

Attività Diabetologica e Metabolica in Italia

Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore sottocutaneo di insulina in età pediatrica

A. Scaramuzza¹, L. Pinelli², S. Salardi³,
I. Rabbone⁴, S. Toni⁵, R. Bonfanti⁶,
V. Cherubini⁷, A. Franzese⁸, A.P. Frongia⁹,
D. Iafusco¹⁰, N. Sulli¹¹, S. Tumini¹²,
O. Curto¹³, M. Massimelli¹³
e Gruppo di Studio Diabete SIEDP

Diabetologie Pediatriche ¹Milano-OspSacco, ²Verona,
³Bologna, ⁴Torino, ⁵Firenze, ⁶Milano-HSR, ⁷Ancona,
⁸Napoli Federico II, ⁹Cagliari, ¹⁰Napoli SUN, ¹¹Roma,
¹²Chieti; ¹³Medicina Legale, Università di Torino

Corrispondenza: dott. Dario Iafusco, Seconda
Università di Napoli, Dipartimento di Pediatria, Centro
Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni",
via S. Andrea delle Dame 4, 80138 Napoli
e-mail: dario.iafusco@unina2.it

G It Diabetol Metab 2008;28:253-260

Pervenuto in Redazione il 28-09-2008
Accettato per la pubblicazione il 30-09-2008

Parole chiave: adolescenti, bambini, CSII,
diabete di tipo 1, terapia con microinfusore

Key words: adolescents, children, CSII, type 1 diabetes
mellitus, pump therapy

RIASSUNTO

Il Gruppo di Studio di Diabetologia (GdS), coordinato da Dario Iafusco della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), presieduta da Renata Lorini ha elaborato le proprie raccomandazioni sull'utilizzo del microinfusore in età pediatrica. Un *panel* di esperti ha provveduto a una prima stesura che è stata condivisa con tutti i membri del GdS-SIEDP che hanno avuto modo di intervenire ampiamente proponendo modifiche che sono servite alla elaborazione finale approvata dal comitato direttivo della SIEDP. Le raccomandazioni rispecchiano le indicazioni delle Società scientifiche internazionali (ISPAD, ESPE, LWPE, EASD, ADA) che nel 2007 hanno pubblicato un *Consensus Statement* (Diabetes Care 2007;30:1653-62)¹², e sono state adattate alla realtà nazionale. Si è partiti da un'ampia revisione della letteratura compilata secondo la *evidence based medicine* per affrontare, poi, la materia nel dettaglio nei seguenti capitoli: selezione dei pazienti, vantaggi e svantaggi, scelta dello strumento, programmazione della terapia e follow-up, tipi di insulina, diabete neonatale, rilevazione continua della glicemia e sistema integrato, emergenze, occasioni particolari, sport, alimentazione. In particolare il capitolo sul diabete neonatale riveste carattere di novità, mancando, a livello internazionale, vere e proprie linee guida sulla CSII in questa fascia di età, ma solo segnalazioni sporadiche. Ampio spazio è stato dato, inoltre, agli indicatori di risultato e ai risvolti economici della terapia con CSII che comporta un incremento della spesa sanitaria a breve termine ma che, utilizzando modelli di simulazione che tengano conto di risultati in termini di migliore controllo metabolico e, quindi, di prevenzione delle complicanze, potrebbe comportare un risparmio sui lunghi tempi. Una peculiarità, infine, delle raccomandazioni italiane è il capitolo di medicina legale relativo alle implicazioni legate all'introduzione della terapia con CSII in età pediatrica, che si conclude con la proposta di un "contratto terapeutico informato", quale strumento di tutela della famiglia, del paziente e del personale sanitario implicati nel processo decisionale e di formazione all'uso del microinfusore.

