

**DOCUMENTO DI CONSENSO
DELL'AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS
E DELL'AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY
GRUPPO DI LAVORO SUL TRATTAMENTO CON MICRO-INFUSORI INSULINICI**

George Grunberger, MD, FACP, FACE (Presidente)^{1,2}; Jill M. Abelson, MD, FACE³; Timothy S. Bailey, MD, FACP, FACE, ECNU^{4,5}; Bruce W. Bode, MD, FACE^{6,7}; Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE, FNLA⁸; Richard Hellman, MD, FACP, FACE⁹; Lois Jovanovič, MD, MACE^{10,11,12}; Wendy S. Lane, MD¹³; Philip Raskin, MD, FACE¹⁴; William V. Tamborlane, MD¹⁵; Caitlin Rothermel, MA (Medical writer)

Affiliazioni:

- ¹Grunberger Diabetes Institute, Bloomfield Hills, Michigan;
- ²Internal Medicine and Molecular Medicine & Genetics, Wayne State University School of Medicine, Bloomfield Hills, Michigan;
- ³St. Peters Health Partners Diabetes Program, Slingerlands, New York;
- ⁴UCSD School of Medicine, San Diego, California;
- ⁵AMCR Institute, Escondido, California;
- ⁶Atlanta Diabetes Associates, Atlanta, Georgia;
- ⁷Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia;
- ⁸Metabolic Institute of America, Tarzana, California;
- ⁹University of Missouri-Kansas City School of Medicine, North Kansas City, Missouri;
- ¹⁰Keck School of Medicine, Los Angeles, California;
- ¹¹University of California, Santa Barbara, California;
- ¹²Sansum Diabetes Research Institute, Santa Barbara, California;
- ¹³Mountain Diabetes and Endocrine Center, Asheville, North Carolina;
- ¹⁴University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas;
- ¹⁵Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut.

Indirizzare la corrispondenza a American Association of Clinical Endocrinologists, 245 Riverside Ave., Suite 200, Jacksonville, FL 32202.

E-mail: publications@aace.com. DOI:10.4158/EP14145.PS

Per acquistare ristampe di questo documento: www.aace.com/reprints.

Copyright © 2014 AACE

Il presente documento rappresenta la posizione ufficiale dell'American Association of Clinical Endocrinologists e dell'American College of Endocrinology. In assenza di studi randomizzati controllati o di indicazioni specifiche di FDA, gli esperti clinici del gruppo di lavoro hanno utilizzato il loro giudizio ed esperienza. È stato fatto tutto il possibile per raggiungere un consenso tra i membri del comitato. Le linee guida hanno lo scopo di fornire indicazioni, ma non possono essere considerate prescrittive sul singolo paziente nè sostituire il giudizio del medico.

ENDOCRINE PRACTICE Vol 20 No. 5 May 2014

Gruppo di lavoro sul trattamento con micro-infusori insulinici

Presidente, George Grunberger, MD, FACP, FACE

Jill M. Abelson, MD, FACE

Timothy S. Bailey, MD, FACP, FACE, ECNU

Bruce W. Bode, MD, FACE

Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE, FNLA

Richard Hellman, MD, FACP, FACE

Lois Jovanovič, MD, MACE

Wendy S. Lane, MD

Philip Raskin, MD, FACE

William V. Tamborlane, MD

Medical Writer, Caitlin Rothermel, MA

Abbreviazioni

AACE = American Association of Clinical
Endocrinologists

CGM = monitoraggio glicemico continuo

CMS = Centri di servizio *Medicare* &
Medicaid

CR = rapporto dei carboidrati

CrCl = creatinina clearance

CSII = infusione continua di insulina per via
sottocutanea

DKA = chetoacidosi diabetica

DM1 = diabete mellito tipo 1

DM2 = diabete mellito tipo 2

DS = deviazione *standard*

ESRD = nefropatia terminale

FDA = Food and Drug Administration

FPG = glicemia a digiuno

GAD = glutammato decarbossilasi

GDM = diabete mellito gestazionale

HbA1c = emoglobina A1c

IC95% = intervallo di confidenza al 95%

ICA = anticorpi contro le cellule dell'insula

ICER = rapporto incrementale costo-
efficacia

ICR = rapporto insulina/carboidrati

IOB = insulina attiva

ISF = fattore di sensibilità all'insulina

MDI = iniezioni multiple giornaliere

ND = non disponibile

NICE = Istituto Nazionale per la salute e
l'Eccellenza Clinica

NNT = *number needed to treat* (numero di
pazienti da trattare)

NPH = insulina protamina neutra Hagedorn

NS = non significativo

PDR = retinopatia diabetica proliferante

PVD = vasculopatia periferica

QALY = *quality-adjusted life year* (anni di
vita guadagnati aggiustati per la
qualità)

R = regolare

RCT = studio randomizzato controllato

SAP = pompa associata a sensore

SMBG = auto-monitoraggio della glicemia

STAR = *Sensor-Augmented Pump Therapy
for A1C Reduction*

TDD = dose totale giornaliera

USB: porta seriale universale

V/G = valutazione e gestione

RIASSUNTO OPERATIVO

I micro-infusori per insulina hanno raggiunto la maggiore età. Con la loro diffusione nella pratica medica, al fine di garantirne l'uso ottimale e sicuro sono necessarie alcune linee guida per i medici prescrittori anche potenziali. Questo documento riassume lo stato dell'arte circa le opzioni dell'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) nei pazienti in trattamento con regime insulinico *basal-bolus* per il controllo della malattia diabetica. L'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) ha pubblicato nel 2010 la sua prima Dichiarazione di Consenso in materia di gestione del micro-infusore insulinico (1). Questo documento fornisce un aggiornamento a tale dichiarazione e tenta di evitare la ripetizione di alcune informazioni ancora valide di carattere generale.

L'attuale versione comprende un esteso aggiornamento sulla tecnologia dei micro-infusori (sezione 1). Questa sezione comprende una discussione riguardante i miglioramenti delle caratteristiche funzionali del micro-infusore e della tecnologia atta ad accelerare l'azione insulinica. Inoltre, vengono esaminati nuovi dispositivi, tra i quali il primo infusore in grado di sospendere l'erogazione insulinica in caso di ipoglicemia (MiniMed 530G con Enlite, Medtronic, Minneapolis, MN) e un nuovo sistema mono-uso di erogazione di insulina per il diabete di tipo 2 (DM2) (V-Go; Valeritas Inc, Bridgewater, NJ).

La sezione sull'utilizzo del micro-infusore in vari gruppi di pazienti (sezione 5) comprende un'ampia discussione sulla CSII nei pazienti pediatrici e offre linee guida specifiche per la selezione dei candidati pediatrici, comprese raccomandazioni da una *consensus conference* internazionale dei maggiori esperti diabetologi pediatrici. Nella sezione 5 sono anche riportati i dati sull'uso di insulina regolare concentrata U-500 nella CSII, un'opzione potenzialmente efficace per i pazienti con DM2.

La sezione 6, relativa a formazione e istruzione, è stata sensibilmente ampliata, per sottolineare la necessità di sviluppare una formazione uniforme, suggerendone anche i contenuti. Questa sezione affronta ora l'addestramento dei pazienti e delle loro famiglie relativamente alla gestione di situazioni di emergenza, l'aggiornamento della formazione quando si utilizzano infusori più evoluti, oltre alla formazione raccomandata per il personale sanitario e scolastico.

La sezione 7 rivede i problemi di sicurezza del paziente sia relativi al micro-infusore, sia per la selezione dei pazienti e la loro educazione all'uso sicuro della CSII.

Qui di seguito sono riassunte le raccomandazioni formulate nella presente dichiarazione di consenso:

- sulla base dei dati attualmente disponibili, l'uso della CSII è legittimo nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 (DM1) in terapia insulinica *basal-bolus*;
- questa tecnologia dovrebbe essere proposta solo da *team* di provata esperienza, in grado di assumersi la piena responsabilità di un programma completo di gestione del micro-infusore;
- è necessaria una selezione appropriata del paziente, che deve comprendere la valutazione approfondita sulla sua conoscenza dei principi di gestione del diabete;
- il candidato ideale alla CSII è il paziente:
 - con DM1 o DM2 in fase di insulino-dipendenza in trattamento intensivo;
 - che effettua 4 o più somministrazioni di insulina e 4 o più auto-determinazioni della glicemia (SMBG) al giorno;
 - motivato a raggiungere un controllo glicemico ottimale;
 - disponibile e capace di svolgere i compiti richiesti per utilizzare in maniera sicura ed efficace questa terapia complessa e impegnativa;
 - disposto a mantenere frequenti contatti con il proprio *team* di assistenza sanitaria;

- Pazienti adulti:
 - all'inizio della CSII, il paziente dovrebbe mantenere contatti quotidiani con l'istruttore;
 - entro 3-7 giorni dall'inizio della terapia, è consigliata una visita di controllo dall'endocrinologo/diabetologo/infermiere specializzato;
 - in un primo tempo dovrebbero essere previsti rinforzi educazionali settimanali o bisettimanali, da proseguire successivamente con periodicità adeguata alle esigenze;
 - pianificare visite specialistiche di controllo almeno mensili fino alla stabilizzazione della terapia con micro-infusore, poi almeno una volta ogni 3 mesi.
- Pazienti pediatrici:
 - la dichiarazione di consenso internazionale dei più esperti specialisti di diabetologia pediatrica pone l'indicazione all'uso di CSII nei pazienti pediatrici con:
 - elevata emoglobina A1c (HbA1c) in corso di terapia iniettiva convenzionale;
 - ipoglicemie frequenti, gravi;
 - ampie escursioni glicemiche;
 - un regime di trattamento che compromette la qualità di vita;
 - complicanze micro-vascolari e/o fattori di rischio per complicanze macro-vascolari;
 - il candidato pediatrico ideale è quello con famiglia motivata che si impegna a controllare la glicemia almeno 4 volte al giorno e possiede una conoscenza di base sulla gestione del diabete;
 - l'età del paziente e la durata del diabete non dovrebbero essere fattori determinanti per il passaggio dalla terapia iniettiva alla CSII.
- Donne in gravidanza con diabete:
 - la letteratura non fornisce prove evidenti che la CSII sia necessaria per il trattamento ottimale delle donne con DM1 in gravidanza;
 - durante la gravidanza sono necessari un addestramento intensivo e un'attenta sorveglianza della sede e del set di infusione;
 - la terapia con micro-infusore sembra essere sicura ed efficace nel mantenere il controllo glicemico nelle gravide con diabete gestazionale (GDM)/DM2 e che richiedono grandi dosi di insulina;
 - dopo il parto, bisogna interrompere temporaneamente l'infusione di insulina per evitare l'ipoglicemia, riprendendola con le impostazioni pre-gravidanza una volta che la glicemia sia > 100 mg/dL.
- Uso del micro-infusore in ambito ospedaliero:
 - al pronto soccorso o in caso di ricovero ospedaliero, se il paziente non è in grado di gestire il proprio micro-infusore, bisogna contattare immediatamente lo specialista responsabile dell'ambulatorio di micro-infusione, per decidere le modifiche della terapia infusoriale;
 - i pazienti ricoverati e l'*équipe* medica che li segue dovrebbero essere incoraggiati a non sospendere l'utilizzo del micro-infusore e dovrebbero consultare uno specialista, se necessario.
- Un *team* multi-disciplinare guidato da un endocrinologo/diabetologo esperto dovrebbe occuparsi dell'educazione del paziente relativa alla malattia diabetica e alla gestione del micro-infusore:
 - i pazienti devono essere istruiti sul significato degli allarmi del micro-infusore, in particolare quelli che possono segnalare una potenziale interruzione nella somministrazione di insulina;
 - I pazienti devono essere edotti sulla necessità di avere sempre a disposizione tutto

l'occorrenza relativo alla terapia convenzionale in caso di malfunzionamento del micro-infusore o del set di infusione;

- i pazienti o i loro familiari devono essere sottoposti a una verifica periodica delle competenze, per massimizzare l'efficacia e la sicurezza della terapia con micro-infusore;
 - i pazienti dovrebbero avere le conoscenze e la capacità tecnica per effettuare al domicilio le modifiche necessarie nelle impostazioni del micro-infusore;
 - i pazienti e i loro familiari dovrebbero essere addestrati a gestire le situazioni di emergenza;
 - i pazienti devono essere riaddestrati quando cambiano il modello di micro-infusore.
- Tutti i pazienti dovrebbero avere un periodico aggiornamento per colmare le lacune, nonché per risolvere eventuali problemi con il micro-infusore e il controllo glicemico.
 - Il *team* sanitario deve rivalutare periodicamente se la terapia con micro-infusore è appropriata per il paziente.
 - Le scuole e gli ospedali dovrebbero essere forniti di opuscoli dell'azienda produttrice, che descrivono l'uso del micro-infusore insulinico, e di un contatto per rispondere alle domande e fornire formazione in merito.
 - Gli operatori devono disporre di sistemi a chiamata disponibili 24 h su 24 h per gestire i bisogni dei pazienti; ai pazienti si dovrebbe periodicamente ricordare il numero di emergenza dell'azienda produttrice del micro-infusore.

Questo documento riassume le pubblicazioni *peer-reviewed* disponibili e fornisce i dati che confrontano i micro-infusori con le iniezioni multiple di insulina, i problemi di sicurezza del micro-infusore, e documenta le analisi costo-efficacia disponibili sull'uso del micro-infusore insulinico. Sono anche affrontate questioni essenziali connesse alla fattibilità economica di utilizzo del micro-infusore nella pratica medica.

1. PREAMBOLO

I micro-infusori per insulina sono in uso da più di 35 anni (2). Negli Stati Uniti, nel 2005, il livello di diffusione del micro-infusore è stato stimato dal 20 al 30% nei pazienti con DM1 e < 1% nei pazienti con DM2 insulino-trattati (3). La *Food and Drug Administration* (FDA) ha stimato che il numero di pazienti americani con DM1 trattati con CSII è stato di circa 375.000 nel 2007, rispetto ai circa 130.000 del 2002 (4). È difficile accertare il numero reale di pazienti in terapia con micro-infusori di insulina negli Stati Uniti, che è stato riportato variare da 350.000 a 515.000 (5-7).

È stato stimato che entro il 2050, fino a un terzo dei residenti negli Stati Uniti potrebbe essere affetto da DM2 (8), e per molti loro sarà necessaria la terapia insulinica. Pertanto, è sempre più importante che più medici sviluppino una conoscenza completa di questi dispositivi. L'AACE ha pubblicato nel 2010 la sua prima Dichiarazione di Consenso sulla gestione del micro-infusore insulinico (1). Questo documento aggiorna quella dichiarazione e tenta di evitare la ripetizione di alcune informazioni ancora valide di carattere generale.

Negli Stati Uniti, attualmente non esiste alcun obbligo ufficiale per la supervisione medica di questa terapia complessa del diabete. Inoltre, non esiste nessun processo di certificazione per orientare medici di medicina generale, pazienti e famiglie, amministratori o autorità di contesti clinici qualificati sull'inizio della terapia con micro-infusore.

La mancanza di dati ostacola le decisioni basate sulle evidenze riguardanti l'uso del micro-infusore di insulina. Alcune di queste lacune riguardano l'influenza della CSII sui livelli di HbA1c, sui livelli giornalieri di glucosio e la variabilità glicemica, gli effetti sul controllo del peso e sull'ipoglicemia, la riduzione degli accessi in pronto soccorso e dei ricoveri per eventi

acuti, gli effetti sulla qualità della vita (ad esempio, la facilitazione riguardo ai viaggi che attraversano diversi fusi orari o il lavoro su turni differenti), il miglioramento nell'attività lavorativa e/o nella produttività, la maggiore flessibilità per quanto riguarda orario dei pasti e composizione della dieta.

2. STATO DELLA TECNOLOGIA DEI MICRO-INFUSORI PER INSULINA

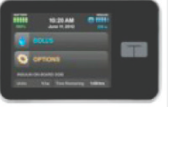
Il progresso dei micro-infusori per insulina riguarda sia la forma che la funzione. Per molti anni, si sono usate semplicemente pompe-siringa miniaturizzata, con tutte le insidie associate a questi dispositivi (9). Anche se sono dispositivi più sofisticati, i micro-infusori per insulina sono ora di utilizzo più facile e più sicuro. In tutti gli attuali micro-infusori è ormai compreso un sistema di calcolo avanzato della dose di insulina; questo migliora l'adeguatezza del dosaggio e può ridurre la frequenza delle sovrapposizioni di insulina (cioè, la somministrazione di un bolo di insulina, mentre il precedente è ancora attivo). Tuttavia, è importante sapere che le raccomandazioni specifiche di un dispositivo possono differire per i diversi pazienti e scenari clinici. Pertanto, i medici devono avere familiarità con queste differenze e addestrare i pazienti in modo appropriato.

