

ACTA BIO MEDICA

ATENEI PARMENSIS
FOUNDED 1887



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

Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica

Gruppo di Studio sul Diabete della
Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia
Pediatria - SIEDP



Now free on-line
www.actabiomedica.it

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

Cesare Bordi - 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
Giulio Bevilacqua - Parma, Italy
Roberto Bolognesi - Parma, Italy
Mauro Bonanini - Parma, Italy
Antonio Bonati - Parma, Italy
Antonio Bonetti - Parma, Italy
Loris Borghi - Parma, Italy
David A. Bushinsky, Rochester, NY, USA
Carlo Buzio - Parma, Italy
Ardeville Cabassi - Parma, Italy
Anthony Capone Jr. - Detroit, MI, USA
Francesco Ceccarelli - Parma, Italy
Gian Paolo Ceda - Parma, Italy
Franco Chiarelli - Chieti, Italy
Giorgio Cocconi - Parma, Italy
Marco Colonna - St. Louis, MO, USA
Paolo Coruzzi - Parma, Italy
Lucio Guido Maria Costa - Parma, Italy
Massimo De Filippo - Parma, Italy
Filippo De Luca - Messina, Italy
Giuseppe De Panfilis - Parma, Italy

Francesco Di Mario - 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
Carlo Maggini - Parma, Italy
Marcello Giuseppe Maggio - Parma, Italy
Norman Maitland - York, United Kingdom
Gian Camillo Manzoni - Parma, Italy
James A. McCubrey - Greenville, NC, USA
Mark Molitch - Chicago, IL, USA
Antonio Mutti - Parma, Italy
Giovanni Battista Nardelli - Parma, Italy
Giuseppe Nuzzi - Parma, Italy
Jose Luis Navia - Cleveland, OH, USA
Dario Olivieri - Parma, Italy
Donald Orlic - Bethesda, MD, USA
Stefano Parmigiani - La Spezia, Italy
Marc S. Penn - Cleveland, OH, USA

Antonio Pezzarossa - Parma, Italy
Silvia Pizzi - Parma, Italy
Stephen M. Rao - Cleveland, OH, USA
Vittorio Rizzoli - Parma, Italy
Luigi Roncoroni - Parma, Italy
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
Giovanni Soncini - Parma, Italy
Nino Stocchetti - Milano, Italy
Mario Strazzabosco - New Haven, CT, USA
Maria Luisa Tanzi - Parma, Italy
Maurizio Tonato - Perugia, Italy
Roberto Toni - Parma, Italy
Frederik H. Van Der Veen - Maastricht,
The Netherlands
Vincenzo Violi - Parma, Italy
Raffaele Viridis - Parma, Italy
Marco Vitale - Parma, Italy
Pietro Vitali - Parma, Italy
Richard Wallensten - Solna, Sweden
Maurizio Zompatori - Parma, Italy
Ivana Zavaroni - Parma, Italy

LINGUISTIC ADVISOR

Rossana Di Marzio
Parma, Italy

EDITORIAL OFFICE MANAGER

Natalie Cerioli
Mattioli 1885 SpA - Casa Editrice
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
contact@actabiomedica.it

Alessandro Corrà
Società di Medicina e
Scienze Naturali
Via Gramsci, 12 - Parma, Italy
Tel./Fax ++39 0521 033027

PUBLISHER

Mattioli 1885 SpA Casa Editrice
Via Coduro 1/b - 43036 Fidenza (PR), Italy
Tel. ++39 0524 84547
Fax ++39 0524 84751
E-mail: edit@mattioli1885.com

Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
Presidente Renata Lorini

Gruppo di Studio di Diabetologia Pediatrica
Coordinatore Dario Iafusco

RACCOMANDAZIONI ITALIANE ALL'UTILIZZO
DEL MICROINFUSORE IN ETÀ PEDIATRICA

Coordinatori:

Leonardo Pinelli, Silvana Salardi, Ivana Rabbone, Sonia Toni

Coautori:

Riccardo Bonfanti, Valentino Cherubini, Adriana Franzese, Anna Paola Frongia, Dario Iafusco,
Andrea Scaramuzza, Nicoletta Sulli, Stefano Tumini

e il Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP

Raccomandazioni all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica

Introdotta oltre 25 anni fa, l'infusione continua sottocute di insulina (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII), o terapia insulinica con microinfusore, negli ultimi 10 anni è stata sempre più utilizzata al fine di raggiungere i target glicemici ottimali. Recenti metanalisi sull'uso del microinfusore sia in età adulta che pediatrica hanno evidenziato che questa terapia si è associata a miglioramento del controllo metabolico e a riduzione delle crisi ipoglicemiche.

L'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE), la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES), con il sostegno di American Diabetes Association (ADA) e di European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno organizzato nell'aprile 2006, a Berlino, un Consensus Meeting dal tema "Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group" e successivamente nel 2007 hanno pubblicato il "Consensus Statement" (Diabetes Care 2007).

Sono molto lieta ed orgogliosa di presentare quest'anno, nel 2008, le "Raccomandazioni all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica", frutto dell'impegno e della professionalità dei diabetologi pediatri italiani. Coordinatori sono L. Pinelli, S. Salardi, I. Rabbone e S. Toni, Coautori sono R. Bonfanti, V. Cherubini, A. Franzese, A.P. Frongia, D. Iafusco, A. Scaramuzza, N. Sulli, S. Tumini ed il Gruppo di Studio sul Diabete della SIEDP, coordinato dall'attivissimo Dario Iafusco.

Gli Autori, dopo una attenta analisi delle evidenze scientifiche e delle esperienze riportate nella letteratura internazionale, hanno elaborato queste raccomandazioni in età pediatrica, grazie anche alla significativa esperienza italiana, adattandole alla realtà nazionale.

Partendo dalla selezione dei pazienti fino alla valutazione dei risultati, senza tralasciare gli aspetti medico-legali, gli autori conducono il lettore lungo un percorso molto dettagliato.

Una parte delle raccomandazioni prende in esame anche l'uso del microinfusore nel neonato con diabete mellito che, come ben sanno i Pediatri, di solito non riconosce un'eziopatogenesi autoimmune.

A queste raccomandazioni, promosse dalla Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, ogni diabetologo pediatrico potrà fare riferimento al fine di ottenere la migliore efficacia terapeutica con l'utilizzo del microinfusore nel neonato, nel lattante, nel bambino e nell'adolescente con diabete mellito.

Queste raccomandazioni rappresentano un documento di grandissima utilità pratica ed uno strumento prezioso per curare sempre meglio i nostri pazienti.

Grazie, a nome della SIEDP, ai Coordinatori, ai Coautori e ai Membri del Gruppo di Studio sul Diabete, che hanno partecipato intensamente alla stesura e alla revisione di queste importanti raccomandazioni, per l'impegno dimostrato nel realizzare questo progetto, finalizzato a promuovere la crescita e il miglioramento della qualità nell'assistenza diabetologica pediatrica in Italia.

Un ringraziamento particolare alle aziende che hanno sostenuto la pubblicazione delle "Raccomandazioni all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica":

Medtronic Italia, Movi, Roche Diagnostics.

*Prof.ssa Renata Lorini
Presidente SIEDP*

Si ringraziano:

MEDTRONIC ITALIA S.P.A.

MOVI S.P.A.

ROCHE DIAGNOSTICS S.P.A.

Che hanno paritariamente contribuito alla realizzazione di questo Supplemento.



Mattioli 1885

spa - via Coduro 1/b
43036 Fidenza (Parma)
tel 0524/84547
fax 0524/84751
www.mattioli1885.com

DIREZIONE GENERALE

Presidente
Paolo Cioni

DIREZIONE EDITORIALE

Vice Presidente e Direttore Scientifico
Federico Cioni
Editing Staff
Valeria Ceci
Natalie Cerioli
Cecilia Mutti
Anna Scotti

MARKETING E PUBBLICITÀ

Vice Presidente e Direttore Sviluppo
Massimo Radaelli
Direttore Generale e del Personale
Antonio Messa
Marketing Manager
Luca Ranzato
Segreteria Marketing
Martine Brusini
Responsabile Distribuzione
Massimiliano Franzoni
Responsabile Area ECM
Simone Agnello



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

PRESIDENT

Giorgio Valenti

VICE-PRESIDENT

Silvia Iaccarino

PAST-PRESIDENT

Renato Scandroglio

GENERAL SECRETARY

Almerico Novarini

TREASURER

Luigi Roncoroni

MEMBERS

Giorgio Zanzucchi

Giorgio Cocconi

Angelo Franzè

Enrico Cabassi

Patrizia Santi

INDICE

Quaderno 1/2008

Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica

PRIMA PARTE

Le evidenze dalla letteratura

- 11 1.1 La terapia insulinica con microinfusore in età pediatrica:
medicina basata sull'evidenza in ambito internazionale

SECONDA PARTE

La via italiana al microinfusore

- 21 2.1 Selezione dei pazienti
22 2.2 Vantaggi e svantaggi
25 2.3 Scelta dello strumento
27 2.4 Tipi di insulina
28 2.5 Programmazione della terapia e follow-up
32 2.6 Emergenze
37 2.7 Alimentazione
39 2.8 Occasioni particolari
42 2.9 Sport
44 2.10 La rilevazione continua della glicemia
46 2.11 Diabete neonatale

TERZA PARTE

Valutazione dei risultati

- 55 3.1 Indicatori di risultato nella terapia con microinfusore in età
pediatrica
57 3.2 Costo-beneficio della terapia con microinfusore

Appendice

- 63 Considerazioni medico-legali relative alla terapia insulinica con
microinfusore

Abbreviazioni

ADA	American Diabetes Association (Associazione Diabete Americana)
BMI	Body Mass Index (Indice di Massa Corporea)
CGMS	Continuous Glucose Monitoring System (Sistema di Monitoraggio Continuo della Glicemia)
CHO	Carboidrati
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (Infusione Continua Sottocutanea di Insulina)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DEA	Dipartimento di Emergenza e Accettazione
DKA	Diabetic KetoAcidosis (Chetoacidosi Diabetica)
DSQOLS	Diabetes Specific Quality Of Life Scale (questionario che misura la qualità di vita dei pazienti con diabete)
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Questionario di soddisfazione del trattamento del diabete)
EDIC	Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications
FI	Fabbisogno Insulinico
FSI	Fattore di Sensibilità Insulinica
HbA1c	Emoglobina glicosilata
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Rapporto Incrementale Costo-Efficacia)
IG	Indice Glicemico
IUGR	Intra Uterine Growth Retardation (Ritardo di Crescita Intra Uterino)
MCDC	Metabolic Control and Diabetic Compliance
MDI	Multiple Daily Insulin Injections (Terapia Insulinica Multiiniettiva)
NDM	Neonatal Diabetes Mellitus (Diabete Mellito Neonatale)
NICE	National Institute for Clinical Excellence (Istituto Nazionale di Eccellenza Clinica)
PNDM	Permanent Neonatal Diabetes Mellitus (Diabete Mellito Neonatale Permanente)
QALY	Quality Adjusted Life Years (unità di misura impiegata in analisi costo utilità; un QALY equivale ad un anno di vita trascorso in perfetta salute).
Sc	Sottocutanea o Sotto cute (riferito alla terapia insulinica)
TNDM	Transient Neonatal Diabetes Mellitus (Diabete Mellito Neonatale Transitorio)
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

PRIMA PARTE -
LE EVIDENZE DELLA LETTERATURA

Le evidenze della letteratura

1.1 La terapia insulinica con microinfusore in età pediatrica: medicina basata sull'evidenza in ambito internazionale

L'interesse sull'efficacia e la sicurezza della terapia con CSII nei pazienti con diabete di tipo 1 risale ormai alla fine degli anni '60, e da allora sono stati fatti numerosi progressi, soprattutto dopo la pubblicazione negli anni '90 dei risultati del DCCT e dell'UKPDS (1, 2).

Sia il DCCT che l'UKPDS hanno, infatti, evidenziato il valore del controllo metabolico nella prevenzione primaria e secondaria delle complicanze microangiopatiche del diabete tipo 1 (**evidenza A** – vedi Tabella 1.1). Inoltre i dati successivi al DCCT, e raccolti nello studio EDIC (3) hanno dimostrato la presenza di una “memoria metabolica” in grado di proteggere dalla comparsa delle complicanze in caso di buon compenso glicemico pregresso; in effetti, nella coorte di pazienti sottoposta a terapia intensiva,

Tabella 1.1 Sistema di graduazione dell'evidenza della ADA per la pratica clinica e per le raccomandazioni (da *Diabetes Care* 2003; 26 (suppl 1): S1)

Livello di evidenza	Descrizione
A	Chiara evidenza da trials ben condotti, generalizzabili, randomizzati, con un adeguato potere statistico, compresi: <ul style="list-style-type: none"> - Evidenza da un trial multicentrico ben condotto - Meta-analisi - Evidenza non sperimentale inoppugnabile, tipo “tutto o niente” secondo le regole elaborate del Center for Evidence Based Medicine di Oxford Evidenze convincenti derivate da trials randomizzati ben condotti, compresi: <ul style="list-style-type: none"> - Trials ben condotti presso una singola istituzione o in più centri - Meta-analisi
B	Evidenza convincente da studi di coorte ben condotti, compresi: <ul style="list-style-type: none"> - Evidenze da uno studio di coorte prospettico ben condotto o da un registro - Meta-analisi di studi di coorte - Evidenza convincente da uno studio caso-controllo ben condotto
C	Evidenze convincenti da studi poco controllati o non controllati, compresi: <ul style="list-style-type: none"> - Evidenze da trial clinici randomizzati con uno o più difetti maggiori o 3 o più difetti minori che potrebbero invalidare i risultati - Evidenze da studi osservazionali con elevata possibilità di bias (ad esempio serie di casi confrontati con controlli storici) - Evidenze da serie di casi o case report Evidenze conflittuali con un peso di evidenza che supporti le raccomandazioni
E	Consensus di esperti o esperienza clinica

pur a fronte del peggioramento del controllo metabolico, che risultava non dissimile da quello della coorte trattata precedentemente in maniera convenzionale, a 11 anni dalla fine del DCCT si manteneva una differenza significativa per la minore prevalenza di complicanze sia microangiopatiche (retinopatia, neuropatia e nefropatia), ma soprattutto macroangiopatiche (ictus, infarti, eventi cardiovascolari, ecc.) (**evidenza A**).

La necessità di un buon controllo glicemico al fine di prevenire le complicanze diventa, allora, tanto più importante per i pazienti in età pediatrica. Tuttavia, studi multicentrici internazionali hanno evidenziato come sia difficile raggiungere gli obiettivi terapeutici fissati dalle società scientifiche per il trattamento del bambino affetto da diabete di tipo 1 in terapia multiiniettiva, e come l'elevata incidenza di ipoglicemie sia il fattore limitante più importante al raggiungimento di tali obiettivi terapeutici (Hvidore e MCDC) (4, 5) (**evidenza C**).

L'esigenza di raggiungere il miglior controllo metabolico possibile, senza però incorrere nel rischio di ipoglicemie specie se gravi, ha rinvigorito l'interesse della comunità scientifica per la terapia insulinica con microinfusore, in particolare in età pediatrica. Vediamo, allora, a che punto siamo e quale è lo stato dell'arte in questo campo.

Cosa ci dicono le meta-analisi

Sono state pubblicate tre meta-analisi (6-9) dei lavori presenti in letteratura sull'utilizzo della terapia con CSII. Pur non partendo dagli stessi criteri di selezione, gli Autori sono concordi nel ritenere che, rispetto alla terapia insulinica multiiniettiva, il vantaggio della CSII è quantificabile in una riduzione della HbA1c di 0,5%. Tale risultato si raggiunge utilizzando il 10-15% circa in meno di insulina e ottenendo una riduzione media della variabilità glicemica del 50%, senza un aumento né delle ipoglicemie severe, né degli episodi di DKA (**evidenza A**). Sono stati segnalati, invece, un possibile aumento del peso corporeo e il rischio di infezioni cutanee nel sito di inserzione dell'agocannula (**evidenza A**), mentre i problemi tecnici legati allo strumento sono in netta diminuzione negli ultimi anni.

La riduzione di HbA1c è tanto maggiore quanto più è elevato il valore prima dell'inizio della CSII (9) (**evidenza A**).

La meta-analisi pediatrica

L'unica meta-analisi riferita all'età pediatrica è quella di Nahata (10) che ha preso in esame 5 studi, confrontandoli sui seguenti parametri: controllo glicemico, ipoglicemie/DKA, fabbisogno insulinico, aumento di peso e implicazioni psico-sociali. Due dei 5 studi analizzati (11, 13) hanno mostrato un miglior controllo glicemico, una minore frequenza di eventi avversi e una migliore qualità della vita nei pazienti in CSII rispetto a quelli in MDI. In 3 studi su 5 (11-13), si è osservata una riduzione del fabbisogno insulinico, mentre in uno (12) si è osservata la riduzione del peso corporeo nei pazienti in terapia con CSII (**evidenza A, B**).

I due studi effettuati nei bambini in età prescolare (14, 15) non hanno mostrato alcuna differenza significativa in nessuno dei parametri analizzati (**evidenza B**). Nonostante questo, la maggior parte dei pazienti e delle loro famiglie hanno scelto di continuare con la CSII (10) (**evidenza B**).

Gli altri studi pediatrici

Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi articoli in pazienti pediatrici che riportano sia studi aperti non randomizzati (11, 16-21), sia studi randomizzati controllati (12-15, 22-25), in cui sono stati utilizzati i microinfusori di nuova generazione. Negli studi in cui viene riportato un miglioramento del controllo glicemico, il guadagno medio dei pazienti in CSII è dello 0,5%, in linea con quanto si è osservato nei pazienti adulti. Si tenga presente, però, che la media di HbA1c nei diversi studi era estremamente diversa (da 6,5% a 8%) (**evidenza B, C**). In tutti gli studi si è osservata una riduzione del fabbisogno insulinico, degli episodi ipoglicemici gravi (**evidenza B, C**), fino al 50% in meno, in particolare quando la CSII è stata confrontata con la terapia insulinica con NPH. Anche gli episodi di DKA sono risultati ridotti, soprattutto grazie al miglioramento tecnologico degli strumenti di ultima generazione.

Quando si interpretano i dati di uno studio non randomizzato e controllato, non va dimenticato che vi

potrebbe essere un difetto di selezione dei pazienti, specie quando il confronto è fra CSII e MDI. È noto, infatti, come spesso i pazienti che iniziano la terapia con CSII siano quelli più motivati.

Recentemente, sono stati pubblicati i risultati dello studio multicentrico europeo, osservazionale non randomizzato controllato che ha coinvolto 23 centri e 377 pazienti in terapia con CSII (26). La media della HbA1c era 8,1%, sovrapponibile a quella osservata nello studio osservazionale sulla terapia insulinica multiineittiva Hvidore (27). Il confronto tra i due studi ha, invece, evidenziato una riduzione significativa degli episodi di ipoglicemia tra i bambini in CSII rispetto a quelli in MDI (12,4 vs 60 episodi/100pz/anno). Tra i bambini in CSII esisteva una correlazione diretta tra numero di boli effettuati ed emoglobina glicosilata (26) (**evidenza B**).

Se il confronto avviene fra pazienti in terapia con CSII e MDI in studi randomizzati e controllati, con analoghi rapidi e glargine, il miglioramento del controllo glicemico è minimo (0.2%), e anche il numero degli episodi ipoglicemici è simile nei due gruppi (12-15, 24, 25). I vantaggi metabolici della CSII verso MDI con analoghi rapidi e glargine si riducono; i pazienti in terapia con CSII mostrano, però, una riduzione significativa delle medie glicemiche ed in particolare della variabilità glicemica. Poiché questi risultati sono osservati in studi che coinvolgono pochi pazienti, seguiti per brevi periodi (il follow-up più lungo è di soli 12 mesi), vi è, quindi, la necessità di condurre studi randomizzati più a lungo termine (**evidenza B, C**).

Per una corretta interpretazione dei risultati, non si deve trascurare l'impatto positivo dell'educazione di secondo livello effettuata prima dell'inizio della CSII, che da sola potrebbe spiegare buona parte dei risultati raggiunti e di cui non si tiene conto negli studi da noi analizzati.

Perché la terapia con microinfusore migliora il controllo metabolico

Utilizzando la misurazione continua della glicemia (CGMS) è stato possibile osservare un significativo miglioramento del controllo glicemico in corso di terapia con CSII. Heptulla et al. (28) hanno studiato 8 pazienti osservando sia un miglioramento della media

glicemica giornaliera, che la riduzione dell'area sotto la curva del glucosio (27 vs 8,6 mg/dl/die), soprattutto per la riduzione delle glicemie postprandiali, e per l'uso di un rapporto insulina/CHO più corretto. Diess et al. (29) hanno osservato risultati analoghi (una riduzione media della glicemia del 30%), ma in un gruppo più numeroso di pazienti (50 bambini). Jeha et al. (30), hanno confermato questi dati anche nei bambini con meno di 6 anni, soprattutto grazie alla diminuzione della variabilità glicemica espressa come deviazione standard della glicemia (**evidenza B**).

Recentemente, Pickup et al. (31) hanno descritto l'importanza della riduzione della variabilità glicemica nella CSII rispetto alla MDI. Alla luce delle ultime indicazioni internazionali, infatti, non è più sufficiente avere un buon valore di HbA1c, ma si deve mirare a ridurre il più possibile proprio la variabilità glicemica, considerata fattore di rischio soprattutto per le complicanze macroangiopatiche (32,33) (**evidenza B**).

Perché è difficile raggiungere il target glicemico

Vi sono alcuni fattori che possono contribuire al mancato raggiungimento del target glicemico anche nei pazienti in terapia con CSII. Fra i principali sembra esservi la mancata esecuzione del bolo pre-prandiale. Il gruppo di Denver (34) ha osservato una correlazione diretta fra numero dei boli saltati e HbA1c, rilevando come l'omissione di un bolo/settimana equivalesse ad una HbA1c superiore a 8.8%. Mentre invece se si utilizzano gli allarmi in dotazione sul microinfusore per ricordare di fare il bolo si assiste ad un miglioramento significativo della HbA1c (9.3 vs 8.8%, $p < 0.01$), anche se il risultato tende a esaurirsi nel giro di 6 mesi (**evidenza B**).

Di Meglio et al. (14) hanno indagato invece quali possono essere i fattori predittivi di una migliore risposta alla terapia con CSII. La minore età dei soggetti e il numero di basali impostate sembrano essere associati ad un migliore controllo glicemico. D'altra parte, un valore di HbA1c più elevato all'inizio della terapia con CSII è associato ad un più significativo miglioramento (**evidenza A**).

L'utilizzo delle memorie del microinfusore, che permettono di risalire ai boli effettuati, con data e ora, e a tutte le operazioni compiute con il microinfusore,

rappresentano un'arma molto interessante al fine di ottimizzare il controllo glicemico. È possibile utilizzare appositi software che permettono di scaricare tutti i dati dal microinfusore, utili nella valutazione dell'operato del paziente e base di un più sincero rapporto col proprio medico curante ("il paziente di cristallo"). Recentemente Pankowska et al. (35) hanno dimostrato come l'utilizzo di questi strumenti abbia permesso un miglioramento significativo del controllo metabolico (**evidenza B**).

Gli studi a lungo termine sull'uso della CSII in età pediatrica

La terapia con CSII si è diffusa in età pediatrica solo nell'ultimo decennio, ed è, quindi, ancora difficile trovare in letteratura studi di follow-up di durata consistente. In media il periodo di osservazione è di 4-5 anni, con punte isolate di 7-8 anni. Il risultato più confortante, e comune agli studi analizzati, è quello relativo al controllo glicemico, che si mantiene nel tempo, restando migliore rispetto al periodo pre-CSII. Sulli e Shashaj (36) hanno pubblicato i risultati relativi a 42 pazienti seguiti per un periodo medio di 4 anni, evidenziando un *outcome* glicemico eccellente. Recentemente (36,37), si è dimostrata una correlazione fra anni di utilizzo della terapia con CSII e miglioramento del controllo glicemico, in termini di emoglobina glicosilata.

I dati dei *drop-out* in età pediatrica sono in linea con quelli riportati in letteratura per quanto riguarda la popolazione adulta (risultati tra il 20-30%), e ci ricordano ancora una volta come sia fondamentale la selezione del paziente, e che il vero fattore limitante resta la frequenza del monitoraggio glicemico capillare. A tale proposito, la comparsa sul mercato di misuratori in continuo della glicemia abbinabili al microinfusore, con la possibilità di impostare allarmi (ipo-/iperiperglicemia), potrebbe costituire un valido ausilio per i pazienti e per le loro famiglie nel raggiungimento di un controllo glicemico sempre migliore (**evidenza E**).

L'utilizzo del microinfusore in età prescolare

Nonostante i timori iniziali che la terapia con CSII potesse non essere sicura ed efficace nei bambini più

piccoli (<6 anni), recentemente sono comparsi in letteratura molti lavori dai quali si evince come questa fascia di età sia quella che più di altre può trarre beneficio dall'uso del microinfusore (14,15,24,25,30,38), quando confrontata alla terapia MDI. Nel 2006 è stato pubblicato un *Position Statement* della Associazione Americana degli Endocrinologi Pediatri (Lawson Wilkins) dove si definisce la terapia con microinfusore quale terapia di scelta nella fascia di età 0-6 anni (39) (**evidenza B**), e che non devono esserci limitazioni di età all'utilizzo della terapia con microinfusore.