SUMMARY

Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint

A panel of experts of the Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology translated into Italian the international insulin pump therapy recommendations in children and adolescents with type 1 diabetes. After an extensive review of the literature using evidence-based recommendations, several issues were taken into account, such as patient selection, advantages and disadvantages, instrument choice, insulin type, therapy planning and follow-up, emergencies, nutrition, particular occasions (like parties, holidays, sick days, travels), exercise, continuous glucose monitoring and integrated system, neonatal diabetes. The panel evaluated the cost-effectiveness of insulin pump therapy compared to multiple daily injection therapy, analysing the cost-benefit ratio. Some tweak was needed due to the Italian dietetic singularity, meal schedule, climate and lifestyle. Insulin pump therapy in neonatal diabetes is a new issue and no guidelines have been published yet for this age-group. Moreover, legal issues according to the Italian law have been added and are peculiarity of our recommendations. An "informed therapeutic agreement" between the patient and his/her family and the diabetic team has to be signed before starting insulin pump therapy. We think that nowadays the need for clinical guidelines is important and worth the effort that all countries develop faithful adaptation into their local languages taking into account specific contexts and local peculiarities, without making substantial modifications to the original text.

Introduzione

Gli obiettivi del trattamento dei bambini e degli adolescenti con diabete mellito di tipo 1 (DMT1) comprendono il raggiungimento di livelli glicemici vicini alla norma, riducendo il più possibile il rischio di ipoglicemia, ottimizzando la qualità di vita e prevenendo o ritardando la comparsa delle complicanze micro- e macroangiopatiche^{1,2}.

L'infusione continua sottocutanea di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) rappresenta una valida opzione terapeutica che aiuta a raggiungere questi obiettivi in età pediatrica^{3,4}. Infatti, nei pazienti pediatrici la terapia con CSII si è rivelata efficace per ridurre sia i livelli di emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) sia la frequenza degli episodi ipoglicemici, senza incidere negativamente sulla sicurezza della terapia, sulla qualità di vita o sull'aumento di peso, soprattutto quando associata all'uso dei nuovi analoghi dell'insulina e ai miglioramenti tecnologici dei microinfusori⁵⁻⁹.

Ciononostante, vi è ancora un acceso dibattito a livello internazionale fra i medici diabetologi riguardo ai vantaggi della CSII rispetto alla terapia multiiniezione (*multiple daily injections*, MDI), soprattutto in termini di rapporto costo-efficacia¹⁰, riduzione stabile dei valori di HbA_{1c}, episodi di ipoglicemia severa o di chetoacidosi (*diabetic ketoacidosis*, DKA), e numero di ricoveri nei giovani pazienti con DMT1.

Anche se sembra che la CSII rappresenti una modalità efficace di terapia insulinica, può essere superflua in pazienti che abbiano un fabbisogno di insulina basale stabile. Inoltre, fattori individuali, quali l'intenzione e l'abilità a utilizzare le

nuove tecnologie da parte del paziente/famiglia, sembrano i più importanti a livello di scelta fra CSII e MDI (soprattutto se i pazienti in MDI utilizzano i nuovi analoghi lenti dell'insulina).

Consensus Statement delle Società internazionali

Nel numero di giugno 2007 di *Diabetes Care*¹² è comparso un *Consensus Statement* sull'uso della terapia con CSII in età pediatrica della European Society for Paediatric Endocrinology, della Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society e dell'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, con l'appoggio dell'American Diabetes Association e della European Association for the Study of Diabetes.

In questo documento¹² gli autori concludevano che, a oggi, sono molto pochi gli studi a lungo termine pubblicati sull'uso della CSII in bambini e adolescenti, e la maggior parte di questi sono studi osservazionali. La maggior parte degli studi descrive un approccio alla CSII che si avvale di equipe multidisciplinari opportunamente istruite, non sempre disponibili in tutti i centri. Questo potrebbe essere un ostacolo alla prescrizione della CSII. Comunque, basandosi sulle evidenze disponibili e sull'esperienza di un gruppo di esperti, la terapia con CSII sembra essere appropriata per i bambini e i giovani di tutte le età, a patto che sia disponibile personale di supporto adeguato.