In passato, le innovazioni dei micro-infusori erano principalmente estetiche (per esempio, disponibilità di più colori) o di memoria (ad esempio, la memorizzazione di una serie personalizzata di velocità basali o "profili", per aiutare l'utente nella regolazione delle impostazioni del micro-infusore in diverse situazioni). I micro-infusori per insulina stanno oggi seguendo l'esempio dell'elettronica di consumo e hanno introdotto funzionalità come schermi tattili a colori, batterie ricaricabili USB, cartucce di insulina pre-riempite e materiale mono-uso. La disponibilità di diversi tipi di *set* di infusione, con varie lunghezze dei cateteri e micro-infusori senza catetere (in cui il *set* di infusione e il serbatoio sono integrati), ha migliorato l'accettabilità della terapia con micro-infusore, con un conseguente maggior utilizzo. Sono in corso studi clinici di validazione di metodi che accelerano l'azione dell'insulina. Questi comprendono l'aggiunta di ialuronidasi al sistema, il riscaldamento del sito di iniezione, l'iniezione intra-dermica di insulina e nuove formulazioni di insulina ad azione rapida (10-13). I dati a sostegno della fattibilità di utilizzo in stretta vicinanza di *set* di infusione e sistemi di controllo glicemico continuo (CGM) rendono probabile lo sviluppo di un dispositivo combinato sensore - *set* di infusione (14), che aumenterà ulteriormente la comodità del paziente.

Un settore in rapido sviluppo riguarda il miglioramento della connettività con altri dispositivi. Per molti anni, i micro-infusori per insulina hanno ricevuto i dati trasmessi dai glucometri. I micro-infusori per insulina possono ora visualizzare i dati di un CGM sullo stesso schermo e condividere i dati per la visualizzazione su altri dispositivi remoti. Questa funzione è destinata a diventare più comune nei prossimi anni. In ultima analisi, i micro-infusori per insulina possono inviare i dati in modo continuo al "*Cloud*". Tuttavia, attualmente la maggior parte richiede ancora una connessione al *computer*. Nel 2013, la FDA ha approvato il Medtronic MiniMed 530G con Enlite, nella nuova categoria di dispositivi "Pancreas Artificiale con soglia di sospensione", come il primo dispositivo che modifica la somministrazione di insulina in risposta ai dati del sensore CGM (15-18). Il micro-infusore è dotato di "soglia di sospensione", il che significa che quando i livelli di glucosio rilevati dal sensore CGM diminuiscono sotto una soglia programmata, si attivano gli allarmi del micro-infusore e la somministrazione di insulina viene sospesa per 2 ore (o fino all'annullamento manuale della sospensione). L'utilizzo di questo dispositivo ha portato alla riduzione delle ipoglicemie notturne (19).

La tabella 1 confronta i principali micro-infusori per insulina e la tabella 2 mostra le caratteristiche di V-Go, un nuovo tipo di dispositivo mono-uso di somministrazione di insulina per il DM2.

Tabella 1
Confronto sinottico fra i principali modelli di micro-infusori per insulina
(in appendice sono riportati modelli e caratteristiche in commercio in Italia)

	Modello (produttore)							
	Sistema Accu-Chek Combo (Roche Health Solutions)	Sistema Accu-Chek Spirit (Roche Health Solutions)	Sistema Asante Snap (Asante Solutions)	Sistema MiniMed Paradigm Real-Time Revel (523/723) (Medtronic MiniMed)	Sistema MiniMed 530G con Enlite (551/751) (Medtronic MiniMed)	Sistema omniPod (Insulet Corporation)	oneTouch Ping (Animas)	t:slim (Tandem Diabetes Care)
Foto								
Incrementi basali	0.05-25 U/h Incrementi di 0.01 U (disponibile fino a 1 U/h)	Incrementi di 0.1 U da 0.1-25 U/h	0.05 U Range 0-4 U/h	0.025-35 U/h		0.05-30 U/h	0.025 U/h	0.001 U a velocità programmat a ≥ 0.1 U/h Massima velocità basale 15 U/h
Temporizzazione	Aumento al 250% o azzeramento per un periodo fino a 24 h	Incrementi del 10% da 0 a 200% Incrementi di 15 minuti da 15 minuti a 24 h	Da 0 a 500%, fino a 24 h	Variazione di ± 0.1 U come singola aliquota basale per 0.5-24 h o come % del basale in corso (da 0-200%, con il massimo pari al basale massimo in corso)		Da 30 minuti a 12 h, con incrementi di 30 min	Da -90% a +200% con variazioni del 10% per 0-24 h (incrementi di 30 min)	Range: 0-250%, da 15 min a 72 h
Incremento dei boli	0.1-25.0 U	Pre-programmabile di 0.1,0.2,0.5,1,2 U	0.05 U	0.025 U (0.025-25 U)		0.05,0.1,0.5,1 U	0.05 visivo, 0.1,0.5,1,5 audio	0.01 U a volumi > 0.05 U Incremento boli rapidi: 0.5,1,2,5 U o 2,5,10,15 g
Carb + fattori di correzione	Valori carb e glicemici ed eventi sanitari del paziente possono essere comunicati via <i>blue-tooth</i> da remoto a infusore	Valori carb e glicemici entrano nel programma di calcolo del bolo	Valori carb e glicemici inseriti tramite tastiera numerica Opzionale: applicazione IOB alla correzione o al tutto (correzione più cibo)	Carb manuale Glicemia direttamente da glucometro isomarca o manualmente	Carb manuale Glicemia direttamente da glucometro Contour Next Link o manualmente	Carb manuale Glicemia direttamente da glucometro Abbott Freestyle o manualmente	Carb e glicemia possono essere inseriti manualmente o da glucometro/remoto	Valori carb e glicemici inseriti tramite tastiera numerica
Durata del bolo di 1U	5 sec	5 sec	20 sec	20 sec	20 sec	40 sec	1 sec per bolo normale e 3 sec per bolo lento	30 sec
Dimensioni (cm)	8.1 x 5.6 x 2 (modello Spirit)	8.1 x 5.6 x 2	9.8 x 4.4 x 1.9	Mod 523 e 551: 5.1 x 8.4 (7.1 alla batteria) x 2.1		3.9 x 5.2 x 1.4 <i>Personal</i>	8.2 x 5.1 x 2.2	5.1 x 7.9 x 1.5

				Mod 723 e 751: 5.1 x 9.4 (8.9 alla batteria) x 2.1		<i>diabetes manager</i> : 6.1 x 11.2 x 2.5		
Peso (g)	110 (vuoto)	79 (vuoto) 113 (con batteria, cartuccia piena e set di infusione)	74 (pieno con batteria)	Mod 523 e 551: 96 (vuoto) Mod 723 e 751: 102 (vuoto)		Omnipod: 25 (vuoto) <i>Personal diabetes manager</i> : 125 (con batterie)	97 (vuoto)	112 (con batteria e cartuccia piena da 300 U)
Schemi basali	5	5	4	3	3	7	4	6 profili personali adattabili con 16 regolazioni temporali per profilo
Calcolo IOB	Sì	Sì	Sì, visibile sullo schermo di stato	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì, visibile sullo schermo di partenza
Aspetti particolari	Comunicazione <i>wireless blue-tooth</i> tra l'infusore e il glucometro remoto AccuCheck Aviva Il remoto può controllare quasi tutte le altre funzioni dell'infusore Raccomandazioni personalizzate per i boli, in relazione a eventi/stato di salute Modificazioni delle velocità basali di 0.01 U ICR e ISF programmabili con incrementi di 0.1 U Cartuccia da 315 U Grafici a colori di glicemia e boli su schermo remoto Somministrazione di bolo confermato, anche se l'utilizzatore esce dal raggio di comunicazione <i>wireless</i> di 2 m Scelta di 3 <i>menu</i> : <i>standard</i> , <i>avanzato</i> , <i>personalizzato</i> Blocco per bambini	Disponibile retro-illuminazione per ambienti bui Lo schermo può ruotare di 180° (ma non sopra-sotto) <i>Menu</i> utente selezionabile: <i>standard</i> , <i>avanzato</i> o <i>personalizzato</i> Personalizzazione dei boli Memorizzazione degli ultimi 30 risultati relativi a boli, allarmi ed errori, insulina totale e velocità di infusione basale temporanea Batterie AA <i>standard</i> per sostituzione facile e conveniente Programmazione mantenuta durante il cambio batteria Cartuccia da 315 U Scarico automatico dell'aria Segnale uditivo o vibratorio per conferma boli e segnalazione allarmi Schermo in 12 lingue, comprese inglese, francese, spagnolo Connessioni con	Cartuccia di insulina pre-riempita Scarico automatico dell'aria Rilevazione occlusione del set di infusione Sistema di lettura sostituibile Nessun problema con le batterie (né cambiarle né ricaricarle) Segnale di allarme > 56 dBa a 1 m Retro-illuminazione automatica Luce lampeggiante Allarme per ingresso acqua Allarme per urti maggiori Notifica di insulina non somministrata Calcolatore integrato di boli con applicazione IOB flessibile Schermo ad alto contrasto leggibile con luce solare diretta	Grafici sull'andamento in tempo reale (3, 6, 12, 24 h) Allarmi predittivi 8 allarmi personalizzabili con soglia alta/bassa Navigazione diretta dall'allarme Allarmi di velocità di variazione ICR 1:1 Allarme di mancato bolo-pasto Blocco per bambini Possibilità di controllo remoto Infusore con 2 diverse capacità: 180 e 300 U		Nessun tubo che impigliandosi o strappandosi interrompe il flusso di insulina Impermeabile e aderente al corpo, senza necessità di disconnessione L'auto-inserimento della cannula riduce le possibilità di errore Glucometro FreeStyle completamente integrato Grande schermo LCD di facile lettura Blocco per bambini Pre-impostazioni per carboidrati e boli	Bolo comandato da remoto da glucometro OneTouch Schermo a colori ad alto contrasto Impermeabile fino a 3 m di profondità per 24 h Database di 500 cibi 4 profili basali di insulina, ciascuno con fino a 12 necessità insuliniche in relazione all'orario 12 ICR, ISF, e obiettivi glicemici in relazione all'orario Possibilità di bloccare l'infusore e il glucometro da remoto, per evitare utilizzo inappropriato Suonerie per allarmi e avvisi	Il più piccolo infusore disponibile, con capacità fino a 300 U Schermo tattile con colori brillanti Batteria con polimeri di litio integrata e ricaricabile Tecnologia di micro-infusione Calcolatore integrato per i boli, con capacità di aggiungere i carboidrati Bolo max di 25 U, con opzione per altre 25 U
				Interazione con glucometri isomarca	Funzione di sospensione che disattiva l'infusore per 2 h se il livello glicemico captato dal sensore cade sotto il valore soglia e il paziente non risponde all'allarme Orologio con sensore per 6 giorni Interazione con glucometri Bayer Contour Next			

		blocco <i>standard</i> per la flessibilità del <i>set</i> di infusione Porta a infrarossi per il trasferimento <i>wireless</i> dei dati						
Programmazione	Accu-Chek 360° <i>Software</i> di configurazione del micro-infusore	<i>Software</i> Accu-Chek Pocket Compass con <i>software</i> di calcolo dei boli v3.0	Interfaccia intuitiva con eleganti pulsanti Compatibile con applicazioni Diasend e Glooko per micro-infusore e visualizzazione glicemie	CareLink disponibile attraverso l'USB CareLink o glucometro Contour Next Link		<i>Software</i> CoPilot per scaricare i dati del <i>personal diabetes manager</i> , compatibile con molteplici piattaforme di trattamento dati	<i>Software</i> online Diasend o <i>software</i> EZ Manager Max, per scaricare i dati del micro-infusore e del glucometro Compatibile con Mac e PC	Interfaccia intuitiva con digitazione diretta da tastiera Applicazione t:connect Diabetes Management per visualizzazione glicemie e dati micro-infusore
Tipi di bolo	Rapido <i>Standard</i> Prolungato Multi-onda	Rapido A scorrimento Prolungato Multi-onda	Programmazione: manuale, intelligente, audio Somministrazione: immediata, temporizzata (onda quadra), combinata (onda doppia)	Normale Onda quadra (prolungato) Onda doppia (combinato) Correzione		Al pasto Correzione Pasto e correzione Prolungato Manuale	Carb intelligente Bolo EZ Combinato Correzione	<i>Standard</i> Correzione Prolungato Rapido
Abbreviazioni: ICR = rapporto insulina-carboidrati; IOB = insulina attiva; ISF = fattore di sensibilità insulinica								

Tabella 2 Dispositivo mono-uso per la somministrazione di insulina V-Go (Valeritas Inc)	
Foto	
Incrementi basali	3 velocità basali predeterminate: • 20 U/24 h • 30 U/24 h • 40 U/24 h
Carb + correzione	Non disponibile
Durata del bolo di 1 U	Bolo somministrato con incrementi di 2 U: fino a 18 <i>click</i> al giorno da 2 U
Dimensioni (cm)	6.1 x 3.3 x 1.3
Peso (g)	20-50
Schemi basali	3 velocità basali predeterminate/fisse
Insulina attiva	Non disponibile
Aspetti particolari	V-Go disegnato e accessibile per la popolazione con DM2 Semplificazione della terapia <i>basal-bolus</i> Non batterie né componenti elettroniche Accessori di riempimento semplici – EZ Fill
Programmazione micro-infusore	Non disponibile
Tipi di bolo	Incrementi di 2 U (36 U/24 h con incrementi di 2 U)

3. EVIDENZE CLINICHE

DIABETE MELLITO TIPO 1

La tabella 3 fornisce una sintesi dei risultati clinici della ricerca su efficacia e sicurezza della CSII nei pazienti con DM1; in questa tabella sono inclusi i risultati di metanalisi selezionate che includono la ricerca clinica sulla terapia con micro-infusore pubblicate dopo il 2003. L'obiettivo di questa sezione non è fornire una sintesi esaustiva della letteratura disponibile sulla CSII, ma presentare un campione rappresentativo dei dati di esito disponibili, riportati in una serie di meta-analisi rigorose.

Oltre a queste meta-analisi, 2 pubblicazioni forniscono ulteriori evidenze. In primo luogo, una revisione Cochrane del 2010 confronta la CSII con i regimi a iniezioni multiple giornaliere di insulina (MDI). Questa revisione ha incluso 23 studi randomizzati (durata da 6 giorni a 4 anni) su 976 pazienti con DM1. È stata documentata una differenza significativa a favore di CSII nella riduzione di HbA1c (differenza media pesata -0.3% [intervallo di confidenza (CI) 95% da -0.1 a -0.4%]). Inoltre, si è osservato un maggior miglioramento della qualità della vita in chi utilizzava la CSII. Tra i 2 trattamenti non è stata osservata nessuna differenza di peso corporeo. Negli utilizzatori della CSII sembravano ridotte le ipoglicemie gravi, mentre non è stata osservata alcuna differenza nella frequenza di ipoglicemia non grave (20). Questo rapporto è stato criticato perché includeva dati provenienti da studi molto brevi condotti negli

anni '80, quando si utilizzava una tecnologia meno affidabile e in un'epoca precedente all'uso nei micro-infusori degli analoghi monomerici ad azione rapida dell'insulina (21). Inoltre, molti dei pazienti inclusi non avevano avuto in precedenza problemi di ipoglicemia (20).

Inoltre, lo studio STAR-3 (*Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction*) ha mostrato una riduzione significativamente maggiore dell'HbA1c nei pazienti con DM1 (adulti e bambini) assegnati casualmente a terapia con micro-infusore associata a sensore, rispetto a quelli in terapia con MDI associata ad auto-monitoraggio della glicemia (SMBG): HbA1C basale 8.3%, finale 7.5% vs 8.1%, rispettivamente, $P < 0.001$. Una percentuale maggiore di pazienti assegnati in modo casuale alla terapia con micro-infusore ha raggiunto un livello di HbA1c $< 7\%$, senza alcun aumento del tasso di ipoglicemie gravi o aumento di peso rispetto al gruppo MDI. Questo studio non ha valutato l'effetto della terapia con micro-infusore associata al sensore rispetto alla terapia con il solo micro-infusore (22).

Sulla base di queste evidenze e di altri dati attualmente disponibili, la CSII sembra essere legittima per la terapia insulinica *basal-bolus* nei pazienti con DM1.