Litton et al. (38) hanno osservato in una coorte di bambini di età <6 anni, una riduzione della HbA1c superiore all'1% (HbA1c basale >9%), con una frequenza di episodi ipoglicemici significativamente ridotta (**evidenza B**).

L'efficacia della terapia con CSII nei bambini <6 anni, sembra essere dovuta ad una più semplice gestione della variabilità glicemica, che spesso si osserva nei bambini di pari età in terapia MDI, dovuta alla incostanza dell'assunzione di cibo o del movimento. Inoltre, la possibilità di somministrare dosi minime (0.025-0.05 U/h), in maniera precisa ed accurata costituisce un altro motivo del successo della terapia con microinfusore. Il guadagno medio sulla HbA1c negli studi pubblicati (14, 15, 24, 25) varia da 0.3 a 1.6%, con un numero significativamente ridotto di ipoglicemie o DKA (**evidenza A, B**).

Terapia con CSII e attività sportiva

Per quanto riguarda l'utilizzo della terapia con CSII in corso di attività sportiva in età pediatrica, non vi sono differenze nella caduta glicemica rispetto alla terapia MDI (40, 41), ma la rimozione del microinfusore in corso di esercizio fisico, pur non determinando differenze significative rispetto al gruppo di controllo (che non rimuove il microinfusore) durante l'attività, permette di ridurre significativamente gli episodi ipoglicemici a distanza (42) (**evidenza B**).

Un recente lavoro del gruppo DirecNet (43) in America ha dimostrato che la sospensione del microinfusore durante l'esercizio previene la quasi totalità delle ipoglicemie durante l'esercizio, ma con un aumento del rischio di iperglicemia al termine dell'esercizio, in particolare se la sospensione supera le due

ore. Questa iperglicemia può però essere rapidamente corretta con un bolo al termine del movimento (43) (**evidenza B**).

Al momento non vi sono in letteratura studi dove siano stati valutati algoritmi specifici per la gestione dei ritmi temporanei in corso di attività sportiva.

Terapia con CSII e qualità della vita

Sono ancora pochi i dati presenti in letteratura relativi al rapporto fra terapia con CSII e qualità della vita in età pediatrica, anche se non sembrano essere diversi da quelli riportati nei pazienti adulti. In particolare, si sono osservati una maggiore soddisfazione personale rispetto alla terapia, un miglior benessere psicofisico, una maggiore flessibilità (20, 44). Soprattutto gli adolescenti riportano una maggiore soddisfazione e una maggiore responsabilizzazione nella gestione della terapia (**evidenza B, C**).

Uno studio recente di McMahon et al. (20) ha evidenziato in un gruppo di bambini e adolescenti (età media 12.5 anni), seguiti per 0.2-4 anni un significativo miglioramento della HbA1c (8.3 ± 0.1 vs $7.8 \pm 0.1\%$, $p < 0.0001$), una riduzione degli episodi di ipoglicemia severa (32.9 vs 11.4/100 pz/anno), e con un netto miglioramento degli indici della qualità di vita.

Ancora pochi, comunque, sono i dati disponibili su questo argomento (44) e sono necessari altri studi randomizzati e controllati.

Terapia con CSII e rischi connessi al suo utilizzo

Quando si introduce un paziente alla terapia con CSII devono essere chiariti i rischi che questa terapia può comportare, legati alle possibili gravi ipoglicemie e/o ad episodi di DKA. Entrambe queste situazioni possono essere drasticamente diminuite da una corretta e puntuale educazione del paziente su come comportarsi nelle situazioni di rischio.

Ipoglicemia. La terapia con CSII non aumenta il rischio di episodi severi di ipoglicemia (45), ma non vi sono ad oggi chiare evidenze di una riduzione significativa degli episodi di ipoglicemia quando confrontata alla terapia MDI con analoghi rapidi e glargine, soprattutto quando si prendano in considerazione gli studi randomizzati e controllati (46) (**evidenza A, B**).

DKA. Studi di popolazione e studi clinici retrospettivi hanno riportato una minore incidenza di episodi di DKA nei pazienti in terapia con CSII negli ultimi anni, rispetto all'inizio di questo tipo di terapia (46).

Nei pazienti con una buona *compliance* sono descritti meno episodi di DKA, sottolineando ancora una volta l'importanza dell'educazione del paziente e l'esperienza del team di cura. Il maggior rischio di DKA è legato all'uso di sola insulina analogo rapido, la cui cinetica e farmacodinamica, se da una parte favorisce il successo della terapia, dall'altra ne rappresenta appunto il rischio maggiore, in quanto caratterizzata da scarsi o nulli depositi sottocutanei.

Dati recenti (46) parlano di 6.6/100 pz/anno episodi di DKA in una coorte di 1041 pazienti, che si riduce a 3.5/100 pz/anno in uno studio svedese contemporaneo, percentuale doppia rispetto a quella osservata nei pazienti in terapia MDI (**evidenza B, C**).

Terapia con CSII e Consensus Statement

Nel mese di giugno 2007 è stato pubblicato un *Consensus Statement* della Società Europea di Endocrinologia (ESPE), della Lawson Wilkins Pediatric Society, della Società Internazionale di Diabetologia Pediatrica e dell'Adolescenza (ISPAD) e dalla Società Europea per lo Studio del Diabete (EASD) (47) a proposito della terapia con CSII in età pediatrica.

Gli Autori concludono dicendo che ad oggi vi sono purtroppo pochi studi a lungo termine sull'utilizzazione della terapia con CSII in età pediatrica, e la maggior parte sono studi osservazionali. Il dato comune a quasi tutti gli studi è l'impiego di un team multidisciplinare, non sempre disponibile specie nei centri più piccoli, ma indispensabile per la buona riuscita della terapia. Ciononostante, in base alle evidenze, la terapia con CSII dovrebbe essere resa il più disponibile possibile per bambini, adolescenti e giovani adulti; questo perché si è osservato un miglioramento del controllo metabolico e della qualità di vita, senza un aumento del rischio di ipoglicemie o DKA rispetto alla terapia con MDI. Infatti, per ridurre al minimo tali rischi, è sufficiente incrementare quelle misure già in uso nei pazienti con diabete tipo 1, quali un'educazione adeguata, un monitoraggio glicemico intensivo, una

corretta alimentazione e attività fisica, una buona *compliance* con il team diabetologico di cura. Un'ulteriore riduzione dei rischi connessi all'uso della terapia con CSII può essere ottenuta con uso dei sensori continui della glicemia, e potrà di certo aumentare con il miglioramento tecnologico dei microinfusori e con lo sviluppo di sistemi ad "ansa chiusa".

A conferma di questo *Consensus Statement* è stato da poco pubblicato un lavoro del gruppo tedesco di lavoro sull'uso della CSII in età pediatrica (48), che raccoglie i dati relativi a 1567 bambini e adolescenti di età compresa fra 0 e 19 anni (media 12.4 anni), con diabete tipo 1 da 5.2 anni.

Le indicazioni più frequenti all'inizio della terapia con CSII sono state il fenomeno alba (*dawn phenomenon*) nel 27.4% dei casi, la necessità di ridurre le ipoglicemie (20%) e migliorare le iperglicemie (18.1%). Tali indicazioni erano differenti nei diversi gruppi di età. Nei bambini più piccoli l'indicazione più frequente era la necessità di ridurre le ipoglicemie (42.5%). Negli adolescenti, invece, erano il fenomeno alba (25% circa) e la necessità di una maggiore flessibilità nello stile di vita (23% circa). Il numero degli episodi di ipoglicemia severa è risultato essere significativamente minore (12.1/100 pz/anno vs 5.8 dopo un anno e 4.9 al termine dello studio). L'HbA1c in quei pazienti che avevano iniziato la CSII per migliorare il controllo glicemico è migliorata significativamente nel primo anno (8.8% vs 8.5%, $p < 0.01$), per restare stabile nei mesi successivi.

Bibliografia

1. The diabetes Control Complication Trial (DCCT) research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. The Diabetes Control and Complication Trial / epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC): Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-52.
4. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross sectional study of 2873 children and adolescents with IDDM from 18 countries: The Hvidovre Study Group on childhood diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 714-20.
5. Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F and MCDC-Italy Group. Nationwide cross sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy. *J Endocrinol Invest* 2005, 28: 692-9.
6. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
7. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705-10.
8. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
9. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590-6.
10. Nahata L. Insulin therapy in pediatric patients with type I diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *Clin Pediatr* 2006; 45: 503-8.
11. Boland E, Grey M, Oesterle A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84.
12. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-63.
13. Doyle E, Wienzimer S, Steffen A, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27: 1554-8.
14. Di Meglio L, Pottorff t, Boyd S, et al. A randomized controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145: 380-4.
15. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 15-9.
16. Plotnik L, Clark L, Brancati F et al. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142-6.
17. Kaufman L, Halvorson M, Miller D, et al. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 338-52.
18. Maniatis AK, Klingensmith GL, Slover RH, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351-6.
19. Willi SM, Planton J, Eadge L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143: 796-801.
20. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in

- key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 92-6.
21. Ahern J, Boland Ea, Doane R, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 10-5.
 22. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased hbA1c with lower risk of hypoglycaemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 393-9.
 23. Alemzadeh R, Ellis J, Holzum E, et al, Beneficial effect of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004; 114: e91-e95.
 24. Weinzimer S, Ahern J, Doyle E, et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114: 1601-5.
 25. Fox L, Buckloh L, Smith S, et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1277-81.
 26. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 193-8.
 27. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidore study group. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 22-9.
 28. Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 10-5.
 29. Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J, et al. Assessment of glycaemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 117-21.
 30. Jeha G, Lefkothea K, Anderson B, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycaemic control and decrease glucose excursions and the risk of hypoglycaemia. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 876-84.
 31. Pickup J, Kidd J, Burmiston S, et al. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22: 232-7.
 32. Derr R, Garret E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA(1c) affected by glycemic instability? *Diabetes Care* 2003; 26: 2728-33.
 33. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a haemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006; 295: 1707-8.
 34. Burdick J, Chase P, Slover R, et al. Missed insulin meal boluses and elevated haemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113: 221-4.
 35. Pankowska E, Skorka A, Szypowska 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: 308-14.
 36. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a 4 year follow-up. *Diabet Med*. 2006; 23: 900-6.
 37. Pankowska E, Szypowska A, Lipka M, Skorka A. Sustained metabolic control and low rates of severe hypoglycaemic episodes in preschool diabetic children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatr* 2007; 96: 881-4.
 38. Litton J, Rice A, Friedman N, et al. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490-5.
 39. Eugster E, Francis G, and the Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. Position statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2006; 118: e1244-e1249.
 40. Admon G, Wienstein Y, Falk B, et al. Exercise with and without insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 111: e348-e355.
 41. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. The effects of aerobic exercise on glucose and counter-regulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20-5.
 42. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005; 147: 528-34.
 43. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 2200-4.
 44. Bernard KD, Lloyd CE, Skinner TC. Systematic review: quality of life associated to pump use in type 1 diabetes. *Diabetic Med* 2007, 24: 607-17.
 45. Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycaemia. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 25-31.
 46. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (suppl 4): 32-28.
 47. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653-62.
 48. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW for the DPV-Science_Initiative and the German working group for insulin pump treatment in paediatric patients. *Diabet Med* 2007; 24: 836-42.

SECONDA PARTE -
LA VIA ITALIANA

La via italiana al microinfusore

2.1 Selezione dei pazienti

La terapia con microinfusore è una modalità terapeutica efficace, ben tollerata, sicura anche in età pediatrica (1-4) pur necessitando di un importante impegno gestionale. Pertanto è necessaria un'attenta selezione dei pazienti candidati, che in età pre-scolare e scolare include anche il nucleo familiare.

Indicazioni

1. Inadeguato compenso metabolico con HbA1c costantemente elevata e/o instabilità glicemica
2. Ipoglicemie ricorrenti
3. *Dawn phenomenon* (fenomeno alba)
4. Necessità di frazionare le dosi in pazienti con ridotto fabbisogno insulinico
5. Agofobia
6. Flessibilità dello stile di vita

La terapia con CSII comporta l'infusione continua di insulina in precise frazioni di unità, responsabile di una migliore riproducibilità di assorbimento sottocutaneo dell'ormone. Questo può comportare un miglioramento del compenso metabolico in termini di riduzione dei valori di HbA1C e una diminuzione del fabbisogno insulinico giornaliero (4). Ne deriva una riduzione dell'insulino-resistenza, laddove presente e/o una più corretta insulinizzazione (migliore distribuzione giornaliera) anche nei soggetti con ridotto fabbisogno ed estrema sensibilità all'insulina stessa. In tal modo possono venir meglio controllati i periodi della giornata con maggiore o minore fabbisogno insulinico ("dawn e dusk phenomenon") ed essere ridotte le iper e ipoglicemie (5-8).

Pertanto l'indicazione principale alla scelta del microinfusore è il raggiungimento del buon compenso metabolico nei soggetti che presentano uno scarso controllo glicemico, una marcata instabilità metabolica con ipoglicemie ricorrenti, insulino-resistenza o ridotto fabbisogno insulinico, pur seguendo già un regime MDI ottimale che prevede un'educazione completa anche sull'autocontrollo e sulla alimentazione.

Le indicazioni da sole, però, non bastano; sono ritenuti indispensabili alcuni requisiti relativi al centro di cura diabetologico, al paziente e al nucleo familiare (9, 10).

Requisiti del centro

1. Team diabetologico specializzato nell'uso e nell'insegnamento della terapia con CSII
2. Possibilità di reperibilità telefonica 24/24 h
3. Disponibilità e collaborazione con le strutture che potrebbero essere coinvolte nella gestione del paziente portatore di microinfusore (DEA, reparti di degenza, medico di famiglia)

Requisiti del paziente/famiglia

1. Accettazione dello strumento
2. Motivazione del paziente e della famiglia
3. Educazione alla terapia ed all'autocontrollo e volontà di eseguire frequenti ed accurati controlli glicemici

Più dettagliatamente:

Capacità fisiche/tecniche:

- ad eseguire operazioni necessarie all'impiego della pompa

- non presentare malattie o infermità che possano interferire con la capacità tecnica di impiego della pompa.

Livello intellettuale:

- essere in grado di assimilare le conoscenze ed imparare le tecniche necessarie all'impiego del microinfusore
- individuare i rapporti tra le diverse componenti della terapia (alimentazione/attività fisica/auto-monitoraggio glicemia)
- cambiare comportamenti ed aspetti della terapia in base ai risultati
- prevedere il fabbisogno insulinico in presenza di nuove circostanze.

Livello motivazionale:

- essere fortemente motivati a migliorare il proprio controllo metabolico
- eseguire le raccomandazioni per un impiego sicuro della pompa e la prevenzione delle situazioni di rischio
- identificare le abitudini di vita che possono interferire con il trattamento e modificarle
- assumere un ruolo responsabile nella gestione giornaliera della terapia.

Avere aspettative realistiche:

- la necessità dell'autocontrollo glicemico durante la terapia con microinfusore
- i risultati sul controllo metabolico sono legati anche agli altri componenti del trattamento del diabete (alimentazione, stile di vita).

Controindicazioni

La controindicazione principale alla terapia con CSII è costituita dalla mancanza di uno qualsiasi dei requisiti fondamentali, indipendentemente dalle indicazioni.

Tutte queste caratteristiche vanno ricercate nelle figure parentali quando il paziente è in età prepuberale.

È opportuno che i pazienti candidati al microinfusore abbiano comunque superato un congruo periodo di terapia (intensiva) con MDI.

Non ci sono ad oggi evidenze scientifiche che indichino che ci sono vantaggi ad utilizzare la terapia con CSII all'esordio del diabete tipo 1. Esistono esperienze di utilizzo del microinfusore limitato alle prime 24-

48 ore dall'esordio, per tentare di individuare il FI giornaliero.

Qualora le controindicazioni insorgano durante il trattamento con CSII, è necessario ugualmente essere pronti ad interrompere tale terapia.

Suddivisione per fasce di età. Le indicazioni alla terapia con CSII e l'applicazione della stessa devono essere valutate per fasce di età: a) prescolare e scolare; b) adolescenziale (11).

Le indicazioni relative all'età neonatale (diabete neonatale) verranno trattate in un capitolo a parte.

a) Età prescolare e scolare

1. Ipoglicemie ricorrenti
2. Importante instabilità glicemica
3. Fabbisogno insulinico estremamente ridotto con dosi non facilmente frazionabili
4. Difficoltà ad accettare iniezioni multiple soprattutto nel bambino più piccolo (agofobia)

L'utilizzo di cateteri sottocutanei per la terapia multiniettiva, soprattutto in età pre-scolare, può essere un presidio utile per operare una giusta selezione dei pazienti adatti al microinfusore (12, 13).

b) Età puberale adolescenziale

1. Iperglicemia al risveglio (*dawn phenomenon*)
2. Insulinoresistenza
3. Ipoglicemie ricorrenti
4. Scarso compenso metabolico
5. Miglioramento della qualità della vita.

2.2 Vantaggi e svantaggi

Vantaggi

Insulinizzazione basale più fisiologica e precisa

L'utilizzo di velocità basali programmabili (anche fino a 0.025 U/h) permette una distribuzione più fisiologica del fabbisogno basale assicurando un miglior controllo dei fenomeni *dawn* e *dusk* (14, 15).

La variabilità delle attività giornaliere (le ore dopo attività fisica intensa, alcune ore di aumentato stress psicologico, ecc.) si possono affrontare meglio

anche grazie alla possibilità di effettuare variazioni temporanee programmabili (riduzione/aumento) della velocità basale per un periodo di tempo programmabile.

Divisione della terapia tra basale e bolo con programmazione indipendente

La programmazione indipendente della basale e dei boli permette di controllare meglio e in modo mirato i valori glicemici postprandiali e quelli lontano dai pasti evitando ampie oscillazioni della glicemia dovute ad iper o ipoinsulinizzazione (16). Inoltre, la possibilità di modificare anche solo temporaneamente la velocità basale, e la flessibilità nella somministrazione dei boli permette di gestire più facilmente alcune situazioni particolari o di rischio come per esempio le malattie intercorrenti.

Boli più precisi e meglio adattabili alle diverse esigenze

La terapia con CSII permette la somministrazione precisa ed accurata dei boli di insulina con variazioni delle dosi dell'ordine di 0,05-0,1 U. Questo è particolarmente utile in età pediatrica in caso di bambini piccoli e/o con un basso fabbisogno insulinico.

L'utilizzo dell'analogo rapido nella terapia con CSII, permette la riduzione dei tempi di attesa tra la somministrazione del bolo e l'inizio del pasto (17).

In casi del tutto selezionati il bolo si può effettuare anche durante o subito dopo un pasto, oppure si possono effettuare ripetute frazioni di bolo durante il pasto (bambini piccoli in cui è difficile prevedere la quantità "effettiva" dell'introito alimentare).

L'opzione del bolo prolungato o frazioni di boli ripetuti permettono di gestire meglio pasti prolungati (feste, bambini che mangiano lentamente, ecc).

Si possono effettuare boli di "correzione" al riscontro di valori alti di glicemia o per coprire assunzioni di cibo "impreviste" (spuntini, aperitivi, caramelle), senza dover ricorrere ad ulteriori iniezioni.

Nella terapia con il microinfusore si ottiene una più precisa sovrapposizione tra dose di insulina e quantità di carboidrati da assumere. I nuovi modelli di microinfusore sono dotati di calcolatori che permettono di determinare la quantità di bolo da somministrare in

base alla quantità di carboidrati introdotta e al valore glicemico del momento (18).

Minor rischio di ipoglicemie

Sostituendo l'azione delle insuline ad azione ritardata (intermedia, analoghi lenti) con un profilo basale programmabile ora per ora, nella terapia con CSII diminuisce il rischio di ipoglicemie, sia durante il giorno che di notte (19, 20).

Nello stesso tempo non avendo più un accumulo sottocutaneo di insuline ad azione intermedia/lenta, gli episodi di ipoglicemia sono di solito più lievi e più facilmente correggibili (6).

Inoltre, durante la terapia con il microinfusore è stato osservato anche un aumento della risposta controinsulare all'ipoglicemia (21, 22).

Maggiore precisione nella somministrazione di insulina e minore variabilità dell'assorbimento sottocutaneo

L'erogazione di insulina viene effettuata con una precisione dell'ordine di 0,05-0,1 U per il bolo e di 0,025-0,1 U per la basale.

La sede d'inserimento dell'agocannula cambia 1 volta ogni 2-3 giorni. Questo riduce le oscillazioni dell'assorbimento Sc dell'insulina dovute al cambio di sede di iniezione e ne rende più prevedibile la farmacocinetica (23).

La registrazione nella memoria della pompa della storia dei boli effettuati permette di verificarne con precisione la quantità e l'orario, e più in generale di verificare la *compliance* del paziente alla terapia insulinica (24).

Riduzione del numero di iniezioni

Nella terapia con la pompa si effettua un cambio della agocannula ogni tre giorni rispetto alle 3-5 iniezioni al giorno della terapia MDI classica, fatto di rilevante importanza in età pediatrica.

Flessibilità negli orari e nello stile di vita

Utilizzando gli analoghi rapidi, nella terapia con il microinfusore i boli prandiali sono svincolati da orari

obbligati permettendo di affrontare serenamente qualsiasi imprevisto o variazione dell'orario del pasto (mensa scolastica, gita, viaggio, ristorante, feste, spuntini decisi all'ultimo momento, ecc).

Quando vi è la certezza che la merenda venga assunta, un'altra opzione, utile per i bambini più piccoli che non sono in grado di gestire da soli la pompa, è quella di inserire la quantità di bolo della merenda a scuola nella programmazione basale (rilasciata in 30-60') in modo di poter evitare la necessità di intervento a scuola di un adulto (genitore, ecc).

Programmando l'infusione basale ora per ora, ed usando diversi profili basali, con il microinfusore si ottiene una flessibilità anche nell'orario del risveglio mattutino (week-end, vacanze, ecc.), senza ripercussioni sui valori glicemici (25).

Inoltre, la possibilità di programmare diversi profili basali (da utilizzare nei giorni di lavoro/riposo, per turni di notte/giorno, orari scolastici differenti, ciclo mestruale, ecc.), consente di adattarsi a qualsiasi situazione, anche di lunga durata e periodicamente ripetitiva.

L'attività sportiva si gestisce più facilmente consentendo al paziente l'apporto insulinico corretto a seconda dell'intensità dell'attività svolta senza ricorrere a consumi alimentari extra o rinunce "sul campo". È inoltre da tener presente che migliorando il controllo glicometabolico migliora la performance sportiva.

Maggiore indipendenza e autonomia

Un miglior controllo del diabete, con minori oscillazioni glicemiche, dà una sensazione di indipendenza e libertà nella vita quotidiana, nell'organizzazione delle attività giornaliere e una partecipazione più attiva nella vita sociale, lavorativa e sportiva (1, 26).

Con il microinfusore, somministrare il bolo di insulina è più facile e si può effettuare con maggiore discrezione (basta premere un pulsante o in alternativa se il bambino è piccolo o imbarazzato a mostrare la pompa c'è la possibilità di programmare precedentemente l'erogazione del bolo in un orario prestabilito).

Per i ragazzi più grandi l'inizio della terapia con la pompa potrebbe essere una buona occasione per assumere un ruolo più responsabile e indipendente nell'autogestione del diabete, per raggiungere una mag-

giore autonomia e diminuire la sensazione di limitazione (27).

Svantaggi (o fattori di rischio)

Visibilità e ingombro del microinfusore

Il microinfusore può essere considerato da qualcuno ingombrante, anche se gli ultimi modelli ne hanno drasticamente ridotto sia il peso che le dimensioni.

Più importante il discorso della visibilità, che potrebbe costituire un grosso deterrente a livello psicologico.

Infezione/infiammazione cutanea nella sede di inserimento dell'ago-cannula

Sono solitamente modeste infiammazioni, molto raramente ascessi, causate principalmente da Staphylococco, Streptococco, Rhizomucor. Sono dovute alla non osservanza delle normali regole igieniche che si dovrebbero tenere durante il cambio dell'agocannula, e al non rispetto dei tempi e modi consigliati per il cambio dell'agocannula (2-3 giorni, rotazione della sede di inserimento). Nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente; in alcuni è necessaria terapia antibiotica locale e solo in casi eccezionali quella per via sistemica.

Lipodistrofie (lipoipertrofie, lipoatrofie) nella sede dell'inserimento dell'agocannula e dermatite da contatto

La lipoipertrofia è un evento non molto raro che si osserva comunque meno frequentemente rispetto alla terapia con MDI (28). Si può prevenire cambiando periodicamente la sede di inserimento dell'agocannula (addome, glutei) e eseguendo la regola della rotazione nella stessa sede.

La dermatite da contatto da cerotto o da set d'infusione è un evento che si verifica molto raramente nella terapia con il microinfusore.

Iperglicemia persistente e conseguente DKA

Poiché nella terapia con CSII si usano solo gli analoghi rapidi dell'insulina, i depositi di insulina nell'or-

ganismo sono ridotti e di conseguenza un'interruzione di infusione per periodi superiori a 2-3 ore porta velocemente all'insorgenza di uno stato di iperglicemia e chetosi. I fenomeni di chetosi e/o chetoacidosi possono essere nella maggior parte evitati o limitati con un controllo frequente della glicemia (come precedentemente detto, prerequisito irrinunciabile e essenziale) e soprattutto con l'individuazione/rimozione della causa e la correzione adeguata dell'iperglicemia non appena questa si verifica (v. capitolo 2.6) (28).