L'uso della CSII nei bambini e negli adolescenti è solitamente associato a un miglioramento del controllo glicemico e della qualità di vita¹³, e non presenta rischi maggiori rispetto alla terapia MDI. Per ridurre i possibili rischi associati alla CSII è necessario predisporre gli stessi interventi che favoriscono la sicurezza della terapia in tutti i pazienti con DMT1, compresi un'educazione adeguata, il frequente monitoraggio della glicemia, l'attenzione all'alimentazione e all'esercizio fisico, e il mantenimento di buoni canali di comunicazione con l'equipe diabetologia.

Un'ulteriore riduzione dei rischi potrebbe essere ottenuta con la diffusione dell'uso dei sensori glicemici per la rilevazione in continuo della glicemia, così come con i continui progressi tecnologici (fino all'auspicabile sviluppo di un sistema di infusione dell'insulina "ad ansa chiusa")¹⁴.

La via italiana

Un gruppo di esperti del Gruppo di Studio di Diabetologia (GdS) della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) ha adattato alla realtà italiana le raccomandazioni internazionali per l'uso della CSII nei bambini e negli adolescenti con DMT1¹². Ovviamente alcune modifiche si sono rese necessarie per andare incontro alle specificità, per esempio, dell'alimentazione (dieta mediterranea, orario dei pasti), del clima e dello stile di vita italiani¹⁵.

Si è partiti da un'ampia revisione della letteratura compilata secondo l'*evidence based medicine*¹² per affrontare, poi, la

materia nel dettaglio nei seguenti capitoli: selezione dei pazienti, vantaggi e svantaggi, scelta dello strumento, programmazione della terapia e follow-up, tipi di insulina, diabete neonatale, rilevazione continua della glicemia e sistema integrato, emergenze, occasioni particolari (quali, per esempio, vacanze, viaggi, party, malattie intercorrenti), sport, alimentazione.

In particolare il capitolo sul diabete neonatale riveste caratteristiche di novità, mancando, a livello internazionale, vere e proprie linee guida sulla CSII in questa fascia di età, ma solo segnalazioni sporadiche.

Ampio spazio è stato dato, inoltre, agli indicatori di risultato e ai risvolti economici della terapia con CSII che comporta un incremento della spesa sanitaria a breve termine ma che, utilizzando modelli di simulazione che tengano conto di risultati in termini di migliore controllo metabolico e, quindi, di prevenzione delle complicanze, potrebbe comportare un risparmio sui lunghi tempi.

Una peculiarità, infine, delle raccomandazioni italiane è il capitolo di medicina legale relativo alle implicazioni legate all'introduzione della terapia con CSII in età pediatrica, che si conclude con la proposta di un "contratto terapeutico informato", quale strumento di tutela della famiglia, del paziente e del personale sanitario implicati nel processo decisionale e di formazione all'uso del microinfusore.

La bozza del lavoro finale è stato a questo punto condiviso con tutti i colleghi dapprima del GdS e poi della SIEDP, ottenendo l'approvazione di tutti prima di essere sottoposto al comitato direttivo della SIEDP per l'approvazione finale¹⁶.

Di seguito schematizziamo quelli che sono risultati essere gli aspetti più peculiari delle nostre raccomandazioni.

Selezione dei pazienti

La decisione di iniziare la terapia con microinfusore dovrebbe essere raggiunta congiuntamente dal giovane paziente, dalla sua famiglia e dall'equipe diabetologica che ha in cura il bambino. Tutti i pazienti in età pediatrica sono potenziali candidati a usare la CSII¹⁷⁻²⁰ e non vi sono limiti di età per il suo inizio. A causa, però, dei costi elevati di tale terapia, un'attenta valutazione dei possibili candidati si rende necessaria, al fine di selezionare il paziente "giusto", vale a dire il più adatto alla CSII, e per evitare i *drop-out*.

Inoltre, il Sistema Sanitario Nazionale garantisce a ciascun bambino la migliore assistenza possibile in maniera del tutto gratuita. Il costo della gestione del diabete è così sostenuto dalle singole ASL, rendendo necessario stabilire un criterio minimo per individuare i centri idonei a gestire la terapia con CSII e per uniformare i criteri assistenziali in tutto il territorio nazionale.