Tabella 3
Principali risultati delle meta-analisi con CSII pubblicate dal 2003

Autore/anno (ref)	Obiettivi	Numero e tipo di studi inclusi	Risultati clinici	Note
Weissberg-Benchell et al, 2003 (102)	Indagine condotta su e impatto metabolico psico-sociale di CSII vs altre modalità di trattamento (p.e., MDI, terapia convenzionale) in bambini, adolescenti e adulti (N = 1.547)	Identificati 2.483 studi, 61 dei quali soddisfacevano i criteri iniziali: revisione finale condotta su 52 studi pubblicati tra 1979 e 2001	Rispetto a MDI, CSII è stato associato a miglioramenti significativi del controllo glicemico: riduzione di HbA1c e della media dei livelli glicemici Analisi delle complicanze del trattamento con CSII prima del 1993 ha mostrato diminuzione del rischio di eventi ipoglicemici, ma potenziale aumento del rischio di DKA	Variazioni del fabbisogno di insulina e del peso corporeo non inclusi nell'analisi per scarsità di dati CSII non sembra associato all'aumentato rischio di peggiori esiti psico-sociali, anche se gli effetti sulle prospettive dei pazienti e il funzionamento psico-sociale erano difficili da valutare per incongruenze nel disegno e nella metodologia degli studi
Jeitler et al, 2008 (103)	Confronto degli effetti di CSII vs MDI su controllo glicemico, rischio ipoglicemico, fabbisogno di insulina ed eventi avversi in diabete tipo 1 (908 adulti e 74 bambini) e tipo 2 (n = 234)	Identificati 673 studi: revisione finale su 22 RCT (17 DM1, 2 DM2, 3 popolazione pediatrica) pubblicati fino a marzo 2007	Maggior riduzione di HbA1c e fabbisogno inferiore di insulina con CSII vs MDI in adulti e adolescenti con DM1; rischio di ipoglicemia comparabile negli adulti (dati non disponibili per gli adolescenti) Nessun beneficio conclusivo in trattamento con CSII per i pazienti con DM2	
Fatourechi et al, 2009	Confronto degli effetti di CSII e MDI su controllo glicemico e ipoglicemia in adulti e bambini con DM1 (n =	Identificati 107 studi: revisione finale su 15 RCT pubblicati fra il 2002 e il marzo	Nei pazienti con DM1, HbA1c è lievemente diminuita con CSII vs MDI; CSII non influisce su ipoglicemia Risultati simili di CSII e MDI tra	I risultati dell'efficacia del CSII in pazienti con ipoglicemia non avvertita o grave recidivante non sono conclusivi per la mancanza di dati

Sutton, 2008 (105)	CSII e MDI su controllo glicemico e incidenza di ipoglicemia grave in pazienti con DM1 (N = 1.414); incentrata su studi con almeno 6 mesi di terapia con CSII e > 10 episodi di ipoglicemia grave/100 pazienti/anno con MDI	studi: revisione finale su 22 RCT e studi longitudinali pubblicati tra 1996 e 2006	ridotto con CSII vs MDI; maggiore riduzione nei pazienti con diabete di lunga durata e in quelli con alti tassi iniziali di ipoglicemia grave in corso di MDI HbA1c inferiore con CSII vs MDI, e miglioramento significativo in quei pazienti con alti valori basali di HbA1c durante MDI	
Monami et al, 2009 (23)	Confronto di controllo glicemico e incidenza di ipoglicemia in corso di terapia $\geq$ 12 settimane con analoghi insulinici rapidi in CSII (n = 444) vs MDI (n = 239) in pazienti con DM1	Identificati 177 studi: revisione finale su 11 RCT pubblicati tra 2000 e 2008	HbA1c significativamente inferiore con CSII vs MDI; riduzione di HbA1c evidente solo per quegli studi nei quali l'età media dei pazienti era > 10 anni Tasso di ipoglicemia grave paragonabile tra CSII e MDI	
Abbreviazioni: CSII = infusione sottocutanea di insulina; DKA = cheto-acidosi diabetica; DM1 = diabete mellito tipo 1; DM2 = diabete mellito tipo 2; HbA _{1c} = emoglobina glicata; MDI = iniezioni multiple di insulina; RCT = studi randomizzati e controllati				

DIABETE MELLITO DI TIPO 2

Un minor numero di studi clinici ha esaminato CSII nei pazienti con DM2. L'analisi di 4 studi randomizzati e controllati (RCT) della durata di 12-52 settimane non ha evidenziato miglioramenti significativi di HbA1c, né differenze nel rischio di ipoglicemia, o differenze di peso nel confronto fra CSII e MDI (tabella 4). Tuttavia, nei pazienti in CSII è stata osservata una tendenza non significativa verso la riduzione del fabbisogno insulinico (23-25). Ulteriori studi sull'uso della CSII in pazienti con DM2 sono riassunti nella tabella 5. Un ampio studio randomizzato multicentrico di confronto tra CSII e MDI in pazienti con DM2 ultra-cinquantenni non più controllati con MDI è in corso in Europa e Nord America, con risultati attesi nel 2014 (26).

Tabella 4 RCT di confronto fra CSII e MDI in pazienti con DM2							
Ref	N^a	Disegno	Follow-up	HbA1c (%) (DS)			
				Basale	CSII	MDI	P
Noh et al, 2008 (106)	15	Osservazionale	30 settimane	7.9 (1.9)	5.0 (0.9)	ND	< 0.001
Parkner et al, 2008 (109)	10	Osservazionale	3 notti successive	FPG: 209 (52.3) mg/dL	99.1 (28.8) mg/dL	ND	< 0.0001
Berthe et al, 2007 (107)	17	<i>Crossover</i>	2 periodi di 12 settimane	9 (1.6)	7.7 (0.8)	8.6 (1.6)	< 0.03
Herman et al, 2005 (25)	107	Parallelo	1 anno	CSII: 8.4 (1.1) MDI: 8.1 (1.2)	6.6 (0.8)	6.4 (0.8)	0.19
Wainstein et al, 2005 (108)	40	<i>Crossover</i>	2 periodi di 18 settimane	CSII-MDI: 10.1 (1.6) MDI-CSII 10.2 (1.4)	-0.8 (1.5) ^b	+0.4 (1.3) ^b	0.007
Raskin et al, 2003 (24)	132	Parallelo	24 settimane	CSII: 8.2 (1.4) MDI: 8.0 (1.1)	7.6 (1.2)	7.5 (1.2)	NS
Abbreviazioni: CSII = infusione continua sottocutanea di insulina; DM2 = diabete mellito tipo 2; FPG = glicemia a digiuno; HbA1c = emoglobina glicata; MDI = iniezioni multiple giornaliere; ND = non disponibile; NS = non significativo ^a Numero di soggetti randomizzati ^b I valori di HbA1c per CSII e MDI sono presentati come un effetto diretto del trattamento nella coorte completa							

Tabella 5 Ulteriori studi sul trattamento con CSII in pazienti con DM2						
Ref	n^a	Disegno	Terapia	Follow-up	Obiettivi primari	Risultati principali
Edelman et al, 2010 (110)	58	Longitudinale	CSII semplice	4 mesi	HbA1c	Significativa riduzione
Parkner et al, 2008 (114)	21	<i>Crossover</i>	CSII o insulina glargine	2 periodi di 8 giorni	Insulina e profili glicemici	Miglioramento a favore di CSII
Kapitza et al, 2008 (112)	6	Fattibilità	CSII con semplice pompa di insulina	7 giorni	Profili glicemici	Stabili o migliorati
Labrousee-Lhermine et al, 2007 (113)	59	Longitudinale	2 regimi di CSII	3 anni	HbA1c	Significativa riduzione per i 2 regimi di CSII
Lane et al, 2006 (69)	9	Fattibilità	CSII con insulina U-500	3 mesi	HbA1c	Significativa riduzione
Testa et al, 2001 (115)	126	RCT	CSII o MDI	24 settimane	Soddisfazione per il trattamento	A favore di CSII
Jennings et al, 1991 (111)	20	RCT	CSII o insulina con trattamento convenzionale	4 mesi	HbA1c	Significativa riduzione a favore di CSII
^a Pazienti randomizzati Abbreviazioni: CSII = infusione sottocutanea continua di insulina; DM2 = diabete mellito tipo 2; HbA1c = emoglobina glicata; MDI = iniezioni multiple giornaliere; RCT = studio randomizzato e controllato						

4. SELEZIONE DEL PAZIENTE E DEL PRESCRITTORE

Il successo della CSII dipende in larga misura dalla selezione del paziente e del medico, perché sia i candidati all'utilizzo del micro-infusore insulinico che i medici prescrittori devono avere conoscenze, competenze e risorse per utilizzare in modo sicuro ed efficace questa terapia complessa e che richiede tempo.

Selezione del paziente

La selezione dei candidati ottimali per la terapia con CSII è stata oggetto di dibattito sin da quando i micro-infusori sono divenuti disponibili per l'uso nella pratica clinica, alla fine degli anni '70 (27,28). Chiaramente, la CSII non è indicata per ogni paziente con diabete insulino-dipendente. Il riquadro 1 fornisce un riepilogo delle caratteristiche che possono rendere un malato inadatto per questo tipo di terapia, sulla base del consenso degli esperti del Gruppo di Lavoro AACE sui micro-infusori insulinici.

Riquadro 1 Caratteristiche specifiche dei pazienti che non sono buoni candidati per l'uso del micro-infusore insulinico
☐ Incapaci e non disposti a effettuare MDI ($\geq 3-4$ giornaliere), frequenti SMBG (≥ 4 giornaliere) e conteggio dei carboidrati ☐ Mancanza di motivazione a raggiungere controllo glicemico più stretto e/o storia di non aderenza ai protocolli di insulina iniettiva ☐ Storia di seri problemi psicologici o psichiatrici (per es. psicosi, severo stato ansioso o depressione) ☐ Riserve sostanziali circa la possibile interferenza dell'uso del micro-infusore con lo stile di vita (per es. sport di contatto e attività sessuale) ☐ Aspettative irrealistiche riguardo alla terapia con micro-infusore (per es. convinzione che possa eliminare la necessità di essere attivamente responsabile per la gestione del diabete)
Abbreviazioni: MDI = iniezioni multiple giornaliere; SMBG = automonitoraggio della glicemia

Il candidato ideale per la CSII è un paziente con DM1 o con DM2 in trattamento insulinico intensivo, che esegue ≥ 4 iniezioni di insulina e ≥ 4 misurazioni SMBG al giorno, motivato a raggiungere un controllo ottimale della glicemia, disposto e in grado di svolgere in modo sicuro ed efficace i diversi compiti richiesti per l'utilizzo di questa terapia complessa e che richiede tempo. I pazienti che tendenzialmente hanno risultati migliori sono quelli che prendono tutti i provvedimenti necessari per gestire i loro livelli di glucosio, ma non riescono a raggiungere i loro obiettivi di HbA1c nonostante tutti gli sforzi compiuti, hanno problemi con le ipoglicemie e/o sono alla ricerca di un mezzo per mantenere con maggiore facilità e flessibilità gli obiettivi glicemici e di HbA1c. I pazienti idonei dovrebbero essere in grado di auto-gestirsi attraverso misurazioni frequenti di SMBG e/o l'uso di un dispositivo di CGM. Inoltre, i candidati devono avere una formazione riguardante il calcolo dei carboidrati e/o l'abbinamento cibo-azione dell'insulina, come pure la conoscenza di come calcolare la correzione delle dosi di insulina utilizzando il calcolatore del micro-infusore. I pazienti devono anche essere disposti a mantenere frequenti contatti con i componenti del loro *team* di assistenza sanitaria, in particolare con chi si occupa della supervisione del micro-infusore.

Nella tabella 6 sono riassunte le caratteristiche cliniche proposte, o profili, dei candidati idonei al micro-infusore, sulla base delle ricerche e di decenni di esperienza clinica con CSII del Gruppo di Lavoro AACE sui micro-infusori insulinici.

Tabella 6 Caratteristiche cliniche dei candidati idonei alla terapia infusionale di insulina	
DM1	DM2
Pazienti che non raggiungono gli obiettivi glicemici nonostante l'aderenza a MDI massimale, soprattutto se hanno: • compenso molto labile (escursioni glicemiche irregolari e ampie, compresa DKA recidivante); • ipoglicemie gravi frequenti e/o inavvertite; • significativo fenomeno "alba", estrema insulino-sensibilità. Popolazioni speciali, per esempio gravidanza (anche in fase di pianificazione), bambini, adolescenti, atleti agonisti Soggetti che, dopo una valutazione approfondita, pensano che CSII potrebbe essere di aiuto nel raggiungere e mantenere gli obiettivi terapeutici e migliorare la loro capacità di affrontare i problemi della gestione della loro malattia	Pazienti selezionati insulino-dipendenti che soddisfano alcuni o tutti i seguenti criteri: • positività del C-peptide, ma controllo subottimale in corso di terapia iniettiva tipo <i>basal/bolus</i> (NB: CMS non rimborsa la terapia con micro-infusori se i pazienti non sono carenti di C-peptide); • importante "fenomeno alba"; • stili di vita irregolari (per es. frequenti viaggi su lunghe distanze, lavoro su turni, orari imprevedibili che non permettono di mantenere la programmazione dei pasti); • severa insulino-resistenza, candidati a CSII con insulina U-500. Pazienti selezionati con altre forme di DM (per es. post-pancreasectomia)
Abbreviazioni: CMS = Centri di servizio "<i>Medicare & Medicaid</i>"; CSII = infusione sottocutanea continua di insulina; DKA = cheto-acidosi diabetica; DM1 = diabete mellito tipo 1; DM2 = diabete mellito tipo 2; MDI = iniezioni multiple giornaliere	

Qualora la terapia con micro-infusore non riuscisse a fornire al paziente i vantaggi previsti o se ci fossero problemi di sicurezza, i medici devono essere disposti a interrompere la terapia con micro-infusore e a offrire alternative adeguate. Ciò sarebbe utile, ad esempio, in quei pazienti che, pur apprezzando la loro esperienza con il micro-infusore, non sono riusciti a utilizzare correttamente la programmazione delle dosi e quindi hanno un cattivo controllo glicemico cronico.

Selezione del medico prescrittore

Meno attenzione, rispetto ai pazienti, è stata dedicata alla definizione dei criteri di selezione per i medici prescrittori di micro-infusori, per cui negli Stati Uniti non sono state stabilite linee guida standardizzate. Come suggerito da Skyler e colleghi, i micro-infusori per insulina devono essere prescritti solo da medici che possiedono la conoscenza necessaria, le competenze e le risorse per garantire l'inizio e la continuazione in maniera efficace e sicura di questa terapia complessa che richiede tempo (29). Inoltre, è obbligatoria la disponibilità a fornire un'adeguata istruzione, formazione e *follow-up* al paziente al fine di garantire l'utilizzo ottimale di questa tecnologia. Purtroppo, data la necessità di un *team* multidisciplinare per attuare la terapia con micro-infusore e gli scarsi rimborsi disponibili, sono relativamente pochi i medici che hanno le risorse per inserire questa sofisticata modalità terapeutica nella loro pratica. È stato stimato che circa 2.000 medici statunitensi prescrivono micro-infusori per insulina (5).

5. USO DEL MICRO-INFUSORE DI INSULINA IN DIFFERENTI POPOLAZIONI DI PAZIENTI

Scopo di questo documento non è fornire modalità dettagliate per disegnare programmi

personalizzati per l'uso del micro-infusore. Numerose pubblicazioni forniscono le informazioni necessarie per calcolare le dosi di insulina basale e nei boli negli adulti e in popolazioni particolari (29-33). Invece, questa sezione riassumerà le sfide terapeutiche associate all'uso del micro-infusore in specifiche popolazioni di pazienti e descriverà le strategie per attuare con successo la CSII in ciascuno di questi gruppi. Nelle tabelle 7 e 8 è riportata una breve descrizione di suggerimenti specifici per le impostazioni iniziali del micro-infusore nei pazienti adulti e in stato di gravidanza.

Adulti

Dopo che il medico ha stabilito che un paziente è idoneo alla terapia con micro-infusore (vedi riquadro 1 e tabella 6), prima dell'inizio della terapia deve assicurarsi della disponibilità locale di un *team* multidisciplinare per la CSII. Anche se la composizione esatta di questo *team* dipende dalla pratica locale, dovrebbero farne parte un endocrinologo/diabetologo con esperienza dimostrata nella terapia con micro-infusore, un infermiere diabetologo/educatore per il diabete e un dietista.

Compito iniziale del *team* sanitario è quello di valutare il livello di competenza del paziente nei seguenti settori:

- capacità di misurare i livelli di glucosio capillare e gestire il glucometro;
- conoscenza degli obiettivi glicemici pre-, post-prandiali e serali;
- conoscenza delle tappe per la prevenzione, il rilevamento e il trattamento dell'ipoglicemia;
- gestione delle malattie intercorrenti e strategie di prevenzione della cheto-acidosi diabetica (DKA);
- capacità di tenere un diario alimentare e dell'attività fisica;
- competenze di base e avanzate per il conteggio dei carboidrati.