Aumento ponderale

Per quanto riguarda l'aumento ponderale durante la terapia con il microinfusore i dati in letteratura sono pochi e controversi. Alcuni studi non riportano differenze tra CSII e MDI, mentre altri riferiscono un aumento ponderale durante la terapia con la pompa (22,28). Una continua educazione alimentare resta, comunque, indispensabile per prevenire l'aumento ponderale nei pazienti di età pediatrica in terapia con CSII.

2.3 Scelta dello strumento

Il microinfusore (5, 9, 22, 29-31) può essere paragonato ad un piccolo computer programmabile, del peso medio di circa 100 g, con un motore di precisione che, attraverso micro movimenti, spinge un pistone che determina la fuoriuscita dell'insulina contenuta nel serbatoio o nella cartuccia.

L'accesso alle funzioni viene operato mediante pulsanti che consentono di entrare nei vari menù per eseguire le operazioni visualizzate sul display, che può essere retro illuminato, permettendo una visione dettagliata delle informazioni, sia quelle correnti che quelle archiviate.

Sono presenti due microprocessori che elaborano le istruzioni e le traducono in impulsi diretti al motore. Il sistema ha inoltre la capacità di rilevare eventuali errori nel funzionamento.

L'erogazione di insulina da parte dello strumento avviene secondo due distinte modalità: 1) basale, quantità di insulina erogata in modo continuo per rispondere al fabbisogno insulinico giornaliero non di-

pendente dai pasti (espresso in U/h); 2) bolo, quantità di insulina erogata per coprire l'assunzione di cibo (bolo pre-prandiale) o per correggere una iperglicemia (bolo di correzione).

Quando si prescrive un microinfusore, è utile fare una scelta appropriata dello strumento. È vero che tutti i microinfusori in commercio attualmente possiedono delle caratteristiche grossolanamente simili, ma alcuni, sono più idonei per certi pazienti rispetto ad altri, soprattutto quando parliamo di bambini piccoli. Pertanto al momento della scelta dobbiamo pensare al paziente in esame e alla sua famiglia, in rapporto alle loro capacità ed esigenze.

Caratteristiche dello strumento

1. *Sicurezza*: possibilità di blocco dei tasti; allarmi (sonori o in vibrazione) per varie anomalie o segnalazioni.
2. *Display*: facilmente leggibile, con facilità nella scelta del menù.
3. *Tastiera*: facile utilizzo dei tasti.
4. *Memoria*: possibilità di memorizzare tutte le operazioni effettuate dal paziente (verifica del numero e della quantità dei boli o eventuali variazioni della basale)
5. *Supporto*: tecnico aziendale 24 h/24
6. *Durata media dello strumento*
7. *Estetica*
8. *Software*: per lo scarico dei dati memorizzati e per la loro gestione per via telematica
9. *Costo*: a parità di caratteristiche tecniche è possibile tenere in conto anche il costo dello strumento.

Funzioni

1. *Variazione della velocità basale*: estremamente utile nei pazienti più piccoli o in coloro che presentano una elevata sensibilità all'insulina (possibili incrementi di 0,025-0,1 U/h)
2. *Possibilità di impostare più profili basali*: soprattutto per i pazienti che svolgono determinate attività durante la settimana: sport, discoteca, ginnastica a scuola, ecc.
3. *Possibilità di utilizzare variazioni temporanee della basale*: con incrementi o decrementi in percen-

tuale rispetto al profilo già impostato (in caso di malattia intercorrente, ciclo mestruale, variazioni non previste del ritmo della giornata).

4. *Variazione dei boli*: con minime dosi di insulina (da 0,05 a 0,1 U)
5. *Possibilità di utilizzare diversi tipi di bolo*:
 - bolo normale (prima del pasto)
 - bolo a onda quadra (per coprire pasti più lunghi)
 - bolo a onda doppia (per pasti contenenti cibi a diversa assimilazione)
6. *Calcolatore di boli*: calcola il bolo in base al valore della glicemia e al contenuto di CHO del pasto.

Altri componenti

1. *Serbatoio*: per alcuni strumenti è possibile inserire la cartuccia di insulina pre riempita; per tutti gli altri vi è un serbatoio che può contenere fino a 180/300 U circa di insulina. Il serbatoio va riempito aspirando l'insulina dal flacone o dalla cartuccia.
È consigliabile utilizzare insulina a temperatura ambiente in quanto vi è minor rischio di formazione di bolle d'aria rispetto a quella fredda. Il serbatoio o la cartuccia, vanno sostituiti ogni 2-3 giorni.
2. *Adattatore*: collega la cartuccia contenente insulina al set di infusione.
3. *Set di infusione*: è composto da catetere e agocannula. Ogni tipo di apparecchio ha il suo set scelto in base alle esigenze del paziente. Il set può essere facilmente disconnesso dal catetere. Questa procedura prevede la protezione del catetere con apposita copertura.
4. *Catetere*: unisce il microinfusore all'agocannula; è costituito da due tubicini coassiali (l'insulina scorre in quello interno)¹
È disponibile in varie lunghezze (da 30, 60, 80, 110 cm), da scegliere in base alle esigenze del paziente. Va sostituito al massimo insieme all'agocannula ed alla cartuccia o serbatoio di insulina. È sempre necessario eseguire il riempimento del

catetere ad ogni sostituzione (con il sistema scollegato dal corpo del paziente).

6. *Agocannula*: parte del set che viene inserita nel sottocutaneo, più frequentemente nell'addome, a 2-3 cm dall'ombelico fino ai fianchi e parte superiore dei glutei. La regione addominale è quella preferita in quanto, essendo l'assorbimento più veloce, sono meno probabili le lipodistrofie. L'agocannula deve essere sostituita ogni 2-3 giorni; nei piccoli pazienti è consigliata la sostituzione dopo 2 giorni per la maggiore facilità all'occlusione del lume.

Esistono due tipi di agocannula: uno con inserzione a 90° e uno a 45°. La lunghezza dell'ago varia da 6 a 17 mm: quelle più corte sono indicate per i bambini piccoli o per i soggetti magri, le altre per quelli con tessuto sottocutaneo più spesso. L'ago va inserito evitando le zone con lipodistrofia o di attrito con indumenti (cinture, elastici in vita, ecc.). Come nella terapia insulinica multi-iniettiva valgono le stesse regole di rotazione.

Esistono degli insertori automatici che facilitano l'introduzione dell'ago.

Nelle sostituzioni routinarie è consigliato il cambio prima del bolo del mattino o del pranzo per avere il tempo di valutare l'efficacia dell'infusione. L'agocannula viene fissata alla cute dal cerotto presente alla base.

Ad ogni cambio è necessario eseguire il riempimento dell'agocannula con dosi variabili a seconda della sua lunghezza.

I componenti del set sono distribuiti in confezioni sigillate, sterili, monouso.

Raccomandazioni

Osservare sempre le adeguate norme igieniche ogni volta che si procede al cambio del set lavandosi accuratamente le mani, lavorando su un campo pulito, disinfectando bene la cute.

Dopo la rimozione della vecchia cannula si consiglia di pulire la cute con benzina medicale per la rimozione dei residui gommosi e di applicare pomata antibiotica se sono presenti evidenti segni di infezione.

Al paziente va inoltre raccomandato di portare sempre con sé il materiale di ricambio nonché un

¹ Il contatto fra le pareti dei due tubicini può simulare la presenza di bolle d'aria, che tuttavia non costituiscono alcun rischio di occlusione.

Tabella 2.1. Consigli per la sostituzione del set infusoriale

Agocannula + catetere + serbatoio di insulina o penfill	Ogni 2-3 giorni (2 nei più piccoli) Cambio: In caso di iperglicemie da sospetta occlusione
---	---

Tabella 2.2. Consigli per la sostituzione dell'agocannula

Consigli per cambio agocannula	Lavarsi accuratamente le mani Disinfettare la cute Cambio prima del bolo del mattino o del pranzo Evitare il cambio routinario subito prima di andare a dormire (rischio aumentato di DKA inavvertite) Possibile utilizzo di anestetici topici prima dell'inserimento Escludere zone con lipodistrofia o di attrito
--------------------------------	--

iniettore a penna col penfill dell'insulina (la stessa utilizzata col microinfusore) per passare alla terapia iniettiva in caso di necessità.

2.4 Tipi di insulina

L'insulina più adatta alla somministrazione con il microinfusore è l'analogo rapido (33,34), la cui farmacocinetica prevede un più pronto assorbimento dal sito di iniezione, un più veloce raggiungimento del picco di azione che risulta essere anche più elevato, ed una più rapida conclusione dell'effetto (35) rispetto all'insulina umana regolare. Secondo alcuni autori il maggior successo della terapia con microinfusore negli ultimi anni rispetto al passato sarebbe da attribuirsi proprio all'introduzione degli analoghi rapidi.

Uno dei principali vantaggi dell'uso del microinfusore rispetto alla terapia sottocutanea multiiniettiva consiste nella possibilità di modificare estemporaneamente la dose modulando la somministrazione dell'insulina a seconda della quantità di nutrienti assunti. L'analogo rapido risulta essere sicuramente molto più "flessibile" nel calcolo della dose da utilizzare per metabolizzare i singoli alimenti assunti. Anche se i carboidrati rappresentano i nutrienti che maggiormente interferiscono con i valori glicemici, il tempo di assorbimento di questi ultimi dipende dal tipo di pasto e dalla quantità di grassi contemporaneamente ingeriti. Questi ultimi fattori possono determinare un ritardo nell'assorbimento dei carboidrati per cui la durata d'a-

zione dell'insulina, utilizzando analoghi rapidi, può essere eventualmente modulata attraverso la somministrazione di boli ad onda quadra o, comunque, protratti nel tempo. Lo stesso risultato sarebbe tecnicamente impossibile da ottenere con insulina regolare con una durata d'azione protratta e con picchi di assorbimento relativamente distanti dalla somministrazione e, quindi, poco prevedibili.

Oggi esistono studi che hanno dimostrato che tutti e tre gli analoghi rapidi attualmente in commercio in Italia, la lispro (35), l'aspart² (36,37) e la glulisina (38), sono adatti alla somministrazione con il microinfusore.

La logica, dunque, per quello che abbiamo appena riferito, vorrebbe gli analoghi rapidi preferiti all'insulina regolare; eppure la letteratura è ricca di lavori scientifici (39-41) che hanno paragonato l'azione degli analoghi con quelli dell'insulina regolare nel microinfusore, ma le differenze di HbA1c, glicemia pre e post prandiale e numero di ipoglicemie non sono state così eclatanti come ci si sarebbe potuti attendere. Ciò è stato osservato, soprattutto, se si provvedeva a differenziare i tempi di erogazione dei boli tra gli analoghi rapidi e la regolare in occasione dei pasti. Negli studi, infatti, nei quali i boli preprandiali erano erogati immediatamente prima dei pasti sia con l'insulina regolare che con gli analoghi (studi in doppio cieco), l'HbA1c (7.66 ± 0.13 vs. $8.00 \pm 0.16\%$, $p = 0.0041$) e la glicemia dopo 1 ora dal pasto (8.35 vs. 9.79 mmol/l, $p = 0.006$),

²Il foglietto illustrativo dell'insulina Aspart specifica che la sua conservazione nel serbatoio è di 48 ore; per tale motivo si raccomanda la sostituzione del serbatoio ogni 2 giorni.

erano statisticamente più basse nei pazienti che avevano fatto uso di insulina analogo rapido rispetto a coloro che avevano utilizzato la regolare. La glicemia a digiuno, il rischio di ipoglicemie e di precipitazione nel catetere risultavano statisticamente ridotte nel gruppo che utilizzava analogo rapido. Negli studi, invece, nei quali la somministrazione di regolare in bolo con il microinfusore era anticipata di circa 30 minuti rispetto al pasto e quella dell'analogo era consigliata immediatamente prima dell'assunzione del cibo, non c'era differenza tra controllo metabolico (HbA1c), profili glicemici e frequenza delle ipoglicemie.

È ovvio, però, che la necessità di anticipare la somministrazione del bolo di insulina di mezz'ora rispetto al pasto peggiora la compliance del paziente (42) rendendo meno gestibile la terapia. Molto interessanti sono i lavori che hanno preso in esame l'entità dello scompenso metabolico dopo sospensione improvvisa della erogazione dell'insulina e la sua correzione dopo la ripresa dell'insulinizzazione durante terapia con analogo rapido e con insulina regolare (43).

Dopo l'interruzione dell'infusione di insulina, l'insulinemia plasmatica si riduce gradualmente in entrambi i gruppi di pazienti. Alla ripresa della terapia insulinica l'insulinemia aumenta più rapidamente nei pazienti trattati con analogo, rispetto a quelli trattati con insulina regolare.

Ciò comporta, come conseguenza, una maggiore e più rapida tendenza alla chetosi nei pazienti trattati con analoghi rispetto a quelli che fanno uso di insulina regolare in caso di sospensione accidentale della pompa. Per un motivo simile l'insulina lispro si è dimostrata più attiva nel correggere iperglicemie occasionali rispetto all'insulina regolare (44).

Precipitazione dell'insulina nel set di infusione

Per quel che riguarda la tendenza alla precipitazione dell'insulina nel catetere, esistono lavori che hanno testato il fenomeno sia per quanto riguarda l'insulina regolare che gli analoghi rapidi con risultati non univoci (45, 46).

L'insulina lispro, sottoposta ad elevate temperature e ad agitazione non perde la propria efficacia dopo una settimana (47). Non c'è univocità di vedute, invece, per quanto riguarda la precipitazione dell'insulina in

cristalli. Alcuni lavori, infatti, hanno dimostrato che la tendenza alla precipitazione sembra essere più elevata per quel che riguarda l'insulina regolare rispetto agli analoghi (48), mentre uno studio eseguito presso i laboratori della Novo Nordisk (49) ha dimostrato che l'insulina aspart sarebbe più resistente alla precipitazione isoelettrica in caso di abbassamento del pH rispetto all'insulina regolare ed alla lispro che tende a precipitare con un pH più elevato. Anche se la precipitazione isoelettrica altera le proprietà farmacocinetiche dell'insulina e potrebbe comportare l'occlusione del catetere con conseguente iperglicemia e chetoacidosi in caso di non riconoscimento del problema da parte del paziente, c'è da dire, però, che l'abbassamento del pH in pratica, nella routine, potrebbe verificarsi soltanto in caso di grave inquinamento del serbatoio e/o del catetere.

Allergia all'insulina ed utilizzo del microinfusore

Un'ultima annotazione, a proposito dell'insulina erogata con il microinfusore, riguarda l'allergia a questo farmaco. Anche se piuttosto rara, l'allergia all'insulina rappresenta una delle più temibili complicanze della terapia nel paziente con diabete tipo 1 poiché ha come conseguenza la completa inefficacia del farmaco sul mantenimento del controllo metabolico. Negli ultimi anni ci sono state diverse segnalazioni circa l'efficacia della terapia con analogo rapido somministrato in infusione continua per curare tale forma di allergia (50, 51). Il meccanismo di azione non è stato ancora ben chiarito ma è probabile che si tratti di una desensibilizzazione graduale legata alla lenta e costante somministrazione di piccole quantità di farmaco per via sottocutanea.

2.5 Programmazione della terapia e follow-up

Quando si arriva alla decisione di iniziare la terapia con microinfusore (v. capitolo sulla selezione dei pazienti, indicazioni e requisiti) si può organizzare l'applicazione della pompa in tre momenti che possiamo definire: **prima, durante, dopo**.

L'applicazione può essere effettuata con almeno tre accessi giornalieri. Durante tale periodo sono, ovviamente, indispensabili numerosi contatti telefonici con

il team curante poiché il paziente sicuramente non è ancora abbastanza esperto per poter decidere autonomamente le modifiche terapeutiche.

È a discrezione del Centro optare per un ricovero ospedaliero, soprattutto per situazioni particolari quali il diabete neonatale e in caso di bambini molto piccoli.

È importante ottimizzare la terapia nel più breve tempo possibile evitando iper o ipoglicemie fin dal primo giorno di applicazione. Le prime esperienze dell'uso del microinfusore possono, infatti, rappresentare una sorta di *imprinting* che formeranno, nel paziente e nei familiari, il giudizio definitivo sullo strumento.

Prima

Nei 10-15 giorni precedenti l'applicazione, verificare alcuni profili glicemici completi per comprendere l'andamento "abituale" della glicemia. Infatti, sapere prima se il paziente presenta abitualmente il "fenomeno alba" oppure la tendenza alle ipoglicemie è essenziale per impostare correttamente la prima terapia insulinica con CSII.

È utile, inoltre, fornire al paziente un'istruzione tecnica sul funzionamento del dispositivo programmando una simulazione domiciliare della terapia, prima dell'applicazione dello strumento stesso.

Il microinfusore andrà applicato la prima volta in un momento di scarsa insulinizzazione pregressa. Il giorno precedente l'impianto, il paziente in terapia *basal-bolus* ridurrà la dose di insulina "basale" (glargina o detemir o NPH).

Nella settimana precedente l'impianto della CSII è utile ricorrere, se possibile, ai sistemi di telemedicina di "scarico" delle glicemie domiciliari e degli orari di somministrazione insulinica, così da avere un diario glicemico più dettagliato possibile che è necessario oltre che per una corretta impostazione del basale anche per il calcolo reale della sensibilità insulinica. Inoltre, è necessario che il paziente compili, sempre nella settimana precedente l'inizio della CSII, un diario alimentare dettagliato con pesi degli alimenti assunti e quantità di insulina somministrata; ciò aiuta a determinare con più affidabilità il rapporto iniziale insulina:CHO, che poi comunque nell'immediato follow-up andrà modificato.

Durante

Il momento della giornata migliore per l'applicazione del microinfusore è la tarda mattinata quando ormai l'azione dell'insulina rapida del mattino sarà in esaurimento. La dose insulinica va adattata tenendo conto del fabbisogno insulinico precedente, del controllo metabolico e dell'età del paziente: è consigliabile ridurre la dose insulinica giornaliera di circa il 10-20%³.

Programmazione della basale. Deve essere estremamente individualizzata (32, 52). In genere si inizia calcolando un 50% dell'insulina da somministrare come basale, e il resto come boli; successivamente tali percentuali vanno adattate al singolo caso. La basale inizialmente può essere costante per poi essere modificata sulla base dei controlli. Nei bambini di età inferiore ai 6 anni può essere utile ridurla nella seconda parte della notte.

Programmazione dei boli preprandiali. Deve basarsi sulla composizione e quantità dei pasti. In presenza di un'educazione alimentare corretta, il soggetto assume nel 90% dei casi pasti ripetibili a composizione costante.

Il rapporto insulina:CHO indica la quantità di carboidrati metabolizzati da una unità di insulina. Tale rapporto va personalizzato e adattato ai singoli casi e può variare nell'arco della giornata. Per il conteggio dei carboidrati v. capitolo sull'alimentazione.

Sensibilità insulinica. Il FSI rappresenta l'entità della riduzione della glicemia dovuta alla somministrazione di 1 unità di insulina. Usualmente, si calcola dividendo 1800 per la dose totale giornaliera di insulina (in caso di utilizzo dell'analogo rapido dell'insulina). Ad esempio, se la dose totale giornaliera di insulina è 37 U, il FSI si calcolerà facendo $1800 : 37 = 48.65$ (che si potrà arrotondare a 49). Tale formula, però, va verificata adattandola al paziente ed ai vari momenti della giornata.

Per quanto attiene il tipo di insuline utilizzate si rimanda al capitolo insuline.

³Nei bambini al di sotto dei 3 anni si può arrivare a ridurre la dose fino al 50%.

Allegato 2.5.1 - Check-list inizio

- **Raccomandazioni per il giorno dell'inizio della terapia con CSII (da effettuare al 1° incontro)**
 - Non somministrare insulina NPH, premiscelate o analoghi lenti la mattina del giorno dell'inizio della terapia con CSII ma solo insulina rapida/analogo rapido
 - Ridurre la dose di analogo lento la sera precedente l'inizio della terapia con il microinfusore
 - Pompa in prestito
 - Insulina analogo rapido
 - Eventuale anestetico topico
 - Diario delle glicemie e controlli notturni (2-3 a.m.)
 - **Cosa deve essere in grado di effettuare il paziente il 1° giorno di CSII**
 - Effettuare un bolo
 - Visualizzare infusione basale
 - Interrompere la CSII
 - Inserire basale temporanea
 - **Steps operativi**
 - Lavarsi le mani
 - Su una superficie sgombra e ben pulita preparare tutto l'occorrente (microinfusore, batterie, insulina, set infusionale completo, disinfettante, garze sterili, cerotto, pomata anestetica/ghiaccio spray)
 - Applicare l'anestetico (se richiesto dal bambino)
 - Disinfettare la cute
 - Assicurarsi che sia impostata la basale
 - Riempire di insulina il serbatoio
 - Attaccare il set infusionale
 - Inserire il serbatoio o la fiala nella pompa
 - Controllare il quantitativo di farmaco sul display rispetto a quello caricato
 - Riempire il set controllando l'aria nel tubo
 - Rilavarsi le mani
 - Pulire la zona anestetizzata ed applicare l'agocannula
 - Connettere la pompa
 - Effettuare bolo di riempimento dell'agocannula (*prime*)
 - **Materiale necessario per andare a casa**
 - Grafico della basale in uso e dei boli prescritti
 - Agocannule
 - **Set completi di siringhe e aghi**
 - Batterie
 - Manuale istruzione pompa
 - Diario
 - Numeri di telefono del personale diabetologico e di emergenza
 - Strisce per glicemia, chetonuria e/o chetonemia
 - Glucometro
 - Prescrizione analogo rapido
 - Eventuale schema di terapia sostitutiva se il microinfusore si guasta
 - **Cosa deve essere in grado di effettuare il paziente il 2° incontro di rientro**
 - Inserire agocannula
 - Controllare eventuale presenza di aria nel tubo
 - Modificare infusione basale
 - Richiamo dei boli
 - Richiamo degli allarmi
 - **Cosa deve essere in grado di effettuare il paziente il 3° incontro di pompa**
 - Cambio dell'agocannula
 - Cambio del set infusionale
 - Differenti tipi di boli
 - Differenza tra aria e macchie del tubo
 - Differenziare fuori uscita di insulina da ostruzione della agocannula
 - Calcolare e prescrivere le eventuali dosi con la penna
 - Eventuale possibilità di utilizzo di differenti profili
 - **Alle visite successive controllare**
 - Rispetto delle norme di igiene
 - Siti di inserzione
 - Stato della pompa
 - Correttezza del montaggio del set
 - Infusione basale
 - Fabbisogno insulinico U/kg
 - Storia allarmi
 - Storia boli
-

Allegato 2.5.2 - Check-list follow-up

- **Ipoglicemia**
 - Cosa fare durante episodio acuto
 - Cosa fare a lungo termine per prevenire
 - Analizzare attività/alimentazione
 - Determinazione della causa:
 - Legata al microinfusore
 - Esterna
 - **Infusione basale**
 - Aggiustamenti permanenti/temporanei
 - Tempi d'azione
 - Modificazioni di 0,1-0,025 U/h
 - Verifica/modificazione basale
 - Utilizzo basale temporanea
 - **Boli**
 - Verifica/modificazione bolo
 - Controllo numero boli
 - Tipi (quando)
 - Modificazioni di 0,05-0,1 U
 - **Iperglicemia**
 - Rischio chetoacidosi
 - Sintomi di allarme
 - Misurazione glicemia/chetonuria/chetonemia
 - Correzione/valutazione
 - Microinfusore funziona?
 - Evidenziare causa
 - Memoria boli
 - Allarmi (cartuccia insulina, "occlusione")
 - **Cambio dell'ago e del set**
 - Quando/dove
 - Igiene/infezioni
 - Inserire nuovo poi togliere vecchio set/microcannula (piegato, odore insulina, aria)
 - Alternare sedi
 - Riempire set/agocannula nuovo
 - Sostituzione set/ago cannula
 - Rimuovere causa/correggere
 - Controllare tubo
 - **Alimentazione**
 - Conoscenze
 - Vantaggi/svantaggi
 - Orari/scuola
 - Prevenzione delle iper/ipoglicemie
 - Modificare basale/boli
 - **Attività fisica**
 - Modificazione basale/boli (prima e dopo)
 - Con il microinfusore
 - Senza il microinfusore
 - Allenamento/gara
 - I limiti
 - **Allarmi**
 - Cosa ti dicono
 - Cosa fare
 - Quando preoccuparsi
 - **Viaggio**
 - Modifiche attuabili
 - Accorgimenti
 - Fuso orario
 - **Mare**
 - Con il microinfusore
 - Cosa portare
 - Senza il microinfusore
 - Sostituzione terapia
 - **Malattia intercorrente**
 - Febbre
 - Ricoveri
 - **Da sapere/suggerimenti**
 - Sole
 - Gelo
 - Alcool
 - Sesso
 - Si stacca l'agocannula
 - Non funziona nulla
 - La notte
 - Come portarlo
-

Programmazione dei boli di correzione delle iperglicemie. In caso di iperglicemia è innanzitutto indispensabile accertarsi che non si siano verificati problemi tecnici di erogazione dell'insulina (v. capitolo emergenze).

Il bolo di correzione va calcolato sulla base della seguente formula: Bolo di correzione = Glicemia attuale - Obiettivo glicemico (diviso) FSI. Ad esempio, se devo correggere una glicemia di 356 mg/dl, il mio obiettivo glicemico è 110 mg/dl e il FSI è 49, la dose di insulina da somministrare come bolo di correzione sarà: $(356-110) : 49 = 5 \text{ U}$ di insulina.

