



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Infermieristica

**Qualità di vita in terapia insulinica con  
microinfusore:  
revisione narrativa della letteratura.**

Relatore: Dott.ssa  
**Simona Tufoni**

Tesi di Laurea di:  
**Gessica Moriconi**

A.A. 2021/2022

*Non stancarti di inseguire i tuoi sogni,  
perché ci sono sogni che  
non si stancheranno mai di aspettarti  
e a volte capita che  
...si avverino tutti insieme!*

*A te KK*

Indice	
Introduzione .....	3
Capitolo 1. Il diabete mellito di tipo 1 .....	5
1.1 Epidemiologia .....	6
1.2 Complicanze croniche .....	7
1.3 Variabilità glicemica e prevenzione delle complicanze croniche .....	9
Capitolo 2. Il microinfusore .....	13
2.1 Terapia insulinica .....	13
2.2 Terapia insulinica sottocutanea continua: il microinfusore .....	14
2.2.1 Cos'è e come funziona un microinfusore .....	15
2.2.2 Educazione terapeutica .....	16
2.3 Monitoraggio continuo del glucosio: il sensore glicemico .....	17
2.3.1 Cos'è e come funziona un sensore glicemico .....	18
2.3.2 Educazione terapeutica .....	20
Capitolo 3. Revisione della letteratura .....	21
3.1 Obiettivi generali e specifici .....	21
3.2 Materiali e Metodi .....	21
3.3 Risultati .....	23
3.4 Tabella riassuntiva articoli eleggibili per la revisione .....	24
3.5 Discussione .....	29
Conclusioni .....	29
Fonti Bibliografiche e Sitografia .....	31
Ringraziamenti .....	37

## Introduzione

La terapia insulinica sottocutanea con microinfusore (CSII), nei pazienti adulti affetti da diabete mellito tipo 1 (DM1), risulta una valida opzione terapeutica in grado di ridurre non solo l'HbA1c e il numero di ipoglicemie ma anche la variabilità glicemica. Studi hanno dimostrato l'efficacia del compenso glicemico nella prevenzione delle complicanze diabetiche. Inoltre, il ricorso alla terapia insulinica con CSII è in progressivo aumento nel nostro paese.

Sulla base dei vari studi esaminati, possiamo affermare che la terapia insulinica con microinfusore rimane una valida alternativa alla terapia con iniezioni multiple giornaliere (MDI) quando questa non è in grado di determinare il raggiungimento degli obiettivi prefissati, in pazienti ben selezionati.

Oltre a presentare le indicazioni cliniche, i pazienti devono essere ben motivati, devono seguire un accurato autocontrollo glicemico, è importante che siano ben educati alla gestione dell'apparecchio e, possibilmente, seguano un programma di pianificazione alimentare.

Studi quali Diabetes Control and Complications Trial (DCTT) e United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dimostrano l'efficacia del compenso glicemico nella prevenzione delle complicanze micro- e macro-angiopatiche. L'HbA1c rappresenta un metodo di misura standard del controllo glicemico medio, ma numerosi dati della letteratura indicano che l'ottimizzazione del compenso glicemico passa attraverso il controllo della glicemia circadiana e delle sue oscillazioni. Il DCCT, infatti, afferma che "HbA1c non rappresenta l'espressione più completa del grado del controllo glicemico", difatti, altri parametri potrebbero aggiungere informazioni o modificare il rischio di complicanze come l'entità delle escursioni glicemiche. A conferma di ciò negli ultimi anni è emersa l'ipotesi che l'instabilità glicemica possa contribuire, forse più della HbA1c, allo sviluppo di complicanze del diabete (1). Pertanto, l'ottimizzazione del compenso glicemico auspicherebbe un approccio terapeutico specifico, capace di controllare la glicemia in ogni momento della giornata piuttosto che un approccio capace di ottenere una buona media delle glicemie ma con ampie oscillazioni circadiane.

L'esigenza di intensificare i controlli ha portato alla messa a punto di sistemi di Monitoraggio Continuo del Glucosio (CGM), meglio conosciuti come sensori glicemici.

La riduzione della variabilità glicemica è pertanto destinata a diventare uno dei principali obiettivi di cura della malattia diabetica e la tecnologia con i suoi progressi ci sta aiutando a raggiungere tali obiettivi.

Negli anni Settanta la terapia insulinica fece un grande passo avanti nella sua evoluzione con l'avvento della terapia sottocutanea con microinfusore (CSII), nata dal desiderio di creare un sistema di somministrazione insulinica che simulasse la fisiologica secrezione del pancreas (2, 3) riducendo le escursioni glicemiche e rendendo più stabile i profili glicemici circadiani.

Il presente lavoro ha preso spunto da una delle esperienze di tirocinio affrontate in questo percorso di laurea, nello specifico nell' Unità Operativa Semplice Dipartimentale UOSD di Diabetologia che, attraverso un approccio multi-disciplinare, mette al centro della cura la presa in carico globale dell'assistito e della sua famiglia.

Ho preso parte e collaborato con il colleghi infermieri nella presa in carico dell'assistito e al percorso che questi effettuano fino ad arrivare a candidati "ideali" all'uso del sensore e del microinfusore.

La tesi è articolata in tre capitoli così suddivisi:

1. Nella prima parte viene descritta la patologia oggetto di studio, la terapia per eccellenza e l'epidemiologia ad essa correlata; oltre alle complicanze che dalla stessa derivano e come evitarle e/o gestirle.
2. Nella seconda parte vengono descritte la terapia, la tecnologia utilizzabile per DM1, sensore e microinfusore oltre all'importanza del loro utilizzo rispetto a valutazione e terapia manuale.
3. Nella terza parte è presente il lavoro di ricerca, condotto secondo la revisione della letteratura. Dai vari studi selezionati, sono stati estrapolati i risultati e le conclusioni della ricerca.

## **Capitolo 1 Il diabete mellito di tipo 1**

Il diabete mellito di tipo 1 è una patologia cronica, autoimmune, nella quale il pancreas non è più in grado di produrre l'insulina(4); nello specifico vi è una distruzione delle cellule beta del pancreas, tale distruzione può essere riconducibile a fattori genetici, immunologici e forse anche ambientali ( ad esempio virali).

Sebbene gli eventi che portano alla distruzione delle cellule del pancreas non siano ancora noti, si ritiene sia necessaria la presenza di una suscettibilità genetica per lo sviluppo della patologia; con ciò non si vuole dire che si tratta di una patologia ereditaria in senso stretto, viene piuttosto ereditata la predisposizione genetica, o la tendenza allo sviluppo della malattia. Questa predisposizione genetica è stata osservata in soggetti con certi tipi di HLA (Human Leukocyte Antigen, antigeni leucocitari umani); con HLA ci si riferisce a un gruppo di geni che codificano per antigeni di istocompatibilità, responsabili del rigetto per i trapianti e di altri processi basati sulla risposta immunitaria.

Oltre ai fattori genetici e immunologici, sono oggetto di studio anche i fattori ambientali che possono causare la distruzione delle cellule beta; indipendentemente dall'eziologia questa distruzione porta alla mancata regolazione della produzione epatica di glucosio e a iperglicemia a digiuno. Il glucosio di origine dietetica invece non può essere immagazzinato nel fegato e rimane in circolo, contribuendo a iperglicemia postprandiale. Se la concentrazione di glucosio nel sangue supera la soglia renale pari a 180/200 mg/dL i reni non possono riassorbire il glucosio che viene quindi eliminato con le urine (glicosuria) e con esso anche un'eccessiva perdita di liquidi ed elettroliti che portano ad una condizione di diuresi osmotica. (5)

L'insulina è l'ormone che regola i livelli di glucosio (zucchero) nel sangue e, come una chiave che apre una porta, ne permette l'ingresso nelle cellule per essere utilizzato come fonte di energia. Poiché normalmente l'insulina inibisce la glicogenolisi (demolizione del glicogeno con liberazione del glucosio) e la gluconeogenesi ( sintesi di glucosio da aminoacidi e carboidrati) nei soggetti con deficit di insulina tali processi non sono regolati con conseguente iperglicemia; si ha inoltre la demolizione dei lipidi come fonte sostitutiva di energia per le cellule, con conseguente produzione di corpi chetonici. I corpi chetonici hanno proprietà acide, il loro accumulo altera il bilancio acido-base nell'organismo e la chetoacidosi che ne deriva può provocare sintomi quali dolori addominali, nausea, vomito, iperventilazione, alito fruttato e se non si interviene

tempestivamente, alterazione dello stato di coscienza, coma e morte. E' quindi necessario correggere gli squilibri metabolici con insulina, somministrazione di liquidi ed elettroliti secondo necessità, al fine di risolvere i sintomi iperglicemici e della chetoacidosi diabetica.

Il principale segno del diabete di tipo 1 è, perciò, l'eccesso di glucosio nel sangue (iperglicemia) (4,5).

Il DM1 rappresenta circa il 10% dei casi di diabete. È detto anche diabete giovanile o insulino-dipendente, per distinguerlo dal tipo 2 (detto anche dell'adulto), in quanto insorge, di solito, durante l'infanzia e l'adolescenza ma nulla toglie si possa manifestare a qualsiasi età (ADA, Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2003); l'unico trattamento possibile è quello con insulina.

In Italia le persone con diabete tipo 1 sono circa 300.000 e l'incidenza di questa condizione è in aumento in tutto il mondo.