A seguito di questa valutazione, può essere progettato un piano di istruzione e formazione per colmare le lacune cognitive del paziente e dare informazioni su:

- funzionamento del micro-infusore e del set di infusione;
- manutenzione e risoluzione dei problemi;
- preparazione del sito di infusione;
- calcolo e configurazione della velocità di infusione basale dell'insulina;
- calcolo del rapporto iniziale insulina/carboidrati (ICR), dei boli e del fattore di sensibilità all'insulina (ISF) (maggiori dettagli sono forniti nella sezione 6).

Nella tabella 7 è presentato uno schema semplificato per iniziare la terapia con micro-infusore. La velocità di infusione basale iniziale e le impostazioni dei boli sono calcolate partendo dalla conoscenza del precedente fabbisogno insulinico *basal-bolus* del paziente, del suo peso, nonché del suo stile di vita.

Una volta che il paziente è transitato con successo da MDI a CSII, è obbligatorio un contatto frequente (giornaliero) con chi si occupa dell'addestramento al micro-infusore. È consigliata una visita di controllo con lo specialista endocrinologo/diabetologo/infermiere tra il 3° e il 7° giorno per l'aggiustamento dei parametri di infusione insulinica con i dati iniziali delle glicemie forniti dal paziente stesso. Devono essere programmate consulenze educazionali (visite ambulatoriali, telefonate e comunicazioni per posta elettronica), con frequenza all'inizio settimanale o bisettimanale e quindi con una periodicità in relazione alle necessità. Inizialmente alcuni pazienti possono aver bisogno di un contatto giornaliero. Spesso i pazienti possono trovare utile il contatto con educatori esperti certificati per il diabete assunti dall'azienda produttrice del micro-infusore, a patto che essi seguano le prescrizioni terapeutiche del medico per il micro-infusore. Sono raccomandate visite specialistiche per il *follow-up* a cadenza almeno mensile fino a che la terapia con il micro-infusore è stabilizzata e successivamente almeno ogni 3 mesi.

Come con qualsiasi dispositivo sofisticato, la capacità di utilizzare le funzioni più

complesse del micro-infusore (ad es., regolazione delle impostazioni del bolo, configurazione delle diverse impostazioni basali in relazione alla prevista *routine* quotidiana, esplorazione delle diverse modalità di erogazione del bolo, temporanee impostazioni basali al bisogno, e/o adeguamenti per periodi di attività fisica) dipende dalla conoscenza, dalle competenze, dalla motivazione e dalla capacità di ciascun paziente di ottenere dati sufficienti relativi ai livelli di glucosio, all'assunzione di carboidrati, alla somministrazione di insulina e ai livelli di attività fisica. Questo approccio individualizzato è un processo di miglioramento continuo, in cui il paziente e il *team* di cura lavorano insieme per ottimizzare il controllo glicemico.

Tutti i pazienti richiederanno rinforzi educazionali e formativi periodici per migliorare la gestione del diabete, e il *team* di cura deve regolarmente rivalutare la possibilità di sospendere la terapia con micro-infusore in quei pazienti che non stanno ottenendo benefici da questa modalità di somministrazione insulinica.

Tabella 7		
Calcoli per impostazione del micro-infusore per insulina (116)		
Metodo 1: dose totale giornaliera (TDD) pre-pompa TDD pre-pompa × 0.75		Metodo 2: Peso del paziente Peso (in kg)/2
Considerazioni cliniche su TDD in corso di infusione con pompa: • fai una media dei valori ricavati con i metodi 1 e 2 • nei pazienti ipoglicemici parti con valori inferiori • nei pazienti iperglicemici, con elevata HbA1c o in gravidanza, parti con valori maggiori		
Aggiustamento della dose di infusione		
Tasso Basale (TDD pompa × 0.5)/24 ore	Rapporto con i carboidrati 450/TDD	Fattore di sensibilità insulinica/correzione 1700/TDD pompa
Linee guida Cliniche • Inizia con un tasso basale, da aggiustare in base all'andamento della glicemia nel corso di 2-3 giorni • Regola in maniera da mantenere la stabilità a digiuno (tra i pasti e durante il sonno) • Aggiungi insulina basale secondo le variazioni diurne (fenomeno dell'alba)	Linee guida Cliniche • Regolazione basata su pasti a basso contenuto di grassi, con contenuto noto di carboidrati • È accettabile un aumento post-prandiale di glicemia di ~60 mg/dL (rispetto alla pre-prandiale) • Aggiusta il CR del 10-20%, in base a glicemia post-prandiale • <u>Metodi alternativi</u> ○ CR = 6 × peso (kg)/TDD ○ Bolo fisso ai pasti = (TDD × 0.5)/3 pasti identici (quando non viene effettuato il calcolo dei carboidrati) ○ Continuare il CR pre-esistente derivato dal regime MDI	Linee guida Cliniche • Per valutare il fattore di sensibilità, misura la glicemia 2 h dopo la correzione: la sensibilità è corretta se la glicemia è entro 30 mg/dL del <i>range</i> obiettivo • Fai degli aggiustamenti del 10-20% se la glicemia a 2 ore dopo la correzione è sistematicamente sopra o sotto l'obiettivo
Abbreviazioni: CR = rapporto dei carboidrati; HbA1c = emoglobina glicata; ISF = fattore di sensibilità insulinica; MDI = iniezioni multiple giornaliere; TDD = dose totale giornaliera		

Bambini

I primi studi sull'efficacia della CSII nei bambini risalgono a più di 30 anni fa (34), ma l'uso pediatrico della CSII è decollato solo negli ultimi 15 anni. Da allora, studi in età pediatrica randomizzati e non randomizzati hanno dimostrato che la CSII è più efficace nel ridurre l'HbA1c rispetto alla terapia multi-iniettiva (35,36). La CSII è stata anche associata con una migliore soddisfazione del paziente e una minore frequenza di ipoglicemia (37).

Alcuni vantaggi pratici della CSII rispetto alla MDI sono:

- la possibilità di programmare variazioni dell'infusione insulinica basale;
- l'utilizzo di un singolo sito di infusione insulinica ogni 2 o 3 giorni;
- l'uso del calcolatore di dosi per adeguare i boli pre-pasto;
- la possibilità di boli personalizzati a onda quadra o doppia;
- la possibilità di utilizzare modelli programmabili di infusione basale differenti per il fine settimana e per le notti seguenti a esercizio fisico pomeridiano.

Per il pediatra sono particolarmente importanti le funzioni di memoria che registrano tutte le attività di infusione, perché l'assenza dei boli pre-pasto è la prima causa di elevati livelli di HbA1c negli adolescenti (38).

Un rischio specifico della terapia con micro-infusore in tutti i pazienti è che l'interruzione prolungata per diverse ore, accidentale o intenzionale, nella somministrazione di insulina può portare ad aumento dei chetoni nel sangue e successivo sviluppo di DKA, perché i pazienti ricevono solo insulina ad azione rapida. Questo rischio può essere ridotto o eliminato, se i pazienti effettuano regolari misurazioni della glicemia e applicano protocolli standardizzati per la gestione dell'iperglicemia. Inoltre, molti infusori hanno allarmi che possono essere impostati per indicare la mancata somministrazione di un bolo in un intervallo di tempo specificato. Dati recenti del *T1D Exchange Clinic Registry Group* (39) indicano che i livelli di HbA1c e il tasso annuale di DKA sono più bassi nei pazienti pediatrici trattati con CSII rispetto a quelli trattati con MDI.

Nel 2006 si è riunita a Berlino una conferenza di consenso internazionale dei maggiori esperti diabetologi pediatri (37) per sviluppare linee guida di trattamento per l'uso della CSII nei bambini e negli adolescenti. Questi esperti hanno concordato che la CSII è indicata per i pazienti pediatrici con:

- elevato livello di HbA1c in terapia iniettiva;
- ipoglicemie gravi frequenti;
- ampie escursioni glicemiche;
- stile di vita compromesso dal regime di trattamento;
- complicanze micro-vascolari e/o fattori di rischio per complicanze macro-vascolari.

La CSII è stata ritenuta vantaggiosa anche per gli atleti, i bambini molto piccoli, gli adolescenti con disturbi alimentari, i pazienti con un effetto alba pronunciato, i pazienti a rischio di chetosi, le adolescenti in stato di gravidanza (idealmente, con l'uso del micro-infusore avviato prima del concepimento) e i bambini con marcata agorafobia.

La conferenza di consenso ha raccomandato anche che la gestione continua dei bambini in CSII debba essere avviata e supervisionata da un *team* diabetologico pediatrico multidisciplinare esperto nella terapia con micro-infusore insulinico (37).

I candidati ideali per la CSII pediatrica comprendono pazienti con famiglie motivate che si impegnano a monitorare la glicemia almeno 4 volte al giorno e hanno una comprensione di base della gestione del diabete, con particolare riguardo al calcolo dei carboidrati e all'uso di ICR e ISF per il calcolo delle dosi di insulina da erogare in bolo. Anche il livello di HbA1c ha un ruolo nella valutazione dell'idoneità a CSII, anche se è meno importante dei fattori sopra elencati. Età del paziente e durata del diabete non dovrebbero essere fattori da prendere in considerazione nel decidere il passaggio dei pazienti da MDI a CSII. È sempre più evidente, infatti, che i pazienti ideali per la CSII pediatrica sono i neonati, i

bambini di 1-3 anni e i bambini della scuola d'infanzia, perché la CSII riduce l'HbA1c, la frequenza di episodi di ipoglicemia grave e migliora la qualità della vita dei genitori (40,41). Iniziare la terapia insulinica nei bambini con diabete di nuova insorgenza direttamente con il micro-infusore è un approccio sempre più comune ed efficace.

L'uso di dispositivi CGM in combinazione con la terapia con micro-infusore riduce i livelli di HbA1c dello 0.5-0.8% in giovani e adulti con DM1 (42). Nello studio STAR 3, il trattamento con un sistema integrato pompa-sensore (SAPS) è risultato più efficace nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto alla MDI. La FDA ha recentemente approvato un SAPS che rappresenta il primo passo verso un dispositivo di somministrazione di insulina automatico o semi-automatico ad ansa chiusa. Questa pompa dispone di una funzione "a soglia di sospensione", che interrompe la somministrazione di insulina per 2 ore (o fino a quando la sospensione venga annullata manualmente) quando il sensore CGM rileva una riduzione della glicemia al di sotto di una soglia prestabilita. Inoltre, saranno disponibili a breve SAPS che prevengono l'ipoglicemia sospendendo la somministrazione di insulina mediante l'utilizzazione di un algoritmo basato sul tasso di caduta della glicemia (22).

Le donne diabetiche in gravidanza

DM1 e gravidanza

La macrosomia (bambini al di sopra del 90° percentile di peso per l'età gestazionale o per il sesso, o oltre 2 SD al di sopra della media di una popolazione normale di neonati) è la complicanza neonatale più comunemente associata al diabete in gravidanza. Poiché la macrosomia dipende dall'iperglicemia, nonostante i micro-infusori di insulina siano un sistema efficace di erogazione dell'insulina, il vero responsabile della macrosomia è il controllo inadeguato della glicemia, a prescindere dalla modalità di trattamento (43,44). Non c'è dimostrazione che la terapia con micro-infusore sia superiore alla MDI nel controllo dei livelli di HbA1c nelle donne in gravidanza (45).

Una revisione Cochrane del 2007, considerata ancora aggiornata nel 2011, ha analizzato 5 RCT (153 donne con 154 gravidanze) che confrontavano CSII con MDI in donne diabetiche in gravidanza (46). Non è stata rilevata nessuna differenza significativa per nessuno dei parametri valutati, ma il numero di studi e di partecipanti era piccolo. Nella gravidanza complicata da diabete non esistono evidenze che favoriscano l'uso di un approccio insulinico intensivo rispetto a un altro. Inoltre, uno studio su 42 donne con diabete pre-esistente, valutate presso una clinica ostetrico-diabetologica, ha dimostrato che la terapia con micro-infusore era equivalente alla MDI per controllo di HbA1c ed esiti fetali (47).

Pertanto, la letteratura non mostra una chiara evidenza che i micro-infusori insulinici siano necessari per il trattamento ottimale delle donne con DM1 durante la gravidanza. È necessario eseguire uno studio randomizzato solido, adeguatamente dimensionato, per valutare i risultati di efficacia della CSII rispetto alla MDI nelle donne diabetiche in gravidanza. Tuttavia, nella pratica specialistica si è soliti passare alla CSII pre- o post-concepimento, se la paziente non raggiunge gli obiettivi glicemici (tipicamente se la glicemia è > 90 mg/dL a digiuno e/o > 120 mg/dL un'ora dopo il pasto).

Protocollo di trattamento: terapia con micro-infusore insulinico nel DM1 durante la gravidanza

Poiché la gravidanza è uno stato di chetosi accelerata (48), poche ore di interruzione di insulina possono portare a iperglicemia e chetosi. Poiché la chetosi diabetica si associa a morte fetale (49), sono necessari istruzione intensiva e sorveglianza del sito e del set di infusione per l'uso del micro-infusore di insulina durante la gravidanza (50-53).

Poiché la pelle dell'addome si distende e il tessuto sottocutaneo si assottiglia, di solito dopo il secondo trimestre, il set di infusione deve essere spostato in altri siti che

garantiscono un modello di assorbimento più sicuro e prevedibile. Come misura di sicurezza, e poiché il micro-infusore utilizza solo insulina ad azione rapida, si può somministrare una piccola dose di insulina NPH o detemir al momento di andare a letto, per garantirsi contro la possibile assenza di insulina circolante in caso di fuoriuscita dell'ago. La tabella 8 contiene una guida pratica per l'uso dei micro-infusori insulinici nella gravidanza complicata da diabete.

Tabella 8		
Protocollo proposto per l'uso del micro-infusore insulinico durante la gravidanza		
Tasso di infusione insulinica per donne con DM1: quantità di insulina basale necessaria nelle 24 ore		
Fase gestazionale	Unità × peso (kg)	
Stato pre-gravidico	0.3	
I trimestre	0.35	
II trimestre	0.4	
III trimestre	0.45	
Gravidanza a termine (>38° settimana)	0.5	
Variazioni del tasso orario di infusione nel corso del giorno (dividere le unità totali di insulina basale per 24)		
Orario	Tasso di infusione	
0 - 4	0.5 × valore basale calcolato/24	
4 - 10	1.5 × valore basale calcolato/24	
10 - 18	1.0 × valore basale calcolato/24	(può essere necessario un aggiustamento in base a stress ed esercizio di questo periodo)
18 - 24	Calcolato	
Boli di insulina ai pasti ^a		
Fase gestazionale	U × peso (kg) (diviso in 3 parti per la dose prima di ciascun pasto)	
Stato pre-gravidico	0.3	
I trimestre	0.35	
II trimestre	0.4	
III trimestre	0.45	
Gravidanza a termine (>38° settimana)	0.5	
Dopo il II trimestre, nel caso di disconnessione del sito di infusione		
Prima di andare a letto: dose di NPH = 0.1 × peso (in kg)		
Dopo: tasso di infusione mattutina minore		
Abbreviazioni: NPH = insulina protamina neutra Hagedorn; DM1 = diabete mellito tipo 1		
^a Utilizzo del solo analogo rapido di insulina		

Terapia con micro-infusore di insulina nel diabete di tipo 2 durante la gravidanza

Uno studio ha valutato l'uso della CSII in donne con GDM che richiedeva insulina o con DM2 in gravidanza con iperglicemia persistente (dati 1991-1994) (54). Questo studio caso-controllo annidato ha utilizzato però micro-infusori di vecchia generazione e insulina regolare. La terapia con micro-infusore sembra essere sicura ed efficace nel mantenere il controllo glicemico in gravidanze complicate da GDM/DM2 e che richiedono grandi dosi di insulina.

Terapia con micro-infusore di insulina durante il travaglio e il parto

Pochi studi hanno esaminato le necessità di insulina e glucosio durante travaglio e parto

(55). All'inizio del travaglio, considerabile fisiologicamente come l'equivalente di un esercizio prolungato (56), può essere prudente interrompere l'uso del micro-infusore di insulina. Prima dell'entrata in vigore dei protocolli di gestione per normalizzare la glicemia nelle donne con DM1 durante la gravidanza, erano necessarie grandi dosi di insulina nelle donne che iniziavano il travaglio in iperglicemia (57-60).