L'obiettivo glicemico è estremamente personalizzato e deve tenere conto di numerose variabili quali l'età, la tendenza alle ipoglicemie e il grado di educazione raggiunto. I target glicemici vanno discussi con il paziente ed è auspicabile il raggiungimento di obiettivi glicemici quali: pre prandiali 80-120 mg/dl, postprandiali 100-140 mg/dl.

Il monitoraggio glicemico resta un prerequisito essenziale ed insostituibile per l'utilizzo dei microinfusori. Utile può essere, inoltre, la misurazione della chetonemia per confermare episodi di chetosi (vedi capitolo emergenze).

Dopo

Il follow up del paziente con CSII è sovrapponibile a quello del paziente in terapia MDI. È opportuno, come già ricordato altrove, scaricare i dati dalla memoria del microinfusore utilizzando gli appositi software.

Il Centro dovrà garantire la possibilità di contatti con il team curante attraverso i sistemi più moderni di comunicazione:

- Telefono diurno
- Cellulare emergenze
- E-mail per risposte e commenti "in differita"
- Sistemi di telemedicina
- Fax per comunicazioni a senso unico (dal paziente al Centro)

Passaggio dalla terapia iniettiva a terapia con CSII

Per passare dalla terapia MDI a quella con CSII esistono varie modalità; in genere, come accennato, il momento migliore per l'inizio della CSII è la tarda

mattinata, per minimizzare gli effetti dell'insulina rapida iniettata a colazione.

Se l'insulina basale è un analogo lento dell'insulina, si raccomanda di non fare l'iniezione se questa è usualmente fatta al mattino, di ridurne invece il dosaggio se viene fatta alla sera. Nel caso in cui non sia stata modificata la dose di insulina basale, è, comunque, possibile impostare una velocità basale temporanea con una dose minima di insulina, per coprire il periodo in cui sono ancora attive glargine o detemir.

Nei primi giorni seguenti il passaggio da terapia MDI a CSII è estremamente importante fare attenzione ad eventuali episodi ipoglicemici, dovuto alla coda dell'azione delle insuline precedentemente utilizzate.

2.6 Emergenze

Introduzione

Sin dalla sua introduzione alla fine degli anni '70, la terapia con CSII è stata gravata da dubbi sulla sua sicurezza e sulla sua efficacia (53, 54). E se ormai, a distanza di quasi trent'anni, i dubbi sull'efficacia dell'uso del microinfusore nel trattamento del diabete mellito in età evolutiva sono stati fugati (3, 15, 55), per quanto attiene alla sua sicurezza è necessario che il paziente riceva un'educazione mirata al fine di evitare (ove possibile) e/o risolvere eventuali emergenze, sia di natura tecnica che metabolica, che dovessero verificarsi.

Fra le possibili complicanze dell'uso del microinfusore (malfunzionamento della pompa o del catetere, infezioni in sede di infusione, chetoacidosi, ipoglicemia), soprattutto la chetoacidosi è ancora oggetto di dibattito: la maggior parte delle segnalazioni risale a prima del 1993, per lo più associate ad un cattivo funzionamento della pompa (53, 54); dopo tale data, invece, la frequenza di chetoacidosi nei pazienti in terapia con microinfusore è nettamente diminuita (5, 29).

Il fatto che la maggior parte degli studi che riportano la comparsa di complicanze dovute a problemi tecnici del microinfusore risalgano agli anni '80 e '90, sta ad indicare che il miglioramento tecnologico e/o l'aumento della vigilanza sia da parte del medico che del paziente hanno contribuito in maniera determinante alla riduzione di questo genere di problemi.

Problemi tecnici

La rottura improvvisa della pompa è un evento piuttosto raro, ma non vanno sottovalutati il malfunzionamento del set di infusione o di suoi componenti e problemi al sito di infusione.

1. Malfunzionamento dei set di infusione

Sono stati descritti vari tipi di difetti: ostruzione del set di infusione, gocciolamento dal sito di infusione, disconnessione dell'agocannula, gocciolamento dal tubo (in varie sedi).

Mecklenburg et al. (54) hanno riportato addirittura una frequenza di difetti del catetere in 103/127 pazienti (81%). La causa più frequente di malfunzionamento era dovuta ad un'ostruzione del tubo di infusione (probabilmente per un aumento della precipitazione dell'insulina, come descritto anche da Peden et al. (53)). La seconda causa di malfunzionamento (31%) è risultata essere la perdita dal sito di infusione (29, 54); la spiegazione in questo caso è stata più difficoltosa, invocando la formazione di una specie di guaina relativamente impermeabile intorno al catetere sottocutaneo. Una rotazione frequente del sito di iniezione potrebbe essere la soluzione di questo problema. Una perdita dal tubo di infusione è la causa meno frequente di malfunzionamento.

Il miglioramento dei cateteri e dei set di infusione ha fatto sì che tali tipi di malfunzionamento siano oggi molto meno frequenti che in passato (56).

I pazienti dovrebbero comunque essere consapevoli del fatto che i sistemi di allarme di cui sono dotati, anche i più recenti modelli di microinfusore, non sono in grado di rilevare perdite dal set di infusione. Inoltre, è da notare che in più dell'85% delle occlusioni, lo scompenso glicemico si verifica prima che scatti l'allarme per l'aumento della pressione in sede di infusione (57,58). Pertanto, nonostante il netto progresso osservato nella manifattura dei cateteri e nella sensibilità degli allarmi, ogni volta che si rileva una iperglicemia non altrimenti giustificabile, il paziente dovrebbe sospettare un malfunzionamento del sistema.

2. Infezione e infiammazione nel sito di infusione

L'infezione del sito di infusione, pur non essendo una complicanza molto frequente della terapia con

microinfusore, può diventare motivo di interruzione del trattamento (59). In ogni caso, non è una complicanza da sottovalutare: infatti, sono state descritte sia la sindrome da shock tossico a partenza dal sito di infusione (60), che un caso di endocardite, con morte del paziente (61).

Sono stati descritti anche la comparsa di eritema, noduli o ascessi sottocutanei, che si sono risolti dopo terapia antibiotica o drenaggio chirurgico (54).

In pazienti predisposti si è osservata anche la comparsa di dermatite da contatto attribuita ad uno dei componenti del set di infusione o al cerotto.

In letteratura viene riportata una frequenza di tale complicanza che varia da 0.06 a 12 eventi/paziente/anno (29). Spesso i pazienti sono recidivi, presentando altri episodi dopo il primo.

Sicuramente una prevenzione efficace delle infezioni dipende da una buona educazione del paziente prima dell'inizio e nel corso della terapia con CSII. Il rispetto delle norme igieniche e l'uso regolare di disinfettante topico al momento dell'impianto dell'agocannula fa diminuire drasticamente la frequenza delle infezioni, mentre il rischio aumenta se si effettua la sostituzione del catetere dopo le 48-72 ore. Infine, i pazienti con un cattivo controllo glicemico mostrano un rischio di infezione più elevato.

Precipitazione o aggregati di insulina

Il tipo di insulina utilizzato è stato associato sia ad episodi di ostruzione che di infezione nel sito di infusione (46).

Un fattore che potrebbe influenzare l'aggregazione o la precipitazione dell'insulina è la sua concentrazione.

Recentemente, è stata riportata l'occlusione dell'agocannula dopo l'uso degli analoghi rapidi (45), mentre altri studi, sia in vitro (46) che clinici (trial prospettico randomizzato - 102), non sono stati in grado di dimostrare alcuna differenza nella comparsa di aggregati o precipitati fra l'uso di insulina regolare o di analogo rapido.

Sebbene l'uso degli analoghi rapidi dell'insulina abbia permesso una riduzione degli episodi di occlusione dei cateteri, a tutt'oggi i pazienti in terapia con microinfusore continuano a presentare a volte iperglicemie

mie inspiegabili, che si risolvono solo dopo la sostituzione del catetere. Ciò suggerisce che la possibilità che l'insulina precipiti nel set di infusione e/o formi degli aggregati resta un problema da risolvere (56).

Malfunzionamento del microinfusore

Diversi sono i tipi di guasti descritti in letteratura: rottura, problemi alle batterie, al sistema d'allarme, guasti meccanici o elettronici, corrosione delle batterie o di altri componenti, perdita di memoria. Fortunatamente la maggior parte di questi studi risale a prima degli anni '90.

Guilhem et al. (56) hanno raccolto i dati relativi a guasti al microinfusore in 376 pazienti fra il 2001 e il 2004, registrando 23 guasti/100 pompe/anno. Il tempo medio per la comparsa del guasto è stato di 28 mesi. Nessun difetto dei set di infusione è stato rilevato. La causa più frequente di malfunzionamento è stata la rottura completa della pompa (46% dei casi); nel 29% si è verificato un difetto meccanico per il quale è stata raccomandata la sostituzione; nel 14% si è trattato della comparsa di allarmi ripetuti; nel rimanente 12% si è trattato di difetti minori non specificati. Non si è osservato alcun caso di somministrazione involontaria di insulina. Gli autori concludono che nonostante il miglioramento tecnologico dei microinfusori, i malfunzionamenti della pompa restano eventi frequenti che vanno quindi tenuti in considerazione.

Complicanze metaboliche acute

Le complicanze acute (chetoacidosi e ipoglicemia) possono verificarsi in seguito al malfunzionamento del microinfusore o per una cattiva utilizzazione dello stesso. In entrambi i casi la migliore prevenzione dipende dalla buona educazione del paziente e della sua famiglia.

1. Chetoacidosi

La chetoacidosi rappresenta la seconda causa di complicanza, dopo le infezioni, per chi utilizza il microinfusore.

La mancanza di depositi sottocutanei di insulina ad azione protratta predisponde, infatti, alla comparsa

di iperglicemia e conseguente chetoacidosi. Per tale motivo, in corso di malattia intercorrente o di guasto del microinfusore o del sistema di infusione, la chetoacidosi si può sviluppare molto velocemente. Inoltre, è stato osservato come in questi pazienti il rischio di ipokaliemia (e possibile arresto cardiaco) sia maggiore rispetto a chi sviluppa chetoacidosi per altre ragioni (53, 61, 62).

La frequenza di chetoacidosi, piuttosto elevata nei primi studi, si è progressivamente ridotta a partire dalla fine degli anni '90 (57). Le ragioni di ciò vanno ricercate in una maggiore vigilanza da parte del paziente, una maggiore esperienza dei medici e un miglioramento tecnologico dei microinfusori. Danne et al. (62) hanno evidenziato in 1041 pazienti pediatrici da 17 Paesi un rischio di chetoacidosi di 6.6/100 pazienti/anno. Purtroppo il rischio rimane (63), soprattutto se il guasto si verifica di notte, lasciando i pazienti senza insulina per un tempo più lungo.

Alcuni studi (53,56) hanno evidenziato che il malfunzionamento del set di infusione o l'infezione del sito sono i fattori scatenanti della chetoacidosi nel 40% degli episodi di iperglicemia, mentre altri studi (60, 63), hanno dimostrato quale fattore precipitante una malattia intercorrente.

Quale che sia il fattore scatenante, poiché la chetoacidosi si instaura molto rapidamente, l'unica vera prevenzione sta nell'educazione del paziente e della sua famiglia.

2. Ipoglicemia

L'ipoglicemia è un evento frequente nei bambini con diabete tipo 1 con qualsiasi tipo di trattamento insulinico (64). Prendendo in considerazione l'estrema variabilità di assorbimento dell'insulina quando si utilizzano insuline ad azione prolungata, dalla terapia con CSII, dove si utilizza solo insulina ad azione rapida (o meglio analogo rapido), ci si dovrebbe aspettare un grande aiuto nella prevenzione dell'ipoglicemia, tanto che la presenza di gravi e ripetuti episodi di ipoglicemia è una delle indicazioni all'inizio della terapia con microinfusore. Ad oggi, però, vi è solo una minima indicazione che ciò avvenga (64). La maggior parte degli studi, infatti, sono studi a breve termine o che coinvolgono solo pochi pazienti, soli-

tamente non randomizzati, e poche o nulle sono le evidenze di una riduzione degli episodi di ipoglicemia grave.

Il malfunzionamento della pompa è solo raramente causa di ipoglicemia. Sono stati descritti alcuni, ma estremamente rari, episodi di ipoglicemia dovuti ad una infusione involontaria di insulina. In un caso si è trattato di un ragazzo di 13 anni, trovato deceduto a letto, probabilmente in seguito ad una overdose involontaria di insulina (64). Lo scarico dei dati del microinfusore ha evidenziato come dopo aver dimenticato alcuni boli nella giornata, dopo il riscontro di un'iperglicemia, si è praticato ripetuti boli di insulina, nonostante che il valore della glicemia si fosse normalizzato. È probabile che, pertanto, in questo caso l'overdose di insulina sia stata accentuata dallo stato confusionale indotto dall'ipoglicemia.

Consigli utili

Tutti gli studi citati pongono l'attenzione sulla necessità imprescindibile di educare adeguatamente il paziente e la sua famiglia. Anche l'esperienza del centro dove viene messo il microinfusore è un fattore importante per ridurre il rischio di complicanze. Questo significa che il microinfusore deve essere proposto a pazienti selezionati e motivati, da parte di centri specialistici.

Un programma di educazione adeguato al fine di ridurre il rischio di complicanze dovrebbe includere i seguenti punti:

1) Monitoraggio della glicemia

Per ridurre al minimo il rischio di chetoacidosi o per una sua precoce identificazione si raccomanda di effettuare almeno 4-5 glicemie al giorno (prima dei pasti e prima di coricarsi, ed eventualmente alle 3 di notte).

2) Aspetti tecnici

Una rotazione accurata del sito di iniezione riduce il rischio di ostruzione e gocciolamento dal sito di infusione; se necessario si può evitare una disconnessione

ne dell'agocannula utilizzando più cerotto; una buona conoscenza dei simboli di allarme evita di restare senza batterie o senza insulina.

Ogni qual volta si sospetti un guasto del microinfusore si raccomanda di iniettare l'insulina con penna o con siringa. È quindi importante avere sempre a disposizione tutto l'occorrente per tornare alle iniezioni multiple se necessario.

Ad ogni visita è buona norma controllare il microinfusore, scaricandone i dati, per verificarne l'efficienza e per controllare la comparsa di eventuali allarmi o di azioni erranee da parte del paziente.

3) Prevenzione delle complicanze cutanee

Un uso appropriato e regolare di disinfettanti topici permette una drastica riduzione nel numero di episodi di infezione, soprattutto se associato alle comuni norme di igiene, quali lavarsi le mani prima di cambiare l'agocannula, disinfettare la sede di iniezione, tenere l'ago in zona sterile fino al suo utilizzo, cambiare l'agocannula non oltre le 48-72 ore e non riutilizzare mai la stessa agocannula (56).

Se compare arrossamento nel sito di infusione si raccomanda di rimuovere immediatamente l'agocannula e di sostituirla con una nuova in altra sede. In caso di allergia utilizzare cerotti ipoallergenici.

4) Trattamento dell'ipoglicemia

L'esecuzione di 4-5 glicemie al giorno aiuta a prevenire episodi severi di ipoglicemia. Il paziente e la sua famiglia devono essere istruiti riguardo le cause, i sintomi e la prevenzione dell'ipoglicemia, compreso l'uso del glucagone.

Dopo una ipoglicemia importante, verificare sempre l'infusione basale e la quantità dei boli erogati al fine di verificare la possibilità di errori di programmazione e poterli correggere.

In caso di ipoglicemia sintomatica, si raccomanda di seguire le indicazioni riportate in appendice al capitolo "correzione dell'ipoglicemia".

Allegato 2.6.1 – Correzione ipoglicemia

SE MI SENTO IN IPOGLICEMIA:

- 1) **Misuro** la glicemia.
- 2) Se il valore è **inferiore a 70 mg/dL** assumo _____ g di zuccheri semplici.
- 4) **Dopo 15 minuti** controllo la glicemia:
 - se il valore della glicemia è **inferiore a 100 mg/dL**, sospendere l'infusione basale;
 - se la glicemia è **superiore a 100 mg/dL** ho corretto bene la mia ipoglicemia.



15 grammi di zuccheri semplici sono contenuti indicativamente in:

- 1/2 lattina di bevanda zuccherata
- 1/2 succo di frutta zuccherato
- 1 succo di frutta senza zuccheri aggiunti
- 1 mela
- 3 cucchiaini da caffè di zucchero



In caso di **nuova ipoglicemia ridurre la velocità basale del 50%** (o impostare una velocità basale temporanea al 50%) fino al pasto successivo per ridurre la probabilità di nuovi episodi ipoglicemici.

NON assumo carboidrati complessi per correggere un'ipoglicemia in corso di terapia insulinica con microinfusore.

Se la mia glicemia è inferiore al target glicemico prima di mangiare, riduco le dosi di insulina secondo il FSI delle glicemie.

PER CORREGGERE L'IPOGLICEMIA NON MANGIO MAI I DOLCI (merendine, cioccolato, torta, ecc.), **PERCHÉ IMPIEGANO MOLTO TEMPO A RIPORTARE LA GLICEMIA AD UN VALORE OTTIMALE.**

Allegato 2.6.2 - Correzione iperglicemia

Se la glicemia è superiore a 250 mg/dl (senza alcun motivo, oppure almeno due valori ripetuti a distanza di un ora, dopo bolo di correzione):

- 1) **controllare** il corretto funzionamento del **microinfusore** (valutare serbatoio, catetere e sito di infusione)
- 2) Controllare la **chetonemia** (positiva se > 0,6 mmol/L) o la chetonuria

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

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



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

- effettuare un' **iniezione s.c. con siringa/penna**, somministrando un bolo di analogo rapido dell'insulina calcolato applicando il FSI
- **sostituire il set d'infusione** mantenendo in funzione il microinfusore con la velocità basale prevista
- **controllare la glicemia e la chetonemia dopo 1 ora**

Se la chetonemia è positiva (>0,6 mmol/l):

- effettuare un'iniezione s.c. con siringa/penna somministrando un bolo di analogo rapido dell'insulina ultrarapida supplementato del 50% calcolato applicando il FSI
- sostituire il set d'infusione
- mantenere in funzione il microinfusore con la velocità basale prevista
- assumere liquidi
- controllare la glicemia e la chetonemia dopo 1 ora



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

- contattare il diabetologo o rivolgersi al Pronto Soccorso più vicino

Se la glicemia è in riduzione e la chetonemia negativa o in riduzione:

- Proseguire con monitoraggio glicemico orario fino a normalizzazione del profilo glicemico

5) *Trattamento dell'iperglicemia/prevenzione della chetoacidosi*

Il paziente deve essere istruito ad eseguire il controllo dei chetoni ematici ed urinari ogni volta che si trovi di fronte ad un'iperglicemia inspiegabile (o comunque marcata). In presenza di iperglicemia deve essere ben conosciuto il percorso di verifica e correzione secondo i punti riportati in appendice al capitolo "correzione dell'iperglicemia".

In caso di malattia intercorrente, controllare frequentemente la glicemia ed eventualmente modificare la dose di insulina da infondere. Il centro di cura deve fornire un servizio di reperibilità 24 ore al giorno per 7 giorni alla settimana per poter assistere il paziente.

6) *Sospensione del microinfusore*

La sospensione del microinfusore non deve superare le due ore per evitare un rialzo della glicemia e un eventuale episodio di chetoacidosi.

In caso di sospensione volontaria somministrare appena possibile un bolo di insulina, in caso di sospensioni più prolungate prevedere una copertura con insulina intermedia o analogo lento.

2.7 Alimentazione

Nella terapia del diabete tipo 1 l'alimentazione rappresenta un momento fondamentale, volto a tutelare e

promuovere un buono stato di salute, a ottenere un buon controllo glicemico, a prevenire le complicanze e a migliorare la qualità di vita.

Questo comporta nel paziente un lavoro continuo sul suo stile di vita per l'acquisizione e il mantenimento di abitudini e comportamenti alimentari corretti.

Il controllo glicemico che costituisce uno degli obiettivi della terapia richiede inoltre conoscenze e abilità per mantenere un buon equilibrio tra terapia insulinica, attività fisica e alimentazione.

L'educazione deve perciò coinvolgere operatori professionisti competenti, pediatri diabetologi e dietisti, e accompagnare il paziente per tutta la durata della sua patologia.

In particolare, l'ADA (2004) raccomanda il coinvolgimento di un dietista esperto che con gli altri componenti del team supporti il paziente nella modificazione dello stile di vita, non più con un approccio prescrittivo, ma con un approccio flessibile fondato sull'impiego di strategie di sostegno al cambiamento (65, 66).

Le linee guida confermano la necessità nella terapia del diabete di una dieta equilibrata che contenga una quantità di carboidrati pari al 55-60% delle calorie totali giornaliere, rappresentati prevalentemente da cereali, frutta e verdure. La maggior parte dei carboidrati consumati dovrebbe provenire dagli amidi, soprattutto per la maggior gradualità con cui vengono digeriti, assorbiti e rilasciati nel circolo rispetto ai carboidrati semplici. I carboidrati semplici (glucosio, frutto-

sio, saccarosio, lattosio) dovrebbero invece costituire il 10-12% della quota glucidica, privilegiando gli alimenti a base di fruttosio e di lattosio rispetto al saccarosio (65).

La rivalutazione dell'indice glicemico ha dato in questi ultimi anni molta importanza all'effetto che *la qualità* dei carboidrati ha sulla glicemia post-prandiale (66, 67). L'IG esprime la capacità che hanno i diversi cibi di modificare la glicemia dopo essere stati ingeriti. Questa capacità è influenzata dalla presenza di fibre, dalla cottura, e dalle dimensioni dell'alimento. Più esattamente esprime quanto un alimento, o la combinazione di alimenti, aumenti la glicemia più o meno rapidamente rispetto al glucosio o al pane bianco.

Un'attenzione particolare va rivolta al gruppo dei cereali e della frutta. I pazienti devono conoscere molto bene gli alimenti appartenenti a questi gruppi, per il diverso contenuto di carboidrati a parità di peso dell'alimento.

Per questo è necessario informarli sul contenuto in carboidrati degli alimenti, utilizzare le liste di scambio o istruirli sul calcolo del contenuto dei carboidrati nei pasti.

È bene sottolineare che, in presenza di una buona insulinizzazione epatica, un aumento dei carboidrati nel pasto rispetto alla quantità abituale determina piccole escursioni glicemiche post-prandiali, mentre una diminuzione significativa del contenuto di carboidrati può portare all'ipoglicemia.

Il medico o il dietista deve insegnare al paziente che la scelta della qualità dei carboidrati, la costanza nella quantità e l'orario in cui assumerli, sono strettamente correlati ad un buon andamento glicemico.

Sin dalla fase iniziale il paziente dovrà sapere quali sono gli alimenti che contengono i carboidrati, conoscere il loro contenuto e saperlo valutare nella singola porzione, saper scambiare i cibi riuscendo a mantenere costante il loro apporto nel singolo pasto o spuntino.

Se il paziente ha poi necessità di avere una maggior flessibilità nella scelta e nella quantità di carboidrati da assumere ai pasti, si può mettere in pratica la metodologia del "conteggio dei carboidrati": una volta individuato il corretto rapporto insulina:CHO il paziente potrà variare la dose di insulina pre-prandiale in base al quantitativo di CHO che desidera assumere.

Il conteggio dei carboidrati non sempre consente di ottenere un miglior controllo metabolico: è una metodologia che tiene in considerazione solo il contenuto totale dei carboidrati dei pasti e degli spuntini.

La glicemia post-prandiale e quindi il bolo di insulina pre-prandiale può essere influenzato infatti da altri fattori quali: l'insulina rapida precedente, l'insulina basale, l'indice glicemico del pasto, la presenza di fibre, proteine e grassi nel pasto, l'attività fisica, lo stadio puberale, ecc. (67).

In conclusione è possibile ottenere un buon controllo glicemico nei bambini e negli adolescenti con diabete anche senza il conteggio dei carboidrati (68) in presenza di una educazione alimentare strutturata.

Il paziente con microinfusore non deve ricevere un'educazione alimentare diversa da quella fornita a tutti i pazienti con diabete tipo 1. L'unica differenza sta nel tipo di terapia, che dovrebbe facilitare essendo una vera *basal-bolus*.

Bisogna d'altra parte evitare che la terapia con CSII possa facilitare i pazienti, soprattutto adolescenti, ad avere una maggiore irregolarità nella distribuzione dei pasti e degli spuntini. In particolar modo potrebbe facilitare l'assunzione di spuntini ipercalorici, ricchi in grassi e zuccheri, e fornire una maggior libertà nello scegliere di rinunciare ad un pasto. Questi comportamenti, se frequenti e prolungati nel tempo, possono causare una disregolazione della fame e della sazietà, un apporto caotico di cibo nell'arco della giornata, un'assunzione eccessiva di grassi con conseguente aumento di peso (65) e aumentato rischio di complicanze. A tal proposito è opportuno sottolineare la correlazione tra alcuni fattori di rischio come il sovrappeso/obesità e l'ipertrigliceridemia e la presenza di complicanze (69). Inoltre è da sottolineare che i trigliceridi ed altri lipidi favoriscono la formazione di *advanced lipoxidation end products* (ALEs), che aumentano la formazione di *advanced glycation end products* (AGEs), associati alle complicanze micro e macrovascolari (70).