## **1.1 Epidemiologia**

Il Diabete mellito tipo 1 è la malattia cronica più comune dell'infanzia, anche se ormai è noto che tale malattia può essere diagnosticata a qualsiasi età. Infatti, dati recenti suggeriscono che circa il 50-60% dei pazienti con diabete di tipo 1 ha un'età inferiore ai 16-18 anni alla diagnosi e che tale malattia si verifica, pur se con bassa incidenza, anche in età adulta. Comunque, la percentuale più alta di diagnosi di DM1 si ha tra 5-7 anni di età e in prossimità della pubertà (6). Sebbene la maggior parte delle malattie autoimmuni sono più frequenti nelle donne, il diabete di tipo 1 è leggermente più comune negli uomini (7). Inoltre vari studi hanno rilevato una stagionalità dell'incidenza del diabete di tipo 1, di fatto molti casi vengono diagnosticati in autunno e inverno (8), anche se la primavera è la stagione maggiormente associata ad una più alta probabilità di manifestare il diabete (9). Questi concetti supportano la teoria che esistano dei fattori ambientali scatenanti o che "guidino" i processi patogeni del DM1. Globalmente, l'incidenza e la prevalenza del DM1 variano molto (10). Il DM1 è più comune in Finlandia (> 60 casi per 100.000 persone/anno) e Sardegna (circa 40 casi per 100.000 persone ogni anno) (11).

Al contrario, tale malattia è rara in Cina, India e Venezuela (circa 0,1 casi per 100.000 persone ogni anno). L'incidenza globale di DM1 è un enigma

epidemiologico; un'ampia differenza di incidenza di malattia è nota tra zone limitrofe in Europa e in Nord America. Per esempio, in Estonia l'incidenza è inferiore a un terzo dell'incidenza in Finlandia, anche se i due paesi distano circa 120 Km(12).

L'incidenza di malattia è aumentata negli ultimi anni in tutto il mondo (13). In Finlandia, Germania e Norvegia, si è registrato un incremento annuale di 2,4%, 2,6%, e 3,3%, rispettivamente (11,14,15). Se i tassi di incidenza continuano ad aumentare, l'incidenza globale potrebbe raddoppiare nella prossima decade (11). Vi è una riduzione significativa dell'età di comparsa del diabete, in particolare nei bambini di età inferiore ai 5 anni (16,17). Questa tendenza alla comparsa precoce della malattia potrebbe essere riconducibile ad una maggiore esposizione a fattori ambientali scatenanti e/o all'incremento ponderale della popolazione generale (18,19). A conforto di ciò sta il dato che la popolazione migrante, in breve tempo, acquisisce un rischio di malattia uguale alla popolazione autoctona (20). Ciò è ulteriormente supportata dai dati che l'incidenza crescente della malattia in età infantile è sempre meno associata al contributo degli aplotipi HLA ad alto rischio per diabete (21).

## **1.2 Complicanze croniche.**

Nel corso della sua evoluzione, il diabete mellito, sia tipo 1 che tipo 2, è caratterizzato dalla comparsa di un danno vascolare che interessa, in misura variabile, tutti i segmenti del sistema circolatorio. Le complicanze croniche del tipo 1 e tipo 2 sono classificate, infatti, come micro- e macro-angiopatiche. Il diabete e le malattie cardiovascolari (CVD) appaiono spesso come due facce della medesima moneta, infatti nella popolazione europea adulta affetta da diabete la causa principale di morte è la coronaropatia (CAD). Alcuni studi hanno dimostrato che il rischio di malattia coronaria è, nei soggetti diabetici, due-tre volte superiore a quella dei non diabetici (22). Ci sono notevoli differenze nella prevalenza della CAD nei pazienti affetti da diabete tipo 1 (23) e tipo 2 (24) ed anche nelle diverse popolazioni (25), ma la malattia cardiovascolare è diventata la complicanza macro-angiopatica più comune anche nei

soggetti con DM1 poiché vivono più a lungo (26). Infatti, pazienti con DM1 hanno un rischio dieci volte più alto di eventi cardiovascolari (es. infarto miocardico, ictus, angina e la necessità di rivascolarizzazione coronarica) rispetto ai soggetti non diabetici (27).

Nello studio EURODIAB IDDM Complication Study (28), sono stati arruolati 3250 soggetti affetti da diabete di tipo 1 in 16 paesi europei, la prevalenza di CVD (malattie cardiovascolari) era del 9% nei maschi e del 10% nelle femmine, aumentando con l'età, dal 6% nel gruppo di età tra 15-29 anni al 25% nel gruppo tra 45-59 anni, e con la durata di malattia. Nel diabete di tipo 1 il rischio di CAD (coronaropatia) aumenta drammaticamente con la comparsa della nefropatia diabetica. Più del 29% dei pazienti con diabete tipo 1 insorto nell'infanzia e con nefropatia, con una durata di malattia di oltre 20 anni, presenteranno CAD, mentre nei soggetti con DM1 senza nefropatia presenteranno la malattia coronarica solo nel 2-3% dei casi (29). Il Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study (30) ha registrato un aumento dell'1%/anno di eventi cardiovascolari nei diabetici tipo 1 di età inferiore ai 40 anni e tre volte superiore nei soggetti di età superiore ai 55 anni. Lo studio EDIC atto a definire l'epidemiologia del diabete e delle sue complicanze croniche ha mostrato che il trattamento intensivo ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari del 42% rispetto al trattamento convenzionale. Inoltre studi clinici hanno registrato che i pazienti con diabete tipo 1 hanno una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti non diabetici dopo un evento coronarico acuto, un dato che potrebbe essere spiegato da un recente rapporto che, dopo infarto miocardico, i pazienti con diabete tipo 1 esprimono anticorpi contro le proteine cardiache, mentre questo non è stato dimostrato nei pazienti con diabete tipo 2 (32). Invece è interessante sottolineare che il rischio di complicanze micro vascolari (la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia), diminuisce con la terapia insulinica intensiva.

La malattia cerebrovascolare è la causa predominante a lungo termine di morbilità e mortalità sia in pazienti con diabete tipo 1 che con diabete tipo 2. Già dalle prime osservazioni, presentate dal Framingham Investigators, diversi ampi studi di popolazione avevano verificato un'aumentata frequenza di ictus nella popolazione diabetica. In uno

studio prospettico finlandese con follow-up a 15 anni, il diabete era il più forte fattore di rischio singolo per ictus (33). Il diabete mellito potrebbe essere causa di microateromi a carico dei piccoli vasi causando infarto lacunare, uno dei più comuni sottotipi di infarto ischemico. L'ictus, nei soggetti con diabete o iperglicemia in fase acuta dell'evento, ha un alto rischio di mortalità, di complicanze neurologiche e più severa disabilità rispetto a soggetti non diabetici (34).

Molte sono le ipotesi ma sono poche le informazioni riguardanti il rischio di ictus nel diabete tipo 1 e nel diabete tipo 2.

La micro angiopatia è, per sua stessa natura, ubiquitaria, anche se i suoi effetti si manifestano con maggiore evidenza in particolari distretti in cui il circolo capillare è più direttamente collegato con la funzione d'organo. Ciò vale per la retina, in cui il circolo capillare è essenziale per la conservazione della funzione visiva; per il rene, la cui funzione emuntoria è condizionata dalla capacità di filtrazione dei capillari glomerulari e per i nervi periferici ed autonomici la cui velocità di conduzione richiede l'integrità della struttura e della irrorazione sanguigna attraverso i vasa nervorum. Quadri tipici della microangiopatia diabetica sono perciò la retinopatia, la nefropatia e la neuropatia.

#### **1.4 Variabilità glicemica e prevenzione delle complicanze croniche**

Dati della letteratura indicano che l'ottimizzazione del compenso glicemico passa attraverso il controllo della glicemia circadiana e delle sue oscillazioni (35).

L'ottimizzazione del compenso glicemico riveste un ruolo fondamentale per la prevenzione delle complicanze diabetiche. Studi quali Diabetes Control and Complications Trial (DCTT) (36, 37, 38) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (39) e Kumamoto Study (40) dimostrano nel loro insieme l'efficacia del compenso glicemico nella prevenzione delle complicanze micro-angiopatiche e la difficoltà di un'efficace prevenzione delle complicanze macro angiopatiche. L'ottimizzazione del compenso glicemico è però difficile da ottenere (Steno Study) (41) e, nonostante esista una relazione diretta fra HbA1c e complicanze, soltanto i pazienti che raggiungono un compenso pressoché perfetto hanno risultati preventivi ottimali(42).