Per evitare l'esaurimento completo delle riserve di glicogeno epatico durante il travaglio, è necessario un apporto di glucosio simile a quello di un maratoneta addestrato (2.55 mg/kg/min). In una donna di 60 kg questa velocità di infusione è equivalente a 10 g/h di glucosio. Questo protocollo è stato applicato con risultati eccellenti a donne con DM1 durante il travaglio e il parto (61). Sulla base di questa esperienza sono stati pubblicati protocolli per il travaglio e il parto (52).

Inoltre, al momento del parto, la micro-infusione di insulina deve essere temporaneamente interrotta per evitare l'ipoglicemia. Una volta che la glicemia è > 100 mg/dL e la paziente o i sanitari possono riprendere con sicurezza la gestione del micro-infusore, si può ripristinare l'infusione di insulina con le impostazioni pre-gestazionali relativamente alla velocità basale, ai boli o all'ICR e alla dose corretta o all'ISF.

Micro-infusore: uso durante l'allattamento

Solo un caso clinico ha valutato il fabbisogno di insulina nel DM1 specificamente in relazione alla distribuzione basale e nei boli per una donna con DM1 in CSII, evidenziando le dosi ottimali di insulina (62). Sulla base dei loro risultati, gli autori raccomandano che nelle donne con DM1 che allattano la dose basale di insulina con cui partire debba essere di 0.21 U/kg. Questo regime porta a normoglicemia e riduce al minimo il rischio di ipoglicemia grave associata con l'allattamento (63). Per confermare questa ipotesi sono necessari ulteriori studi.

L'uso del micro-infusore nei pazienti ricoverati

Quando gli utilizzatori della CSII vengono valutati nei dipartimenti di emergenza o sono ricoverati in reparti medici o chirurgici per crisi iper o ipoglicemiche non acute, le loro conoscenze e competenze relativamente a questa modalità di somministrazione dell'insulina sono in genere maggiori di quelle dei medici che gestiscono il loro ricovero ospedaliero. È obbligatorio contattare immediatamente lo specialista responsabile della gestione ambulatoriale del micro-infusore, per decidere le necessarie regolazioni dell'infusione durante il ricovero in ospedale. Se la struttura non dispone di uno specialista interno che si occupa di micro-infusori, è necessario consultare il medico del paziente o un esperto esterno. Inoltre, i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a non interrompere l'uso del micro-infusore se non espressamente indicato dal loro specialista diabetologo (64). Visto il maggiore utilizzo di micro-infusori da parte dei pazienti con DM1 e DM2, gli ospedali sono incoraggiati a reclutare tra il loro personale esperti di micro-infusori. Come indicato negli *Standards of Medical Care 2014* dell'*American Diabetes Association* e come sostenuto da altri (64-66), "I pazienti che fanno uso della CSII in ambito ambulatoriale possono essere candidati all'auto-gestione del diabete in ospedale, a condizione che ne abbiano la capacità mentale e fisica. È essenziale la disponibilità di personale ospedaliero esperto della terapia con CSII. È importante che il personale infermieristico documenti con regolarità i tassi di infusione basale e le dosi dei boli (almeno una volta al giorno)."

Insulina U-500 nella CSII

L'epidemia globale di obesità a livello mondiale ha creato una popolazione di pazienti obesi con DM2 con elevate richieste di insulina (> 200 U/giorno) a causa dell'insulino-resistenza. In questa popolazione, diverse piccole casistiche retrospettive (67-71) e uno studio prospettico non controllato (72) hanno dimostrato efficacia e sicurezza dell'insulina

regolare (R) U-500 erogata per CSII. Una recente metanalisi ha mostrato che i pazienti con livelli medi di HbA1c basali di 8.6-10.8% e una dose di insulina totale media di 172-410 U/die hanno ottenuto una significativa riduzione di HbA1c (1.64%, IC95% 1.14-2.14) dopo passaggio all'insulina R U-500 erogata con CSII (73). Nel complesso, il peso è aumentato di 2.99 kg (IC95% -1.83- +7.81), ma questo cambiamento non ha raggiunto la significatività statistica. Con questo sistema l'ipoglicemia non è stata un evento comune. Uno studio prospettico di 12 mesi con insulina R U-500 infusa da OmniPod (Insulet) ha rilevato un aumento del 70% del tempo trascorso nel *range* dell'obiettivo glicemico (70-180 mg/dL), senza un significativo aumento di ipoglicemia, come valutato mediante monitoraggio glicemico di 72 ore (72). Una casistica retrospettiva di 59 pazienti ha dimostrato che la somministrazione di insulina R U-500 mediante micro-infusore ha determinato una riduzione dell'1% di HbA1c ($p = 0.003$), prolungata fino a 72 mesi senza significativo aumento di peso (74). Sebbene l'insulina R U-500 non sia approvata dalla FDA per l'uso con CSII, questo trattamento sembra essere efficace nel trattamento insulinico dei pazienti con DM2 con elevato fabbisogno insulinico e fallimento di altri regimi di trattamento. È attualmente in fase di preparazione un RCT che utilizza questa insulina concentrata (75).

6. ISTRUZIONE E FORMAZIONE

A differenza dei programmi altamente strutturati per la micro-infusione insulinica disponibili in paesi come la Francia e il Regno Unito, in cui l'istruzione e la formazione del paziente sono una priorità, molti pazienti statunitensi riferiscono una formazione iniziale per l'uso del micro-infusore di durata inferiore alle 3 ore. Uno studio svedese ha riportato una maggiore frequenza di DKA nei nuovi utilizzatori della CSII poco dopo l'avvio della terapia con micro-infusore, a suggerire che un'insufficiente istruzione possa compromettere la sicurezza del paziente (76,77).

Necessità di formazione

Per ridurre il rischio di eventi avversi, si raccomanda una formazione approfondita dei pazienti sugli aspetti tecnici di uso del micro-infusore di insulina. Sono importanti misure preventive, come l'addestramento a una corretta tecnica di inserimento del catetere, così come è fondamentale il frequente monitoraggio della glicemia (≥ 4 o 5 volte al giorno). I pazienti devono essere istruiti sul significato degli allarmi del micro-infusore, in particolare quelli che possono segnalare una potenziale interruzione nell'erogazione di insulina (ad esempio, batteria scarica, siringa vuota). Inoltre, bisogna ricordare ai pazienti di tenere a portata di mano forniture di scorta (ad esempio, altri *set* di infusione di insulina, batterie per la pompa, e siringhe o penne di insulina) nel caso di guasto del micro-infusore o del *set* di infusione. I fornitori dovrebbero garantire sistemi di pronta disponibilità 24 ore al giorno per gestire le richieste dei pazienti. Ai pazienti dovrà essere periodicamente ricordato il numero di emergenza del costruttore del micro-infusore. Inoltre, anche i pazienti esperti, che hanno utilizzato micro-infusori per molti anni, sono soggetti a errori quando passano a un modello più recente micro-infusore, con possibili gravi conseguenze (78). Dopo la fase iniziale di istruzione e formazione del paziente, sono necessarie verifiche periodiche dei pazienti e dei loro familiari per ottimizzare il valore della terapia con micro-infusore e garantire la sicurezza del paziente.

Dopo la pubblicazione nel 2010 della Dichiarazione di Consenso AACE sui micro-infusori insulinici (1), ci sono stati pochi progressi nello sviluppo di programmi di formazione omogenei, completi e strutturati sull'uso della terapia con micro-infusore. Allo stesso modo, vi è una mancanza di consenso su quale sia il miglior metodo di formazione (di gruppo o individuale, utilizzo di *team* multi-disciplinari, materiale didattico), la tempistica della formazione e il *follow-up*.

Jayasekara e colleghi hanno condotto una revisione sistematica focalizzata sulle strategie educative del micro-infusore proposte agli adulti con DM1 che stavano usando CSII come principale modalità di somministrazione di insulina (79). Una prima revisione della letteratura ha identificato 142 studi; di questi, solo 5 fornivano informazioni descrittive sui metodi utilizzati, e nessuno confrontava i benefici di un metodo formativo rispetto a un altro.

Sviluppare una formazione uniforme

La formazione sulla terapia con micro-infusore è essenziale per il successo nell'uso del dispositivo. L'introduzione a questa terapia dovrebbe comprendere la descrizione dei diversi dispositivi disponibili e la dimostrazione dei benefici di ciascuno (per individuare quale dispositivo meglio risponda ai bisogni del paziente). Una volta selezionato un micro-infusore di insulina, il programma diabete o i rappresentanti clinici dell'azienda produttrice del dispositivo dovrebbero occuparsi della formazione. È stato utilizzato frequentemente un addestramento di gruppo, nella speranza che i pazienti forniscano guida e sostegno reciproci, riducendo l'onere per i professionisti.

La formazione dovrebbe coprire gli aspetti tecnici di utilizzo del dispositivo, tra cui il riempimento del serbatoio, l'inserimento del catetere, l'espulsione dell'aria, l'utilizzo dei tasti e la meccanica di somministrazione dell'insulina. Bisogna illustrare anche la scelta dei *set* di infusione e il loro corretto inserimento e uso, così come l'impiego di glucagone iniettabile in caso di ipoglicemia. Una delle più grandi sfide per i pazienti è l'individuazione della zona migliore per posizionare il *set* di infusione. Questo è particolarmente importante nei pazienti con molti anni di utilizzo, perché un uso eccessivo degli stessi siti cutanei aumenta la variabilità di assorbimento dell'insulina e il rischio di formazione di tessuto cicatriziale. All'inizio dell'utilizzo del micro-infusore, ci si dovrebbe soffermare sulla prevenzione delle reazioni allergiche e delle infezioni nel sito di infusione, con l'adeguata preparazione locale e la scelta del cerotto per ridurre al minimo le reazioni allergiche e migliorare l'aderenza. Inoltre, dovrebbe essere sottolineata una buona tecnica di lavaggio delle mani, per ridurre al minimo le infezioni. Quando si verificano infezioni, sono spesso necessari saponi speciali, nonché il rinforzo della formazione sulle opportune tecniche per garantire la sterilità. Se si verifica una reazione allergica nel sito di infusione, può essere necessario un cambiamento del cerotto o del sito di infusione. Inoltre, è stata documentata (80) la necessità di cambiare il sito di infusione ogni 2 o 3 giorni, per evitare un peggioramento del controllo glicemico.

Tutte le modifiche alle impostazioni del micro-infusore devono essere effettuate sin dall'inizio sotto la guida del *team* diabetologico, sulla base degli obiettivi glicemici personalizzati per il paziente. Idealmente, i pazienti dovrebbero essere addestrati a regolare le impostazioni sulla base dei risultati derivanti dall'SMBG o dal CGM. Affinché la terapia con micro-infusore abbia successo, è essenziale la possibilità di contattare con facilità il *team* diabetologico; molti cambiamenti possono essere fatti per telefono, dopo aver caricato le informazioni del micro-infusore, dell'SMBG e/o del CGM sul "*Cloud*" o averle inviate all'ambulatorio del *team* diabetologico. Il diabetologo spesso opera tali adattamenti durante le visite ambulatoriali, ma i pazienti possono avere bisogno di modifiche anche tra una visita e l'altra. Pertanto, è importante che i pazienti abbiano la conoscenza e la capacità tecnica necessarie per effettuare al domicilio le modifiche consigliate alle impostazioni del micro-infusore.

La formazione dei pazienti e delle loro famiglie

È essenziale addestrare i pazienti e i loro familiari a gestire le situazioni di emergenza. I pazienti devono capire che iperglicemia, vomito e chetosi possono essere causati da problemi del sito di infusione o da un malfunzionamento del micro-infusore, ed è

essenziale che sappiano come comportarsi. Se capita un'iperglicemia inspiegabile (glicemia > 250 mg/dL fino a 300 mg/dL), bisogna immediatamente implementare una *routine* di individuazione dei guasti, per verificare che il micro-infusore sia ben funzionante, che sia stato rilasciato il bolo precedente e che il *set* di infusione sia al suo posto, senza perdite o inginocchiamenti del tubo. Se l'iperglicemia non si corregge con un bolo di correzione entro un termine specificato, bisogna sostituire con elementi nuovi l'intero *set* di infusione e il serbatoio di insulina. In caso di guasto del micro-infusore o malattia del paziente, è necessario un piano di riserva per il ripristino della terapia iniettiva (avere quindi a disposizione dell'insulina basale o una ricetta valida), così come l'accesso a un servizio di emergenza (ad esempio, una linea telefonica attiva 24 ore al giorno, garantita da specialisti della terapia con micro-infusore). In caso di guasto del micro-infusore, i pazienti devono avere una copia scritta di riserva delle impostazioni del loro micro-infusore e/o dovrebbero saper regolare il fabbisogno di insulina per la terapia iniettiva.

Molti pazienti lamentano di aver dimenticato il loro piano di emergenza quando gli eventi acuti si verificano diversi mesi dopo la formazione iniziale. È quindi utile fornire ai pazienti e ai loro familiari una sintesi scritta, con le risposte alle diverse situazioni che possono verificarsi, affinché possano essere posizionate in modo ben visibile a casa, al lavoro, o a scuola. Ricordare ai pazienti il loro piano di riserva e cosa fare in caso di malattia dovrebbe essere parte integrante di una visita di *routine*. Idealmente, bisognerebbe proporre ai pazienti corsi che discutano come affrontare le situazioni di emergenza e offrano formazione più avanzata sui micro-infusori.

L'importanza di ripetere la formazione quando si passa a un micro-infusore più evoluto

Anche i pazienti che hanno utilizzato micro-infusori insulinici senza problemi per molti anni, quando passano dal micro-infusore in uso a uno più nuovo sono inclini a commettere errori, da cui possono derivare serie complicanze (78). Pertanto, quando si passa a un nuovo modello di micro-infusore, è fondamentale che il *team* sanitario sottolinei ai pazienti l'importanza dell'addestramento professionale per l'efficacia clinica e la sicurezza.

Educare i professionisti sanitari e il personale scolastico

La crescente popolarità della terapia con micro-infusore ha creato maggiori responsabilità per i sanitari non specialisti in diabetologia, come il personale ospedaliero e di pronto soccorso, così come per coloro che non hanno una formazione medica, come insegnanti e altro personale scolastico. Questo richiede che i vari professionisti familiarizzino con questa forma di somministrazione di insulina. In risposta alla crescente domanda dei pazienti di continuare a utilizzare i propri dispositivi durante il ricovero, diverse pubblicazioni descrivono l'impegno per insegnare al personale ospedaliero la terapia con i micro-infusori insulinici (81).

Non esistono lavori pubblicati riguardo a programmi di formazione per il personale scolastico, e questo è frustrante per i bambini, i genitori, e il personale scolastico stesso, in particolare quando la scuola non dispone di una figura infermieristica. In molti casi i genitori stessi si accollano la formazione del personale scolastico sulle procedure di base e d'emergenza relative alla somministrazione di insulina al loro bambino. Presso i produttori sono disponibili molte guide che descrivono l'uso del micro-infusore insulinico, che sarebbe utile procurare a scuole e ospedali, insieme a un contatto per rispondere alle domande e fornire ulteriori informazioni.

Poiché l'uso del micro-infusore di insulina è in progressivo aumento, vi è una maggiore necessità di sviluppare programmi di formazione e di valutazione migliori e più standardizzati per pazienti, diabetologi, medici non diabetologi e personale non medico. Per migliorare ulteriormente i risultati del paziente, è necessario che questi programmi di

formazione portino a condividere in modo efficace le conoscenze degli esperti di micro-infusori.

7. PROBLEMI DI SICUREZZA DEL PAZIENTE

Negli ultimi 3 anni, i progressi tecnologici hanno portato a micro-infusori insulinici più sofisticati, con caratteristiche nuove di grande complessità e con enormi prospettive. Tuttavia, in concomitanza con questi progressi vi è una maggiore consapevolezza riguardo ai problemi di sicurezza del paziente. In particolare, la complessità degli attuali micro-infusori crea dilemmi diagnostici per i pazienti in caso di iperglicemia o ipoglicemia inspiegabili, o messaggi di errore o allarmi inaspettati. L'FDA ha riconosciuto il ruolo di AACE nel sollevare questo problema (82). Nel mese di marzo 2012, sulla base dei dati correnti, la FDA ha riconosciuto il valore dell'utilizzo dei micro-infusori in pazienti accuratamente selezionati e ben addestrati, ma ha anche evidenziato i pericoli in cui i pazienti possono incorrere se non sono stati selezionati in modo appropriato o non hanno ricevuto istruzione adeguata sull'uso del micro-infusore. La FDA ha anche richiamato l'attenzione sulla pagina "Dispositivi Medici" del suo sito (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/default.htm>), che fornisce informazioni sia sugli eventi avversi riportati per i micro-infusori di insulina, sia sul ritiro di pompe per insulina e set di infusione.

