioè fatta direttamente dal Centro. L'utilizzo del materiale di consumo è molto variabile da paziente a paziente sia per il suggerimento del diabetologo, sia per la decisione diretta del paziente o del genitore, quando si tratta di bambino molto piccolo.

Questa variabilità di utilizzo genera evidentemente costi per il SSN molto diversi nei pazienti. Nella tabella 7 sono riportate simulazioni di costi mensili e annuali, sulla base del numero di stick glicemici giornalieri, considerando il costo della lancetta e della striscia reattiva e prevedendo il cambio della lancetta per ogni stick glicemico. Per fare un raffronto con i costi rilevati in altri Paesi, è necessario aggiungere l'IVA ai valori riportati sopra. Quindi il valore della mediana per le strisce glicemiche diventa 0.528 euro.

Indagini recenti condotte in Germania (1) e negli USA (2) evidenziavano costi diretti per l'autocontrollo glicemico superiori a quelli riportati nell'indagine della

Tabella 7. Esempi di costi medi annuali in base al numero di test glicemici giornalieri

Esempi di autocontrollo	Costo Complessivo Giornaliero/persona (euro)	Costo Complessivo Mensile/persona (euro)	Costo Medio Annuale/persona (euro)
2 stick/giorno	1,0	30,5	371,6
4 stick/giorno	2,0	61,1	743,1
6 stick/giorno	3,1	91,6	1.114,7
10 stick/giorno	5,1	152,7	1.857,9
Sensore (1 alla settimana/mese)	13,9	83,9	1.080,0
Sensore continuo	13,9	335,6	4.363,3

SIEDP; il costo medio di una striscia reattiva era di 0,658 euro in Germania e 0,92 USD (equivalente a 0,66 euro) negli USA, quello di una lancetta rispettivamente 0,126 euro e 0,23 USD (0,165 euro). Queste differenze possono essere spiegate dal fatto che i costi riportati nelle suddette ricerche si basavano sui costi di listino forniti dalle aziende produttrici.

Il costo diretto giornaliero del sensore riportato nell'indagine effettuata negli USA (1) era invece decisamente inferiore rispetto a quello riportato nell'indagine della SIEDP, essendo di 8.38 euro per Medtronic, di 10.77 euro per Abbott (non disponibile attualmente in Italia) e di 6.15 euro per Dexcom.

In conclusione è possibile affermare che in Italia i costi medi del materiale di consumo più comune, cioè strisce per glicemia, strisce per glicosuria e lancette pungidito, sono contenuti e raffrontabili a quelli di altri Paesi europei. Quelli per il controllo continuo della glicemia sono superiori a quelli degli Stati Uniti mentre il raffronto con altri Paesi europei non può essere fatto per mancanza di dati bibliografici. Naturalmente l'analisi dei costi dell'autocontrollo deve essere considerata in un piano più ampio che include anche valutazioni di costo-efficacia non affrontati in questo contesto (11,12).

Bibliografia

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125: 177-188.
2. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology Of Diabetes intervention and Complications Research group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-67.
3. Kichler JC, Kaugars AS, Maglio K, Alemzadeh R. Exploratory analysis of the relationship of different methods of assessing adherence and glycemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *Health Psychol*, 2011, July 18th (epub ahead of print).
4. Svoren BM, Volkening LK, Butler DA, Moreland EC, Anderson BJ, Laffel LMB. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J. Pediatr* 2007 ;150: 279-285.
5. Schneider S, Iannotti RJ, Nansel TR, et al. Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1107-1112.
6. Nathan D, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-303.
7. Levine B, Anderson B, Butler D, Antisdel J, Brackett J, Laffel L. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001; 139: 197.
8. Hermansson G, Ludvigsson J, Larsson Y. Home blood glucose monitoring in diabetic children and adolescents. A 3-year feasibility study. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 98-105.
9. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N; Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-140.
10. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 11-17.
11. Pscherer S, Dietrich ES, Dippel FW, Neilson AR. Cost comparison of insulin glargine with insulin detemir in a basal-bolus regime with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes in Germany. *Ger Med Sci* 2010; 8: 1-9 (pii: Doc17).
12. Huang ES, O'Grady M, Basu A, et al. The cost-effectiveness of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1269-1274.

A P P E N D I C E

GRUPPO DI STUDIO SUL DIABETE DELLA SOCIETA' ITALIANA DI ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA (SIED) – COORDINATORE: VALENTINO CHERUBINI.