Fasi dell'intervento nutrizionale

Nella fase iniziale, l'intervento nutrizionale fornisce le informazioni fondamentali relative all'alimentazione e ai fabbisogni nutritivi, le linee guida per il trattamento nutrizionale del diabete, e una guida per attuare i

cambiamenti iniziali nella scelta degli alimenti, con particolare attenzione a quelli contenenti carboidrati.

Gli strumenti che possiamo utilizzare in questa fase possono essere:

- 1) le Linee Guida Italiane per una sana alimentazione (71);
- 2) la Guida alla Piramide Alimentare Mediterranea;
- 3) opuscoli o guide per individuare i diversi alimenti e saperli scambiare tra loro (riferito in particolare modo ai carboidrati);
- 4) atlanti o foto per l'identificazione delle porzioni.

Nella fase più avanzata l'intervento nutrizionale diventa più mirato e strutturato, a seconda delle esigenze dei pazienti, del loro stile di vita e degli obiettivi terapeutici. In questa fase si insegna ad ampliare le scelte alimentari, a comprendere di più il concetto di porzione, a gestire la propria alimentazione in situazioni particolari, ad avere una maggior flessibilità dello stile di vita, soprattutto intesa come gestione delle eccezioni e/o adeguamento a situazioni che non consentono l'assunzione del pasto abituale.

In questa fase possono essere di aiuto alcuni strumenti quali:

- 1) il conteggio dei carboidrati;
- 2) il diario del comportamento alimentare;
- 3) ricette, libri di cucina.

Il **conteggio dei carboidrati**, in particolare, rappresenta il *gold standard* in quei pazienti con microinfusore che hanno abitudini di vita non regolari e che richiedono un'estrema flessibilità e sono motivati ad attuare l'autogestione della malattia.

Il **diario del comportamento alimentare**, invece, è uno strumento che può essere utilizzato con i pazienti che necessitano di un cambiamento dello stile di vita, per renderli più consapevoli delle proprie abitudini alimentari e più abili nel gestirle in modo corretto.

Il **rapporto insulina:carboidrati**, si basa sull'individuazione del più efficiente rapporto insulina:carboidrati per ogni paziente considerando le principali variabili in gioco quali il peso della persona e il fabbisogno insulinico totale giornaliero, che individuano in sintesi il FSI teorico.

In particolare il FSI si ricava più comunemente con la regola del 1500 (se si utilizza insulina regolare) o 1800 (se si utilizza analogo rapido): consiste nel divi-

dere 1500 o 1800 per la media del fabbisogno insulinico giornaliero dell'ultima settimana. È un sistema empirico proposto ed elaborato su dati personali di Bruce Bode; non trova sostegno in letteratura ma è molto diffuso fra i portatori di microinfusore. Analogamente per l'individuazione del rapporto insulina:CHO esiste il metodo empirico della regola del 450 (per insulina regolare) o 500 (per analogo rapido): consiste nel dividere 500 o 450 per il fabbisogno insulinico giornaliero per ottenere la quantità in grammi di carboidrati metabolizzati da 1 U di insulina.

In età pediatrica il FSI e il rapporto insulina:CHO vengono calcolati come indicatori generali, ma sicuramente poi personalizzati sulla base dei controlli glicemici e delle abitudini di vita.

2.8 Occasioni particolari

La particolare duttilità della terapia con CSII si presta bene alle esigenze ancora più mutevoli dei pazienti in occasioni in cui per malattie intercorrenti, ad esempio, si va incontro a situazioni iperglicemicizzanti o ipoglicemicizzanti.

Infatti in corso di malattie intercorrenti è noto che ci può essere una ridotta insulino-sensibilità; in momenti di ridotto apporto nutrizionale per problemi intestinali oppure in condizioni di eccezionale dispendio energetico c'è viceversa una esasperata sensibilità all'insulina.

In tutti questi casi, l'utilizzo di CSII rappresenta una terapia molto più flessibile rispetto alla terapia MDI. Tuttavia almeno per le prime occasioni è indispensabile che il paziente o la sua famiglia discutano il caso con l'équipe medica.

Vacanze (viaggi e gite)

Prima del periodo estivo, ma anche per brevi periodi di vacanza, è utile concordare con il proprio centro di riferimento come comportarsi con basale e boli e anche l'eventuale passaggio alla terapia multiiniettiva.

1. Vacanze senza microinfusore

- **Sospensioni brevissime.** Se necessario, in condizioni di buon equilibrio glicemico, un microinfusore può essere scollegato per 60 minuti (se si usa

un analogo rapido) o 90 (se si usa insulina regolare) senza nessuna ulteriore precauzione. È consigliabile non mettere in STOP il microinfusore in modo da ridurre il rischio di cristallizzazione dell'insulina e di occlusione del set. Dopo averlo ricollegato ricontrollare sempre la glicemia.

- **Schema misto (CSII+MDI).** In vacanza si possono presentare situazioni diurne in cui c'è bisogno di maggiore libertà (ad es. bagno ed esposizione al sole). In questi casi è possibile impostare uno schema insulinico misto. Esempio: staccare il microinfusore dopo il bolo della colazione, coprire il fabbisogno della giornata con schemi iniettivi di vario tipo, quindi riconnettere l'infusore la sera prima della cena.
- **Passaggio alla penna.** Per periodi di vacanza medio-lunghi è giusto offrire ai giovani pazienti, che lo richiedano, la possibilità di sospendere la terapia con microinfusore. In questi casi è stato descritto un transitorio ma poco preoccupante peggioramento del controllo glicemico nel passaggio tra le due terapie. Il percorso da effettuare parte dalla quantità di insulina totale giornaliera utilizzata e dal controllo metabolico. Il ritorno alla MDI comporta un aumento variabile dal 10 fino al 30% della quantità di insulina giornaliera da utilizzare considerando l'ultimo controllo metabolico. È consigliabile aumentare i boli ai pasti mentre da recenti studi si evince che in caso di utilizzo di analoghi lenti è sufficiente utilizzare la stessa quantità di insulina basale (rapporto 1:1) (72).

Va tenuto con sé anche un promemoria con lo schema insulinico da adottare qualora divenga necessario sostituire l'infusione con microinfusore con la terapia multiiniettiva. Nel passaggio dalla terapia con CSII ad una terapia *basal-bolus* con penne/siringhe si raccomanda di iniziare la sostituzione con l'insulina basale.

2. Vacanze con il microinfusore

- **Vacanza breve con attività fisica lieve moderata** (fine settimana): non è sempre necessario modificare lo schema basale. Si possono modificare i boli, fino a ridurli del 30%. Si può anche decidere di utilizzare dei basali alternativi da concordare con il diabetologo prima della partenza.

- **Vacanze brevi con attività fisica intensa e prolungata:** riduzione di boli e basale del 20-30%.
- **Vacanza medio-lunga:** riduzione del 20-30% di boli e basali in caso di attività fisiche poco intense, soprattutto nelle ore diurne. Riduzioni maggiori, del 30-40%, sono consigliabili solo in caso di attività fisica intensa ma necessitano di un controllo glicemico più serrato.

Alla fine della vacanza le dosi saranno gradualmente ricondotte ai livelli di partenza.

Cosa portare in vacanza

I viaggi richiedono alla persona con microinfusore qualche attenzione in più. A differenza delle penne, delle siringhe e delle insuline, che in molti Paesi possono essere acquistate in farmacia, gli accessori richiesti dalla terapia con microinfusore non sono reperibili ovunque.

1. Per spostamenti brevi (6-24 ore)

- Strisce reattive per glicemia, chetonemia e relativi apparecchi, pungidito.
- Penna e/o siringa e analogo rapido dell'insulina in cartucce o flaconi sufficienti per tutta la durata del viaggio (contenuti in apposite borse termiche).
- Zuccheri semplici (bustine di zucchero, bibite zuccherate) e complessi (crackers) per correggere l'ipoglicemia.

Non tenere esposto il microinfusore, anche per breve tempo, a temperatura inferiore a 2°C o superiore a 40°C. Il microinfusore ha il suo orologio interno che deve essere quindi regolato in caso di variazioni di fuso orario.

2. Per viaggi di uno o più giorni (in aggiunta)

- Strisce per la chetonuria (se non disponibili strisce per la chetonemia).
- Diario.
- Materiali di ricambio: batterie, adattatori, set d'infusione necessari per la durata del viaggio (in media un kit completo ogni 3 giorni).
- Cartucce o flaconi di insulina per tutta la durata del viaggio (contenuta in apposite borse termiche).
- Lettera di accompagnamento in italiano e in inglese (o nella lingua del Paese di destinazione).

Allegato 2.8.1 – Attestati da viaggio per pompa insulinica**(Italiano)**

Si certifica che il/la ragazzo/a _____
nato/a _____ il ____/____/____

è affetto da Diabete Mellito tipo 1 in trattamento con microinfusore sottocutaneo di insulina.

La terapia insulinica non può essere interrotta per nessuna ragione.

Per questo motivo _____ deve portare con sé in ogni circostanza tutti gli strumenti necessari alla terapia:

- Microinfusore _____
- Fiale o cartucce di insulina
- Penna per insulina
- Sistema per l'inserimento dell'agocannula
- Set d'infusione
- Strumento per la misurazione della glicemia _____
- Aghi e lancette

L'endocrinologo/a il/la diabetologo/a pediatra _____

Centro di riferimento per la patologia _____

(Inglese)

To whom it may concern.

This is to certify that Mr/Mrs _____
born in _____ on ____/____/____

being affected by Type 1 Diabetes Mellitus, requires treatment with an insulin infusion pump.

This treatment must not under any circumstances be interrupted.

Therefore, he/she must carry with him/her at all times all necessary treatment tools:

- Insulin pump _____
- Insulin vial or cartridge
- Insulin 'pen'
- Injector device
- Infusion set
- Blood glucose meter
- Lancets and needles

The paediatric endocrinologist/diabetologist _____

Paediatric Diabetes Centre _____

- Numeri telefonici (centri diabetologici, assistenza tecnica microinfusore).

Feste, discoteca e pizza

- Controllare glicemia prima e dopo l'evento.
- Ridurre apporto carboidrati fuori schema dietetico.
- Correggere le eventuali iperglicemie utilizzando boli di correzione.
- Nel caso di una pizza utilizzare il bolo ad "onda doppia" della durata di 8 ore (50% della dose subito e 50% nelle 8 ore successive) (72, 73).
- L'utilizzo di alcolici espone a intense e protratte ipoglicemie.

Malattie intercorrenti

Sebbene i bambini in buon controllo glicemico non dovrebbero avere un maggior numero di malattie o infezioni rispetto ai bambini che non hanno il diabete, quelli con cattivo controllo metabolico, secondo alcuni, possono avere una minore competenza immunologica ed avere una maggiore suscettibilità alle infezioni.

Le malattie intercorrenti possono alterare l'equilibrio glicemico. In modo particolare quelle associate a febbre tendono ad aumentare la glicemia a causa di una aumentata secrezione di ormoni dello stress, aumentata gluconeogenesi e resistenza insulinica.

Le malattie associate a vomito e diarrea (ad esempio gastroenterite) possono determinare ipoglicemia.

Consigli

- Monitorare la glicemia attentamente (5-7 glicemie/die).
- **Boli:** utilizzare i boli per correggere eventuali iperglicemie (considerando FSI ed eventuali "code" di precedenti boli). Boli prolungati hanno il vantaggio che in caso di scarso appetito possono essere interrotti.
- **Basale:** in caso di persistente febbre con o senza inappetenza lo schema basale:
 1. in assenza di vomito, diarrea o inappetenza con glicemie inferiori a 200 mg/dl resterà invariato,
 2. in assenza di vomito, diarrea o inappetenza con glicemie superiori a 200 mg/dl aumenterà del 10-20%.

3. in caso di vomito, diarrea o inappetenza con tendenza alle ipoglicemie si potrà ridurre fino al 50%.

Piccola chirurgia (estrazioni dentarie, suture cutanee), indagini strumentali

- In questi casi è fondamentale mantenere un buon equilibrio glicemico che permette al chirurgo/dentista di effettuare l'intervento in sicurezza.
- Controllare la glicemia 45-60 minuti prima dell'intervento.
- Correggere eventuali iperglicemie con bolo di correzione e ricontrollare la glicemia dopo 45 minuti.
- Lo schema basale resta invariato.
- Dovrà staccare il microinfusore chi si appresta a effettuare alcuni esami di diagnostica per immagini: radiografie, TC, risonanza magnetica. Nessun problema invece per le ecografie.

La probabilità di chetoacidosi aumenta (anche in corso di MDI) durante le fasi di febbre o malattia; la presenza di chetoni sierici e/o urinari andrà controllata ogni volta che la glicemia risulta superiore a 250 mg/dl sia per modificare le dosi di insulina sia per verificare la congruità dell'alimentazione (73) (v. capitolo 2.6).

2.9 Sport

In età evolutiva l'esercizio fisico è considerato una componente importante per gli effetti favorevoli che esercita sullo sviluppo psicologico e fisico contribuendo alla crescita armonica dell'organismo.

Per il bambino e l'adolescente con diabete non adeguatamente insulinizzato di per sé l'esercizio può non comportare un miglioramento del controllo metabolico, in quanto la somministrazione esogena di insulina e la necessità di seguire un trattamento insulinico intensivo, per la riduzione dell'incidenza delle complicanze a lungo termine (74, 75), possono rendere complessa la gestione dell'attività fisica favorendo scompensi ipo-iper-glicemici che dovranno essere adeguatamente trattati o meglio ancora prevenuti (Tabella 2.3).

L'uso del microinfusore può rivelarsi particolarmente utile nella gestione della terapia in funzione

Tabella 2.3. Potenziali rischi indotti dall'esercizio fisico nei soggetti con diabete

Ipoglicemia	Iperglicemia	Peggioramento complicanze
Durante l'esercizio	Durante l'esercizio	Retinopatia
Dopo l'esercizio	Al termine dell'esercizio	Nefropatia
Tardiva		Neuropatia periferica
		Neuropatia autonoma

dell'attività fisica nel prevenire gli incidenti ipo-iper-glicemici che possono ad essa associarsi (76, 77).

Vantaggi

1. Risposte metaboliche più prevedibili

L'utilizzo di infusione sottocutanea continua di insulina consente di ottenere una ridotta variabilità intraindividuale dell'assorbimento dell'insulina dal sito di inoculazione, e, di conseguenza, risposte metaboliche più prevedibili, per lo meno durante i 2-3 giorni della durata dell'agocannula sottocutanea. A questo primo vantaggio si aggiunge il fatto che con il microinfusore si utilizza un solo tipo di insulina (analogo rapido o regolare) (78, 79).

2. Attività fisica non programmata

Dal momento che nei bambini e negli adolescenti l'esercizio fisico è difficilmente prevedibile, anzi è spesso spontaneo e non pianificato, l'uso del microinfusore consente modifiche estemporanee ed immediate della terapia insulinica (profilo basale temporaneo, arresto dell'infusione, disconnessione dall'agocannula).

3. Gestione delle complicanze acute

La versatilità del microinfusore consente una prevenzione più facile ed efficace delle ipoglicemie mediante la variazione personalizzata del profilo basale oppure la sospensione dell'erogazione di insulina in corso di esercizio fisico. Al manifestarsi di una ipogli-

cemia è comunque più facile la sua correzione mediante l'interruzione dell'infusione, associata all'assunzione di carboidrati.

Lo stesso vale per la prevenzione e correzione delle iperglicemie: nel primo caso la modulazione del profilo basale consente di effettuare lo sport con glicemie ottimali; nel caso, invece, del riscontro di iperglicemia prima durante o dopo l'attività fisica, l'effettuazione di un bolo extra ne consente una veloce correzione.

4. Gestione degli "imprevisti"

La non effettuazione di una attività fisica programmata (es. partita sospesa, panchina invece di gioco attivo) può essere facilmente gestita con il microinfusore riprendendo o modificando l'infusione di insulina.

Svantaggi

1. Visibilità

Indossare un microinfusore o comunque la presenza del "cerotto" può essere fonte di disagio con i compagni e indurre in chi lo indossa sensazioni di "diversità" o portare alla malgestione dello strumento (es. disconnessione molto anticipata rispetto all'evento sportivo).

2. "Dimenticarsi" il diabete

L'estrema familiarità e facilità nel maneggiare il microinfusore può portare ad un uso non corretto dello strumento omettendo i boli o ritardando la riconnessione dopo lo sport, e, soprattutto, sottovalutando l'autocontrollo.

Tabella 2.4. Modificazioni terapeutiche durante l'esercizio fisico

Intensità esercizio	Riduzione bolo %	Riduzione basale %	
Lieve	25-50	10-30	Le varie modificazioni possono essere tra loro combinate e comunque devono essere sempre personalizzate 8, 9, 10, 11, 12
Moderata	50-75	10-30	
Intensa	75-100	40-50	

3. *Necessità di disconnessioni prolungate*

Nel caso di alcuni sport o di particolari competizioni la cui durata è imprevedibile e comunque superiore alle 2-3 ore, l'eventuale interruzione dell'infusione può comportare il rischio di iperglicemie di rilievo fino alla chetosi.

4. *Rischio di dislocazione dell'agocannula*

La sudorazione o taluni sport possono portare a dislocazione dell'agocannula che se non riconosciuta può velocemente evolvere verso la chetosi.

Le modifiche terapeutiche

È indispensabile controllare la glicemia prima dell'inizio, (eventualmente durante) e dopo l'attività fisica per conoscere la risposta individuale ed aggiustare la terapia. In caso di ipo o di iperglicemia v. capitolo emergenze.

In generale, qualora l'attività fisica sia di breve durata (meno di 30 minuti), non occorrono modifiche.

Per attività sportive più prolungate l'aggiustamento del dosaggio insulinico può interessare l'infusione basale, i boli o entrambi. I cambiamenti della terapia sono condizionati dal momento in cui viene effettuata l'attività fisica, dalla sua intensità e durata, dall'entità della preparazione atletica e soprattutto dalla risposta individuale (80, 81) (Tabella 2.4).

Il soggetto allenato è meno esposto agli scompensi ipo-iperglicemici in quanto l'allenamento aumenta le riserve di glicogeno muscolare e consente di effettuare l'attività ad una frequenza cardiaca massimale inferiore.

- Ridurre il bolo del pasto precedente l'attività fisica, se questa è effettuata entro 2-4 ore (nel caso si usi analogo rapido) o entro 4-5 ore dal pasto (nel caso si usi insulina regolare).
- In alternativa alla riduzione del basale, disconnettersi dal microinfusore.
- Controllare sempre la glicemia prima della eventuale disconnessione.
- Preferire la disconnessione alla messa in stop della pompa per evitare il rischio di occlusione del set per la precipitazione dell'insulina.
- Può rendersi necessario diminuire l'infusione basale 30-60 minuti prima di iniziare l'esercizio.

- Per esercizi intensi e prolungati può essere necessario ridurre anche il bolo del pasto successivo.
- Può essere necessario abbassare del 10-30% l'infusione basale nelle ore successive per ridurre il rischio di ipoglicemie tardive.
- Nei casi di iperglicemia successiva ad attività fisica sarà utile aumentare la dose di basale del 10-30%.
- Non superare le due ore di disconnessione senza effettuare un bolo estemporaneo prima e/o durante la sospensione dell'infusione.
- Cercare di non effettuare l'attività fisica entro i primi 60-90 minuti dal pasto.
- Assumere ogni ora carboidrati extra. In alcuni pazienti, e secondo le raccomandazioni ADA l'assunzione di 15-30 g di CHO deve avvenire ogni 30 min in caso di esercizio fisico intenso.

Casi particolari

- In caso di iperglicemia (>250 mg/dL) e chetosi non effettuare l'attività fisica.
- In caso di iperglicemia non associata a chetosi iniziare l'attività fisica, monitorizzare l'andamento glicemico e, se necessario, effettuare un bolo di insulina.
- In caso di glicemia precedente lo sforzo <100 mg/dL, assumere 15-20 gr. di carboidrati prima di iniziare l'attività fisica e se questa è prevista essere intensa e/o prolungata integrare con ulteriori 20-30 gr di CHO (preferibilmente come zuccheri complessi).

Queste raccomandazioni generali possono servire solo come punto di partenza per indirizzare le scelte che dovranno essere individualizzate per ciascun soggetto con diabete in base alle specifiche caratteristiche della sua risposta metabolica e alle caratteristiche di quel particolare sport (82-84).

2.10 La rilevazione continua della glicemia

Recentemente, la possibilità di monitorare in continuo la glicemia (Continuous Glucose Monitoring system – CGMS) si è dimostrata uno strumento efficace per migliorare il controllo glicemico in pazienti pediatrici affetti da diabete tipo 1 (85-87), nonostante

Tabella 2.5. Indicazioni all'uso del monitoraggio continuo della glicemia

Indicazione	Risultati attesi
Nuovo impianto di microinfusore	Permette di impostare al meglio il basale e stabilire i boli più adeguati alle esigenze del paziente
Glicemia costantemente elevata	Permette di modificare la terapia nella maniera più funzionale
Malattie intercorrenti	Permette di monitorare la situazione glicemica, prevenendo gli scompensi
Ipoglicemie notturne	Permette di impostare la terapia basale più correttamente
Episodi di DKA	Permette di seguire la normalizzazione della glicemia, attuando gli interventi di correzione più adeguati
Interventi chirurgici	Permette di monitorare al meglio la glicemia nella fase operatoria e in quelle immediatamente precedente e seguente
Controllo periodico	Un periodo di 7-10 giorni ogni 2-3 mesi può rappresentare un valido sistema di motivazione del paziente
Sospetti episodi di falsificazione	Permette di valutare al meglio l'andamento della glicemia mettendo a nudo eventuali debolezze nella gestione terapeutica del paziente

il fatto che fosse possibile valutare i trend glicemici solo in modo retrospettivo.

Da alcuni anni sono a nostra disposizione strumenti innovativi che permettono di rilevare in tempo reale i valori della glicemia e di visualizzarli sul visore dello strumento o trasmetterli direttamente al microinfusore, consentendo di interpretare i dati in tempo reale al fine di modificare l'infusione di insulina.

Questi strumenti sono costituiti da un sensore glicemico, posto sottocute, che misura la glicemia, utilizzando il metodo della glucosio-ossidasi, ad intervalli di 5 minuti (per un totale di 288 misurazioni nelle 24 ore), collegato ad un trasmettitore, e da un "ricevente", che può essere in alcuni casi il microinfusore stesso. Il trasmettitore, utilizzando le onde radio invia in tempo reale (ogni 5 minuti), al ricevente i valori di glicemia, che possono essere visualizzati sullo schermo. Inoltre, per alcuni modelli è possibile visualizzare sullo schermo un grafico di tendenza della glicemia relativo alle ultime ore, o a tutta la giornata; se la glicemia scende o sale troppo velocemente rispetto a quanto ci si attende compaiono una o due frecce, che in questo modo, danno l'idea della situazione. Si ricorda che poiché la misurazione della glicemia fatta dal sensore avviene nel liquido interstiziale, vi è un "ritardo" di questi valori rispetto a quelli riscontrati dalla esecuzione della glicemia capillare. Di ciò va tenuto conto quando si interpretano i dati glicemici. Per tale motivo sono molto utili le frecce che indicano il trend in discesa o

in aumento della glicemia, che permettono di "prevenire" ipo o iperglicemie, potendo intervenire. A volte, infine, è stata segnalata una sovrastima delle ipoglicemie.

È possibile impostare dei limiti di sicurezza (sia per i valori alti che per quelli bassi), superati i quali scatta un segnale d'allarme che mette il paziente sull'avviso della situazione che si sta verificando.

Cominciano a comparire in letteratura alcune segnalazioni che hanno dimostrato come l'uso combinato della terapia con CSII e della rilevazione continua della glicemia hanno determinato un significativo miglioramento del controllo glicemico, una riduzione della variabilità glicemica e degli episodi sia di ipoglicemia, sia di iperglicemia prolungata.

A causa del costo elevato di questi strumenti, si consiglia di limitarne l'uso a quelle situazioni in cui possa verificarsi un vantaggio per il paziente (Tab. 2.5).

Il sensore della glicemia ha una vita di 72 ore, per cui permette il monitoraggio continuo della glicemia per 3 giorni. Il sensore va quindi sostituito ogni 3 giorni, come avviene per il set di infusione.

I dati possono essere scaricati contestualmente a quelli del microinfusore, utilizzando appositi software. Tali dati permettono al team curante la migliore valutazione possibile della situazione glicemica del paziente, consentendo di pianificare gli interventi correttivi adeguati.

2.11 Diabete neonatale

Il diabete neonatale (NDM) presenta una prevalenza 1:400.000/500.000 nati (88). Nel 50-60% dei casi è transitorio (TNDM) (89, 90), recede entro il primo anno di vita, ma può ripresentarsi nella tarda infanzia o in età adulta in più del 50% dei casi (89). Si tratta di un difetto genetico permanente a variabile espressività nelle varie epoche della vita (89). In molti casi è stata evidenziata una disomia uniparentale paterna o una duplicazione del braccio lungo del cromosoma 6. È stata individuata una zona del cromosoma 6 che presenta una particolare metilazione (*imprinting* paterno) assente sul cromosoma materno (88). Le forme note di diabete neonatale permanente (PNDM) sono elencate in tabella 3 (88). In oltre il 50% dei casi si tratta di mutazione del gene *KCNJ11* che codifica per la sub-unità Kir6.2 del recettore delle sulfaniluree e determina una attivazione permanente dei canali K^+ (88, 91-94)

Neonato e microinfusore

La terapia insulinica multiiniettiva nel diabete neonatale presenta notevoli difficoltà. Alcuni autori hanno proposto di utilizzare solo le insuline lente per evitare il pericolo di ipoglicemia ma la variabilità glicemica rimane comunque estremamente elevata ed erratica (95, 96). Dosi minime di insulina richiedono estrema precisione dei sistemi di iniezione. Tali requisiti non sono propri dei sistemi convenzionali (siringhe e penne da insulina) per la somministrazione di insulina (88, 97). La diluizione riduce solo parzialmente l'errore percentuale nella dose somministrata.