È clinicamente importante indicare la soglia glicemica utile nella prevenzione dello

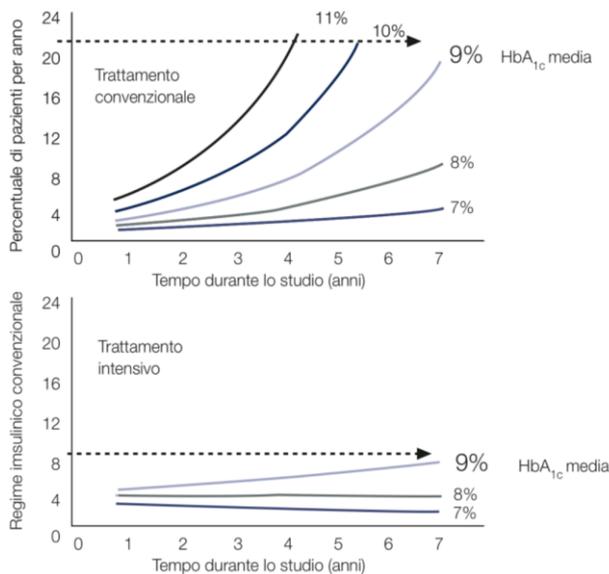
sviluppo e della progressione delle complicanze microvascolari tipiche del diabete. Le soglie glicemiche utili per prevenire l'insorgenza e la progressione delle complicanze diabetiche micro vascolari sono: un livello di HbA1c inferiore almeno a 6,5%, una FPG < 110 mg/dl e una glicemia a due ore dopo il pasto < 180 mg/dl. I valori glicemici soglia suggeriti dallo studio Kumamoto potrebbero però essere troppo semplificati dal fatto che l'analisi dei dati è stata eseguita su un campione numericamente piccolo di pazienti. Le analisi epidemiologiche dei dati DCCT e UKPDS mostrano una relazione diretta tra il rischio di complicanze diabetiche micro vascolari e macro vascolari e i livelli di glicemia, senza valori soglia. Altri dati epidemiologici suggeriscono che il controllo intensivo dei valori glicemici entro i limiti normali dovrebbe essere attuato quanto più precocemente possibile (43). Una metanalisi (38) dei diversi studi minori e del DCCT sulla prevenzione cardiovascolare nel diabete di tipo 1 ha evidenziato che la terapia insulinica intensiva ha determinato una riduzione significativa del 45% di tutti gli eventi vascolari e una riduzione non significativa del 28% del rischio di primo evento. Non è pertanto dimostrato un effetto significativo in prevenzione primaria.

In seguito, lo studio EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications) ha dimostrato come l'ottimale e tempestivo compenso glicemico possa prevenire nel tempo anche le complicanze macro-angiopatiche (44). In questo studio, in un periodo medio di follow-up di 17 anni, il trattamento intensivo ha ridotto del 42% il rischio di malattia cardiovascolare e del 53% il rischio di infarto miocardico non letale, di ictus cerebrali o di morte per malattia cardiovascolare. Va sottolineato che il DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) suggerisce l'uso del trattamento insulinico intensivo per ottenere il compenso ottimale piuttosto che l'uso di qualsiasi trattamento terapeutico per la riduzione dei valori di HbA1c.

Oggi l'HbA1c rappresenta un metodo di misura standard del controllo glicemico medio in grado di predire le complicanze nei pazienti affetti da diabete tipo 1 e 2. Comunque il DCCT conclude che "l'HbA1c non rappresenta l'espressione più completa del grado del controllo glicemico". Altri aspetti del controllo glicemico nel paziente diabetico, non espressi dall'HbA1c, potrebbero aggiungere informazioni o modificare il rischio di complicanze, come, per esempio, l'entità delle escursioni

glicemiche. Dunque, studi contemporanei prendono sempre di più in esame le fluttuazioni dei livelli ematici di glucosio come l'ipoglicemia e l'iperglicemia.

Nella logica dell'ottimizzazione del compenso glicemico per la prevenzione delle complicanze del diabete, merita particolare attenzione la differenza nell'incidenza di complicanze fra i due gruppi di trattamento nel DCCT. Come indicato nella figura 1 (45), infatti, bassi livelli di HbA1c si associano a un ridotto rischio di complicanze in entrambi i gruppi, ma confrontando i pazienti dei due gruppi con livelli di HbA1c sovrapponibili, emergono differenze statisticamente significative: il rischio di retinopatia nei pazienti del gruppo di controllo con HbA1c del 9% è approssimativamente 2,5 volte maggiore del rischio dei pazienti del gruppo in sperimentazione con lo stesso valore di HbA1c.



(Figura 1)

I due gruppi del DCCT differivano per l'approccio terapeutico: circa il 90% dei pazienti del gruppo di controllo eseguiva due iniezioni d'insulina NPH al giorno per coprire i fabbisogni di insulina basale e postprandiale, mentre i soggetti del gruppo d'intervento eseguivano una terapia basale in boli utilizzando o l'insulina NPH due volte al giorno e l'insulina regolare ai pasti, oppure le iniezioni multiple giornaliere o la terapia con microinfusore.

Una rilettura critica dei dati del DCCT suggerisce che i risultati siano da imputare alla modalità di trattamento e quindi all'impatto della terapia sulla variabilità glicemica piuttosto che ai risultati ottenuti in termini di riduzione dell'HbA1c.

Numerosi dati della letteratura indicano che la variabilità glicemica (frequenza e ampiezza delle fluttuazioni glicemiche intorno alla media) potrebbe contribuire allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete, in aggiunta alla stretta relazione tra iperglicemia e controllo glicemico. Il termine 'variabilità glicemica' ha diverse definizioni. Molto spesso viene associata alle oscillazioni glicemiche giornaliere, legata prevalentemente alle escursioni glicemiche post-prandiali, ma può anche riguardare oscillazioni della glicemia per periodi più lunghi come variazioni glicemiche circadiane *day-to-day* o *week-to-week*. Inoltre con il termine variabilità glicemica può essere espressa la variazione di HbA1c da una visita all'altra (46).

La distinzione tra queste definizioni è importante poiché non ci sono dati concordati per quanto riguarda la variabilità glicemica a breve termine (nel corso della giornata) e il rischio di complicanze micro- e macro-angiopatiche. Al contrario, dati sempre più convincenti dimostrano che oscillazioni a lungo termine determinano un aumentato rischio di complicanze croniche in associazione al valore di HbA1c medio (47,48). Nel 2008, una re-analisi del DCCT ha dimostrato che la variabilità HbA1c, a differenza della variabilità della glicemia, è un fattore di rischio aggiunto di nefropatia e retinopatia, indipendentemente dal valore medio HbA1c, sia nel gruppo con terapia convenzionale che nel gruppo con terapia intensiva (49).

## **Capitolo 2 Il microinfusore**

La gestione del diabete è molto complessa e prevede, oltre ad uno stile di vita, alimentare più sano e ad un programma di attività fisica moderata e costante, somministrazioni giornaliere di insulina sottocute oppure assunzioni di ipoglicemizzanti orali. L'obiettivo primario è quello di mantenere la glicemia a livelli standard ed evitare complicanze (50). Il microinfusore riduce le difficoltà riscontrabili per il raggiungimento di tale obiettivo (51).

### **2.1 Terapia insulinica**

L'insulina che viene prodotta dalle cellule beta delle isole di Langerhans del pancreas, riduce la concentrazione postprandiale di glucosio facilitandone il trasporto e l'utilizzo a livello delle cellule epatiche e del tessuto muscolare e adiposo. In assenza di una quantità adeguata di insulina, la terapia farmacologica è fondamentale.

Nel DM1, caratterizzato da un'insufficiente produzione di insulina, l'ormone deve essere somministrato per tutta la vita, mentre nel DM2 può essere necessaria una terapia insulinica a lungo termine per il controllo della glicemia se la dieta e i farmaci orali ipoglicemizzanti non si sono dimostrati efficaci; può anche capitare però che soggetti con DM2 controllato senza insulina debbano ricorrervi in caso di malattia, infezione, gravidanza, interventi chirurgici o altre situazioni particolari (5).

La terapia insulinica è quindi il trattamento gold standard per il diabete, soprattutto di tipo 1 e si caratterizza per la somministrazione di vari tipi di insulina (analoghi ad azione rapida, rapida, intermedia, lenta, ultra lenta) (Figura 2) attraverso iniezioni multiple giornaliere (MDI) o infusioni sottocutanee continue mediante microinfusore (CSII). Le iniezioni multiple di insulina hanno, però, delle limitazioni: le iniezioni sottocutanee ripetute e le operazioni di calcolo per il dosaggio dell'insulina da iniettare in tempi specifici spesso rappresentano delle difficoltà che la persona assistita deve affrontare (51).

Azione	Specialità	Insorgenza dell'effetto	Picco	Durata	Indicazioni
Analoghi ad azione rapida	Lispro (Humalog), Aspart (Novorapid)	5-15 minuti	40-60 minuti	2-4 ore	Usata per l'iperglicemia post-prandiale o per la prevenzione dell'ipoglicemia notturna.
Rapida	Regolare (Actrapid, Humulin R)	30-60 minuti	2-3 ore	4-6 ore	Somministrata 20-30 minuti prima di un pasto, può essere somministrata insieme all'insulina ad azione prolungata.
Intermedia	NPH (Protophane, Humulin I)	2-4 ore	4-12 ore	16-20 ore	Somministrata solitamente dopo un pasto.
Prolungata (lenta)	Ultralenta (Humulin U, Ultratard)	6-8 ore	12-16 ore	20-30 ore	Usata soprattutto per controllare la glicemia a digiuno.
Ultra lenta	Glargine (Lantus)	1 ora	Continuo (assenza di picco)	24 ore	Usata per garantire la dose basale.

(Figura 2)

## 2.2 Terapia insulinica sottocutanea continua: il microinfusore

Nei pazienti con DM1 che, per vari motivi, presentino scarso controllo glicemico e/o ipoglicemie ricorrenti, l'uso della terapia con microinfusore (CSII) può rappresentare una valida alternativa (52).