In accordo con le raccomandazioni internazionali, 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 sull'alimentazione (Tab. 1). Come è pos-

Tabella 1 Indicazioni all'uso del microinfusore in rapporto all'età.

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 nel bambino piccolo (agofobia)

b) Età puberale adolescenziale

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

sibile vedere dalla tabella 1, nelle nostre raccomandazioni abbiamo considerato indicazioni specifiche in base all'età del paziente. È infatti nostra opinione che i criteri che servono per identificare un candidato per la CSII possano essere differenti a seconda dell'età, a causa delle diverse caratteristiche metaboliche di ciascun periodo (Tab. 1). Nei bambini molto piccoli il rischio principale è sicuramente l'ipoglicemia, mentre durante l'adolescenza è il "fenomeno alba" o la tipica insulino-resistenza²¹⁻²⁵. Oltre alle indicazioni specifiche per i pazienti, sono indispensabili alcuni prerequisiti sia del centro (Tab. 2) sia della famiglia/paziente (Tab. 3). In Italia, è essenziale che tutti gli ospedali mostrino queste caratteristiche e siano parte del Sistema Sanitario Nazionale prima di cominciare la terapia con CSII.

La principale controindicazione all'uso della CSII è la mancanza di una delle caratteristiche indicate nelle tabelle 2 e 3, indipendentemente dalle indicazioni.

Il momento giusto per iniziare la terapia con microinfusore

Tabella 2 Requisiti del team diabetologico.

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)

Tabella 3 Requisiti del paziente/famiglia.

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

rimane un fattore essenziale al fine di ottenere il miglior successo possibile. Infatti, a causa della completa gratuità della terapia che è totalmente a carico del Sistema Sanitario Nazionale, è importante evitare i fallimenti. Per tale motivo riteniamo che il paziente candidato alla CSII abbia modo di effettuare un congruo periodo di terapia MDI prima di iniziare con il microinfusore. Non ci sono infatti al momento evidenze di alcun vantaggio se si inizia la CSII all'esordio del DMT1.

La sospensione della terapia va comunque presa in considerazione in qualsiasi momento qualora vengano meno i presupposti che hanno portato a iniziare la CSII.

Alimentazione

Sebbene l'Italia, negli ultimi anni, abbia sofferto per gli effetti negativi di una eccessiva "occidentalizzazione" delle abitudini alimentari, resta pur sempre la culla della dieta mediterranea, ideale per i pazienti con DMT1, così come sancito dalla maggior parte delle linee guida²⁶⁻²⁸.

Un'alimentazione bilanciata che contenga il 55-60% di carboidrati (CHO), derivanti da cereali, frutta e verdura è un punto di partenza importante. I livelli glicemici postprandiali sono influenzati da diversi fattori e certamente non solo dalla quantità dei carboidrati, ma anche dal tipo e dalla fonte, dalla composizione dell'intero pasto (in particolare il contenuto di macronutrienti e fibra), dalla digeribilità e dal metodo di cottura. Per tali motivi, la terapia insulinica con CSII deve essere adattata al regime dietetico. Poiché gli ultimi modelli di microinfusore hanno diverse caratteristiche molto utili, quali vari tipi di bolo (semplice, a onda quadra, a onda doppia), il calcolatore di boli, l'insulina attiva, è importante mettere in grado il paziente di poter utilizzare tutti questi strumenti al fine di adattarsi al meglio alle abitudini alimentari italiane. È infatti possibile prendere in considerazione quantità e tipo di carboidrati, contenuto in fibre, indice glicemico del pasto e la durata dell'assorbimento intestinale dei carboidrati e degli altri nutrienti.