Tabella 2.6. Forme di diabete neonatale permanente (PNDM)

1. Mutazione del gene *KCNJ11*
2. Deficit di Insulin Promoter Factor (IPF1) in omozigosi
3. Mutazione del gene della glucokinasi in omozigosi
4. Mutazione del gene *FOXP3*
5. Sindrome di Wolcott-Rallison (mutazione del gene *EIF2AK3*)
6. Diabete neonatale associato ad ipoplasia cerebellare
7. Infezione materna da Echovirus 6
8. Malattie mitocondriali
9. Ipoplasia pancreatica associata a cardiopatia cianotica
10. Iperattività della fosforibosil-ATP pirofosfatasi

L'assorbimento Sc anche a causa della scarsità di tessuto sottocutaneo è spesso imprevedibile. Esistono inoltre seri dubbi che la farmacocinetica dell'assorbimento sottocutaneo sia conservata, specie nel caso di insuline lente, per l'assenza di tessuto sottocutaneo nei neonati di basso peso o IUGR che pregiudica la formazione di un deposito sottocutaneo. Generalmente il controllo glicemico rimane non ottimale e il rischio di ipoglicemia persiste elevato. L'uso di catetere sottocutaneo permanente associato a penne o siringhe non migliora comunque la precisione nell'erogazione ma evita le iniezioni multiple e riduce il dolore.

L'eterogeneità clinica delle forme di diabete neonatale richiede una preliminare valutazione del fabbisogno insulinico pre terapia con CSII e nei primi giorni di terapia con microinfusore controlli intensivi e frequenti correzioni del basale e dei boli. Una stima del fabbisogno insulinico giornaliero può essere ottenuta considerando la quantità di insulina somministrata durante le fasi della malattia attraverso l'infusione endovenosa (88,95,98). Nel neonato il microinfusore permette una fine regolazione della erogazione di insulina che è cruciale in questo genere di pazienti in cui bisogna assicurare un elevato apporto calorico evitando il rischio elevato di ipoglicemie.

Dose di insulina

Le dosi totali giornaliere di insulina sono spesso inferiori a 1-3 unità/die e ciò determina la necessità di diluizione del farmaco. Tale necessità in genere permane fino al raggiungimento di un peso di almeno 8-12 kg ed è ovviamente legata anche al fabbisogno insulinico pro chilo. Infatti in alcuni casi descritti, l'infusione basale rappresentava solo il 30% della dose totale giornaliera di per sé già ridotta (0,2-0,3 U/Kg/die) (97). Non è infrequente l'utilizzo di infusioni basali di appena 0,015 U/ora il che rende indispensabile la diluizione anche con i modelli di microinfusori che consentono una infusione basale di 0,025 U/ora. Non esiste al momento un modello di microinfusore le cui caratteristiche ne rendano l'uso elettivo nel neonato. Vanno privilegiati i microinfusori con motore a corrente continua che erogano microboli ogni 3 minuti. Sono da evitare i modelli che suddividono la dose oraria in intervalli di tempo fissi in funzione del volume da erogare. Non sono indi-

cati sistemi con serbatoi chiusi (cartucce da insulina).

Come fare le diluizioni

Le diluizioni utilizzate vanno da 4 (88) a 10 U/ml (1,10,11) (tabella 2.7). In un caso è stata utilizzata una diluizione U40 che ha permesso di utilizzare il microinfusore senza ricorrere a tabelle di conversione (95). Sono stati utilizzati vari diluenti compresa la soluzione fisiologica. Tali esperienze sono per lo più riportate in maniera aneddotica e non sono state oggetto di studi scientifici. È necessario sottolineare che il diluente dovrebbe possedere almeno due caratteristiche: essere tamponato per mantenere il pH costante e contenere conservanti in concentrazioni efficaci. In un caso pubblicato è stato utilizzato il diluente Sterile Diluent ND-800® (Ely Lilly) con insulina Humalog diluita ad una concentrazione di U40/ml (95). Recentemente Jorgensen ha riportato i dati di uno studio in cui l'insulina Novorapid veniva diluita con diluente per NPH (Novo Nordisk®) ed erogata

Tabella 2.7. Diluizioni. Esempio di diluizione U50 e U10 con calcolo della dose basale realmente erogata e dose visualizzata sul display (non sono indicate tutte le frazioni intermedie possibili con i più recenti microinfusori).

Sul display Basale in U/ora	50 U/ml * Dose realmente erogata	10 U/ml **
0,05	0,025	0,005
0,10	0,050	0,01
0,15	0,075	0,015
0,20	0,10	0,020
0,25	0,125	0,025
0,30	0,150	0,030
0,35	0,175	0,035
0,40	0,200	0,040
0,45	0,225	0,045
0,50	0,250	0,050
0,55	0,275	0,055
0,60	0,300	0,060
0,65	0,325	0,065
0,70	0,350	0,070
0,75	0,375	0,075
0,80	0,400	0,080

* Prelevare 5 cc di diluente dalla fiala da 10 ml e aggiungere 5 cc di insulina U100.

** Prelevare 9 cc di diluente dalla fiala da 10 ml e aggiungere 1 cc di insulina U100.

§ con alcuni modelli di microinfusore la quota basale minima e gli incrementi minimi sono di 0,025 U/ora

ad un flusso di 0,001 ml/h dimostrando a concentrazione U10 e U50 una buona stabilità (7 giorni a 37°C) (99). Tale medium ha praticamente la stessa composizione del medium in cui è disciolta Novorapid⁴ (Novo Nordisk®) e non contiene protamina ma contiene il buffer (fosfato di sodio) che mantiene il pH stabile. La potenza biologica di entrambe le diluizioni era del 97% al termine dello studio (99). E le concentrazioni di conservanti (fenolo e m-cresolo non erano significativamente ridotte rispetto alle concentrazioni originarie) (99).

Sedi dove posizionare il set infusionale

Le sedi d'iniezione utilizzate sono la faccia anterolaterale della coscia, la plica infrascapolare e i glutei. È indispensabile l'utilizzo di cannule oblique da 17 o meglio 13 mm inserite manualmente. In un neonato (peso: 4,465 kg) sono stati utilizzati cateteri metallici verticali da 6 mm (98). Le infezioni nella sede d'infusione sono rare se si utilizzano le comuni precauzioni. L'uso di creme anestetiche, per il posizionamento del catetere, risulta vantaggioso soprattutto per evitare i movimenti del bambino che generalmente si presenta distrofico con sottocutaneo scarsamente rappresentato.

I cerotti protettivi ed idrorepellenti permettono di evitare il contatto della sede di infusione con liquidi biologici (feci, urine) o prodotti detergenti oleosi utilizzati per l'igiene del bambino.

In corso di nutrizione enterale totale l'intera dose di insulina è stata erogata come fabbisogno basale (97).

Adeguare la dose di insulina al peso

Il rapido aumento del peso e l'elevato apporto calorico determinano l'esigenza di adeguare frequentemente il fabbisogno basale con incrementi anche di 0,005 U/ora. Con estrema attenzione vanno considerati gli intervalli fra i pasti che modificandosi col crescere del neonato (in particolare il digiuno notturno) impongono modifiche del fabbisogno basale.

⁴Nei pazienti di età <2 anni per l'uso dell'insulina Novorapid è necessario ottenere il consenso informato dei genitori, in quanto attualmente farmaco *off-label* per quella fascia di età.

In letteratura è riportato un caso nel quale sono stati utilizzati un rapporto insulina/CHO di 0,1 U ogni 15 grammi di CHO ed un fattore di correzione per l'iperglicemia di 0,1 U ogni 100 mg oltre i 150 mg/dl (97).

Prima di intraprendere la CSII

- a. Procurarsi cannule oblique da 13 mm.
- b. Procurarsi il diluente.
- c. Istruire il personale medico, paramedico ed i genitori:
 - Boli
 - Modifiche basale
 - Allarmi
 - Basale temporanea
 - Arresto erogazione
 - Disconnessione e riconnessione
- d. Elaborare degli schemi per la preparazione delle diluizioni (Tab. 2.7).
- e. Elaborare degli schemi che riportano chiaramente le dosi erogate in funzione delle diluizioni utilizzate e della dose che appare sul display.
- f. Elaborare degli schemi che riportano il fabbisogno basale, i boli prandiali, i boli correttivi (display e dose reale).
- g. Può essere necessario un lungo periodo di degenza.
- h. Un pediatra diabetologo esperto dovrà rendersi disponibile in prima persona durante le prime 12-16 ore di CSII e successivamente rimanere immediatamente reperibile.

All'inizio della CSII

- a. Calcolare il fabbisogno giornaliero nel corso dell'infusione endovenosa (dopo la fase acuta) (88) o durante la terapia multiiniettiva Sc (in questo caso è prudente operare una riduzione del 20-25% della dose calcolata).
- b. Prevedere una dose basale iniziale del 30% rispetto al fabbisogno totale (0,3 U/Kg/die) (88).
- c. Controllare le glicemie ogni ora.
- d. Dopo le prime ore di infusione operare se necessario incrementi di 0,005-0,010 U/ora). Incrementi maggiori andrebbero utilizzati solo in pre-

senza di valori glicemici persistentemente elevati (considerare sempre anche la possibilità di occlusione del catetere – in questo caso cambiare immediatamente la sede di infusione).

- e. Frazionare i boli per i pasti (prima e dopo il pasto), o solo dopo se glicemia inferiore a 180 mg/dl.
- f. Una stima dei boli prandiali può essere effettuata sulla base dei carboidrati totali assunti e della dose totale d'insulina pre CSII (vedi punto a) calcolando il rapporto (30-40% della dose totale: grammi di CHO).
- g. Le successive correzioni devono tendere ad ottenere glicemie basali comprese tra 140 e 250 mg/dl cercando di individuare il dosaggio basale più appropriato. Sono necessarie correzioni del basale anche ogni 24 ore.
- d. L'individuazione dei boli preprandiali più appropriati non è una priorità nei primi giorni di terapia poiché con la CSII è sempre possibile operare supplementi correttivi o praticare un aumento temporaneo del basale.
- e. Supplementi di 0,05-0,1 U per ogni 100 mg/dl al disopra dei 180 mg/dl di glicemia possono essere appropriati.

Durante la CSII

- a. Ad ogni cambio di diluizione sostituire gli schemi per la quota basale, i boli e i supplementi correttivi.
- b. Coinvolgere gradualmente i genitori nelle manualità necessarie per la gestione domiciliare.
- c. Ricalcolare frequentemente il rapporto insulina:CHO.
- d. Modifiche del fabbisogno basale possono rendersi necessarie anche frequentemente (3-7 giorni).
- e. Quando il piccolo paziente comincia a saltare la poppata notturna (digiuno da 2-4 ore a 6-8 ore) considerare una riduzione anche marcata della infusione basale notturna (anche 40-60% nelle ultime ore di digiuno).
- f. Avviare se indicate le ricerche genetiche per il possibile utilizzo di terapia orale (Kir6.2 – sulfamilurea).

Non esistono linee guida per la CSII nel neonato. Dai dati della letteratura si possono ricavare le seguenti indicazioni:

FABBISOGNO BASALE INIZIALE: Si inizia con 0,3 U/Kg/die con target glicemico iniziale di 90-360 mg/dl. Successivamente si deve tendere a ridurre il target glicemico a 90-280 mg/dl (88).

FABBISOGNO BASALE INIZIALE

Sulla base del fabbisogno insulinico pre CSI alcuni ritengono ragionevole un fabbisogno basale di 0,3 U/Kg/die ponendosi un target glicemico iniziale di 90-360 mg/dl. Successivamente si può prevedere un limite superiore di 280 mg/dl (25). Altri hanno utilizzato un basale orario iniziale di 0,01 U/ora con successivi incrementi sulla base della glicemia (26).

BOLI PREPRANDIALI

Anche per la scarsa corrispondenza tra glicemia e bolo erogato sono stati quasi sempre erogati con intervalli di tempo di 20-30 min. o erogati attraverso il basale. Le dosi variano da 0,01 a 0,03 U.

BOLI CORRETTIVI

Sono stati proposti boli correttivi di 0,1 U per 100 mg oltre i 150 mg/dl

RAPPORTO INSULINA:CHO

In letteratura è riportato un caso nel quale sono stati utilizzati un rapporto insulina:(CHO) di 0,1 U ogni 15 grammi di CHO

Bibliografia

1. Fox LA, Buckloh L, Smith S, et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1277-81.
2. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003; 143: 796-801.
3. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142-6.
4. Kordonouri O, Hartmann R, Lauterborn R, et al. Age-specific advantages of continuous subcutaneous insulin infusion as compared with multiple daily injections in paediatric patients: one-year follow-up comparison by matched-pair analysis. *Diabetes Care* 2006; 29: 133-4.
5. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
6. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84.
7. Cotterill AM, Daly F, Holly JMP, et al. The "dawn phenomenon" in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: possible contribution of insulin-like growth factor binding protein-1. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 567-74.
8. Rabbone I, Bobbio A, Berger K, et al. Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with type 1 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:477-83.
9. Bruttomesso D. Selezione dei Pazienti. In: La terapia insulinica con microinfusore. Eco Edizioni Internazionali 2006.
10. Fisher LK. The selection of children and adolescents for treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (suppl 4): 11-4.
11. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, et al. Indication for insulin pump therapy in different age groups- an analysis of 1567 children and adolescents. *Diabetic Med* 2007; 24: 836-42.
12. Hanas R. Reducing injection pain in children and adolescents with diabetes: a review of indwelling catheters. *Pediatric Diabetes* 2004; 5: 102-11.
13. Rabbone I, Bobbio A, Di Gianni V., Sacchetti C, Cerutti F. Intensive insulin therapy in preschool-aged diabetic children: from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion through indwelling catheters. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 193-5.
14. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 140: 235-40.
15. DiMeglio LA, Boyd SR, Pottorff TM, Cleveland JL, Fineberg N, Eugster EA. Preschoolers are not miniature adolescents: a comparison of insulin pump doses in two groups of children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 865-70.
16. Klingensmith JG, Temple-Trujillo R, Johnson D. Pump therapy for children: Weighing the risks and benefits. The Cons of Insulin Pump therapy in the young children. *Diabetes Spectrum* 2001; 14 (2): 81-3.
17. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkers R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection. *Diabetes Care* 2001; 24: 1722-7.
18. Gross T M, Kayne MD, King A, Rother C, Juth S. A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2003; 5: 365-9.
19. Sulli N, Shashaj B. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion in children and adolescents with Diabetes Mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 393-9.
20. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent

- M, Tamborlane WV. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002; 3: 10-5.
21. Tamborlane WV, Bonfig W, Boland EA. Recent advances in treatment of youth with type 1 diabetes: better care through technology. *Diabetic Medicine* 2001; 18: 864-70.
 22. Hermansen K, Schmitz O, Boye N, et al. Glucagon responses to intravenous arginine and oral glucose in insulin-dependent diabetic patients during six months conventional or continuous subcutaneous insulin infusion. *Metabolism* 1988; 37: 640-4.
 23. Pankowska E, Skorka A, Lipka M. Memory of insulin pumps and their record as a source of informations about insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 308-14.
 24. The DirectNet Study Group. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2005, 147: 528-34.
 25. ManiatisAK, Toig SR, Klingensmith GJ, Fay-Itzkowitz E, Chase HP. Life with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: child and parental perspectives and predictors of metabolic control. *Pediatr Diabetes* 2001; 2: 51-7.
 26. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, et al. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabetes UK. Diabetic Medicine* 2004; 22: 92-6.
 27. Sulli N, Shashaj B. Long-term benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes: a four years follow-up. *Diabetic Medicine* 2006; 23 (8) 900-6.
 28. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64.
 29. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri L. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
 30. Tamborlane WV, Fredrickson LP, Ahern JH. Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: guidelines for use. *Treat. Endocrinol* 2003; 2: 11-21.
 31. Bruttomesso D. Stato attuale della terapia insulinica con microinfusori in Italia. *GIMD* 2003; 23: 61-68.
 32. Danne T, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 193-8.
 33. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20: 863-6.
 34. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; 21: 977-82.
 35. Renner R, Pfützner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 784-748.
 36. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LM for the Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 (pubblicato online il 5 novembre 2007).
 37. Bode BW, Strange P. Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 69-72.
 38. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2006; 38: 429-33.
 39. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 178-88.
 40. Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, Malone JJ, Strowig S, Ahern JA, Lavent F. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 295-300.
 41. Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV, Malone JJ, Strowig S, Ahern JA, Lavent F. A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* 2001; 15: 295-300.
 42. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of pre-meal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1812-27.
 43. Pfützner J, Forst T, Butzer R, et al. Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006; 23: 1124-49.
 44. Holleman F, Van Den Brand JJ, Hoven RA, et al. Comparison of LysB28, ProB29-human insulin analog and regular human insulin in the correction of incidental hyperglycemia. *Diabetes Care* 1996; 19: 1426-9.
 45. Wolpert HA, Faradji RN, Bonner-Weir S, Lipes MA. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation. *BMJ* 2002; 324 (7348): 1253.
 46. Loughheed WD, Zinman B, Strack TR, et al. Stability of insulin lispro in insulin infusion systems. *Diabetes Care* 1997; 20: 1061-5.
 47. DeFelippis MR, Bell MA, Heyob JA, Storms SM. In vitro stability of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 358-68.
 48. Poulsen C, Langkjaer L, Worsøe C. Precipitation of insulin products used for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 142-50.
 49. Sensius J, Harboe E, Westermann H. In vitro stability of insulin aspart in simulated continuous subcutaneous insulin

- infusion using a MiniMed 508 insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 75-9.
50. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, Radermecker R, Piétri L, Elgrably F, Slama G, Sélam JL. Successful treatment of insulin allergy in a type 1 diabetic patient by means of constant subcutaneous pump infusion of insulin. *Diabetes Care* 2003; 26: 2961-96.
 51. Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 395-7.
 52. Schaller HC, Schaupp L, Bodenlenz M, et al. On-line adaptive algorithm with glucose prediction capacity for subcutaneous closed loop control of glucose: evaluation under fasting conditions in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 90-3.
 53. Peden NR, Braaten JT, McKendry JB. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984; 7: 1-5.
 54. Macklenburg RS, Guinn TS, Sannar CA, Blumenstein BA. Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion system: a one-year prospective study of 127 patients. *Diabetes Care* 1986; 9: 351-5.
 55. Mack-Fogg JE, Orłowski CC, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 17-21.
 56. Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugeud D. Technical risks with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 2006; 32: 279-84.
 57. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, McGill JB. Catheter obstruction with continuous subcutaneous insulin infusion. Effect of insulin concentration. *Diabetes Care* 1992; 15: 32: 421-6.
 58. Walter HM, Timmler R, Mehenert H, Stabilized human insulin prevents catheter occlusion during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res* 1990; 13: 75-77.
 59. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-300.
 60. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; 252: 3265-9.
 61. Teutsch SM, Herman WH, Dwyer DM, Lane JM. Mortality among diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion pumps. *N Engl J Med* 1984; 310: 361-8.
 62. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. The Ped-Pump Study: a low percentage of basal insulin and more than five daily boluses are associated with better centralized HbA1c in 1041 children on CSII from 17 countries. *Diabetes* 2005; 54 (suppl 1): A453 (abstract).
 63. Knight G. Risks with continuous subcutaneous insulin infusion can be serious. *BMJ* 2001; 323: 693-4.
 64. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (suppl 4): 32-38. 65.
 65. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 1 (suppl 1): S 36-46.
 66. ANDID – Associazione Nazionale Dietisti: Ruolo del dietista nella gestione nutrizionale del paziente diabetico. In ANDID NOTIZIE 2005, 16-18
 67. Ludvigsson J. Is carbohydrate Counting Essential for Successful Treatment. *Pediatr Diabetes* 2007, 8: S7, p 6.
 68. Waldron S. Carbohydrate counting: what is the evidence? *Pediatr Diabetes* 2007, 8: S7, p 9.
 69. Balancieri ABS, Morandi A, Monsorno M, et al. Bassissima Prevalenza di Nefropatia in Soggetti con Diabete Mellito Tipo 1”. XVI Congresso SIEDP 11-13 Ottobre 2007: 193.
 70. Galler A, Muller G, Schinzel R, et al. Impact of metabolic control and serum lipids concentration and advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes as determined by fluorescence spectroscopy and N^α-(carboxymethyl) lysine ELISA. *Diabetes Care* 2003; 26: 2609-15.
 71. Linee Guida per una Sana alimentazione Italiana- INRAN Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione 2003.
 72. Bode BW, Steed RD, Schleusener DS, Strange P. Switch to multiple daily injections with insulin glargine and insulin lispro from continuous subcutaneous insulin infusion with insulin lispro: a randomized, open-label study using a continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2005; 11: 157-64.
 73. Consensus Guidelines 2000 ISPAD. Consensus guidelines for management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents.
 74. Diabetes Control and Complications Trial Research Groups. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
 75. Wolfsdorf JI. Children with diabetes benefit from exercise. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1215-7.
 76. Zinman B. Exercise and the pump. In: Fredrickson L ed. The insulin pump therapy book. Los Angeles 1995: 106-15.
 77. Bruttomesso D. Esercizio fisico. In: Eco Internazionali ed. La terapia insulinica con microinfusore. Roma 2006: 221-38.
 78. Hildebrandt P. Subcutaneous absorption of insulin in insulin-dependent diabetic patients. Influence of species, physico-chemical properties of insulin and physiological factors. *Dan Med Bull* 1991; 38: 337-46.
 79. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion. A comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-300.
 80. Steppel JH, Horton ES. Exercise in the management of type 1 diabetes mellitus. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 2003; 4: 355-60.
 81. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004; 27: S58-S62.
 82. Hornsby WG, Chetlin RD. Management of competitive athletes with diabetes. *Diabetes Spectr* 2005; 18: 102-7.

83. Thurm U, Harper PN. I'm running on insulin. Summary of the history of the International Diabetic Athletes Association. *Diabetes Care* 1992; 15:1811-3.
84. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 2200-4.
85. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007; 150: 103-5.
86. Mastrototaro JJ, Cooper KW, Soundararajan G, Sanders JB, Shah RV. Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor/insulin platform: a feasibility study. *Adv Ther* 2006; 23: 725-32.
87. Pohar SL. Subcutaneous open-loop insulin delivery for type 1 diabetes: Paradigm real-time system. *Issues Emerg Health Technol* 2008; 105: 1-6.
88. Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004; 9: 59-65.
89. Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 1359-66.
90. Shield JP, Baum JD. Transient neonatal diabetes and later onset diabetes: a case of inherited insulin resistance. *Arch Dis Child* 1995; 72: 56-7.
91. Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, Gloyn AL, Hattersley AT, Ashcroft FM. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17539-44.
92. Gloyn AL, Diatloff-Zito C, Edghill EL, et al. KCNJ11 activating mutations are associated with developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes syndrome and other neurological features. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 824-30.
93. Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, et al. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17539-44.
94. Vaxillaire M, Populaire C, Busiah K, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004; 53: 2719-22.
95. Bharucha T, Brown J, McDonnell C, Gebert R, McDougall P, Cameron F et al. Neonatal diabetes mellitus: Insulin pump as an alternative management strategy. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 522-6.
96. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Free-mark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490-5.
97. Wintergerst KA, Hargadon S, Hsiang HY. Continuous subcutaneous insulin infusion in neonatal diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004; 5: 202-6.
98. Lindholm AO, Kernell A, Smide B. Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 2006; 7: 284-8.
99. Jorgensen D, Harboe E, Solbeck H. Dilution of Novolog (insulin aspart 100 U/ml) with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in-vitro stability. *Diabetes* 2005; 54 (suppl 1): Abstract 102.
100. Jones SM, Quarry JL, Caldwell-McMillan M, Mauger DT, Gabbay RA. Optimal insulin pump dosing and post-prandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 233-40.
101. Orsini-Federici M, Akwi JA, Canonico V, et al Early detection of insulin deprivation in continuous subcutaneous insulin infusion-treated patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8: 67-75.
102. Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 439-44.
103. Pickup JC, Sherwin RS, Tamborlane WV, Rizza RA, Service FJ. Conference on insulin pump therapy in diabetes. Multicenter study of effect on microvascular disease. The pump life. Patient responses and clinical and technological problems. *Diabetes* 1985; 34 (suppl 3): 37-41.
104. Admon G, Weinstein Y, Falk B et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: e348-e355.
105. Meas T, Taboulet P, Sobngwi E, Gautier JF. Is capillary ketone determination useful in clinical practice? In which circumstances? *Diabetes Metab* 2005; 31: 299-303.
106. Matta MP, Melki V, Bessiere-Lacombe S, Hanair-Brou-tin H. What are capillary blood ketone levels in type 1 diabetic patients using CSII in normal conditions of insulin delivery? *Diabetes Metab* 2004; 30: 543-7.