L'infusione sottocutanea continua di insulina si basa su l'uso di apparecchi di piccole dimensioni che il paziente indossa e che simulano la funzione endocrina del pancreas normale. (53)

In questa terapia un microinfusore fornisce in modo continuo al corpo (24 ore su 24) il fabbisogno basale di insulina e ai pasti permette di erogare l'insulina necessaria premendo un pulsante. Una differenza importante rispetto alla terapia con penna insulinica è che viene utilizzata solo insulina ad azione rapida con cui si coprono sia il fabbisogno basale che l'insulina prandiale.

Il microinfusore viene portato a contatto con il corpo. Per una buona terapia con microinfusore il fabbisogno insulinico deve essere regolato individualmente e la terapia deve essere controllata regolarmente misurando la glicemia.

Questo dispositivo può essere integrato o associato con un dispositivo per il monitoraggio glicemico in continuo (sensor augmented insulin pump, SAP), è quindi un sistema che integra sensore e microinfusore e che ha la capacità di ridurre i livelli di HbA1c molto più della MDI (iniezioni multiple giornaliere) o il tradizionale CSII (microinfusore) senza aumentare il rischio di ipoglicemie.

### **2.2.1 Cos'è e come funziona un microinfusore**

Un microinfusore è un dispositivo elettro-meccanico compatto (più o meno come un piccolo cellulare o un MP3) che si aggancia alla cintura o si mette in tasca; è dotato di un computer programmabile, un motore di precisione, un pistone e un serbatoio (siringa o cartuccia) che contiene insulina; quest'ultimo è collegato al corpo mediante un catetere-cannula che si inserisce nel tessuto sottocutaneo dell'addome (più raramente nella parte superiore dei glutei).

Con movimenti impercettibili diretti dal computer (in base all'impostazione data), il motore fa avanzare il pistone che spinge lo stantuffo del serbatoio, facendo così fluire l'insulina contenuta nella siringa o nella cartuccia verso il catetere secondo i parametri fissati, inizialmente dal medico e poi da chi indossa il dispositivo. Seguendo tali impostazioni, il microinfusore infonde nell'organismo quantità di ormone, anche minime, centinaia di volte al giorno senza che la persona se ne renda conto. Il microinfusore quindi è uno strumento che mima le veci del pancreas sano che rilascia l'ormone durante il giorno e la notte a seconda delle esigenze della singola persona con diabete e della singola situazione (54).

Il paziente può anche decidere l'entità del bolo sia in base alla glicemia come già detto, ma anche in base al consumo di cibo e al grado di attività fisica previsti.

I vantaggi offerti dai microinfusori consistono in una maggiore flessibilità nello stile di vita, in riferimento ad orario dei pasti, quantità di cibo, attività fisica e possibilità di viaggiare, occupazione svolta oltre ad un miglior controllo glicemico.

D'altro canto non mancano gli svantaggi in caso di improvvisa interruzione del flusso di insulina per occlusione del tubicino o dell'ago, in caso di esaurimento del serbatoio di insulina, o di esaurimento della batteria, aumentando così il rischio di chetoacidosi diabetica. Altro svantaggio potrebbe essere il rischio di infezione nel punto di inserzione dell'ago. Lo stretto controllo del diabete consentito dall'utilizzo della pompa, potrebbe inoltre aumentare il rischio di non consapevolezza delle ipoglicemie poiché i livelli ematici di glucosio diminuiscono gradualmente da valori  $>70$  mg/dl a valori  $<60$  mg/dl.

Alcuni utilizzatori ritengono che il dover indossare la pompa 24h/24h sia un inconveniente nonostante essa possa essere scollegata per brevi periodi, come per le pratiche igieniche, l'attività fisica, i rapporti sessuali. (5)

### **2.2.2 Educazione terapeutica**

L'educazione della persona e l'addestramento all'utilizzo del presidio riducono la manifestazione degli svantaggi legati all'utilizzo del microinfusore.

I potenziali fruitori dei microinfusori devono adattarsi a misurare la glicemia più volte al giorno nel corso della terapia. Essi devono essere psicologicamente stabili e avere accettato la loro malattia, infatti la pompa rappresenta un segno costante della patologia per se stessi e per gli altri.

E' necessario inoltre che gli utilizzatori siano scrupolosamente istruiti all'uso delle pompe, alla misurazione della glicemia e a stabilire le dosi necessarie di insulina da infondere.

Ciò richiede il contributo di personale sanitario specializzato ed esperto nell'uso dei microinfusori e nello specifico di un diabetologo/endocrinologo, di un dietologo/dietista e di un infermiere esperto nell'assistenza ai diabetici.

Molte strutture sembrano avere poco personale. Queste figure professionali devono avere una profonda conoscenza di tutti gli aspetti della terapia insulinica intensiva oltre che della CSII.

Per estendere e ottimizzare l'uso della CSII sarebbe necessario più personale specificatamente dedicato, una formazione specifica dello stesso e uno snellimento delle procedure burocratiche al fine di dare così a molti pazienti, ove indicato, la possibilità di un'alternativa alla terapia insulinica multiiniettiva. (5,55).

Il percorso educativo eseguito dal team diabetologico deve prevedere prima di iniziare terapia con microinfusore un incontro preliminare per verificare le capacità di base del paziente, CHO, inserito in un corretto stile alimentare, fattore di correzione e gestione delle emergenze (ipoglicemie).

Affinché il paziente sia autonomo nella gestione del microinfusore sono necessari ulteriori incontri (almeno 4-5) multidisciplinari, al fine di garantire l'utilizzo del device in completa sicurezza. Dopo l'inizio della terapia con microinfusore è necessario un controllo a 15-20 giorni e programmare controlli seriati successivi con le funzioni delle

acquisizioni avanzate (basali temporanee, profili alternativi), a seguire 4/5 visite all'anno. Il percorso educativo deve prevedere il re-training sia tecnico che sui contenuti.

Le indicazioni per l'impiego della terapia insulinica con CSII sono disponibili in numerose linee guida e documenti di consenso (56), tuttavia le indicazioni che risultano prioritarie, poiché maggiormente sostenute dalla letteratura, sono: la presenza di livelli di emoglobina glicata persistentemente superiori al target desiderabile per il paziente, nonostante MDI intensiva e ottimizzata e la presenza di ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna; particolarmente indicato nei pazienti pediatrici per la loro elevata insulino sensibilità. (50).

### **2.3 Monitoraggio continuo del glucosio: il sensore glicemico**

Oggi, sempre più spesso, l'automonitoraggio glicemico domiciliare (SMBG, "Self Monitoring Blood Glucose") lascia il posto, soprattutto nel diabete mellito tipo 1, al monitoraggio glicemico in continuo "real-time" ("Real-Time Continuous Glucose Monitoring", rt-CGM) o al controllo "spot" della glicemia ma senza pungersi ("Flash Glucose Monitoring", FGM). Tali strumenti offrono funzionalità ignote all'SMBG grazie alla visualizzazione del dato glicemico in tempo reale con le relative frecce di tendenza che esprimono la direzione e la velocità di variazione glicemica istante per istante e con possibilità di ricevere allarmi e avvisi in caso di ipo- e iperglicemia o anche in previsione di ipoglicemia. Tutto ciò si traduce in un miglioramento del controllo glicemico con contestuale riduzione gli eventi ipoglicemici offrendo al medico una straordinaria completezza di dati glicemici, organizzati in grafici e tabelle di facile consultazione. I sistemi CGM (monitoraggio glicemico in continuo) tuttavia non sono tutti uguali e per una corretta gestione delle risorse la scelta del CGM/FGM (monitoraggio glicemico in continuo/monitoraggio glicemico intermittente) dovrebbe essere quanto più possibile "sartoriale".

Ottenere e mantenere ottimale il controllo glicemico è fondamentale per la prevenzione e la progressione delle complicanze croniche della malattia diabetica. La conoscenza delle variazioni individuali della glicemia è condizione indispensabile, insieme ad una terapia mirata, per il raggiungimento degli obiettivi glicemici, da qui nasce il sensore glicemico (CGM, Continuous Glucose Monitoring) (57).

### **2.3.1 Cos'è e come funziona un sensore glicemico**

I CGM sono strumenti portatili che misurano in continuazione (24 ore su 24) i livelli di glucosio nell'organismo.

Il sensore può essere inserito usando un dispositivo automatico fornito insieme al sistema. Grazie al progresso tecnologico, c'è anche l'opportunità di impiantare il dispositivo sottocute (CGM impiantabile) a livello dell'addome oppure della parte superiore del braccio, nel corso di una breve seduta ambulatoriale e in anestesia locale, mediante un'incisione di pochi millimetri, posizionato grazie ad un cerotto biadesivo. Il sensore, che può rimanere in sede per diversi giorni, è in grado di misurare il glucosio nel liquido interstiziale; i dati rilevati inerenti la concentrazione di glucosio vengono convertiti da un trasmettitore smart collegato e inviati, tramite Bluetooth, alla mobile app (che permette di controllare in tempo reale la curva che riguarda l'andamento glicemico nel tempo e, basandosi sulle impostazioni opzionate, emette suoni e vibrazioni di tipo differente prima che i livelli di glucosio giungano a valori eccessivamente elevati o rischiosamente ridotti). Nel momento in cui vengono superati determinati limiti di tempo, tutte le componenti dei dispositivi CGM possono essere sostituite. Grazie alle nuove tecnologie, sono disponibili software che permettono anche di visualizzare diagrammi, report e tabelle dopo aver scaricato i dati. Per essere valutati dal medico che ha in cura il paziente. Oggi i pazienti affetti da diabete possono disporre, in particolare, di due tipologie di dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio (il cui miglioramento tecnologico è in costante evoluzione). Si tratta del CGM in tempo reale e del CGM a rilevazione intermittente (Flash glucose monitoring). Entrambi i dispositivi misurano e visualizzano in modo automatico la glicemia ad intervalli fissati, fornendo informazioni sui livelli glicemici pregressi, indicando la tendenza dei valori della glicemia e predicendo la glicemia futura. Mentre però nel caso del CGM real-time le informazioni vengono inviate senza bisogno di intervento da parte del paziente, con il CGM a rilevazione intermittente le informazioni vengono trasmesse ogni volta che l'utente effettua una scansione mediante il lettore del dispositivo oppure con smartphone munito di giusta applicazione. Grazie all'evoluzione dei dispositivi CGM, nei modelli più recenti l'erogazione di insulina viene sospesa in modo automatico, avvisando con un allarme, sonoro e visivo, qualora i livelli di glicemia si riducano in maniera eccessiva. Una funzione di vigilanza decisamente utile nel corso della notte per scongiurare crisi ipoglicemiche soprattutto nei

bambini, nei pazienti con diabete instabile e in ciascun caso nel quale non si riesca a identificare agevolmente il sopraggiungere di una crisi ipoglicemica.