Ogni equipe diabetologica dovrebbe includere la figura di un esperto dietista²⁸ al fine di erogare un servizio ben pianificato e competente, e che possa fornire: 1) una fase iniziale di educazione nutrizionale strutturata, con l'obiettivo di dare informazioni sulla dieta e sulle richieste nutrizionali, sulle linee guida del trattamento nutrizionale del paziente con diabete e una guida all'introduzione di reali cambiamenti relativi alla scelta dei cibi, specie rispetto al loro contenuto di carboidrati; 2) una fase avanzata, durante la quale

l'azione nutrizionale si fa più mirata e strutturata, in base alle esigenze dei pazienti, al loro stile di vita e agli obiettivi terapeutici.

Anche se con alcuni limiti, vi sono alcuni strumenti che si possono rivelare utili per il raggiungimento dei migliori risultati: 1) conteggio dei carboidrati, 2) diario alimentare, 3) ricettari e libri di cucina.

Il conteggio dei carboidrati rappresenta il riferimento per quei pazienti in terapia con CSII che abbiano abitudini alimentari irregolari e richiedano una estrema flessibilità. Il conteggio dei carboidrati, tuttavia, non dovrebbe essere usato in modo acritico^{29,30}, ma può diventare un ottimo strumento per aggiustare e adattare la dose e la distribuzione dell'insulina in rapporto ai tempi di assorbimento dei carboidrati in un singolo pasto.

Per aiutare a trovare la dose insulinica meglio adeguata al singolo pasto (o anche solo per correggere una iperglicemia) sono importanti il fattore di sensibilità insulinica e il rapporto insulina:carboidrati. Tali fattori sono di difficile identificazione in età pediatrica. Diventa così molto importante poterli personalizzare e trovare quelli più corretti partendo da regole empiriche³¹, ma soprattutto provando e imparando dagli errori.

Esercizio fisico

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.

L'uso del microinfusore può rivelarsi particolarmente utile nella gestione della terapia in funzione dell'attività fisica nel prevenire gli incidenti ipo-iperglicemici che possono a essa associarsi^{32,33}. L'utilizzo della CSII consente, inoltre, 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)³⁴⁻³⁹ (Tab. 4).

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 e immediate della terapia insulinica (profilo basale temporaneo, arresto dell'infusione, disconnessione dall'agocannula), consentendo una prevenzione più facile ed

Tabella 4 Vantaggi e svantaggi della CSII durante l'esercizio fisico.

Vantaggi	Svantaggi
Diminuzione della variabilità glicemica	Visibilità del microinfusore
Migliore gestione di ipoglicemia e iperglicemia	Dimenticarsi del diabete
Esercizio fisico non programmato	Necessità di disconnessioni prolungate
Gestione degli imprevisti	Rischio di rottura o distacco del catetere
	Blocco del set di infusione

Tabella 5 Modificazioni terapeutiche durante l'esercizio fisico.

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

efficace delle ipoglicemie. Al manifestarsi di una ipoglicemia è comunque più facile la sua correzione mediante l'interruzione dell'infusione, associata all'assunzione di carboidrati³⁹. 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 correzione³⁹.

È indispensabile controllare la glicemia prima dell'inizio, (eventualmente durante) e dopo l'attività fisica per conoscere la risposta individuale e aggiustare la terapia.

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 (Tab. 5).

Di seguito trovate alcune indicazioni in caso di esercizio fisico in corso di terapia con CSII.

- 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.
- 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 minuti in caso di esercizio fisico intenso.

In 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, monitorare l'andamento glicemico e, se necessario, effettuare un bolo di insulina.
- In caso di glicemia precedente lo sforzo < 100 mg/dl, assumere 15-20 g di carboidrati prima di iniziare l'attività fisica e, se questa è prevista essere intensa e/o prolungata, integrare con ulteriori 20-30 g 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.

Costo-efficacia

Abbiamo effettuato una revisione del rapporto costo-efficacia della terapia con CSII nei bambini con DMT1 in rapporto a un possibile miglioramento dell'HbA_{1c} e di altri benefici clinici rispetto alla terapia MDI. Il rapporto costo-efficacia dipende dall'efficacia clinica, cioè nondimeno i parametri clinici di efficacia riportati potrebbero in qualche modo misconoscere i benefici percepiti dai bambini che usano la CSII e dai loro genitori. Pochi sono i dati di questo tipo pubblicati in cui sia stato fatto il confronto dei costi fra CSII e MDI sia negli adulti⁴⁰, sia nei bambini e negli adolescenti^{10,40,41}.