TERZA PARTE -
VALUTAZIONE DEI RISULTATI

Valutazione dei risultati

3.1 Indicatori di risultato nella terapia con microinfusore in età pediatrica

Gli indicatori di risultato nella terapia con CSII devono comprendere i parametri attinenti al controllo metabolico, all'incidenza di complicanze acute e croniche e all'impatto psicologico sul paziente e sulla famiglia in una situazione di corretta selezione dei pazienti sulla base delle indicazioni e dei requisiti (v. capitolo 2.1), e devono essere rapportati prioritariamente all'indicatore principale scelto per l'inizio della terapia con CSII (Tabella 3.1).

Tabella 3.1. Principali indicatori di risultato

- Legati al controllo metabolico
 - HbA1c
 - Peso
 - BMI
 - Fabbisogno insulinico (UI/Kg)
 - Valutazione della variabilità glicemica
- Legati alle complicanze acute
 - N. di ipoglicemie/anno
 - N. di ipoglicemie non riconosciute
 - N. di ospedalizzazioni per ipoglicemia
 - N. di chetoacidosi/anno
 - N. di ospedalizzazione per chetoacidosi
- Legati alle complicanze croniche
- Legati agli aspetti psicologici e qualità della vita
 - Valutazione psicosociale (depressione, autostima)
 - Qualità della vita
 - Valutazione del livello di ansia nel paziente e nella famiglia
- Legati ai costi economici e ai possibili risparmi
 - Costo iniziale
 - Costo del materiale di consumo
 - Appropriatelyzza
- Altri indicatori
 - Appropriatelyzza dei periodi di sospensione della CSII
 - Frequenza dei contatti con il team diabetologico

Relativamente all'impatto economico si deve sottolineare come il costo di tale terapia dovrà tenere conto anche degli effetti economici dell'uso degli analoghi lenti nella terapia MDI *basal-bolus* e le ricadute a lungo termine, legate alla possibile riduzione delle complicanze croniche (1).

Indicatori legati al controllo metabolico

I livelli di emoglobina glicosilata dovrebbero mostrare un miglioramento stabile. Nel caso di mancato miglioramento della HbA1c almeno uguale a 0,5% dopo un anno di CSII, va comunque considerato il miglioramento di altri indicatori, in particolare la frequenza e/o gravità di episodi ipoglicemici sintomatici e/o asintomatici.

È auspicabile che i pazienti in terapia con CSII mantengano il peso pre-CSII e possibilmente un BMI adeguato per l'età.

Nei pazienti obesi, la CSII in particolare (e in generale le terapie insuliniche basale/bolo) dovrebbero permettere un cambiamento dello stile di vita e dell'apporto calorico che faciliti un miglioramento del BMI.

Il fabbisogno insulinico mostra generalmente una riduzione del 5-15% rispetto a MDI. Pur non rappresentando individualmente una regola, tale parametro può essere utile per valutare un utilizzo appropriato della CSII e rappresenta inoltre una fonte di risparmio sui costi totali della CSII.

Indicatori legati alle complicanze acute

La prevalenza di chetoacidosi non è aumentata nei pazienti in CSII. Tale dato emerge dagli studi pubbli-

cati dopo gli anni 80-90. Le segnalazioni iniziali sono da attribuire ai problemi tecnici presentati dai primi microinfusori e dai set infusionali e dalla scarsa esperienza dei soggetti deputati all'erogazione delle cure e all'assistenza tecnica.

La prevalenza di ipoglicemie appare ridotta nei pazienti in CSII. Pochi sono i lavori pubblicati che si siano occupati di questo argomento (2, 3). Secondo il lavoro di Colquitt et al. (2), in Inghilterra il costo economico da sostenere in un paziente con ipoglicemie ricorrenti è di 3000 £/episodio, mentre il costo per QALY (misura del rapporto fra qualità di vita e costi impiegati) è di 11.400 £. Nello studio di Roze et al. (3), utilizzando un modello matematico viene calcolato un ICER (rapporto incrementale costo-efficacia) pari a circa 26.000 £ per QALY raggiunto nei pazienti in terapia con CSII rispetto a quelli in MDI (si ricorda che il NICE definisce appropriato un ICER di ≤ 30.000 £). I risultati erano molto sensibili alla riduzione degli episodi ipoglicemici. La riduzione degli stessi rappresenta, quindi, uno dei principali indicatori di efficacia e sicuramente uno fra i più oggettivi.

La prevalenza di ipoglicemie inavvertite si riduce nei soggetti in CSII. Il ripristino della soglia di sensibilità all'ipoglicemia può essere studiato con il monitoraggio continuo della glicemia prima e dopo l'inizio della CSII.

Indicatori legati alle complicanze croniche

Presuppongono studi longitudinali di lunga durata. L'unico lavoro che ha messo a confronto CSII e MDI rispetto ai risultati a lungo termine è il DCCT (4). Per il resto, non esistono al momento studi in cui si siano individuati indicatori di efficacia relativi alle complicanze croniche del diabete. Vi sono, però, alcuni studi che si basano su modelli teorici simulati al computer come ad esempio il CORE Diabetes Model⁵, che pur non rappresentando un approccio rigorosamente scientifico possono aiutare soprattutto per le valutazioni di tipo costo/efficacia (3,5).

⁵ Modello matematico controllato e validato che utilizza tecniche di simulazione standard quali Markov/Monte Carlo, e che permette di calcolare le conseguenze ed i costi a lungo termine sia del diabete tipo 1 che tipo 2 e le conseguenze economiche dell'applicazione di differenti strategie di intervento.

Indicatori legati agli aspetti psicologici e alla qualità della vita

Al di là dell'esperienza individuale dei singoli centri, valutata spesso in maniera trasversale e su piccole casistiche (generalmente con risultati molto positivi) (1), non esistono studi multicentrici che abbiano valutato su ampie casistiche e con periodi di follow-up prolungati gli aspetti legati alla qualità della vita.

Tali studi dovranno valutare almeno i seguenti aspetti:

- Funzionalità fisica e mentale (ad es., SF-36 Health Survey)
- Qualità di vita nei pazienti con diabete (ad es., DSQOLS)
- Livello di autonomia, dolore, ansia/depressione (ad es., EuroQoL - EQ-5D -)
- Soddisfazione nei confronti del trattamento (ad es., DTSQ)

Indicatori legati ai costi economici e ai possibili risparmi

I costi iniziali del microinfusore appaiono abbastanza sovrapponibili tra i vari produttori, e tale considerazione può essere fatta anche per il materiale di consumo. Andranno comunque considerati la durata di vita media dello strumento (dato non sempre dichiarato dalle case produttrici), il periodo di garanzia, la modalità di vendita (tempo limitato o durata illimitata), la necessità di utilizzare un diluente (e i relativi costi nei bambini al di sotto dei 10 kg), la possibilità di infusione basale $<0,1$ U/ora (fino a 0,025 nei bambini piccoli).

Le variazioni individuali nell'utilizzo del materiale consumabile devono tener conto che:

1. Il cambio del set avviene di norma ogni 2-3 giorni.
2. La capacità del serbatoio deve essere commisurata al fabbisogno insulinico in modo da evitare sprechi di consumabile e insulina.
3. I costi e la durata delle batterie appaiono molto variabili.
4. Alcuni analoghi rapidi sembrano associarsi ad una maggiore durata del set infusione (minori fenomeni di precipitazione dell'insulina) (6-10).

Variazioni individuali di tali parametri oltre la norma possono essere utili indicatori dell'appropriatezza dell'utilizzo della CSII.

Altri indicatori

L'appropriatezza dei periodi di sospensione della CSII in occasione di eventi programmati e durante periodi come la balneazione vanno considerati come utili indicatori di efficacia. In genere, la percentuale di abbandono della CSII è molto bassa (<5%), qualora si sia provveduto ad una accurata selezione dei pazienti.

La frequenza dei contatti con il team diabetologico dopo il periodo iniziale non è superiore a quella dei pazienti che utilizzano MDI. Anche la frequenza dei contatti telefonici in bambini in età prescolare appare sovrapponibile (11). Scostamenti in eccesso da questi parametri devono far riconsiderare la necessità di verificare il livello di conoscenze e motivazioni del paziente e/o della famiglia.

3.2 Costo-beneficio della terapia con microinfusore

La valutazione approfondita del rapporto costo-beneficio assume una rilevanza fondamentale per assicurare la scelta terapeutica migliore ad ogni paziente con diabete. Purtroppo la letteratura disponibile a questo riguardo risulta sostanzialmente scarsa, soprattutto in area pediatrica (12-16). Di difficile interpretazione sono anche i parametri da impiegare per effettuare le analisi costo-beneficio. Tra questi si possono individuare in modo sommario tre gruppi di fattori (Fig. 1): quelli che riportano ai *costi diretti* della terapia, cioè lo strumento, i farmaci, le ospedalizzazioni; quelli collegati a *costi indiretti*, cioè la perdita di ore di lavoro, perdita di produttività; e, infine, quelli che generano i *costi intangibili*, cioè legati alla percezione dell'indi-

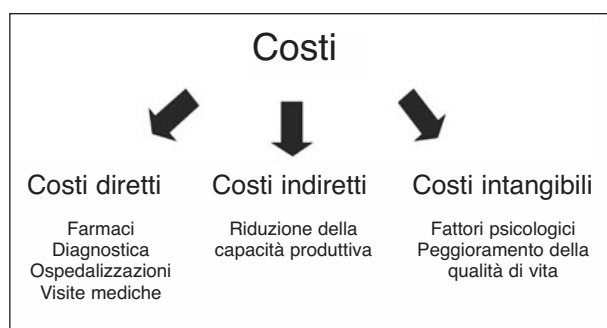


Figura 1. Costi diretti, indiretti e intangibili

duo di essere in stato di malattia (12,13). Questi ultimi pur essendo di importanza assai rilevante, a maggior ragione nel settore pediatrico, sono difficilmente quantificabili e misurabili. Essi comprendono lo stato di ansia, depressione, dolore, stress, dovuti alla malattia e al suo trattamento. Ci attendiamo quindi che nei prossimi anni studi controllati, condotti su vasta scala, possano contribuire a chiarire meglio gli aspetti di farmaco-economia collegati all'uso del microinfusore di insulina.

La letteratura disponibile ad oggi sull'argomento si riferisce prevalentemente alla variazione di controllo metabolico associato all'uso del microinfusore nella terapia (14). Gli studi di meta-analisi effettuati negli ultimi 5 anni su studi randomizzati, condotti per lo più su individui adulti, riportano che la terapia con CSII permette di ridurre approssimativamente dello 0,5% o più il valore medio dell'HbA1c, senza aumento della frequenza di ipoglicemie, né aumenti di peso. Inoltre la dose media di insulina usata dai soggetti in terapia con CSII è leggermente inferiore rispetto alla terapia con MDI (14).

In questa sede, non essendo possibile prendere in esame tutte le componenti che contribuiscono a determinare il rapporto costo-beneficio della terapia con CSII, si tenterà di individuare la componente dei costi diretti, che dipende esclusivamente dall'uso dello strumento di somministrazione dell'insulina. Verranno considerati, quindi, i costi generati dallo strumento, dai set infusionali, dagli aghi, identificandoli come extra-costi rispetto a quelli dovuti alla terapia MDI. Inoltre, si considererà il risparmio di costi rispetto alla terapia MDI (siringhe, insulina, ecc.). Non si terrà, invece, conto dei costi indiretti, cioè della perdita di ore di scuola, della differente capacità scolastica, della perdita di ore di lavoro dei genitori, né di quelli intangibili, cioè la variazione della qualità di vita, ecc. Questi ultimi richiedono una valutazione complessa per la quale, allo stato attuale, si registrano carenze sia dal punto di vista della letteratura scientifica, che sotto l'aspetto dei parametri da analizzare.

Costi diretti legati al sistema di somministrazione

Per l'analisi dei costi ci siamo basati sui prezzi di listino vigenti al 30 gennaio 2007 delle tre aziende pre-

Tabella 3.2. Stima degli extra-costi per la CSII in confronto alla somministrazione MDI

	Costo medio unitario (*) (€)	Richiesta media	Quantità medie anno (n°)	Costo (€)
<i>Stima dei costi extra con CSII Microinfusore</i>	5226,5		0,25	1306,6
Set infusionali	22,0	1 ogni 3 gg	121,7	2675,8
Batterie	2,5	1 ogni 30 gg	12	30
Cartucce d'insulina/adattatori/siringhe	3,1	1 ogni 5 gg	73,0	225,0
Totale costi extra				4237,4
<i>Stima della riduzione dei costi con CSII</i>				
Aghi per iniettori a penna	0,08	4,5/giorno	1642,5	131,4
Insulina (costo UI)	0,043	3 UI/giorno di risparmio	730	47,5
Iniettore a penna	24	1 ogni 2 anni	0,5	12,0
Totale riduzione costi				190,9
Totale (Costi extra meno riduzione costi)				4046,5

(*) I costi unitari medi sono stati estratti dai listini delle aziende che operano sul mercato italiano (Medtronic, Movi, Roche) al 30 gennaio 2007.

senti sul mercato nazionale (Medtronic, Movi, Roche) (Tabella 3.2). Gli extra-costi per la terapia con CSII derivano in larga misura dai set infusionali e sono assai variabili all'interno dei Paesi dell'Unione Europea (da 6 a 25€ l'uno). Sarà, quindi, molto importante valutare nel tempo la variazione di questi costi per controllare la spesa della terapia con CSII. Il catetere di infusione viene sostituito in media ogni 2,5-3 giorni; tale intervallo si riduce nei bambini più piccoli rispetto agli adolescenti. Nell'analisi è stato calcolato il costo medio di un set di infusione. Tuttavia dobbiamo registrare che il costo dei diversi set infusionali varia in modo considerevole anche nel nostro Paese, (da 12 a 23€ circa), in base al tipo e alla confezione di vendita. Se la confezione contiene aghi, cateteri e siringhe insieme, i costi sono decisamente inferiori.

Il costo dovuto allo strumento è stato ripartito su quattro anni, ipotizzando che tale sia la vita media del microinfusore.

Il tipo e la durata media delle batterie sono anch'essi parametri di significativa variabilità. Alcuni microinfusori "consumano" le pile più frequentemente rispetto ad altri.

I pazienti che usano il microinfusore assumono generalmente meno insulina rispetto a quelli che sono in terapia MDI. Per il calcolo della riduzione dei costi ci siamo basati sul risparmio di insulina di circa il 15% nei bambini con CSII rispetto a quelli in terapia con

MDI, corrispondente a circa 3 UI al giorno per un bambino che pesa 20 kg. Considerando un numero medio di 4-5 somministrazioni di insulina al giorno con l'iniettore a penna, abbiamo calcolato che questo strumento di somministrazione viene sostituito in media ogni due anni da un paziente.

Il prezzo di listino ed il prezzo di vendita di tutti i presidi terapeutici non sempre corrispondono e si possono raggiungere sconti significativi per l'acquisto di quantità elevate, rappresentando una variabile significativa sui costi.

Sulla base di questa analisi, l'extra-costi medio per anno della terapia con CSII in Italia, è di 3760€. Lo stesso costo, calcolato in Germania nel corso del 2000, era di 2611€ (15), in Finlandia nel corso del 1993 era di 4000€ e negli Stati Uniti nei primi anni '90 era di 2342\$; in Olanda tale costo variava da 1385 a 2968€ nel corso del 2006, in base al tipo di strumenti e cateteri utilizzati.

Nell'analisi sopra descritta non è stata considerata la variazione del numero/die di determinazioni della glicemia, che potrebbe costituire un parametro di notevole impatto sui costi. Generalmente i pazienti trattati con CSII eseguono più determinazioni giornaliere della glicemia e in alcuni casi, anche se ancora oggi rari, possono utilizzare sistemi di rilevazione continua della glicemia più frequentemente rispetto ai soggetti in terapia multi-iniettiva. Il costo medio di una striscia

reattiva per la determinazione della glicemia è di 0,35€, mentre il costo medio di un sensore della glicemia, che consente la rilevazione continua per tre giorni consecutivi, è di 87,7€. Un soggetto che esegue in media due determinazioni in più della glicemia mediante stick per effetto della terapia con CSII, produce un costo aggiuntivo annuo di 245€. Evidentemente il monitoraggio della glicemia costituisce quindi un altro parametro da sottoporre ad osservazione accurata nell'analisi costo-beneficio della terapia insulinica. D'altra parte la letteratura scientifica conferma che il controllo glicemico più frequente consente di migliorare l'equilibrio metabolico e, di conseguenza, ridurre il rischio di comparsa delle complicazioni croniche.

In conclusione, la terapia con CSII potrebbe comportare un incremento della spesa sanitaria a breve termine (16). Tuttavia studi recenti hanno dimostrato, utilizzando modelli di simulazione, che quando si valutano i costi a lungo termine (e soprattutto i risultati in termini di migliore controllo metabolico e quindi risparmio di complicanze), confrontando pazienti adulti e adolescenti con diabete tipo 1 in terapia con CSII (Novorapid o Humalog) oppure con MDI (NPH associata a Novorapid o Humalog), si ha un risparmio significativo di 53.022-259.646\$ australiani per QALY raggiunto, rappresentando un buon investimento in Australia rispetto alla maggior parte degli scenari valutati (12). Tale dato diventa ancora più interessante se il confronto viene fatto con la terapia MDI in cui siano utilizzati gli analoghi lenti dell'insulina, sicuramente più costosi rispetto all'insulina NPH.

Bibliografia

1. Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res.Rev* 1999; 15: 338-52.
2. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8: 1-171.
3. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska K E, Palmer AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005; 22: 1239-45.
4. 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: 804-12.
5. Brande M, Herman WH. The CORE Diabetes Model. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (suppl 1): S1-S3.
6. Woipert HA, Faradji RN, Bonner-Weir S, Lipes MA. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation. *BMJ* 2002; 324: 1253.
7. Poulsen C, Langkjaer L, Worsøe C. Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 26-35.
8. Sensi J, Harboe E, Westermann H. In vitro stability of insulin aspart in simulated continuous subcutaneous insulin infusion using a MiniMed 508 insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 75-9.
9. Wittlin SD, Marcus AO, Weng CS, Howard CP, Schorr AB, CONTROL Study Group. Evaluation of treatment satisfaction associated with the use of insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 1-10.
10. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Jaffel LM, Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 210-5.
11. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002 140: 235-40.
12. Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1997; 296: 716-21.
13. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russel LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1172-7.
14. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with subcutaneous infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705-10.
15. Icks A, Rosenbauer J, Haastert B et al. Direct costs of paediatric diabetes care in Germany and their predictors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 302-9.
16. Nuboer R, Bruining J. Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children: illusion or delusion? *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 39-44.
17. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 881-897.

APPENDICE

Considerazioni medico-legali relative alla terapia insulinica con microinfusore

Ombretta Curto, Massimo Massimelli

Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale – Università degli Studi di Torino

Elementi di responsabilità professionale medica penale e civile

È tristemente noto a tutti gli operatori del settore sanitario come negli ultimi anni sia cresciuto esponenzialmente il numero di procedimenti penali e civili per responsabilità professionale medica, raggiungendo una diffusione tale da far pensare ad una vera e propria “caccia alle streghe” nei confronti della categoria.

Ciò è dovuto non solo ad un maggior rigore dei più diffusi orientamenti giurisprudenziali e all’acquisizione da parte dei cittadini di una maggiore coscienza dei propri diritti (ivi compreso quello alla salute, con conseguenti maggiori aspettative nei confronti dell’attività medica), ma anche e soprattutto alle più recenti innovazioni tecnologiche in campo sia diagnostico che terapeutico. Esse hanno “facilitato” il lavoro del medico e parallelamente hanno determinato le sopra citate maggiori aspettative, facendo sì che il paziente non pretenda più di essere curato, bensì di venire guarito, e causando un diffuso atteggiamento accusatorio secondo il quale un eventuale insuccesso viene interpretato come il fallimento “personale” del medico (o dell’*équipe*) che è intervenuto, non risultando più accettabile né comprensibile una sconfitta della scienza medica in sé.

Data tale delicata situazione, oggi più che mai è quindi necessario che il medico coinvolga in prima persona il paziente nell’iter diagnostico-terapeutico, dedicandogli tempo per colloqui e rendendolo consapevole delle scelte compiute, poiché la maggior parte dei casi di coinvolgimento giudiziario dei medici per presunta responsabilità professionale nasce non tanto dall’errore del medico, quanto da un suo comportamento altezzoso e poco disponibile al confronto.

Mentre la responsabilità penale si configura in un’unica fattispecie ed è strettamente personale, in accordo con l’art. 27 della Costituzione, la responsabilità civile è trasferibile a terzi e sussiste in due forme distinte: contrattuale ed extracontrattuale, detta anche responsabilità da fatto illecito (o aquiliana). La prima nasce ex art. 1218 c.c. qualora il debitore (quindi il medico) che si sia impegnato tramite un contratto ad una determinata prestazione, non esegua correttamente la prestazione dovuta; la seconda si configura secondo la definizione dell’art. 2043 c.c.: “qualunque fatto, doloso o colposo, abbia cagionato ad altri un danno ingiusto, obbliga colui che ha commesso il fatto a risarcire il danno”.

Quando un paziente si rivolge liberamente ad un medico, chiedendo a quest’ultimo una determinata prestazione, si configura la fattispecie della responsabilità contrattuale: dal punto di vista giuridico viene stipulato un contratto d’opera regolamentato dalle norme del lavoro autonomo, ex art. 2222 c.c. Secondo il codice civile, quanto al tipo di prestazione il medico rientra nell’ambito di coloro i quali prestano un’opera intellettuale, per la quale la legge prevede obbligatoria iscrizione ad apposito albo (artt. 2229 e 2230 c.c.), per cui risulta applicabile l’art. 2236 c.c. secondo il quale se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d’opera non risponde dei danni se non in caso di dolo o di colpa grave.

La fondamentale differenza tra le due fattispecie di responsabilità civile riguarda l’onere della prova. Nell’illecito contrattuale esso è caratterizzato dalla presunzione di colpa nel caso d’inadempimento, superabile solo ove il debitore provi che l’inadempimento o il

ritardo non sono a lui riferibili per impossibilità della prestazione derivante da causa a lui non imputabile; pertanto all'attore sarà chiesto di provare il suo credito e la scadenza dell'obbligazione, mentre sarà il debitore che dovrà dimostrare l'impossibilità della prestazione per una causa a lui non imputabile, per potersi liberare da responsabilità. Nell'illecito extracontrattuale invece l'onere della prova non è caratterizzato dalla presenza della presunzione, ma dall'osservanza della regola di principio secondo la quale l'onere di provare i fatti costitutivi della propria pretesa spetta a colui che l'avanza: è su colui che pretende il risarcimento dei danni che grava il relativo onere, cosicché l'attore dovrà provare che il comportamento del convenuto gli ha provocato un danno e che tale comportamento è stato caratterizzato da dolo o colpa. Quindi nell'ambito della responsabilità contrattuale, il paziente dovrà dimostrare unicamente il danno subito, mentre il medico dovrà dimostrare che ha assolto agli oneri del contratto e che pertanto il mancato od inesatto adempimento è stato causato da impossibilità conseguente a cause a lui non ascrivibili; nella responsabilità extracontrattuale, invece, il paziente dovrà dimostrare, oltre al danno, anche che esso dipende da un'azione od omissione del medico.

Ulteriore distinzione tra le due fattispecie risiede nel termine di prescrizione del diritto al risarcimento del danno, che è di 10 anni in caso di responsabilità contrattuale e di soli 5 anni nella fattispecie extracontrattuale (ex artt. 2946 – 2947 c.c.).

A tale proposito è utile ricordare una delle più importanti innovazioni legislative dell'ultimo decennio, ossia la teoria del "contratto sociale" sulla quale si fonda la celebre sentenza di Cassazione n. 589 del 22 gennaio 1999. Precedentemente a tale sentenza infatti era comune orientamento giurisprudenziale ritenere che, allorché il paziente si rivolgesse ad una struttura pubblica, si venisse ad instaurare un rapporto tridimensionale caratterizzato come contrattuale tra il cittadino e l'ente assistenziale, ed extracontrattuale tra il medico e il paziente, con le conseguenti sopra citate ripartizioni dell'onere della prova. La sentenza di Cassazione n. 589 ha invece stabilito che *"l'obbligazione del medico dipendente dal servizio sanitario per responsabilità professionale nei confronti del paziente, ancorché non fondata sul contratto ma sul "contatto sociale", ha natura con-*

trattuale. Conseguie che relativamente a tale responsabilità i regimi della ripartizione dell'onere della prova, del grado della colpa e della prescrizione sono quelli tipici delle obbligazioni da contratto d'opera intellettuale professionale". Pertanto, *"in base alla regola prevista dall'articolo 1218 c.c., il paziente ha l'onere di allegare l'inesattezza dell'adempimento e non, invece, la colpa né tantomeno la sua gravità da parte della struttura sanitaria, mentre spetta alla controparte la dimostrazione della non imputabilità dell'inadempimento"*. Inoltre, quanto a termine di prescrizione del diritto al risarcimento del danno, esso coincide con quello ordinario decennale.

Anche in ambito penale la Cassazione ha mostrato nel corso degli ultimi decenni un atteggiamento via via improntato a sempre minor "larghezza" di giudizio e comprensione nei confronti del medico avverso il quale si svolge un procedimento per responsabilità professionale: è passata infatti dal riconoscimento della colpa professionale nei soli casi di colpa grave ("evidente incuria o palese insipienza", Cass. Pen. 23 luglio 1942; "condotta incompatibile con il minimo di cultura e di esperienza che deve legittimamente pretendersi da chi sia abilitato all'esercizio della professione medica", Cass. Pen. 21 ottobre 1970 e 4 febbraio 1972), all'affermazione che il medico risponde dell'evento anche per colpa lieve e perfino lievissima, a meno che la sua prestazione non implichi la risoluzione di problemi tecnici di particolare difficoltà, in riferimento al già citato art. 2236 c.c.