Destinati in particolar modo ai pazienti con diabete di tipo 1, ma fruibili anche da persone con diabete di tipo 2 che assumono insulina, i dispositivi di CGM (che possono avere un utilizzo personale, quando il dispositivo fornisce i risultati in tempo reale direttamente al paziente che lo indossa, oppure un uso medico, nel cui caso i dispositivi CGM salvano le letture che poi vengono inviate come dati scaricati dal curante) sono approvati dalle società scientifiche per l'uso negli adulti e adolescenti, e in alcuni casi per l'utilizzo nei bambini. Senza dimenticare l'importanza del controllo glicemia in gravidanza: anche in questo caso la tecnologia è arrivata in supporto delle future mamme, grazie a un dispositivo per il monitoraggio continuo che permette di mantenere il più possibile vicino alla norma, per l'intero periodo della gravidanza, i livelli di glucosio presenti nel sangue. Si basano sull'impiego di biosensori, dispositivi dotati di un sistema di rilevazione che misura la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale sottocutaneo tramite l'utilizzo di un sistema enzimatico, associato ad un sistema di conversione delle variazioni dei livelli di glucosio nell'organismo in segnali elettronici digitali di intensità proporzionata alla concentrazione del glucosio. Esistono inoltre tipi di sensori di glucosio che si differenziano nel metodo impiegato per mettere in contatto il substrato da analizzare e l'enzima:

- sensori "ad ago-cannula" che vengono inseriti direttamente nel sottocute
- sensori esterni, nei quali il liquido da esaminare arriva tramite un processo di microdialisi o con un procedimento di ionoforesi.

Anche se sono presenti in commercio sensori impiantabili, i sistemi di monitoraggio oggi maggiormente utilizzati sono i sensori "minimamente invasivi" ad ago-cannula. Essi rilevano la concentrazione sottocutanea di glucosio, proporzionalmente in equilibrio con quella ematica, per poi trasmetterla, tramite onde radio, a monitor portatili di dimensioni ridottissime o smartphone, che la visualizzano e la registrano nella memoria elettronica. I dati registrati vengono scaricati ed elaborati tramite specifici programmi computerizzati o Applicazioni in caso di smartphone. A seconda del modello vengono effettuate fino a 200-300 misurazioni glicemiche al giorno ed i più recenti se integrati alla pompa ad infusione continua di insulina, sono in grado di bloccare l'infusione di insulina in caso di valori glicemici troppo bassi (58).

### **2.3.2 Educazione terapeutica**

L'analisi dei dati del sensore registrati nell'arco delle 24 ore, può mettere in luce come la dieta, l'esercizio fisico, i farmaci e lo stile di vita influiscano sui livelli glicemici, mettendo i pazienti nella condizione di prendere decisioni più consapevoli ed acquisire un maggior senso di fiducia nell'autogestione della terapia e della propria condizione. Va sottolineato che il segnale bioelettrico generato a livello dell'ago-sensore sottocutaneo deve essere «trasformato» in valore di concentrazione di glucosio; è necessario, pertanto, che i dispositivi di lettura del glucosio interstiziale vengano calibrati con il valore del glucosio plasmatico. Ai pazienti deve essere raccomandato di controllare con misurazione della glicemia capillare tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione e quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad es. bolo di insulina rapida).

FGM è un sistema che utilizza un sensore ad ago inserito sottocute e sostituito ogni 14 giorni, in grado di leggere le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale. E' possibile ottenere un profilo glicemico ambulatoriale. L'infermiere deve fornire al paziente tutte le informazioni necessarie per applicare correttamente il sensore:

- scegliere un luogo tranquillo, utilizzare un linguaggio semplice e comprensibile, coinvolgere il paziente ed il caregiver;
- scegliere un'area sulla parte posteriore del braccio, evitare di applicare il sensore in prossimità di cicatrici, nei, smagliature, zone di somministrazione di insulina, protuberanze.
- La cute deve essere deterata e disinfettata, in caso di peluria eccessiva eseguire la rasatura.
- Aiutare il paziente ad applicare il sensore, leggendo il manuale d'uso presente all'interno della confezione o visualizzare insieme il training di prodotto.

Informare il paziente riguardo un possibile ritardo di qualche minuto tra il valore del liquido interstiziale e i livelli di glucosio nel sangue (50,59).

## **Capitolo 3. Revisione della letteratura**

### **3.1 Obiettivi generali e specifici**

Il principale obiettivo dello studio è quello di effettuare una sintesi critica, attraverso la disamina della più recente letteratura scientifica presente nelle banche dati di letteratura biomedica, della valutazione della qualità di vita e dell'identificazione dell'efficacia ed outcomes positivi secondari all'utilizzo di dispositivi CSII e dei CGM in persone affette da diabete mellito di tipo 1.

### **3.2 Materiali e Metodi**

Per rispondere ai quesiti di ricerca è stata effettuata una revisione della letteratura di studi primari e secondari nelle banche dati (Pub-Med, Cinhal, Scopus) ampliando la ricerca includendo report pubblicati dall'OMS, dal ISS, dal Ministero della Salute, dal SID. Sono stati utilizzati gli operatori booleani: AND, OR, NOT.

I quesiti di ricerca:

- Può considerarsi efficace l'utilizzo del CSII?
- L'utilizzo del CGM riduce l'incidenza delle ipo/iperglicemie?
- L'utilizzo del CSII riduce l'HbA1c?
- Incide l'utilizzo di dispositivi di nuova generazione sulla qualità di vita?

Key words utilizzate: "Diabetes mellitus type1", "continuos glucose monitoring", "insulin pump", "prevention of hypoglycemia /hyperglycemia", "reduction of HbA1c", "quality life" ". Sono stati posti dei limiti di tipo temporale, linguistico, ricercando informazioni nel titolo e nell'abstract. Sono stati esclusi articoli che avevano come pazienti di studio donne in gravidanza, soggetti sottoposti a studi in ambito ospedaliero e articoli di cui non era reperibile il full-text.

I criteri di inclusione degli studi selezionati sono stati:

- tipologia di studio: revisioni sistematiche, Trial clinici randomizzati (RCT) e studi qualitativi;
- tipologia di partecipanti: pazienti affetti da DM1 escludendo donne in gravidanza;
- tipologia di interventi: qualsiasi intervento riguardante l'utilizzo dei CSII e CGM;