Nel 2010, la FDA ha convocato un gruppo di esperti e ha pubblicato un "Documento di raccomandazioni sull'utilizzo delle pompe di infusione" che ha riguardato tutti i produttori di micro-infusori, compresi quelli per insulina (4,83-85). La FDA ha anche specificato i requisiti per i produttori di micro-infusori e ha avviato un dialogo con ciascun produttore. La FDA ha rilevato che, storicamente, anche quando la causa principale di eventi avversi dipendeva da gravi difetti di progettazione, la risposta iniziale di alcuni produttori è stata la negazione e l'attribuzione dell'evento avverso a errore da parte dell'utente (86).

A giudicare dal numero di eventi avversi attribuibili a dispositivi riportati sul sito *web* della FDA e dal continuo verificarsi di richiami di classe II e I (la classe I può causare lesioni al paziente) relativi a micro-infusori insulinici, cateteri e serbatoi, persistono ancora problemi nella progettazione e produzione di micro-infusori e set di infusione per insulina (9).

Le pompe di infusione in generale, e i micro-infusori di insulina in particolare, sono dispositivi complessi. Possono manifestarsi malfunzionamenti per una serie di cause, tra cui difetti del *software*, problemi con l'interfaccia utente, o guasti meccanici o elettrici. Le carenze di progettazione non sono rare e possono portare a guasti ripetitivi o a difetti latenti che diventano problematici in determinate circostanze (ad esempio, un allarme che dovrebbe avvisare l'utente di un blocco del catetere, ma non suona se anche il serbatoio è difettoso). Poiché difetti di progettazione possono portare a errore umano, anche fattori umani e maneggevolezza dovrebbero essere utilizzati come criteri per giudicare i nuovi micro-infusori per insulina. Si spera che l'utilizzo di un *software open-source* per micro-infusore renda più semplice per i produttori correggere i problemi di *software* del prodotto.

Anche la selezione dei pazienti influisce sul successo della terapia con CSII, e l'esperienza degli esperti suggerisce che i risultati sono molto diversi tra gruppi di pazienti altamente motivati, con alto livello di istruzione e poche patologie concomitanti, e pazienti più poveri, più gravi, con mezzi finanziari limitati, che non hanno accesso a personale altamente qualificato. Anche se molti produttori di micro-infusori offrono un'assistenza *on-line* e telefonica, la soluzione ottimale è la disponibilità di un *team* di specialisti diabetologi esperti di micro-infusori.

Un altro punto critico per un uso sicuro del micro-infusore insulinico è lo stato mentale del paziente. Il processo di selezione dei pazienti dovrebbe comprendere la valutazione di comorbidità, come depressione, disturbi dell'umore e disfunzioni cognitive, che sono comunemente associati con iper o ipoglicemia grave. Anche comorbidità croniche, come

insufficienza renale, chemioterapia recente o eccessiva sedazione iatrogena possono portare a diminuzione delle facoltà mentali, che può aumentare il rischio di eventi avversi durante la terapia con CSII. Ad esempio, il 22 Giugno 2009 sulla pagina del sito *web* AACE di condivisione fra i pazienti dei problemi di sicurezza veniva riportato l'effetto dell'insufficienza renale allo stadio IV sulla funzione cognitiva e la conseguente riduzione della capacità del paziente di utilizzare un micro-infusore, in precedenza utilizzato senza problemi (87). Anche con un maggiore sostegno, la presenza di disfunzione cognitiva o grave *stress* psicologico può influire sulla capacità del paziente di continuare a utilizzare in modo sicuro un micro-infusore insulinico. Inoltre, poiché le situazioni individuali possono cambiare, bisogna rivalutare periodicamente l'idoneità del paziente all'uso del micro-infusore.

Non vi è dubbio che la terapia con micro-infusore, in particolare con l'aggiunta di CGM, di un programma educativo adeguato e di assistenza medica, ha un enorme beneficio potenziale per il paziente giusto. Tuttavia, i micro-infusori possono presentare un guasto, e quindi bisogna dare ai pazienti informazioni adeguate per aiutarli in caso di guasto o malfunzionamento della pompa. Affinché il potente strumento della CSII possa essere implementato in sicurezza, è compito dell'endocrinologo/diabetologo che la prescrive valutare l'appropriatezza d'uso del micro-infusore per ogni singolo paziente, supervisionare un programma educativo appropriato e monitorare i progressi del paziente.

8. MICRO-INFUSORI PER INSULINA: QUESTIONI DI CODIFICA E RIMBORSO NELLA PRATICA

Non è stato ancora stabilito un sistema di pagamento standardizzato tra i settori pubblico e privato per l'istruzione del paziente sul diabete. Di conseguenza, sono di norma utilizzati i codici ambulatoriali esistenti per valutazione e gestione (V/G) (tabella 9). Questi riguardano l'uso iniziale e nel *follow-up* a seconda della complessità della visita (99.203-99.205 e 99.213-99.215). Se la durata della visita medica supera il tempo previsto per il codice utilizzato, vengono utilizzati i codici visita prolungati. Tuttavia, questi sono utilizzabili solo dopo che sono trascorsi ulteriori 30 minuti al termine della visita ambulatoriale.

Tabella 9		
Codici V/G ambulatoriali per i micro-infusori		
Codice	Tempo (min)	
	Stabilito per il codice	Soglia per far scattare il codice 99.354
99.203	30	60
99.204	45	75
99.205	60	90
99.213	15	45
99.214	25	55
99.215	40	70
Abbreviazione: V/G = valutazione e gestione		

La maggior parte delle assicurazioni private prevede il rimborso per i micro-infusori insulinici per i pazienti con DM1 e DM2, anche se è raccomandata una verifica dei benefici prima dell'acquisto del micro-infusore. I servizi *Medicare & Medicaid* (CMS) coprono anche la CSII. Il paziente deve essere insulinopenico, definito come livello di C-peptide a digiuno $\leq 110\%$ del limite inferiore di normalità del laboratorio, associato a glicemia a digiuno ≤ 225 mg/dL, o deve essere positivo agli anticorpi anti β -cellula. Inoltre, i pazienti devono rispondere ai criteri delineati nel riquadro 2. La copertura CMS continua della terapia con micro-infusore richiede una valutazione da parte del medico curante, almeno ogni 3 mesi

(88).

Riquadro 2 Criteri di candidabilità dei pazienti all'utilizzo del micro-infusore con il rimborso dei servizi USA "Medicare & Medicaid" (CMS) (88)
Per poter beneficiare della copertura CMS per un micro-infusore insulinico, i pazienti devono rispondere a uno dei seguenti requisiti: 1. prima di iniziare l'utilizzo del micro-infusore, superamento di un programma completo di formazione per il diabete e trattamento con insulina MDI per almeno 6 mesi con frequenti aggiustamenti auto-gestiti; documentazione di SMBG con una media ≥ 4 volte al giorno negli ultimi 2 mesi. Inoltre, il paziente deve avere almeno uno dei seguenti criteri: • HbA1c $> 7.0\%$; • storia clinica di ipoglicemie recidivanti; • ampie fluttuazioni della glicemia pre-prandiale; • fenomeno "alba" con glicemia al risveglio frequentemente > 200 mg/dL o anamnesi positiva per severe escursioni glicemiche; 2. nel paziente che già utilizza il micro-infusore, diario glicemico che mostra una valutazione in media ≥ 4 volte al giorno durante il mese precedente all'arruolamento; 3. C-peptide a digiuno $\leq 110\%$ del limite inferiore di norma o $\leq 200\%$ del limite inferiore di norma se CrCl ≤ 50 mL/min con contemporanea FPG ≤ 225 mg/dL; o positività degli auto-anticorpi anti β-cellule (anti-ICA o anti-GAD)
Abbreviazioni: CrCl = <i>clearance</i> della creatinina; FPG = glicemia a digiuno; GAD = glutammato-decarbossilasi, HbA1c = emoglobina glicata; ICA = anticorpi contro le cellule dell'insula; MDI = iniezioni multiple giornaliere; SMBG = automonitoraggio glicemico

Molti medici prescrittori, associazioni professionali e aziende del settore ritengono che non sia giustificato pretendere che il paziente in terapia insulinica intensiva *basal/bolus* che richiede la terapia con micro-infusore, debba essere C-peptide negativo o avere altri marcatori di auto-immunità insulare. La terapia con micro-infusore può essere un regime efficace per erogare la terapia *basal-bolus* in un sottogruppo di pazienti con DM2 ai quali non dovrebbe essere negato l'accesso dal CMS. Inoltre, l'obbligo di sottoporsi a questi esami ematici al momento dell'ingresso al programma CMS può portare all'esclusione di pazienti con DM2 che stanno già utilizzando con beneficio la CSII. È inappropriato per qualunque sistema di rimborso interrompere la copertura per una terapia che è stata efficace, o forzare il paziente a tornare a una strategia di gestione che si era dimostrata inefficace in passato.

Dall'ultimo documento AACE del 2010, vi è stato un movimento di opinione di medici ed enti erogatori perché venga riconosciuto il valore clinico della terapia con CSII per alcuni pazienti insulino-dipendenti non di tipo 1a (soprattutto DM2) (89-93). Questo è conseguenza della maggiore consapevolezza che l'intensificazione dei regimi insulinici in un sottogruppo selezionato di pazienti diabetici non di tipo 1a può produrre miglioramenti significativi nel controllo glicemico.

Quasi tutte le assicurazioni private ora rimborsano la CSII nei pazienti diabetici insulino-dipendenti idonei, a prescindere dal tipo di diabete. I criteri clinici sono tipicamente focalizzati sulla frequenza della somministrazione di insulina (3-4 iniezioni al giorno), l'aderenza alla SMBG (≥ 4 volte al giorno) e la mancanza di controllo glicemico nonostante gli sforzi continui. Questo approccio ha creato un gruppo di pazienti che sono in genere più anziani (spesso coperti da *Medicare*) rispetto alla media dei pazienti che utilizzano il micro-infusore e rappresenta un'ulteriore sfida a medici e pazienti per le questioni relative al rimborso.

9. ASPETTI ECONOMICI DEI MICRO-INFUSORI DI INSULINA

Si sono manifestate preoccupazioni relativamente ai costi sostenuti per la terapia con micro-infusore insulinico. Tuttavia, recenti evidenze indicano che la CSII è un'opzione di trattamento con un favorevole rapporto costo-efficacia per bambini e adulti con DM1, sia in generale che in confronto alla MDI (94-97). Le tabelle 10 e 11 riassumono i risultati chiave di 8 recenti analisi costo/beneficio rappresentative, che confrontano la CSII con la MDI in specifiche popolazioni di pazienti con DM1 e DM2 (44,94-96,98-100).

Tabella 10 Dati riassuntivi sulle analisi costo/efficacia di confronto fra CSII e MDI in adulti e bambini con DM1				
Studio	Obiettivo, prospettiva e fonte dei dati	QALY guadagnati	Costo per QALY (ICER)	Ulteriori dati di rilievo
Kamble et al, 2012 (98)	Stimare il rapporto costo/efficacia a lungo termine di SAPT vs MDI	0.376 per SAPT vs MDI	Costo a vita: - SAPT \$ 253.493 - MDI \$ 167.170 $ICER = (c_1 - c_2) / q_1 - q_2$ = \$ 229.582	Nonostante i benefici clinici superiori di SAPT, allo stato attuale di sviluppo questa scelta non sembra economicamente conveniente negli USA La situazione potrà migliorare con ulteriori sviluppi clinici che riducano i costi dei materiali mono-uso
Nørgaard et al, 2010	Proiezione a lungo termine degli esiti clinici ed economici di CSII vs MDI in Danimarca Metanalisi di oltre 50 studi con CSII	Non calcolato CSII associato a miglioramento dell'aspettativa di vita aggiustata per la qualità	I costi a vita sono risultati maggiori per CSII vs MDI, con ICER (in termini di costo per QALY) entro il <i>range</i> considerato di buon valore	CSII porta a miglioramento degli esiti clinici a lungo termine vs MDI per il miglior controllo glicemico L'impatto economico di CSII rappresenta probabilmente un buon valore economico per il costo vs MDI
Cummins et al, 2010 (96)	Esaminare l'esito clinico e il rapporto costo/efficacia di CSII nel diabete (DM1 e gravidanza) Regno Unito, NICE Revisione sistematica e valutazione economica (valutati 74 studi)	Non disponibile	Non disponibile	CSII ha buon rapporto costo-efficacia sia nei bambini che negli adulti
Cohen et al, 2007 (44)	Proiezione a lungo termine (orizzonte sull'arco della vita) di CSII vs MDI in adulti e adolescenti Prospettiva australiana Modello di simulazione computerizzato (<i>CORE</i>	0.467 negli adulti e 0.560 negli adolescenti per CSII	\$ 74.147 negli adulti e \$ 74.661 negli adolescenti	Gli autori indicano che CSII costituisce una buona scelta economica per la maggior parte degli scenari studiati

	<i>Diabetes Model)</i>			
St Charles et al, 2009 (94)	Valutare il rapporto costo/efficacia a lungo termine (60 anni) di CSII vs MDI negli adulti Prospettiva assicurativa statunitense Modello di simulazione computerizzato (<i>CORE Diabetes Model)</i>	0.262 per CSII vs MDI	CSII: \$ 16.992 MDI: \$ 27.195	Il miglioramento del controllo glicemico con CSII ha ridotto l'incidenza delle complicanze diabetiche, compresi PDR, ESRD e PVD Il NNT per PDR era 9 (cioè è sufficiente trattare con CSII solo 9 pazienti per evitare un caso di PDR)
St Charles et al, 2009 (95)	Valutare il rapporto costo/efficacia a lungo termine (60 anni) di CSII vs MDI negli adulti Prospettiva amministrativa canadese Modello di simulazione computerizzato (<i>CORE Diabetes Model)</i>	0.655 per CSII vs MDI	CSII: \$ 27.265 MDI: \$ 23.797 (dollari canadesi)	
Roze et al, 2005 (97)	Proiezione a lungo termine (60 anni) di costi ed esiti di CSII vs MDI Prospettiva del sistema sanitario nazionale britannico Modello di simulazione computerizzato (<i>CORE Diabetes Model)</i>	0.76 per CSII vs MDI	CSII: £ 80.511 MDI: £ 61.104 (varianza = £ 25.648/QALY guadagnati con CSII)	Il miglioramento del controllo glicemico con CSII vs MDI ha portato a una riduzione dell'incidenza delle complicanze correlate al diabete Nei pazienti con DM1, CSII rappresenta un buon valore sulla base degli attuali <i>standard</i> UK
Abbreviazioni: CSII = infusione sottocutanea continua di insulina; DM1 = diabete mellito tipo 1; DM2 = diabete mellito tipo 2; ESRD = nefropatia terminale; ICER = rapporto incrementale costo-efficacia; MDI = iniezioni multiple quotidiane; NICE = Istituto Nazionale per la salute e l'Eccellenza Clinica; NNT = <i>number needed to treat</i> (pazienti da trattare); PDR = retinopatia diabetica proliferante; PVD = vasculopatia periferica; QALY = <i>quality-adjusted life year</i> (anni di vita guadagnati aggiustati per la qualità); SAPT = <i>sensor-augmented pump therapy</i> (terapia infusione associata a sensore)				

Tabella 11 Dati riassuntivi dell'analisi costo-efficacia di confronto tra CSII e MDI in pazienti con DM2 (David et al 2012, 100)	
Obiettivo dello studio, prospettiva e fonte dei dati	Risultati chiave
Evidenziare i costi fissi e variabili associati ai micro-infusori di insulina rispetto alle iniezioni	I micro-infusori per insulina durevoli hanno richiesto un investimento iniziale di circa 4.200 dollari, più altri costi di approvvigionamento della pompa. Gli utilizzatori dei micro-infusori, tuttavia, hanno richiesto quantità inferiori di insulina e altri farmaci rispetto ai pazienti che utilizzavano il MDI, con conseguente diminuzione dei costi associati
Analisi del punto di pareggio utilizzando dati amministrativi, per confrontare il costo delle cure tra i pazienti che usano un micro-infusore rispetto ai metodi alternativi (in particolare, MDI)	L'analisi del punto di pareggio ha rivelato che i pazienti al decile superiore per l'uso di insulina e altri farmaci hanno generato risparmi sui costi grazie al minor uso di insulina. Questo ha permesso il recupero del costo dell'infusore in 1.071 giorni (< 3 anni). Un infusore di insulina ha un'aspettativa di vita utile stimata in 4 anni
	Pertanto, gli autori hanno concluso che, anche se i micro-infusori hanno un costo iniziale, sono in grado di controllare meglio la somministrazione di insulina rispetto al MDI. La riduzione di spesa per insulina e altri farmaci compensa entro 3 anni l'investimento iniziale per il micro-infusore nella coorte più costosa di utenti di insulina (vale a dire, quelli al decile superiore di utilizzo di insulina e altri farmaci)
Abbreviazioni: CSII = iniezione sottocutanea continua di insulina; DM2 = diabete mellito tipo 2; MDI: iniezioni multiple giornaliere	

10. ESIGENZE FUTURE E CONCLUSIONI

Nonostante le numerose funzionalità nuove, sono necessarie ulteriori modifiche per migliorare la configurabilità e la sicurezza dei micro-infusori insulinici. Ad esempio, nella maggior parte dei modelli, l'ICR può essere impostato solo su valori interi, quindi la precisione di dosaggio può essere compromessa nelle situazioni con valori più bassi (ad esempio < 10). Inoltre, le impostazioni del micro-infusore possono essere non più valide nel tempo (ad esempio, il calcolo dei carboidrati, i fattori di correzione e la durata d'azione dell'insulina sono spesso impostati all'inizio e successivamente mai modificati o ottimizzati). La pratica clinica dovrebbe quindi condurre a verifiche periodiche standardizzate delle impostazioni del micro-infusore, nel contesto delle dinamiche glicemiche in corso. Per avere aiuto in questo campo, i professionisti possono utilizzare registri *on-line* (ad esempio, *CareLink*). Rendere più facile per i pazienti il processo di scaricamento dei dati sarà fondamentale per il successo di tale iniziativa. L'attuale dispendio di tempo per questo compito, insieme ai bassi tassi di rimborso, rende difficile completare il tutto nel corso di una visita ambulatoriale. Sfortunatamente, dati recenti dal *T1D Exchange* indicano che la maggior parte dei pazienti con DM1 e dei genitori di bambini con DM1 non utilizzano la funzione di memoria dei dati registrati dal micro-infusore (39).