Claudia Arnaldi, Viterbo; Patrizia Banin, Ferrara; Fabrizio Barbetti, Roma; Luciano Beccaria, Lecco; Rosario Berardi, Siena; Martina Biagioni, Ancona; Giuliana Bianchi, Varese; Annalisa Blasetti, Chieti; Adriana Bobbio, Aosta; Stefano Boccato, Treviso; Riccardo Bonfanti, Milano, Franco Bontempì, Mantova; Mariella Bruzzese, Locri; Pietro Buono, Napoli; Valeria Calcaterra, Pavia; Marco Cappa, Roma; Roberta Cardani, Varese; Francesca Cardella, Palermo; Giuliana Marcella Cardinale, Casarano; Ines Carloni, Ancona; Vincenzo Castaldo, Caserta; Vittoria Cauvin, Trento; Franco Cerutti, Anna Maria Cester, Ancona; Valentino Cherubini, Ancona; Margherita Chessa, Cagliari, Francesco Chiarelli, Chieti; Giovanni Chiari, Parma; Giuseppe Chiumello, Milano; Mario Cicchetti, Campobasso; Dante Cirillo, Magenta; Felice Citriniti, Catanzaro; Giuseppe Citro, Potenza, Maria Susanna Coccioli, Francavilla; Mario Cotellessa, Sanremo/Imperia; Antonio Crinò, Roma, Giuseppe d'Annunzio, Genova; Fiorella De Berardinis, Fuscaldo; Gianpaolo De Filippo, Benevento; Giovanni De Giorgi, Perugia; Filippo De Luca, Messina; Rosaria De Marco, Cosenza; Maurizio Delvecchio, San Giovanni Rotondo; Elena Faleschini, Trieste; Giovanni Federico, Pisa; Adriana Franzese, Napoli; Elda Frezza, Bari; Anna-paola Frongia, Cagliari; Giulio Frontino, Milano; Alberto Gaiero, Savona; Francesco Gallo, Brindisi; Luigi Gargantini, Treviglio; Silvia Ghione, Varese; Chiara Giorgetti, Ancona; Antonella Gualtieri, Avezzano; Monica Guasti, Firenze; Lucia Guerraggio, Tradate; Dario Iafusco, Napoli; Antonio Iannilli, Ancona; Dario Ingletto, Tricase; Carmine Iossa, Caserta; Lorenzo Iughetti, Modena; Peter Kaufmann, Bolzano; Alfonso La Loggia, Caltanissetta; Nicola Lazzaro, Crotone; Lorenzo Lenzi, Firenze; Riccardo Lera, Alessandria; Rosanna Lia, Roccella Jonica; Donatella Lo Presti, Catania; Fortunato Lombardo, Messina; Renata Lorini, Genova; Sonia Lucchesi, Livorno; Sergio Luceri, Castrovillari; Simona Filomena Madeo, Modena; Claudio Maffei, Verona; Benedetta Mainetti, Forlì, Francesco Mammi, Locri; Maria Luisa Manca Bitti, Roma; Marco Marigliano, Ancona; Alessandra Marinari, Foggia; Anna Maria Marinari, Sassari; Gianfranco Meloni, Sassari; Alberto Marsciani, Rimini; Lisa Mastrangelo, Foggia; Costanzo Mastrangelo, Foggia; Franco Meschi, Milano; Adelaide Minenna, San Giovanni Rotondo; Nicola Minuto, Genova; Carlamaria Monciotti, Padova; Gianfranco Morganti, Busto Arsizio; Enza Mozzillo, Napoli; Rosa Nugnes, Napoli; Emanuela Paradiso, Pinerolo; Daniela Pardi, Massa Carrara; Bruno Pasquino, Bolzano; Ippolita Patrizia Patera, Roma; Cristina Pennati, Treviglio; Rossella Pepe, Firenze; Barbara Piccini, Firenze; Elvira Piccinno, Bari; Leonardo Pinelli, Verona; Mauro Pocecco, Cesena; Giuseppe Ponzi, Casarano; Elena Prandi, Brescia; Barbara Predieri, Modena; Francesco Prisco, Napoli; Maria Quinci, Mazara del Vallo; Ivana Rabbone, Torino; Maria Rossella Ricciardi, Cagliari; Andrea Rigamonti, Milano; Carlo Ripoli, Cagliari; Alberto Sabbion, Verona; Silvana Salardi, Bologna; Alessandro Salvatoni, Varese; Caterina Salvo, Palermo; Giuseppina Salzano, Messina; Anna Saporiti, Varese; Rita Sardi, Lucca; Andrea Scaramuzza, Milano, Riccardo Schiaffini, Roma; Eleonardo Schieven, Vicenza; Mirella Scipione, Bologna; Cristina Soci, Grosseto; Miriam Soro, Oristano; Luisa Spallino, Como; Tosca Suprani, Cesena; Silvia Svasto, Novara; Rosa Anna Taccardi, Matera; Luis Tarchini, Ravenna; Letizia Tomaselli, Catania; Sonia Toni, Firenze, Giorgio Tonini, Trieste; Cataldo Torelli, Bari; Michela Trada, Sanremo/Imperia; Stefano Tumini, Chieti; Giuliana Valerio, Napoli; Maurizio Vanelli, Parma; Roberto Vanini, Erba; Marina Vascotto, Siena; Amedeo Vergerio, Feltre; Matteo Viscardi, Milano; Silvana Zaffani, Verona; Maria Zampolli, Como; Manuela Zanatta, Udine; Giorgio Zanello, Pordenone; Clara Zecchino, Bari; Maria Antonietta Zedda, Cagliari, Stefano Zucchini, Bologna.

Expert Panel: Riccardo Bonfanti, Pietro Buono, Francesca Cardella, Valentino Cherubini, Giuseppe d'Annunzio, Elda Frezza, Anna Paola Frongia, Dario Iafusco, Fortunato Lombardo, Anna Maria Marinari, Carla Maria Monciotti, Ivana Rabbone, Andrea Scaramuzza, Riccardo Schiaffini, Sonia Toni, Stefano Tumini, Stefano Zucchini

Coordinatori: Dario Iafusco, Andrea Scaramuzza