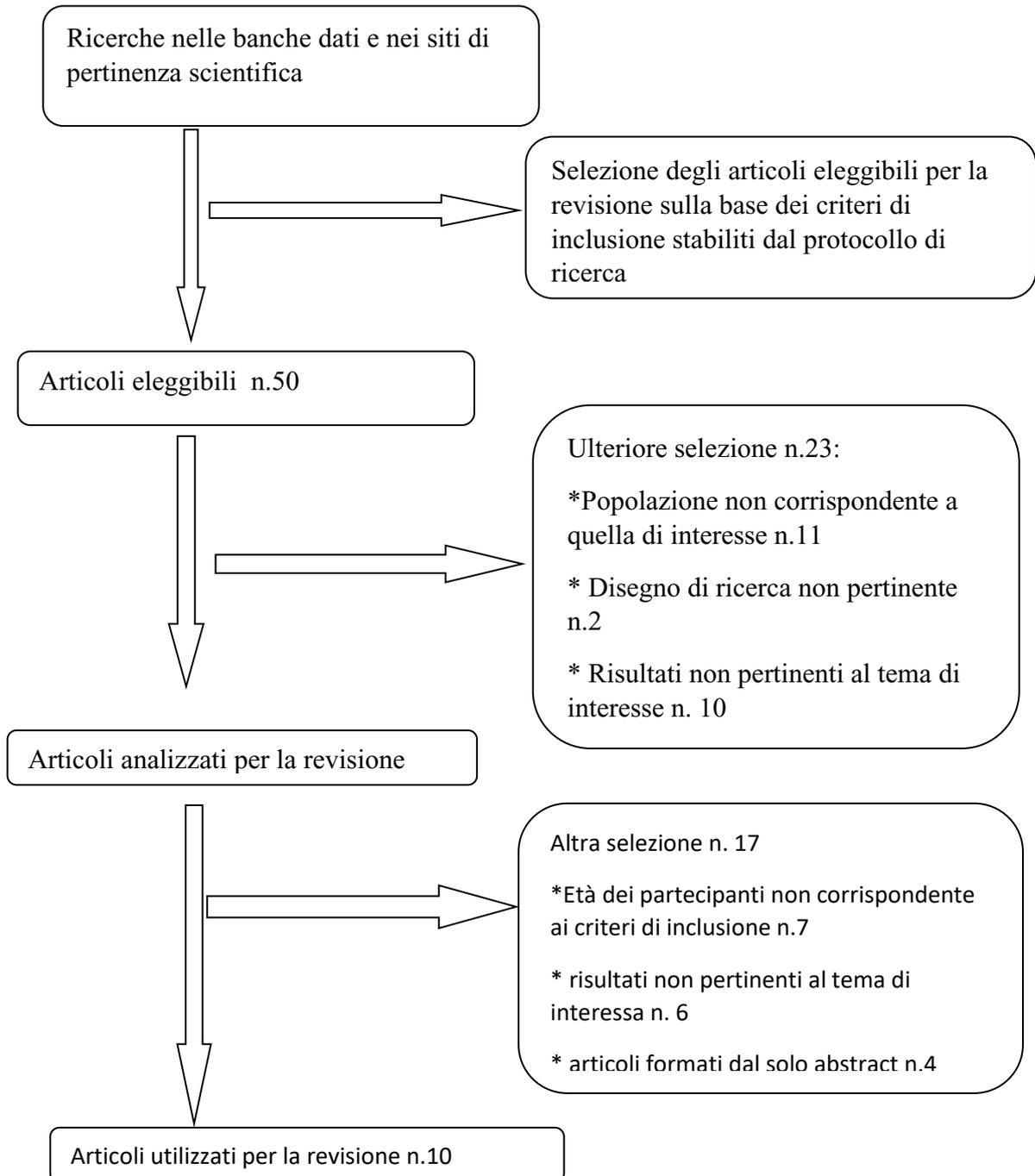
- tipologia di esiti: sono stati riportati risultati sia di natura quantitativa (riduzione degli eventi ipo-iperglicemici, riduzione HbA1c ecc), sia di natura qualitativa (miglioramento dei valori glicemici, della qualità di vita legati all'utilizzo dei nuovi dispositivi ecc.);
- anno di pubblicazione dal 2012 al 2022;
- tipologia di rivista ad interesse scientifico/sanitario;
- articoli in lingua inglese (rappresentano la produzione letteraria più consistente)

Sono inoltre stati esclusi studi:

- non pertinenti ai quesiti di ricerca;
- non conformi ai criteri di inclusione;
- non conclusi;
- non fruibili gratuitamente tramite servizio "EZproxy" dell'università;
- provvisti del solo abstract.

### 3.3 Risultati

La revisione della letteratura ha permesso di reperire centinaia di articoli che inizialmente sono stati ridotti a 50, successivamente sottoposti a screening ed elezione in base ai criteri di inclusione ed esclusione. La selezione degli studi ha portato alla scelta di 10 studi pertinenti. Di seguito il diagramma di flusso che riassume il processo di selezione impiegato. Figura 3



(figura 3)

### 3.4 Tabella riassuntiva articoli eleggibili per la revisione

La tabella riassuntiva è composta da: titolo, autore/i, anno di pubblicazione dell'articolo; quesito; materiali e metodi; risultati.

TITOLO AUTORE/I ANNO DI PUBBLICAZIONE	QUESITO	MATERIALI E METODI	RISULTATI
Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trial. Acta Diabetologica 2020	Lo scopo della presente meta-analisi è valutare l'effetto del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) e del monitoraggio flash del glucosio (FGM), sul controllo glicemico nel DM1	La presente analisi include studi clinici randomizzati che confrontano CGM o FGM con SMBG, con una durata di almeno 12 settimane. L'endpoint principale era l'HbA1c alla fine dello studio. Un endpoint secondario era l'ipoglicemia grave. Sono stati calcolati gli intervalli di confidenza medi e al 95% per HbA1c e Mantel-Haenzel odds ratio [MH-OR] per grave ipoglicemia, utilizzando modelli a effetti casuali. Sono state eseguite analisi separate per gli studi che hanno confrontato CGM con SMBG e quelli che hanno confrontato CGM + CSII e SMBG + MDI e il sistema di infusione di insulina regolato da CGM (CRIS) e CSII + SMBG	La CGM rispetto all'SMBG ha mostrato una riduzione dell'HbA1c e una grave ipoglicemia in pazienti con diabete di tipo 1. Il confronto tra CGM + CSII e SMBG + MDI ha mostrato una forte riduzione di HbA1c.
Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections. JAMA. 2017	Per gli adulti con diabete di tipo 1 che utilizzano più iniezioni giornaliere di insulina, il monitoraggio continuo della glicemia migliora i livelli di emoglobina glicata (HbA1c) rispetto alla gestione autocontrollata?	Studio clinico randomizzato condotto tra ottobre 2014 e maggio 2016 presso 24 studi di endocrinologia negli Stati Uniti che includeva 158 adulti con diabete di tipo 1 che stavano utilizzando più iniezioni giornaliere di insulina e avevano livelli di emoglobina A1c (HbA1c) dal 7,5% al 9,9%	Tra gli adulti con diabete di tipo 1 che hanno utilizzato più iniezioni giornaliere di insulina, l'uso di CGM rispetto alla terapia abituale ha comportato una maggiore diminuzione del livello di HbA1c durante 24 settimane. Gravi eventi ipoglicemici si sono verificati in 2 partecipanti in ciascun gruppo (P = .67). Non si sono verificati casi di chetoacidosi

			diabetica.
Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus. The Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio.2012	Per esaminare come terapia insulinica intensiva (iniezioni multiple giornaliere [MDI] vs. infusione sottocutanea continua di insulina [CSII] basata su analogo ad azione rapida) o metodo di monitoraggio (automonitoraggio della glicemia [SMBG] vs. glucosio continuo in tempo reale monitoraggio [rt-CGM]) influisce sugli esiti nel diabete mellito di tipo 1	MEDLINE, EMBASE e il Cochrane Central Register of Controlled Trials fino a febbraio 2012 senza restrizioni linguistiche.33 studi randomizzati e controllati in bambini o adulti che hanno confrontato CSII con MDI ( n = 19), rt-CGM con SMBG ( n = 10) o uso del microinfusore per insulina con sensore aumentato con MDI e SMBG ( n = 4)9	L'infusione sottocutanea continua di insulina e l'MDI hanno effetti simili sul controllo glicemico e sull'ipoglicemia, tranne che CSII ha un effetto favorevole sul controllo glicemico negli adulti con diabete mellito di tipo 1. Per il controllo glicemico, rt-CGM è superiore a SMBG e le pompe per insulina con sensore aumentato sono superiori a MDI e SMBG senza aumentare il rischio di ipoglicemia.
Continuous glucose monitoring and pumps. AFP > 2015	Questo articolo esamina l'uso di pompe per insulina e CGM nel trattamento del diabete mellito.	E' stata effettuata una revisione della letteratura consultando PUBMED. La strategia di ricerca si è basata sulla combinazione delle seguenti parole chiave: l'infusione continua di insulina sottocutanea (CSII), monitoraggio continuo del glucosio (CGM) riduzione dell'HbA1c, ipoglicemia	La combinazione di CSII e CGM ha aggiunto vantaggi e ci stiamo dirigendo rapidamente verso un sistema a circuito chiuso, o pancreas artificiale. CSII ha migliorato i risultati per i pazienti in termini di riduzione dell'ipoglicemia, miglioramento dell'HbA1c e qualità della vita, ma c'è un limite ai benefici e alcuni pazienti continuano a lottare per ottenere un controllo ottimale. Uno dei limiti della CSII è che la somministrazione sottocutanea di insulina è periferica, mentre l'insulina pancreatica, che coinvolge il sistema portale, ha effetti importanti sul metabolismo epatico del glucosio.

<p>Continuous subcutaneous insulin infusion therapy is associated with reduced retinopathy progression compared with multiple daily injections of insulin. Diabetologia 2021</p>	<p>Abbiamo mirato a confrontare gli esiti della retinopatia diabetica nelle persone con diabete di tipo 1 dopo l'introduzione della terapia con infusione continua di insulina sottocutanea (CSII) con gli esiti nelle persone che ricevono la terapia continua con iniezioni giornaliere multiple di insulina (MDI).</p>	<p>Questo è uno studio di coorte retrospettivo che utilizza il database Scottish Care Information - Diabetes per i risultati dello screening retinico e le variazioni di HbA 1c in 204 adulti che hanno iniziato la terapia CSII tra il 2013 e il 2016 e 211 adulti idonei per CSII durante lo stesso periodo ma che hanno continuato Terapia MDI. La progressione della retinopatia diabetica è stata tracciata per le coorti CSII e MDI utilizzando le curve di Kaplan-Meier e i risultati sono stati confrontati utilizzando l'analisi di regressione di Cox multivariata aggiustata per età, sesso, HbA1c basale , pressione sanguigna, colesterolo, fumo e quintile socioeconomico. Impatto dell'HbA 1c basale e variazione dell'HbA1c sulla progressione della retinopatia diabetica è stata valutata all'interno delle coorti CSII e MDI</p>	<p>La CSII è stata associata a una ridotta progressione della retinopatia diabetica rispetto alla terapia MDI continuata e può essere protettiva contro la progressione della retinopatia diabetica per quelli con HbA1c basale elevata . La progressione della retinopatia diabetica nell'arco di 3 anni non è stata associata ad una variazione dell'HbA1c .</p>
<p>Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy in Type 1 Diabetes. Bengerstak RM et al. N. Engl J Med 363:311-20, 2012</p>	<p>Lo studio è stato condotto per valutare l'efficacia clinica della terapia con sistema integrato SAP (sensor augmented pump therapy) nella riduzione dei livelli di HbA1c rispetto alla terapia multiniettiva (MDI)</p>	<p>Studio controllato randomizzato della durata di 12 mesi, coinvolge 485 soggetti compresi tra i 7 e i 70 anni non in grado in precedenza di raggiungere un buon controllo glicemico.</p>	<p>La terapia SAP è risultata associata a una riduzione significativa dei livelli di HbA1c dal baseline a 12 mesi rispetto alla terapia MDI. Un utilizzo più frequente del sensore è risultato associato ad una maggiore riduzione dei</p>