Attualmente, in Italia, una revisione degli extracosti diretti della terapia con CSII rispetto a quella MDI, suggerisce una spesa aggiuntiva di circa 3600 euro, e con un costo approssimativo per ciascun paziente per anno di circa 4237,4 euro, che possono ridursi fino a 4046,5 euro per paziente per anno scorrendo i costi degli strumenti esclusivi della terapia MDI (Tab. 6). Studi randomizzati e controllati che confrontino le due terapie (CSII vs MDI) nell'infanzia e nell'adolescenza mostrano pochi effetti clinici significativi, mentre gli studi non randomizzati sono a favore della CSII. I parametri che prendano in considerazione la qualità della vita non sono sufficientemente significativi in studi di questo tipo per bambini e adolescenti. Vi è, a questo punto, un urgente bisogno di parametri migliori per valutare il benessere dei bambini con DMT1 in terapia con CSII o MDI. Solo allora sarà possibile garantire una corretta stima del rapporto costo-efficacia in età pediatrica¹⁰.

Tabella 6 Stima degli extracosti per il CSII in confronto alla somministrazione MDI.

	Costo medio unitario* (€)	Richiesta media	Quantità medie anno (n.)	Costo (€)
Stima dei costi extra con CSII				
Microinfusore	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	30,0
Cartucce d'insulina/adattatori/siringhe	3,1	1 ogni 5 gg	73,0	225,0
Totale costi extra				4237,4
Stima della riduzione dei costi con CSII				
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 (Animas, Medtronic, Roche) al 30 gennaio 2007.

Diabete neonatale

La terapia insulinica multiniettiva nel diabete neonatale presenta notevoli difficoltà. La terapia con CSII rappresenta un'opzione più flessibile per potersi adeguare al rapido incremento e alla variabilità dell'apporto calorico. Inoltre, la possibilità di episodi ipoglicemici anche gravi nei neonati richiede il fine aggiustamento dalla dose di insulina^{12,42}.

Le dosi totali giornaliere di insulina sono spesso inferiori a 1-3 U/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 (0,2-0,3 U/kg/die). 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 un'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.

Le diluizioni utilizzate vanno da 4 a 10 U/ml⁴²⁻⁴⁵. 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 a una concentrazione di 40 U/ml⁴⁵. Recentemente Jorgensen ha riportato i dati di uno studio in cui l'insulina Novorapid veniva diluita con diluente per NPH (Novo Nordisk[®]) ed erogata a un flusso di 0,001 ml/h dimostrando a concentrazione U10 e U50 una buona stabilità (7 giorni a 37 °C)⁴⁶.

La dose totale giornaliera varia ampiamente, con dosaggi da 0,2 a 1,4 U/kg/die^{42,43,45}. La quota basale varia dal 20-50% della dose totale somministrata^{42,43,45}. Alcuni autori racco-

mandano un dosaggio di 0,3 U/kg/h. Altri utilizzano una dose di 0,01 U/h con aggiustamenti successivi sulla base delle glicemie, oppure stabilivano l'infusione basale sulla base del fabbisogno pre-CSII^{42,43,45}. Boli semplici o a onda quadra (in 30-60 min) sono stati utilizzati^{42,45,47}. Alcune volte il bolo veniva somministrato dopo il pasto⁴⁴. Sono stati utilizzati anche boli preprandiali di 0,05-0,2 U/pasto^{42,44,45,47} o di 0,01-0,1 U ogni 10-15 g di carboidrati^{44,45}. Noi raccomandiamo un fattore di correzione di 0,1 U ogni 100 mg al di sopra di 150 mg/dl di glicemia⁴⁵.