Oltre ai miglioramenti nell'interfaccia pompa-utente, è evidente la necessità di programmi

educativi forniti da esperti medici qualificati, per dare ai pazienti un addestramento all'uso del micro-infusore iniziale e durante il *follow-up*.

La ricerca si sviluppa verso un "pancreas artificiale" ad ansa completamente chiusa, che integrerà CGM e micro-infusori insulinici, con un algoritmo che calcola la giusta quantità di insulina da somministrare al momento giusto, con l'obiettivo finale di normalizzare automaticamente i livelli glicemici (controllo a obiettivo).

Il passo successivo nello sviluppo del pancreas artificiale sarà la sospensione dell'erogazione di insulina basata sulla predizione della tendenza alla riduzione della glicemia, che sarà lanciata nel 2014 in Europa (101), seguito dalla normalizzazione della glicemia notturna (ansa chiusa durante la notte). Un'altra tappa prevista è un sistema che erogherà o sospenderà automaticamente la somministrazione di insulina, se i livelli di glucosio oltrepassano i limiti impostati (controllo a *range*). La tecnologia e il supporto normativo necessari per raggiungere questi ambiziosi obiettivi stanno progredendo rapidamente.

È chiaro che, anche dopo più di 3 decenni di utilizzo clinico del micro-infusore, rimangono molti punti critici. Devono essere condotti studi *peer-reviewed* di elevata qualità per fornire risposte tempestive. Inoltre, poiché la tecnologia dei micro-infusori sta avanzando a passo rapido, i medici hanno bisogno di conoscenze maggiori circa i mezzi migliori e più sicuri per tradurre nella pratica clinica i risultati della ricerca.

CONFLITTI DI INTERESSE

Dr. George Grunberger (presidente): compensi come oratore da Amarin Corp, Janssen Pharmaceuticals Inc, Merck & Co Inc, Sanofi-Aventis US LLC, Santarus Inc, Takeda Pharmaceutical Company Limited, e Valeritas Inc.; compensi come oratore e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore da Bristol-Myers Squibb Company, Eli Lilly and Company, e Novo Nordisk A/S.

Dr. Jill M. Abelseth: compensi come oratore da Eli Lilly Company and Medtronic Inc.

Dr. Timothy S. Bailey: compensi come oratore/consulente e sostegno alla ricerca da Novo Nordisk A/S; compensi come consulente e sostegno alla ricerca da Bayer AG BD, Medtronic Inc, e Sanofi Aventis US LLC; sostegno alla ricerca da Abbott Laboratories, ACON Laboratories Inc, Alere, Animas Corporation, Cebix Inc, Bristol-Myers Squibb Company, Dexcom Inc, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline plc, Halozyne Inc, Insulet Corporation, LifeScan Inc, MannKind Corporation, Merck & Co Inc, Orexigen Therapeutics Inc, e Tandem Diabetes Care.

Dr. Bruce W. Bode: compensi come oratore da Eli Lilly and Company e Insulet Corporation; compensi come consulente Tandem Diabetes Care; compensi come consulente e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore da Medtronic Inc; compensi come oratore e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore da Dexcom Inc; compensi come oratore e consulente e sostegno alla ricerca per il suo ruolo di investigatore da Novo Nordisk A/S, Sanofi Aventis US LLC, e Valeritas Inc.

Dr. Yehuda Handelsman: compensi come oratore da AstraZeneca; compensi come consulente da Bristol-Myers Squibb Company, DiaDeux, Eisai Inc, Halozyne Inc, e LipoScience Inc; sostegno alla ricerca da Intarcia Therapeutics Inc, Lexicon Pharmaceuticals Inc, e Takeda Pharmaceutical Company Limited; compensi come oratore/consulente da Amarin Corp, Daiichi Sankyo Inc, GlaxoSmithKline plc, Janssen Pharmaceuticals Inc, Santarus Inc, e Vivus Inc; compensi come consulente e sostegno alla ricerca da Amgen Inc, Gilead, Merck & Co Inc, e Sanofi-Aventis US LLC; compensi come oratore e consulente e sostegno alla ricerca da Boehringer Ingelheim GmbH e Novo Nordisk A/S.

Dr. Richard Hellman: compensi come consulente da Genentech Inc.

Dr. Lois Jovanović riferisce di non avere nessun relazione finanziaria o nessun interesse

commerciale.

Dr. Wendy S. Lane: compensi come oratore e membro del comitato consultivo e fondi per la ricerca per il suo ruolo di investigatore da Novo Nordisk A/S; compensi come oratore da Eli Lilly and Company; compensi come membro del comitato consultivo da Halozyme Inc e Thermalin Diabetes LLC.

Dr. Philip Raskin: compensi come membro del comitato consultivo e sostegno alla ricerca pagato a University of Texas Southwestern Medical Center, da Amgen Inc; sostegno alla ricerca pagato a University of Texas Southwestern Medical Center da Amylin Pharmaceuticals LLC, Andromeda Biotech Ltd, AstraZeneca, Bayer AG, Boehringer Ingelheim GmbH, Eli Lilly and Company, Gilead, Intarcia Therapeutics Inc, Merck & Co Inc, Novo Nordisk A/S, Pfizer Inc, Reata Pharmaceuticals Inc, e Rhythm Pharmaceuticals.

Dr. William V. Tamborlane: compensi come consulente da Animas Corporation, Medtronic Inc, Novo Nordisk A/S, e Sanofi-Aventis US LLC.

Ms. Caitlin Rothermel (medical writer) riferisce di non avere nessuna relazione finanziaria o nessun interesse commerciale.

BIBLIOGRAFIA

1. **Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, et al.** Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract.* 2010;16:746-762.
2. **Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A.** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25:99-111.
3. **HSBC Global Research.** Diabetes: Proprietary survey on insulin pumps and continuous blood glucose monitoring. *Healthcare US Equipment & Supplies.* 2005.
4. **U.S. Food and Drug Administration.** General Hospital and Personal Use Medical Devices Panel. Insulin infusion pumps panel information. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/GeneralHospitalandPersonalUseDevicesPanel/UCM203749.pdf>. 2010.
5. **Chait J.** Insulin pumps: not just for type 1. Diabetes Self-Management website. Available at: http://www.diabetesselfmanagement.com/articles/insulin/insulin_pumps/1/. Accessed April 19, 2013.
6. **JMP Securities L.** US medical devices-update. March 17, 2009.
7. **Millennium Research Group I.** US Markets for Infusion Pumps 2013. Available at: <http://mrg.net/products-and-services/syndicated-report.aspx?r=rp60ip12>. October 2012.
8. **U.S. Centers for Disease Control and Prevention.** CDC Media Relations - Press Release: October 22, 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/media/pressrel/2010/r101022.html>. Accessed December 14, 2013.
9. **U.S. Food and Drug Administration.** Medical devices: Infusion pumps. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/GeneralHospitalDevicesandSupplies/InfusionPumps/default.htm>. 2013.
10. **Cengiz E, Weinzimer SA, Sherr JL, et al.** Acceleration of insulin pharmacodynamic profile by a novel insulin infusion site warming device. *Pediatr Diabetes.* 2013;14:168-173.
11. **Vaughn DE, Muchmore DB.** Use of recombinant human hyaluronidase to accelerate rapid insulin analogue absorption: experience with subcutaneous injection and continuous infusion. *Endocr Pract.* 2011;17:914-921.

12. **Hanaire H.** External insulin pump treatment in the day-today management of diabetes: benefits and future prospectives. *Diabetes Metab.* 2011;37 Suppl 4:S40-47.
13. **Pettis RJ, Harvey AJ.** Microneedle delivery: clinical studies and emerging medical applications. *Ther Deliv.* 2012; 3:357-371.
14. **O'Neal DN, Adhya S, Jenkins A, Ward G, Welsh JB, Voskanyan G.** Feasibility of adjacent insulin infusion and continuous glucose monitoring via the Medtronic Combo-Set. *J Diabetes Sci Technol.* 2013;7:381-388.
15. **U.S. Food and Drug Administration.** MiniMed 530G FDA Approval Letter. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/p120010a.pdf 2013.
16. **U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health.** Guidance for industry and food and drug administration staff: The content of investigational device exemption (IDE) and premarket approval (PMA) applications for artificial pancreas device systems. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM259305.pdf>. 2012.
17. **U.S. Food and Drug Administration.** Medical devices: MiniMed 530G System - P120010. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm372176.htm>. 2013.
18. **American Journal of Managed Care (AJMC).** WithMiniMed 530G, Medtronic Seeks New CMS Code. Available at: <http://www.ajmc.com/newsroom/With-MiniMed-530G-Medtronic-Seeks-New-CMS-Code-2014>.
19. **Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.** Thresholdbased insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013;369:224-232.
20. **Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J.** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD005103.
21. **Pickup JC.** Insulin pumps. *Int J Clin Pract.* 2012;66 Suppl s175:15-19.
22. **Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.** Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:311-320.
23. **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E.** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2009;117:220-222.
24. **Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al.** Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: A randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care.* 2003;26:2598-2603.
25. **Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, et al.** A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1568-1573.
26. **ClinicalTrials.gov.** Efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion versus basal-bolus multiple daily injections regimen in Type 2 diabetes. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942318?term=NCT00942318&rank=1>. Accessed December 14, 2013.
27. **Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG.** Continuous subcutaneous insulin infusion: An approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J.* 1978;1:204-207.
28. **Pickup J, Keen H.** Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:593-598.
29. **Skyler JS, Ponder S, Kruger D, Matheson D, Parkin C.** Is there a place for insulin

- pump in your practice? *Clin Diabetes*. 2007;32:50-56.
30. **Tomky DM, Kulkarni K.** Intensifying insulin therapy: Multiple daily injections to pump therapy. In: Mensing C, ed. *The Art and Science of Diabetes Self-Management Education: A Desk Reference for Healthcare Professionals*. Washington, DC: American Association of Diabetes Educators; 2006: 371-398.
 31. **Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC.** Insulin pump therapy in the 21st century. Strategies for successful use in adults, adolescents, and children with diabetes. *Postgrad Med*. 2002;111:69-77.
 32. **Wolpert H.** *Smart Pumping: A Practical Approach to Mastering the Insulin Pump*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002.
 33. **Walsh J, Roberts R.** *Pumping Insulin: Everything You Need for Success on an Insulin Pump*. 5th ed. San Diego, CA: Torrey Pines Press; 2013.
 34. **Tamborlane 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 Engl J Med*. 1979;300:573-578.
 35. **Ahern JA, Boland EA, Doane R, et al.** Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes*. 2002;3:10-15.
 36. **Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahearn JA, Vincent M, Tamborlane WV.** A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care*. 2004;27:1554-1558.
 37. **Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al.** Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1653-1662.
 38. **Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al.** Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*. 2008;51:1594-1601.
 39. **Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, et al.** The T1D exchange clinic registry: overview of the project and characteristics of initial 20,119 participants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:4383-4389.
 40. **Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, et al.** Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: A follow-up report. *Pediatrics*. 2004;114:1601-1605.
 41. **Sullivan-Bolyai S, Knafl K, Tamborlane W, Grey M.** Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *J Nurs Scholarsh*. 2004;36:316-323.
 42. **Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, et al.** Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359: 1464-1476.
 43. **Langer O, Mazze R.** The relationship between large for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:1478-1483.
 44. **Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ.** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: Economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25:881-897.

45. **Cohen O, Keidar N, Simchen M, Weisz B, Dolitsky M, Sivan E.** Macrosomia in well controlled CSII treated Type I diabetic pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:611-613.
46. **Farrar D, Tuffnell DJ, West J.** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD005542.
47. **Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P.** Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;137:47-49.
48. **Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N.** Accelerated starvation in late pregnancy: a comparison between obese women with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1015-1020.
49. **Jovanovic L, Druzin M, Peterson CM.** Effect of euglycemia on the outcome of pregnancy in insulin-dependent diabetic women as compared with normal control subjects. *Am J Med.* 1981;71:921-927.
50. **Jovanovic L, Peterson CM, Saxena BB, Dawood MY, Saudek CD.** Feasibility of maintaining normal glucose profiles in insulin-dependent pregnant diabetic women. *Am J Med.* 1980;68:105-112.
51. **Jovanovic-Peterson L, Peterson CM.** The art and science of maintenance of normoglycemia in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 1996;2:130-143.
52. **Jovanovic L, ed.** *Medical management of pregnancy complicated by diabetes.* 4th ed. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2009.
53. **Jovanovic L, Pettitt DJ.** Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S220-224.
54. **Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ.** Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care.* 2001;24:2078-2082.
55. **Jovanovic L.** Glucose and insulin requirements during labor and delivery: The case for normoglycemia in pregnancies complicated by diabetes. *Endocr Pract.* 2004;10 Suppl 2:40-45.
56. **Jovanovic L, Peterson CM.** Insulin and glucose requirements during the first stage of labor in insulin-dependent diabetic women. *Am J Med.* 1983;75:607-612.
57. **Lepercq J, Abbou H, Agostini C, et al.** A standardized protocol to achieve normoglycaemia during labour and delivery in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2008;34:33-37.
58. **Alberti KG, Thomas DJ, Thomas JM.** Control of blood glucose in labour. *Br Med J.* 1977;2:266-267.
59. **Grylack LJ, Chu SS, Scanlon JW.** Use of intravenous fluids before cesarean section: effects on perinatal glucose, insulin, and sodium homeostasis. *Obstet Gynecol.* 1984;63:654-658.
60. **Barnardo PD, Patel M.** Eating in labour. *Anaesthesia.* 1999;54:1017-1019.
61. **Caplan RH, Pagliara AS, Beguin EA, et al.** Constant intravenous insulin infusion during labor and delivery in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1982;5:6-10.
62. **Riviello C, Mello G, Jovanovic LG.** Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract.* 2009;15:187-193.
63. **Rogers LM, Jovanovic L, Becker DJ.** Should she or shouldn't she? The relationship between infant feeding practices and type 1 diabetes in the genetically at risk. *Diabetes Care.* 2005;28:2809.
64. **Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on

- Inpatient Diabetes Control. *Endocr Pract.* 2009;15:1-17.
65. **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes - 2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-S80.
 66. **Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al.** National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1:S89-S96.
 67. **Knee TS, Seidensticker DF, Walton JL, Solberg LM, Lasseter DH.** A novel use of U-500 insulin for continuous subcutaneous insulin infusion in patients with insulin resistance: a case series. *Endocr Pract.* 2003;9:181-186.
 68. **Schwartz FL.** A caution regarding U-500 insulin by continuous subcutaneous infusion. *Endocr Pract.* 2004;10: 163-164.
 69. **Lane WS.** Use of U-500 regular insulin by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes and severe insulin resistance. *Endocr Pract.* 2006; 12:251-256.
 70. **Bulchandani DG, Konrady T, Hamburg MS.** Clinical efficacy and patient satisfaction with U-500 insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2007;13:721-725.
 71. **Reutrakul S, Brown RL, Koh CK, Hor TK, Baldwin D.** Use of U-500 regular insulin via continuous subcutaneous insulin infusion: clinical practice experience. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5:1025-1026.
 72. **Lane WS, Weinrib SL, Rappaport JM, Przestrzelski T.** A prospective trial of U-500 insulin delivered by OmniPod in patients with type 2 diabetes mellitus and severe insulin resistance. *Endocr Pract.* 2010;16:778-784.
 73. **Reutrakul S, Wroblewski K, Brown RL.** Clinical use of U-500 regular insulin: Review and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6:412-420.
 74. **Lane WS, Weinrib SL, Rappaport JM, Hale CB, Farmer LK, Lane RS.** The effect of long-term use of u-500 insulin via continuous subcutaneous infusion on durability of glycemic control and weight in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract.* 2013;19:196-201.
 75. **ClinicalTrials.gov.** Study of human regular U-500 insulin in adult participants with type 2 diabetes. Available at: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01774968>. Accessed November 19, 2013.
 76. **Hanas R, Ludvigsson J.** Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2006;7 Suppl 4:32-38.
 77. **Hanas R, Lindgren F, Lindblad B.** A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:33-37.
 78. **Rule AM, Drincic A, Galt KA.** New technology, new errors: How to prime an upgrade of an insulin infusion pump. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007;33:155-162.
 79. **Jayasekara RS, Munn Z, Lockwood C.** Effect of educational components and strategies associated with insulin pump therapy: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc.* 2011;9:346-361.
 80. **Schmid V, Hohberg C, Borchert M, Forst T, Pfitzner A.** Pilot study for assessment of optimal frequency for changing catheters in insulin pump therapy--trouble starts on day 3. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4:976-982.
 81. **Boyle ME, Seifert KM, Beer KA, et al.** Guidelines for application of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the perioperative period. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6:184-190.
 82. **Clayton-Jeter H.** U.S. Food and Drug Administration. Contributing Factors to Insulin Pump Errors in Children, Adolescents and Adults. Available at: <http://www.fda.gov/ForHealthProfessionals/ArticlesofInterest/ucm295562.htm>. March 2012.