	in pazienti con DM1 non adeguatamente controllato.		livelli di HbA1c. La terapia SAP è associata a una riduzione significativa dell'iperglicemia, senza alcun aumento dell'ipoglicemia.
Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020	Il monitoraggio continuo del glucosio è efficace nel ridurre l'ipoglicemia rispetto al monitoraggio standard della glicemia negli anziani (età >60 anni) con diabete tipo 1?	E' stato condotto uno studio randomizzato in 22 centri negli Stati Uniti su 203 adulti di almeno 60 anni con DT1. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 all'utilizzo di CGM (n = 103) o monitoraggio standard della glicemia (BGM, blood glucose monitoring) (n = 100). L'outcome primario era la percentuale del tempo, misurata dal CGM, in cui i valori glicemici del sensore erano inferiori a 70 mg/dl durante i 6 mesi di follow-up. Sono stati considerati 31 outcome secondari pre specificati, tra cui metriche CGM aggiuntive per ipoglicemia, iperglicemia e controllo del glucosio; emoglobina A1c (HbA1c);	Gli autori concludono che tra gli adulti di età ≥60 anni con DT1, il CGM rispetto al BGM standard ha determinato un piccolo ma statisticamente significativo miglioramento dell'ipoglicemia nell'arco di 6 mesi. Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere il beneficio clinico a lungo termine.
Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. Alice Lee Centre for Nursing Studies, Yong Loo Lin School of Medicine, National University	Lo scopo di questo lavoro era di valutare l'efficacia del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) rispetto all'automonitoraggio della glicemia (SMBG) nel mantenimento del controllo glicemico tra le persone con diabete mellito di tipo 1.	Cochrane Library, PubMed, Embase, CINAHL, Scopus, registri di studio e letteratura grigia sono stati ricercati dal 9 giugno 2011 al 22 dicembre 2020 per RCT confrontando l'intervento CGM con il controllo SMBG tra le persone non gravide con diabete mellito di tipo 1 di tutte le età ed entrambi i sessi con iniezioni	Il CGM è superiore all'SMBG nel migliorare il controllo glicemico tra gli individui con diabete di tipo 1 nella comunità, specialmente in quelli con glicemia non controllata. Gli individui con diabete di tipo 1 con HbA1c > 64 mmol/mol (>8%) hanno maggiori probabilità di trarre

of Singapore, Singapore.2022		multiple giornaliere o infusione continua di insulina sottocutanea con livelli di HbA1c, grave ipoglicemia e chetoacidosi diabetica (DKA).	beneficio dalla CGM. I risultati attuali non hanno potuto conferire una conclusione concreta sull'efficacia della CGM sull'esito della DKA (incidenze rare)
Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. Epub 2018 Aug 29. F.M Campbell, N.P Murphy, C.Stewart, T.Biester, O. Kordonouri	Questo studio ha valutato l'uso del monitoraggio flash della glicemia nei bambini e adolescenti con diabete di tipo 1	Studio multicentrico prospettico, a braccio singolo, di non inferiorità per dimostrare l'equivalenza del tempo nell'intervallo (TIR [70-180 mg/dl]) confrontando l'usura del sensore mascherato per 14 giorni (basale) con la glicemia automonitorata (SMBG)	I bambini con diabete hanno migliorato il controllo glicemico in modo sicuro ed efficace con il monitoraggio della glicemia flash a breve termine rispetto all'uso dell'SMBG in uno studio a braccio singolo.
Predictive Factors of the Adherence to RealTime Continuous Glucose Monitoring Sensors: A Prospective Observational Study (PARCS STUDY). J Diabetes Sci Technol. 2021	Le informazioni sui fattori relativi a una migliore aderenza del sensore di monitoraggio continuo del glucosio (CGM) sono piuttosto limitate.	Sono stati reclutati quarantasei partecipanti con diabete di tipo 1 che utilizzavano l'infusione continua di insulina sottocutanea (CSII) senza CGM. Le caratteristiche dei partecipanti e la qualità della vita (QOL) correlata al diabete sono state valutate al basale e un anno dopo aver iniziato a usare CGM. I partecipanti che indossavano il sensore per $\geq 60\%$ del tempo sono stati considerati aderenti.	Una maggiore aderenza ai sensori CGM può essere associata a un carico emotivo più pesante del diabete e a una qualità della vita peggiore rispetto alla CSII al basale.

### **3.5 Discussione**

Dopo un'attenta analisi degli articoli scelti per la revisione della letteratura, si evince come i risultati confermino che l'utilizzo combinato dei dispositivi CSII (microinfusore) e CGM (sensore glicemico) in persone affette da DM1 sia efficace nella riduzione degli eventi di iperglicemia senza rischiare nuovi eventi di ipoglicemia, permettendo inoltre una condizione di stabilità glicemica nel tempo che favorisce la riduzione delle complicanze del diabete, in particolare della retinopatia diabetica.

In uno studio esaminato si evidenzia anche una maggiore aderenza ai dispositivi rispetto alle metodologie manuali, che può essere associabile ad un carico emotivo pesante nei confronti del diabete e che ricade sulla qualità della vita.

### **Conclusioni**

Nel corso dell'ultimo decennio nuove tecnologie sono state sviluppate per la gestione del diabete. I primi dispositivi pungi-dito, permettevano ai pazienti di controllare il livello della propria glicemia 3/4 volte al giorno. Tuttavia, essi non garantivano il riconoscimento di tutti gli eventi rischiosi di ipo e iperglicemia, causa di principali complicanze a lungo e breve termine.

L'introduzione di tecnologie applicate al trattamento del diabete, ha consentito un miglioramento nella qualità della vita attraverso la gestione della patologia in modo più semplificato ed immediato. Lo sviluppo di dispositivi che consentono la misurazione del livello glicemico nel liquido interstiziale (CGM) ha aperto una nuova era nella gestione del diabete, fornendo ai team diabetologici e ai pazienti stessi, nuovi strumenti per l'interpretazione dei dati e dei profili glicemici, contribuendo nell'intraprendere scelte terapeutiche ottimali. La presente revisione sistematica mostra che il trattamento con CGM (migliora il controllo glicemico, espresso come il livello di HbA1c negli individui con diabete di tipo 1, ottenendo un particolare beneficio nei pazienti che presentavano uno scarso controllo glicemico ( $HbA1c > 64 \text{ mmol/mol}$  [ $> 8\%$ ])).

Questi strumenti hanno dimostrato una netta superiorità rispetto alla modalità SMBG, soprattutto nella riduzione della frequenza degli eventi ipo/iperglicemici, che possono essere previsti anticipatamente grazie alla generazione di un allarme, favorendo così il prolungamento del tempo trascorso entro il target glicemico. I dati emersi dalla revisione, dimostrano che, la terapia insulinica sottocutanea continua

con microinfusore (CSII) Mimma più fedelmente la secrezione insulinica fisiologica e permette giustamente più specifici e accurati della dose. Inoltre, l'evoluzione tecnologica di microinfusori ha portato alla produzione di strumenti più sicuri, più accurati nell'erogazione dell'insulina e ricchi di funzionalità aggiuntive per facilitare il soggetto nell'ottimizzazione del controllo glicemico.

Analizzando i risultati ottenuti, possiamo affermare che la terapia con microinfusore è stata associata a un tasso più basso di ipoglicemia grave e di coma ipoglicemico rispetto alla terapia multi iniettiva (MDI), in particolare nei bambini in età scolare. allo stesso modo, la terapia con microinfusore è stata associata a un tasso più basso di chetoacidosi diabetica rispetto alla terapia iniettiva, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti. L'ottenimento di questi risultati passa come è noto, attraverso una buona selezione dei pazienti che, oltre a presentare le indicazioni cliniche, devono essere ben motivati, devono seguire un accurato autocontrollo glicemico, siano ben educati alla gestione dell'apparecchio e, possibilmente, seguano un programma di pianificazione alimentare e regolare i controlli con il team diabetico.

L'applicazione del microinfusore, nei pazienti ben selezionati, può rendere la dieta più flessibile, in quanto l'impostazione dell'insulina può simulare meglio il livello fisiologico di secrezione di insulina nel corpo comportando così un netto miglioramento della qualità di vita. Tramite il trattamento con CSII si è messa in evidenza la forte riduzione di sprechi legati alla terapia insulinica riguardanti le complicanze legate al diabete stesso, In particolar modo quelle renali e le crisi ipoglicemiche. in conclusione, si può evincere che il trattamento con CGM garantisce una migliore gestione e compliance da parte del paziente diabetico grazie ad un maggior senso di benessere correlato sia ad una maggior flessibilità terapeutica, sia ad un'effettiva riduzione di frequenza degli eventi ipo e iperglicemici che portano il paziente, in particolar modo la classe anziana, ad aderire con maggior rigore.