Aspetti legali

Abbiamo deciso di aggiungere alle nostre raccomandazioni una parte dedicata agli aspetti legali, al fine di soddisfare le più recenti indicazioni legislative dello Stato italiano. Infatti, nel nostro ordinamento giuridico si stabilisce che «nessuno dovrebbe essere obbligato a sottoporsi a qualsivoglia trattamento medico se non in accordo alle disposizioni di legge» (Costituzione Italiana, art. 32). Da questo assunto deriva che quando un paziente dà il suo consenso al trattamento medico, egli non sta legittimando un danno a un diritto esistente, ma sta esercitando un diritto costituzionale per se stesso. Il diritto all'auto-determinazione in medicina non significa solo il diritto alla salute, ma è connesso al diritto generale di libertà dell'individuo (Corte Costituzionale, 22 ottobre 1990, n. 471).

Un altro fondamento giuridico importante del consenso informato è il nuovo Codice di Deontologia Medica italiano (dicembre 2006), in particolare all'art. 35 dove si stabilisce. «Il medico non può iniziare alcun trattamento diagnostico e/o terapeutico senza il consenso esplicito e informato del paziente. Il consenso integra e non sostituisce l'informazione». È importante dire che il precedente codice deontologi-

co si limitava all'espressione "consenso informato", mentre il nuovo l'ha sostituita con "consenso esplicito e informato". Ciò significa che il consenso presunto, che esso sia tacito o implicito, non può più essere accettato.

Per tutti questi motivi, prendendo in grande considerazione i consigli della medicina legale, abbiamo deciso di proporre un "contratto terapeutico informato" riguardo all'uso della terapia con microinfusore fra il paziente e la sua famiglia e l'equipe diabetologica.

Conclusioni

Noi siamo convinti che al giorno d'oggi siano indispensabili linee guida o raccomandazioni cliniche, e che ciascun Paese abbia il dovere di sviluppare delle traduzioni o degli adattamenti che bene si adattino alla realtà locale, prendendo in considerazione contesti specifici e peculiarità locali, senza operare modifiche sostanziali rispetto al testo originale. Con le nostre raccomandazioni crediamo di aver ottenuto questi scopi e di aver fatto cosa gradita a tutti quei medici interessati all'uso delle tecnologie nella terapia del DMT1.

Conflitto di interessi

Nessuno.

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*. N Engl J Med 1993;329:977-86.
2. 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.
3. Battelino T, Ursic-Bratina N, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Avbelj M, Krzisnik C. *The use of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as the treatment of choice in children and adolescents with type 1 diabetes*. Pediatr Endocrinol Rev 2004;1(suppl 3):537-9.
4. Eugster EA, Francis G, Lawson-Wilkins Drug and Therapeutics Committee. *Position Statement: continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes*. Pediatrics 2006;118:e1244-9.
5. McMahon SK, Airey FL, MArangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ et al. *Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life*. Diabet Med 2005;22:92-6.
6. Weinzimer SA, Sikes KA, Steffen AT, Tamborlane WV. *Insulin pump treatment of childhood type 1 diabetes*. Pediatr Clin North Am 2005;52:1677-88.
7. Rodrigues IA, Reid HA, Ismail K, Amiel SA. *Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service*. Diabet Med 2005;22:842-9.
8. Nahata L. *Insulin therapy in pediatric patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections*. Clin Pediatr (Phila) 2006;45:503-8.
9. Tamborlane WV, Swan K, Sikes KA, Steffen AT, Weinzimer SA. *The renaissance of insulin pump treatment in childhood type 1 diabetes*. Rev Endocr Metab Disord 2006;7:205-13.
10. Nuboer R, Bruining J. *Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children: illusion or delusion?* Pediatr Diabetes 2006;7:39-44.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Pohar SL. *Subcutaneous open-loop insulin delivery for type 1 diabetes: paradigm real-time system*. Issues Emerg Health Technol 2007;105:1-6.
15. Pinelli L, Rabbone I, Salardi S, Toni S, Scaramuzza A, Bonfanti R et al. and Diabetes Study Group of Italian Society of Paediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). *Insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes: the Italian viewpoint*. Acta Bio Medica 2008;79:57-65.
16. Gruppo di Studio sul Diabete della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica. *Raccomandazioni italiane all'utilizzo del microinfusore in età pediatrica*. Acta Bio Medica 2008;79(suppl 1):1-71.
17. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. *A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes*. Diabetes Care 2005;28:1277-81.
18. 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.
19. 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.
20. Kordonouri O, Hartmann R, Lauterborn R, Barnekow C, Hoeffe J, Deiss D. *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.
21. Cotterill AM, Daly F, Holly JM, Hughes SC, Camacho-Hübner C, Abdulla AF 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.
22. Rabbone I, Bobbio A, Berger K, Trada M, Sacchetti C, Cerutti F. *Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with type 1 diabetes mellitus*. J Endocrinol Invest 2007;30:477-83.
23. Fisher LK. *The selection of children and adolescents for treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)*. Pediatric Diabetes 2006;7(suppl 4):11-14.
24. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. *Indication for insulin pump therapy in different age groups- an analysis of 1567 children and adolescents*. Diabetic Med 2007;24:836-42.

25. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A et al.; American Diabetes Association. *Nutrition principles and recommendations in diabetes*. Diabetes Care 2004;1(suppl 1):S36-46.
26. INRAN – Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione 2003. *Linee guida per una Sana alimentazione Italiana*
27. Aslander-van Vliet E, Smart C, Waldron S. *Nutritional management in childhood and adolescent diabetes*. Pediatr Diabetes 2007;8:323-39.
28. ANDID – Associazione Nazionale Dietisti. *Ruolo del dietista nella gestione nutrizionale del paziente diabetico*. In: ANDID NOTIZIE 2005;16-18.
29. Ludvigsson J. *Is carbohydrate counting essential for successful treatment*. Pediatr Diabetes 2007;8(suppl 7):6.
30. Waldron S. *Carbohydrate counting: what is the evidence?* Pediatr Diabetes 2007;8(suppl 7):9.
31. Davidson PC, Hebblewhite HR, Bode BW, Steed RD, Welch N, Richardson I et al. *An empirical basis for modifying the “1500 rule”*. Diabetes 2002;51(suppl 2):A128.
32. Zinman B. *Exercise and the pump*. In: Fredrickson L, ed. *The insulin pump therapy book*. Los Angeles: Minimed Inc 1995, pp. 106-15.
33. Bruttomesso D. *Esercizio fisico*. In: *La terapia insulinica con microinfusore*. Roma: Eco internazionali 2006, pp. 221-38.
34. Lenhard MJ, Reeves GD. *Continuous subcutaneous insulin infusion. A comprehensive review of insulin pump therapy*. Arch Intern Med 2001;161:2293-300.
35. Steppel JH, Horton ES. *Exercise in the management of type 1 diabetes mellitus*. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2003;4:355-60.
36. American Diabetes Association. *Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement)*. Diabetes Care 2004;27:S58-62.
37. Hornsby WG, Chetlin RD. *Management of competitive athletes with diabetes*. Diabetes Spectr 2005;18:102-7.
38. 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.
39. 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.
40. 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;25:881-97.
41. Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Rathmann W, Grabert M, Gandjour A et al. *Direct costs of paediatric diabetes care in Germany and their predictors*. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2004;112:302-9.
42. Tubiana-Rufi N. *Insulin pump therapy in neonatal diabetes*. Endocr Dev 2007;12:67-74.
43. Polak M, Shield J. *Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus*. Semin Neonatol 2004;9:59-65.
44. 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.
45. Wintergerst KA, Hargadon S, Hsiang HY. *Continuous subcutaneous insulin infusion in neonatal diabetes mellitus*. Pediatr Diabetes 2004;5:202-6.
46. Orgensen 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:Abstract 102.
47. Lindholm AO, Kernell A, Smide B. *Treatment with CSII in two infants with neonatal diabetes mellitus*. Pediatr Diabetes 2006;7:284-8.