Come è noto, il medico assume nei confronti del paziente un'obbligazione di mezzi e non di risultato, poiché non è scientificamente possibile garantire la guarigione, ma si deve comunque assicurare la corretta prestazione; la "speciale difficoltà" cui fa riferimento l'art. 2236 c.c. non è inerente la "tecnica" medica o chirurgica ma gli eventuali "problemi tecnici" che si possano eventualmente presentare ad un professionista assolutamente preparato nella "tecnica" in questione, per quanto difficile, poiché in caso contrario la colpa risulterebbe innegabile, quanto meno per imprudenza.

In contrasto con tale orientamento, però, la recentissima Sentenza 13 aprile 2007 n. 8826 della Corte di Cassazione Sez. III Civile ha ritenuto "superata" la categoria "dogmatica" delle obbligazioni di mezzo e risultato, rendendo così "condannabile" il medico che

non abbia correttamente adempiuto non solo alle prime, ma anche alle seconde.

Dal momento che questa sentenza rivoluzionaria è molto recente, siamo ancora in attesa di commenti a tale “feroce” orientamento, che si attesta su posizioni ben diverse dalla famosa sentenza delle Sezioni Unite Penali della Cassazione dell’11 settembre 2002 n. 30328 la quale si era espressa, per quanto attiene i reati omissivi, in termini decisamente favorevoli alla classe medica. Tale sentenza sosteneva infatti la necessità di riscontrare che la condotta omissiva del medico è stata condizione necessaria dell’evento lesivo con “alto o elevato grado di probabilità logica”, fino alla certezza, in relazione alle specifiche circostanze del caso in oggetto, per confermare l’ipotesi accusatoria sull’esistenza del nesso causale.

Il consenso: criteri generali e aspetti specifici nei minori (da: “*Progetto Risk Management: proposta di linee di indirizzo per la gestione del consenso informato*”, Aress Regione Piemonte 12/04/2006, modificato)

Nella maggior parte degli atti medico-chirurgici, sia diagnostici che terapeutici, è insito un rischio più o meno elevato di causare danni alla salute del paziente, ossia di ledere, paradossalmente, quello stesso diritto che l’atto è finalizzato a salvaguardare. Peraltro molti dei suddetti atti sono di natura invasiva, ossia già di per sé lesivi dell’integrità fisica del paziente, intesa nella più ampia accezione del termine. Di conseguenza, secondo l’art. 50 del c.p., è necessario che il medico, per evitare la punibilità, prima di procedere ottenga il consenso dell’avente diritto (con l’eccezione ovviamente di condizioni di assoluta urgenza, nel qual caso, configurandosi uno “stato di necessità”, non è perseguibile il medico che interviene sul paziente in assenza di consenso ai sensi dell’art. 54 c.p.).

Perché risulti valido il consenso deve essere:

1. informato
2. consapevole
3. personale
4. manifesto
5. specifico
6. preventivo e attuale
7. revocabile

1) **Informato**: sostanzialmente è considerato tale il consenso che rispetta le caratteristiche della corretta informazione, la quale deve essere:

- *personalizzata*, ossia adeguata alla situazione di salute, psicologica, culturale e linguistica del paziente e proporzionata alla tipologia della prestazione proposta. In caso di minorenne, l’informazione al paziente dovrà risultare ovviamente adeguata all’età;
- *comprensibile*, cioè espressa con linguaggio semplice e chiaro, evitando per quanto possibile sigle e termini scientifici e avvalendosi di schede illustrate o materiale video che consentano una più piena comprensione, specialmente in caso di interventi particolarmente invasivi. Si ricorgerà, ove possibile, ad un interprete o a materiale informativo tradotto in caso di paziente straniero;
- *veritiera*, ossia non falsamente illusoria ma prudente e accompagnata da ragionevole speranza in caso di patologie di elevata gravità o previsioni infauste;
- *obiettiva*: basata su fonti validate o che godano di una legittimazione clinico-scientifica, ed indicativa delle effettive potenzialità di cura fornite dalla struttura che ospita il paziente;
- *esaustiva*, cioè finalizzata a fornire tutte le notizie inerenti l’atto sanitario proposto e a soddisfare ogni quesito specifico posto dal paziente;
- *non imposta*: il paziente ha la facoltà di non essere informato, delegando a terzi la ricezione delle informazioni. Di questo deve necessariamente rimanere evidenza scritta. In tal caso egli esprimerà comunque il consenso, subordinatamente all’informazione data alla persona delegata.

2) **Consapevole**: espresso da soggetto che, ricevuta correttamente l’informazione con le modalità sopra descritte, sia capace di intendere e di volere.

3) **Personale**: ha titolo ad esprimere il consenso esclusivamente il paziente; l’informazione a terzi (per terzi si intendono anche i famigliari), è ammessa soltanto previo esplicito consenso del paziente. Il consenso espresso dai famigliari è giuridicamente irrilevante,

a meno che si tratti di paziente minorenni o interdetti, come verrà più avanti specificato.

4) Manifesto: il paziente deve assentire o dissentire alla esecuzione delle prestazioni proposte, soprattutto se si tratta di attività che esulano dalla routine; la manifestazione di volontà deve essere esplicita ed espressa in modo inequivocabile, preferibilmente in forma scritta.

5) Specifico: il consenso deve riferirsi allo specifico atto sanitario proposto; il consenso prestato per un determinato trattamento non può legittimare il medico ad eseguirne uno diverso, per natura od effetti, salvo sopraggiungo uno stato di necessità.

6) Preventivo ed attuale: il consenso deve essere prestato prima dell'atto proposto; l'intervallo di tempo tra la manifestazione del consenso e l'effettuazione dell'atto sanitario non deve essere tale da far sorgere dubbi sulla persistenza della volontà del paziente; in caso, è opportuno ottenere conferma del consenso in prossimità della realizzazione dell'atto.

7) Revocabile: il paziente può revocare il consenso in qualunque momento, anche nell'immediatezza della procedura sanitaria oggetto del consenso.

La natura contrattuale del consenso fa sì che per risultare giuridicamente valido esso debba inoltre rispondere ai requisiti di "libero" (esente da vizi, coercizioni, inganni, errori: non può essere esercitata alcuna pressione psicologica per influenzare la volontà del paziente, pena la nullità del consenso) e "relativo al bene disponibile" (l'integrità psico-fisica non è un diritto di cui la persona può disporre senza alcun limite, come recita l'art. 5 c.c.).

Il dovere di raccogliere il consenso/dissenso è del medico che si è proposto di intraprendere l'attività diagnostico/terapeutica e/o di altro operatore sanitario, ma limitatamente agli atti e alle informazioni di sua specifica competenza. Si raccomanda che l'esecutore della prestazione, se persona diversa da chi ha fornito l'informazione, si assicuri che l'oggetto del consenso risponda all'atto che si sta per eseguire e che l'informazione sull'atto sia stata adeguatamente fornita,

e in caso di dubbi ripeta l'informazione o richieda un nuovo consenso scritto (è vivamente consigliato lasciare traccia di ciò nella documentazione clinica).

Il consenso può essere implicito o esplicito, e se esplicito può essere orale o scritto. Per consenso *implicito* si intende il consenso tacito, dedotto abitualmente dalla cooperazione alle cure; è un tacito accordo basato sulla fiducia, ma anche sul fatto che il paziente conosce per esperienza gran parte delle comuni prestazioni e prescrizioni mediche. Il consenso è implicito quando l'assistito stesso richiede prestazioni o atti diagnostici o terapeutici, che vengono forniti secondo consuetudini funzionali alle attese dello stesso paziente; è utilizzato nella maggior parte delle più comuni prestazioni sanitarie. Il consenso *esplicito* (orale o scritto, ma preferibilmente scritto in quanto di ben più facile riscontro probatorio) viene richiesto nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche, invasive e/o rischiose, o per le possibili conseguenze delle stesse sull'integrità fisica del paziente si renda opportuna una manifestazione inequivoca della sua volontà. Deve essere redatto e sottoscritto dal paziente e dal medico responsabile dell'atto sanitario e venire allegato alla documentazione clinica, di cui diviene parte integrante; di conseguenza potrà essere consegnato in copia al paziente, qualora ne faccia richiesta. Indipendentemente dall'acquisizione del consenso in forma scritta, è sempre necessario dare dimostrazione documentale dell'avvenuta informazione: si raccomanda pertanto di registrare in cartella clinica il momento dell'informazione come atto sanitario. Occorre ricordare tra l'altro che l'informazione scritta è integrativa e mai sostitutiva del colloquio medico-paziente, in assenza del quale anche un consenso scritto acquisito secondo tutti i criteri finora elencati può venire contestato.

In caso di paziente minorenni, il processo di acquisizione del consenso prevede caratteristiche particolari. Secondo il codice civile (art. 316 comma 2), la potestà sui figli è esercitata di comune accordo da entrambi i genitori, o da un solo genitore se l'altro è morto o decaduto o sospeso dalla potestà. In caso di comuni trattamenti medici (visite, medicazioni, etc.) è sufficiente il consenso di uno solo dei genitori in applicazione del principio generale secondo il quale gli atti di ordinaria amministrazione possono essere compiuti disgiuntamente da ciascun genitore (art. 320 c.c.). In tali casi il

consenso comune è considerato implicito. Al di fuori delle suddette situazioni ordinarie, è necessario il consenso esplicito di entrambi i genitori:

- se entrambi sono presenti e d'accordo, si acquisisce il consenso e si procede. Il consenso comune è sempre necessario in caso di genitori separati o divorziati o non conviventi, in base al principio che le decisioni di maggiore interesse per i figli relative all'istruzione, all'educazione e alla salute vanno assunte di comune accordo (art. 155 comma 3 e 317 comma 2 c.c.);
- in caso di assenza di un genitore per lontananza o impedimento o sua incapacità naturale o dichiarata con pronuncia di interdizione giudiziale, è sufficiente l'acquisizione del consenso del solo genitore presente e capace (art. 317 comma 1 c.c.). La possibilità di prescindere dal consenso del genitore lontano o impedito va valutata in relazione all'urgenza dell'atto sanitario e ai tempi che sarebbero necessari per farlo intervenire. Il problema in ogni caso diventa quello della prova che il genitore sia effettivamente lontano, impedito o incapace e perciò non possa prestare il consenso. Ove tale prova manchi, occorre su ricorso dell'altro genitore, di un parente o del pubblico ministero dei minorenni un provvedimento del Tribunale dei Minori che sostituisca il consenso mancante. Per semplificare e snellire tale fase, si propone che il genitore presente compili e sottoscriva sotto la propria responsabilità il modulo di autocertificazione attestante la condizione di lontananza o impedimento dell'altro genitore; il modulo deve essere conservato insieme al modulo di consenso;
- se i genitori sono in disaccordo, ai sensi della Legge del 8 febbraio 2006 n. 54 ("Disposizioni in materia di separazione dei genitori e affidamento condiviso dei figli"), anche in caso di separazione personale dei genitori la potestà genitoriale è esercitata da entrambi e se vi è disaccordo la decisione è rimessa al giudice, quindi il medico non può procedere all'erogazione dell'atto sanitario a meno che non ricorra lo stato di necessità ex art. 54 c.p.;
- in caso di opposizione di entrambi i genitori, il medico, qualora ritenga indispensabile l'atto sa-

nitario per il minorenne, deve procedere a segnalazione alla Procura della Repubblica per i minorenni perché presenti ricorso al Tribunale dei Minori per un provvedimento che precluda ai genitori l'esercizio della potestà limitatamente a quello specifico atto sanitario e l'autorizzi a prescindere dal loro consenso;

- in caso il minorenne non conviva con i genitori, si configurano due situazioni distinte. Se risulta in affidamento, in comunità o in istituto penale, l'affidatario – cui sono assimilati i responsabili della comunità o dell'istituto – esercita la potestà parentale in relazione agli ordinari rapporti con le autorità sanitarie, in cui rientrano i comuni trattamenti medici (art. 5 commi 1 e 3, legge n. 184/1983), pertanto il medico può procedere all'atto sanitario con il suo consenso: è necessario acquisire la dichiarazione dell'affidatario per quanto riguarda la sua qualità. Per atti sanitari non ordinari occorre invece richiedere il consenso dei genitori o del tutore, oppure procedere a segnalazione alla Procura della Repubblica per i minorenni perché presenti ricorso al Tribunale dei Minori per un provvedimento. Se il minorenne vive in strada, senza reperibilità dei genitori, o si tratta di minore straniero non accompagnato per cui non c'è tutela, occorre procedere alla già citata segnalazione presso la Procura per ottenere un provvedimento autorizzativo urgente, e si dovrà segnalare il caso al giudice tutelare;
- se il minorenne ha un tutore, per gli atti sanitari che esulano dai comuni trattamenti medici è necessario il consenso esplicito del tutore; per un comune trattamento medico si acquisisce il consenso del tutore all'atto sanitario quando il tutore è anche affidatario.

L'acquisizione di valido consenso in relazione a trattamenti medici sul minore si fa più complicata allorché non si abbia a che fare con bambini piccoli ma con adolescenti o preadolescenti. La legge n. 184/1983 per l'adozione e l'affidamento familiare afferma che deve "essere sentito" il minore che abbia compiuto gli anni 12 e anche il minore di età inferiore, in considerazione della sua capacità di discernimento; secondo il Comitato Nazionale per la Bioetica va "sentito" il mi-

nore al di sopra degli 8-9 anni (Informazione e consenso all'atto medico – parere del 20/06/1992). In sostanza, quando il minore è dotato di una certa capacità di discernimento il medico deve ricercare con le dovute cautele l'adesione alle terapie anche da parte sua. L'ascolto medico deve essere preceduto da un'attività di informazione, che va fornita in forma adeguata all'età. Tali atti (informazione e raccolta dell'opinione del minore) dovranno essere riportati in cartella clinica. In caso di dissenso del minore rispetto alla proposta diagnostica/terapeutica, malgrado il consenso degli esercenti la potestà, dopo reiterati momenti di informazione e ricerca del dialogo occorre:

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

Considerazioni specifiche

In relazione a quanto sopra esposto in termini di responsabilità professionale medica e consenso, il diabetologo che suggerisce l'utilizzo del microinfusore in un paziente pediatrico dovrà tener conto di alcuni accorgimenti.

Dal momento che il microinfusore consente un miglioramento del controllo glicemico e una maggiore flessibilità nella somministrazione insulinica al prezzo di grande attenzione e assoluta precisione da parte del paziente, soprattutto nei primi tempi, e con-

siderato il potenziale – seppure nell'ultimo decennio drasticamente ridotto – maggior rischio di chetoacidosi rispetto alla terapia multiniettiva, fondamentale compito del diabetologo sarà ovviamente la selezione dei pazienti ai quali proporre questo tipo di terapia. Una volta effettuata la selezione secondo i noti criteri clinici e relativi alla compliance del paziente, e proposto il ricorso al microinfusore, punto fondamentale sarà l'acquisizione del consenso: poiché non si tratta di una terapia propriamente routinaria, a differenza delle multiple iniezioni di insulina, ben difficilmente converrà limitarsi al consenso tacito, dedotto dall'accettazione della terapia da parte del paziente. In questo caso si ha infatti a che fare con un presidio terapeutico che, seppur presente sul mercato da parecchio tempo, è andato incontro a notevole evoluzione tecnologica e conseguente adozione più frequente da parte dei Centri diabetologici solo negli ultimi 10-15 anni, per cui non lo si può considerare alla stregua delle “comuni prestazioni sanitarie” la cui piena conoscenza da parte del paziente è data per scontata, e per le quali può essere sufficiente il consenso tacito. Nel caso del microinfusore sarà *indispensabile* ottenere dal paziente un consenso *esplicito*, poiché in caso contrario, nella sfortunata ipotesi in cui dovessero verificarsi conseguenze dannose per il paziente a causa di erroneo impiego dello strumento, il diabetologo potrà risultrarne responsabile. Analogamente, il consenso di cui sopra dovrà per le stesse ragioni essere preferibilmente redatto in forma scritta e conservato insieme alla documentazione clinica del paziente, nella quale dovrà inoltre figurare il momento del colloquio informativo, completato dalle modalità del suo svolgimento. Come già ricordato, infatti, neppure in presenza di valido ed esauriente consenso scritto il medico è esentato dallo spiegare verbalmente con la massima precisione e completezza le modalità dell'atto che intende compiere, le sue finalità e le possibili complicanze che ne possono derivare. Al modulo di consenso occorrerà allegare ampia ed esaustiva documentazione scritta relativa alle caratteristiche tecniche dello strumento, alle modalità del suo utilizzo e ai problemi di funzionamento che si potrebbero verificare, con relative soluzioni; questo, si ricorda, non solo per fornire al paziente la miglior assistenza possibile, ma anche per tutelare il medico.

Problema alquanto spinoso è quello del consenso dei minori: è noto infatti come, per legge, siano i genitori del paziente a fornire valido consenso fino al raggiungimento della maggiore età. Se però nel caso di bambini piccoli non si pongono particolari problemi in proposito, ben diversa è la situazione allorché si abbia a che fare con un adolescente o preadolescente, che senz'altro – e a ragione! – vorrà “dire la sua” sugli atti cui dovrà eventualmente essere sottoposto. Come già detto, in tali casi sarà indispensabile tenere conto dell'opinione del paziente, considerato tra l'altro il fatto che il microinfusore richiede una certa attenzione e grande precisione nell'utilizzo, e applicarlo ad un ragazzo che non ne vuole sapere predispone a sicure conseguenze negative. Inoltre, al di là della scorrettezza etica insita nel non tenere in considerazione il parere del giovane paziente, si ricordi che la legge stessa fa riferimento alla necessità di “sentirlo” (L. 184/1983), e quindi in caso contrario si configurerebbe un vero e proprio illecito. Chiaramente l'informazione dovrà essere fornita al paziente con modalità e linguaggio adeguati alla sua età, e tutto andrà meticolosamente annotato nella documentazione clinica. L'eventualità di far ricorso alla Procura per procedere contro il parere del minore nel caso dell'applicazione del microinfusore ovviamente non si pone, poiché per quanto lo strumento possa determinare un miglior controllo glicemico rispetto alla terapia multiiniettiva, specie in soggetti con particolari caratteristiche cliniche quali marcato effetto “alba” e frequenti ipoglicemie, esso non rappresenta di certo un trattamento necessario e indifferibile. Analogamente, nel caso in cui il team diabetologico suggerisca caldamente l'adozione della terapia con microinfusore, prevedendo un netto miglioramento del controllo glicemico rispetto alla terapia multiiniettiva, ed il minore accetti la proposta terapeutica mentre i genitori si rifiutano di dare il consenso, non si può che accettare il loro diniego e semmai procrastinare l'utilizzo dello strumento fino al raggiungimento della maggiore età da parte del paziente. Ovviamente sarà utile ricorrere a numerosi incontri con la famiglia, accuratamente documentati, in modo da sincerarsi che le informazioni relative al funzionamento del microinfusore e ai relativi benefici previsti vengano pienamente comprese dai genitori, e nel contempo analizzare a fondo le

motivazioni del loro diniego. Anche supponendo che tale diniego risulti ingiustificato, non sussisteranno comunque, nella generalità dei casi, gli estremi per un'azione volta a togliere ai genitori la potestà, dal momento che, come già precedentemente accennato, non si configura uno “stato di necessità”, né si tratta dell'unica opzione terapeutica utile.

Quanto alla responsabilità professionale medica, indipendentemente dalle problematiche relative al consenso, una volta che il diabetologo abbia adempiuto agli obblighi formativi ed informativi riguardo al funzionamento del microinfusore, al suo utilizzo e ai suoi rischi, ed abbia acquisito valido consenso secondo i criteri sopra elencati, non risulterà ovviamente responsabile delle eventuali conseguenze di uno scorretto impiego dello strumento da parte del paziente. Analogamente, di eventuale malfunzionamento dello stesso non opportunamente segnalato sul display –come previsto dalle impostazioni di sicurezza del microinfusore– sarà responsabile la ditta produttrice, che spesso si fa a sua volta carico di educare il paziente circa l'utilizzo dello strumento e gli eventuali problemi che si possono presentare, oltre a fornire un secondo microinfusore di riserva proprio per poter vicariare eventuali malfunzionamenti.

Problema più complesso è la gestione quotidiana del paziente con microinfusore, in particolare in relazione alla ripartizione di responsabilità tra pediatra di base e specialista ospedaliero. Indubbiamente, come confermato dai colleghi diabetologi, qualunque problematica relativa al microinfusore viene gestita dallo specialista, in quanto adeguatamente edotto circa l'utilizzo dello strumento e le possibili complicanze; per far fronte ad eventuali emergenze in tal senso, i centri diabetologici di riferimento seguono il paziente in modo serrato, con visite di controllo molto ravvicinate, e forniscono un servizio di reperibilità telefonica 24 ore su 24. Non è infatti prevista –o almeno finora non lo è stata– una specifica formazione del pediatra di base circa funzionamento e problematiche dei microinfusori, mentre si sta ponendo l'accento sulla necessità di un'adeguata preparazione riguardo il riconoscimento dei sintomi di esordio del diabete, così da limitare il più possibile i casi di diagnosi tardiva, posta in condizioni di emergenza clinica. Va da sé però che, al di là delle competenze specifiche relative al microinfusore, qualunque medico

di base deve necessariamente essere in grado quanto meno di riconoscere i sintomi suggestivi di una ipo- o iperglicemia in un paziente diabetico, così da intervenire prontamente in tal senso anche, semplicemente, impostando temporaneamente una terapia multiiniettiva, non essendo accettabile rinviare direttamente allo specialista ogni situazione di tal genere che non risulti di immediata particolare gravità.

Bibliografia

1. De Ferrari F, Ugazio AG. Aspetti medico-legali nella pratica pediatrica. Ed. Mediserve, 1999.
2. Palagi U, Lombardi MA, Palagi Orengo F. Argomenti per una medicina legale dell'età evolutiva. Pacini Editore, 1997.
3. Altamura BM. La responsabilità del medico. In: Greco O, Catanesi R, eds. La responsabilità professionale dello psichiatra. Padova – Piccin ed., 1990.
4. Sentenza Corte di Cassazione Civile - Sez. III n. 589 22 gennaio 1999.
5. Bonifacio A, Neri G. Riflessioni concettuali e pratiche nell'applicazione dell'art. 2236 c.c. In: La responsabilità medica in ambito civile. Attualità e prospettive". Milano – Giuffrè 1989: 267.
6. Sentenza Cassazione Penale – Sez. IV n. 4320 12 maggio 1983.
7. Sentenza Cassazione Sez Unite Penali n. 30328 11 settembre 2002.
8. Progetto Risk Management: Proposta di linee di indirizzo per la gestione del consenso informato. Aress - Regione Piemonte - 12 aprile 2006.
9. Brondolo W, Farneti A, Giannini G, et al. Vademecum sulla responsabilità professionale del medico. Piccin, 1993.
10. Iadecola G. Consenso del paziente e trattamento medico-chirurgico. Liviana Ed., 1989.
11. Fiori A. Medicina legale della responsabilità medica. Giuffrè ed. 1999.
12. Sentenza Cassazione Civile – Sez. III n. 8826 13 aprile 2007

**CONTRATTO TERAPEUTICO INFORMATO PER L'UTILIZZO DI
MICROINFUSORE PER LA SOMMINISTRAZIONE INSULINICA IN ETÀ PEDIATRICA**

Cognome del paziente _____ Nome del paziente _____

Data di nascita ____/____/____

Patologia: Diabete Mellito Tipo 1

Data inizio terapia con microinfusore ____/____/____

Tipo di procedura proposta: Terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore.

Noi sottoscritti: PADRE _____

MADRE _____

Dichiariamo di non essere decaduti dalla potestà paternale e di non essere sottoposti, da parte dell'autorità giudiziaria, a provvedimenti limitativi sul minore;

Dichiariamo, inoltre, di essere stati adeguatamente informati dal team curante (nello specifico, dal Dott/Dott.ssa _____) e di aver ricevuto una specifica istruzione per la gestione domiciliare del microinfusore;

Di aver ricevuto istruzioni scritte che abbiamo capito e discusso con il team curante e che è nostra intenzione seguire scrupolosamente;

Di avere compreso dalle spiegazioni impartiteci:

- 1) I possibili vantaggi che il corretto utilizzo dello strumento permette di ottenere
- 2) I possibili rischi connessi all'utilizzo della metodica:
 - ipoglicemia grave
 - chetoacidosi diabetica
 - infezioni locali in sede di catetere
 - aumento di peso
- 3) La possibilità, in caso di difficoltà di gestione, di tornare alla terapia insulinica multiiniezione
- 4) Lo strumento non può essere indossato in caso di esami strumentali quali TC e RM

Dichiariamo di aver avuto risposte esaurienti a tutti i nostri quesiti.

Preso atto della situazione illustrataci, accettiamo spontaneamente, liberamente ed in piena coscienza la procedura propostaci: **SÌ** **NO**

Dichiariamo di essere a conoscenza della possibilità di revocare il presente contratto in qualsiasi momento.

Firma del paziente (anche se minore)

Firma padre (o tutore)

Firma della madre

Timbro e firma del medico