## **Bibliografia/Sitografia**

- 1) Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin A1c independent risk factor for diabetic complications. *J Am Med Assoc* 2006; 295:1707- 1782.
- 2) Pickup JC, Keen H, Parson JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978; 1 (6107): 204-207.
- 3) Tamberlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N EnglandJMed* 1979; 300 (11): 573-578.
- 4) <https://www.salute.gov.it/portale/nutrizione/dettaglioContenutiNutrizione.jsp?lingua=italiano&id=5546&area=nutrizione&menu=croniche>
- 5) Smeltzer S.C., Bare B.G., 2012 Brunner & Suddarth's textbook of medical-surgical nursing, 10<sup>th</sup> ed, USA: Lippincott Williams & Wilkins
- 6) Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371: 1777–82.
- 7) Ostman J, Lonnberg G, Arnqvist HJ, et al. Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983–2002. *J Intern Med* 2008; 263: 386–94.
- 8) Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diabet Med* 2009; 26: 673–78.
- 9) Kahn HS, Morgan TM, Case LD, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among US youth: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2010–15
- 10) Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027–33.
- 11) Podar T, Solntsev A, Karvonen M, et al. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983–1998. *Diabetologia* 2001;

- 44 (suppl 3): 17–20 13 Dabelea D. The accelerating epidemic of childhood diabetes. *Lancet* 2009; 373: 1999–2000.
- 12) Thunander M, Petersson C, Jonzon K, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults and children in Kronoberg, Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 247–55.
  - 13) Eehalt S, Dietz K, Willasch AM, Neu A. Prediction model for the incidence and prevalence of type 1 diabetes in childhood and adolescence: evidence for a cohort-dependent increase within the next two decades in Germany. *Pediatric Diabetes* 2012; 13: 15–20.
  - 14) Dahlquist G, Mustonen L. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood-onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish Childhood Study Group. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1231–37.
  - 15) Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000. *Diabetes Care* 2002; 25: 840–46.
  - 16) Dahlquist G, Mustonen L. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes time trends and birth cohort effects. Swedish childhood Study Group. *Acta Paediatr* 2000; 89: 1231–37.
  - 17) Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, et al. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0–39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000. *Diabetes Care* 2002; 25: 840–46.
  - 18) Tremblay MS, Willms JD. Secular trends in the body mass index of Canadian children. *CMAJ* 2000; 163: 1429–33.
  - 19) Chinn S, Hughes JM, Rona RJ. Trends in growth and obesity in ethnic groups in Britain. *Arch Dis Child* 1998; 19: 162–66.
  - 20) Raymond NT, Jones JR, Swift PG, et al. Comparative incidence of type 1 diabetes in children aged under 15 years from South Asian and white or other ethnic backgrounds in Leicestershire, UK, 1989 to 1998. *Diabetologia* 2001; 44 (suppl 3): B32–6.
  - 21) Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contributions of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004; 364: 1699–700.

- 22) Laakso M. (1999) Hyperglycaemia: cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 48:937–942.
- 23) Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. (2000) Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 23:1516–1526.
- 24) Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu M. (2001) Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia* 44:Suppl. 2, S3–S13.
- 25) Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. (2001) Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 44:Suppl. 2, S14–S21.
- 26) Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 625–40
- 27) Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 2528–38.
- 28) Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. (1996) Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. *EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care* 19:689–697.
- 29) Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, Reunanen A. (1998) Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 41:784–790.
- 30) Maser RE, Wolfson SK Jr, Ellis D, et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles.

- Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 958–65.
- 31) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–53.
  - 32) Gottumukkala RV, Lv H, Cornivelli L, et al. Myocardial infarction triggers chronic cardiac autoimmunity in type 1 diabetes. *Sci Transl Med* 2012; 4: 138ra80.
  - 33) Adams HP Jr, et al. (1984) Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 41:1033–1035.
  - 34) Ayala C, et al. (2002) Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995–1998. *Stroke* 33:1197–1201.
  - 35) De Micheli A, D’Ugo E, Ceriello A. L’importanza del controllo della variabilità glicemica nella prevenzione delle complicanze del paziente con diabete mellito. *G It Diabetolog Metab* 2007; 27: 227-239.
  - 36) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86.
  - 37) DCCT Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995;75:894-903.
  - 38) Lawson M, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(S 2):B35-9.
  - 39) 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 (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
  - 40) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy

prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103-17.

- 41) Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
- 42) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(suppl 2):B21-9
- 43) Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141(6):413-20
- 44) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353(25):2643-53.
- 45) Diabetes Control and Complications Trial. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995;44(8):968-83.
- 46) E. S. Kilpatrick. The rise and fall of HbA 1c as a risk marker for diabetes complications. *Diabetologia* (2012) 55:2089–2091
- 47) Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL (2009) Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32:1901.
- 48) Siegelaar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, Hoekstra JBL, DeVries JH (2009) Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic neuropathy in type 1 diabetes: data from the DCCT. *Diabetologia* 52:2229–2232.

- 49) Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL (2008) A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 31:2198–2202.
- 50) [www.siditalia.it](http://www.siditalia.it)
- 51) [www.diabete.com](http://www.diabete.com)
- 52) Bode et al. 1996
- 53) ADA, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, 2003
- 54) [www.mylife-diabetescare.com](http://www.mylife-diabetescare.com)
- 55) Crisci I., Terapia insulinica con microinfusore nei soggetti adulti con diabete mellito tipo 1: l'esperienza pisana, Tesi di Specializzazione, Pisa, AA 2012/2013, Del Prato S, Aragona M.
- 56) NICE 2008, Lassmann-Vaguette
- 57) G. Papa<sup>1</sup> , M.P. Iurato<sup>1</sup> , C. Licciardello , D. Moretti , C. Toscano, C. Finocchiaro. Real Time Continuous Glucose Monitoring, Flash Glucose Monitoring e sensori glicemici impiantabili: caratteristiche e peculiarità. *JAMD* Vol. 23/1
- 58) [www.nurse24.it/dossier/diabete/cgm-sistema-monitoraggio-continuo-glicemia.html](http://www.nurse24.it/dossier/diabete/cgm-sistema-monitoraggio-continuo-glicemia.html)
- 59) [www.associazionemediciendocrinologi.it](http://www.associazionemediciendocrinologi.it)
- 60) Romagnoli S, Diabete mellito di tipo 1. Impatto delle nuove tecnologie nella gestione e nel miglioramento della qualità di vita. Revisione narrativa, Ancona, AA 2021/2022, S.Liberati

## **Ringraziamenti**

Eccoci arrivati alla fine che in realtà è più un traguardo ambito, sofferto, sudato e tanto desiderato. Se ho iniziato questo percorso di formazione è perché avevo un sogno nel cassetto che per anni non ho avuto la lucidità mentale di aprire pensando che fosse ormai una di quelle cose a cui bisogna rinunciare. Poi ho conosciuto un professionista che mi ha insegnato a vivere in primis la mia vita e solo dopo ad esserci per tutti gli altri e non il contrario come credevo fosse giusto fino a quel momento. Con lui ho aperto il cassetto in cerca della soddisfazione personale e quindi per me della felicità... GRAZIE al Dott. Stefano De Flavis.

In questi tre anni ho conosciuto nuove persone e da ognuna di loro ho appreso qualcosa di positivo e quindi da custodire e di negativo, quindi da non emulare. Due sono state davvero fondamentali e speciali per me: Silvia e Rebecca, colleghe di corso, di studio, di confronti, di sfoghi, di confidenze (e che confidenze) e di vita; ci siamo sopportate e supportate al meglio, raggiungendo tutte insieme oggi questo traguardo. GRAZIE a voi. Un ringraziamento speciale va alla Dott.ssa Simona Tufoni, tutor, docente, infermiera, ma soprattutto persona umana, concreta, obiettiva e sempre al fianco di noi studenti per farci da guida e non farci perdere la retta via; nel mio caso anche relatrice di questa stesura tanto faticosa per me, per ovvi evidenti motivi. GRAZIE PROF.

Non posso non ringraziare la mia famiglia, i miei genitori ma soprattutto i miei fratelli e le loro famiglie che ci sono sempre state per incoraggiarmi e sostenermi in ogni modo loro possibile. GRAZIE MATTEO, SILVIA, KEVIN ecc

Infine ringrazio te, che sei arrivato nella mia vita quando avevo già iniziato questo percorso, da subito hai ammirato in me la determinazione, il coraggio avuto nello stravolgere la mia vita per realizzare un sogno, sei diventato da subito il mio sostenitore emotivo, ad ogni esame la frase di rito era che comunque fosse andata saresti stato orgoglioso di me. Poi la notizia del lieto evento che avrebbe stravolto tutto di nuovo, tra felicità, paure, insicurezze, dubbi non mi sono mai sentita sola.. GRAZIE IVAN AMORE MIO e GRAZIE a Kim Karen che mentre scrivo scalcia e ad oggi non so se alla discussione sarà ancora lì a calciare o sarà già al mondo a meravigliarsi di ciò che la circonda; di certo so che mi ha permesso di ultimare questo percorso...

E poi... GRAZIE A ME...