83. **U.S. Food and Drug Administration.** Workshops & Conferences (Medical Devices). Infusion Pump Workshop: Transcript for May 25th, 2010 (Part 1). Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm214408.htm>. 2010.
84. **U.S. Food and Drug Administration.** Workshops & Conferences (Medical Devices). Infusion Pump Workshop: Transcript for May 26th, 2010. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm214410.htm>.
85. **U.S. Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health.** White Paper: Infusion Pump Improvement Initiative. Available at: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/GeneralHospitalDevicesandSupplies/InfusionPumps/ucm205424.htm>. April 2010.
86. **Taylor A.** U.S. Food and Drug Administration. Infusion pump design deficiencies and their impact on users and caregivers. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/UCM219687.pdf>. 2010.
87. **Hellman R.** Patient safety, insulin pumps, and cognitive dysfunction. AACE Patient Safety Exchange Editorials. Available at: <http://www.aacepatientsafetyexchange.com/editorial/index.php?id=32>. 2009.
88. Centers for Medicare & Medicaid Services. Publication #100-03 Medicare National Coverage Determinations. Available at: <https://www.cms.gov/manuals/iom/list.asp>. 2010.
89. **Bode BW.** Insulin pump use in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12 Suppl 1:S17-S21.
90. **Wolff-McDonagh P, Kaufmann J, Foreman S, Wisotsky S, Wisotsky JA, Wexlar C.** Using insulin pump therapy in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2010;36:657-665.
91. **Frias JP, Bode BW, Bailey TS, Kipnes MS, Brunelle R, Edelman SV.** A 16-week open-label, multicenter pilot study assessing insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes suboptimally controlled with multiple daily injections. *J Diabetes Sci Technol.* 2011;5:887-893.
92. **Lynch PM, Riedel AA, Samant N, et al.** Resource utilization with insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care.* 2010;16:892-896.
93. **Reznik Y, Cohen O.** Insulin pump for type 2 diabetes: use and misuse of continuous subcutaneous insulin infusion in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 2:S219-225.
94. **St Charles ME, Sadri H, Minshall ME, Tunis SL.** Health economic comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin for the treatment of adult type 1 diabetes in Canada. *Clin Ther.* 2009;31:657-667.
95. **Cummins E, Royle P, Snaith A, et al.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14:iii-iv, xi-xvi, 1-181.
96. **Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ.** Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med.* 2005;22: 1239-1245.
97. **Kamble S, Schulman KA, Reed SD.** Cost-effectiveness of sensor-augmented pump therapy in adults with type 1 diabetes in the United States. *Value Health.* 2012;15:632-638.
98. **Nørgaard K, Sohlberg A, Goodall G.** Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes. *Ugeskr Laeger.*

2010;172:2020-2025.

99. **David G, Shafiroff J, Saulnier A, Gunnarsson C.** Multiple daily injection therapy (MDI) versus durable insulin pump therapy in Type II diabetics: a breakeven analysis. *Value Health* 2012;15:A65.
100. Workshop on Innovation Towards an Artificial Pancreas diaTribe. Available at: <http://diatribe.us/issues/54/conference-pearls/1>. Accessed December 14, 2013.
101. **Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R.** Insulin pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:1079-1087.
102. **Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al.** Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008;51:941-951.
103. **Fatourechhi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM.** Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: A systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:729-740.
104. **Pickup JC, Sutton AJ.** Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25:765-774.
105. **Noh YH, Lee SM, Kim EJ, et al.** Improvement of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes after long-term continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24:384-391.
106. **Berthe E, Lireux B, Coffin C, et al.** Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res*. 2007;39:224-229.
107. **Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al.** Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med*. 2005;22:1037-1046.
108. **Parkner T, Møller MK, Chen JW, et al.** Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:556-563.
109. **Edelman SV, Bode BW, Bailey TS, et al.** Insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes safely improved glycemic control using a simple insulin dosing regimen. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12:627-633.
110. **Jennings AM, Lewis KS, Murdoch S, Talbot JF, Bradley C, Ward JD.** Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1991;14:738-744.
111. **Kapitza C, Fein S, Heinemann L, Schleusener D, Levesque S, Strange P.** Basal-prandial insulin delivery in type 2 diabetes mellitus via the V-Go: A novel continuous subcutaneous infusion device. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:40-46.
112. **Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB, Hanaire H.** GEDEC Study Group. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2007;33:253-260.
113. **Parkner T, Laursen T, Vestergaard ET, et al.** Insulin and glucose profiles during continuous subcutaneous insulin infusion compared with injection of a long-acting insulin in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25:585-591.
114. **Testa MA, Hayes JF, Turner RR, Simonson DC.** Patient acceptance and satisfaction with intensive insulin therapy in type 2 diabetes: a randomized trial of the insulin pen vs. pump. *Diabetes*. 2001;50 Suppl 2:A428.
115. **Bode BW, Kyllö J, Kaufman FR.** Pumping Protocol: A Guide to Insulin Pump Initiation. Medical Education Academia. 2013. Medtronic.

APPENDICE ITALIANA

Le linee guida sull'uso dei micro-infusori concordano tutte sulle lacune delle evidenze scientifiche (prevalenza di studi osservazionali e pochi studi RCT di breve durata).

Gli studi sulla sostenibilità economica della terapia con CSII hanno utilizzato vari modelli di valutazione degli esiti, con risultati non sempre concordanti. Le Linee Guida AACE 2014, tuttavia, sottolineano le evidenze più recenti, che indicano un rapporto costo-efficacia favorevole per la terapia con CSII nel DM1 e in alcuni casi specifici di DM2. In confronto alle Linee Guida AACE, la recente analisi economica di NICE pone invece delle maggiori limitazioni all'indicazione della terapia con CSII. Secondo NICE, infatti, il maggior costo della terapia è sostenibile per il sistema sanitario nazionale solo in pazienti con DM1 adulti o di età > 12 anni scompensati ($HbA_{1c} \geq 8.5\%$) o con " ipoglicemia invalidante", a patto però che si conseguano miglioramenti significativi nel corso della terapia con CSII.

CONFRONTO CON LE ALTRE LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI SUI MICRO-INFUSORI

Confronto AACE/ACE 2014-NICE 2014 (Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Issued: July 2008; last modified: December 2014; NICE technology [appraisal guidance 151](#))

Le linee guida NICE escludono l'utilizzo del micro-infusore nel DM2, a differenza di quelle dell'AACE che lo prevedono in alcuni sottogruppi.

Nel DM1 il NICE prevede l'uso del micro-infusore nell'adulto e nei pazienti con età maggiore di 12 anni; nei soggetti di età inferiore ai 12 anni la CSII è prevista quando la MDI è considerata poco pratica o inappropriata; in ogni caso è comunque previsto un ripristino della terapia multi-iniettiva tra i 12 e i 18 anni con un eventuale ritorno alla CSII solo nei pazienti non controllati/con scarsa compliance. In tutti i pazienti, inoltre, è raccomandato che il trattamento con CSII sia continuato nel tempo solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e di una riduzione degli episodi ipoglicemici.

Al contrario, l'AACE ritiene l'uso del micro-infusore molto vantaggioso anche in bambini molto piccoli (1-3 anni) e neonati, in quanto, oltre a ridurre l'emoglobina glicata e le ipoglicemie gravi, può migliorare la qualità di vita dei genitori. Pertanto, per AACE, età e durata della malattia non dovrebbero essere fattori determinanti per passare da MDI a CSII.

Le linee guida NICE, rispetto a quelle AACE, appaiono carenti per i seguenti aspetti:

- descrizione delle caratteristiche tecnologiche delle pompe per infusione di insulina, anche in riferimento a SAP e LGS;
- criteri di selezione del paziente;
- descrizione delle modalità di programmazione dell'educazione strutturata (tempistica, contenuti, verifiche, ...);
- aspetti legati alla sicurezza del paziente;
- analisi costo-efficacia di confronto tra MDI e CSII;
- questioni di codifica e rimborso (che le LG AACE riportano in riferimento alla realtà americana).

Commento al Joint Statement EASD/ADA – Diabetes Technology Working Group 2015 (Heinemann L, et al. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. Diabetes Care [2015, 38: 716-22](#))

Il gruppo di lavoro EASD/ADA su Diabete e Tecnologia sottolinea che le evidenze su sicurezza ed efficacia della CSII sono limitate.

Non esiste un database unitario che raccolga tutti i pazienti in CSII, né esiste un sistema

unico di raccolta delle informazioni relative a malfunzionamenti ed errori. Il documento, pertanto, suggerisce:

- alle autorità regolatorie la creazione di un database unico degli eventi avversi relativi ai dispositivi usati per la CSII, da rendere disponibile a tutti;
- alle aziende produttrici di micro-infusori di riportare tutte le informazioni relative agli eventi avversi e alle problematiche dei dispositivi riparati o sostituiti e di incrementare verifiche e studi clinici relativi alla sicurezza e compatibilità degli strumenti, tenendo in considerazione anche il "fattore umano";
- alle società scientifiche di verificare e aggiornare le linee guida relative alle indicazioni per l'uso della CSII e, soprattutto, di migliorare la formazione di pazienti e team diabetologici dedicati;
- la conduzione di studi clinici di buona qualità, indipendenti e controllati, per valutare efficacia, sicurezza ed esiti della CSII;
- il censimento dei pazienti in CSII, sia a livello nazionale che internazionale.

Confronto AACE/ACE 2014-Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2014

Per quanto riguarda la CSII, il documento si limita a riportare quanto suggerito dalle linee guida internazionali.

Confronto AACE/ACE 2014-Linee Guida AACE/ACE "Clinical Practice Guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan 2015" (Handelsman Y, et al. Endocr Pract [2015, 21 Suppl 1: 1-87.](#))

Tale documento, oltre a confermare quanto riportato nelle linee guida 2014 AACE/ACE sui micro-infusori, sottolinea non solo l'avanzamento tecnologico delle pompe ma anche lo sviluppo di nuovi analoghi ad azione rapida dell'insulina e possibili strategie per accelerare l'azione dell'insulina erogata tramite pompa.

Confronto AACE/ACE 2014-Consensus Statement European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by ADA/EASD 2007 (Philip M, et al. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group. Diabetes Care [2007, 30: 1653-62](#))

Le Linee guida AACE/ACE 2014 sui micro-infusori ricalcano, per quanto concerne le indicazioni in età pediatrica, quelle riportate dal Consensus Statement European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by ADA/EASD.

Quest'ultimo documento, inoltre, a differenza di quello AACE/ACE 2014 riporta con precisione minuziosa i casi in cui è necessario sospendere la CSII in età pediatrica.

Confronto AACE/ACE 2014-Position Statement on the management of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): the Italian experience (Maurizi AR, et al. J Diabetes [DOI: 10.1111/1753-0407.12321](#))

Il Position Statement italiano riporta indicazioni, controindicazioni e modalità di erogazione e rimborsabilità in riferimento alla realtà italiana e propone un modello che può essere seguito dai centri diabetologici.

In Italia, a differenza degli USA, i costi della CSII sono coperti dal Servizio Sanitario Nazionale.

Anche questo documento sottolinea l'importanza del processo di formazione, insistendo su una ben definita calendarizzazione degli incontri, sia prima che dopo l'inizio della terapia con CSII.

Il documento propone infine un modello "a doppio strato", caratterizzato da team certificati attraverso un processo di certificazione (Certified Team) e da un "Center of Merit",

anch'esso certificato da un'apposita commissione, centro altamente qualificato in grado non solo di fornire servizi esemplari, ma anche rappresentare un modello e un riferimento per nuovi centri.

Confronto sinottico dei micro-infusori per insulina disponibili in Italia (aggiornamento luglio 2015)

Ditta												
Modello												
Caratteristiche		MiniMed® 640G	MiniMed® Veo 754	MiniMed® Veo 554	MiniMed® 715	MiniMed® 515	Roche Combo	Roche Insight	Animas Vibe	Animas 2020	Insulet Omnipod	Dana
Serbatoio	Capacità	Utilizzabile sia con serbatoio da 180 UI (1.8 mL) che da 300 UI (3.0 mL), a seconda del fabbisogno insulinico	300 UI (3.0 mL)	180 UI (1.8 mL)	300 UI (3.0 mL)	180 UI (1.8 mL)	315 UI (3.5 mL)	200 UI (2.0 mL)	200 UI (2.0 mL)	200 UI (2.0 mL)	200 UI (2.0 mL)	300 UI (3.0 mL)
CGM & gestione avanzata dei livelli di glucosio	Sistema Integrato: monitoraggio continuo del glucosio (CGM) integrato nel micro-infusore	SI	SI	SI	NO	NO	NO (monitor Dexcom esterno aggiuntivo)		SI	NO	NO	NO
	Gestione automatizz ipoglicemia: Sospensione automatica quando viene previsto il raggiungimento del limite di ipoglicemia. Ripresa dinamica dell'erogaz basale al risalire dei livelli di glucosio verso il target.	SI Tecnologia SmartGuard™	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO

	Sospensione in ipoglicemia: Sospensione automatica al raggiungimento del limite di ipoglicemia	SI Tecnologia SmartGuard™	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	Allarmi predittivi per ipo e iperglicemia	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	Allarmi per ipo e iperglicemia	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
	Impostazioni multiple per il limite di ipoglicemia	SI (8 impostazioni diverse configurabili su 24 ore)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI (4 impostazioni)	NO	NO	NO
Basale	Velocità basale oraria minima	0.025 U/ora	0.025 U/ora	0.025 U/ora	0.05 U/ora	0.05 U/h	0.05 U/h	0.02 U/h	0.025 U/h	0.025 U/h	0.05 U/h	0.05 U/h
	Numero di velocità basali	48 (ogni 30 minuti)	48 (ogni 30 minuti)	48 (ogni 30 minuti)	48 (ogni 30 minuti)	48 (ogni 30 minuti)	24 (ogni ora)	24 (ogni ora)	12	12	24 (ogni ora)	24 (ogni ora)
	Impostazioni multiple per i profili basali (numero)	SI 8 Impostazioni	SI 3 Impostazioni	SI 3 Impostazioni	SI 3 Impostazioni	SI 3 Impostazioni	SI 5 Impostazioni	SI 5 Impostazioni	SI 4 Impostazioni	SI 4 Impostazioni	SI 7 Impostazioni	SI 4 Impostazioni
	Basale temporanea	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Bolo	Bolo Massimo	75 U	75 U	75 U	25 U	25 U	50 U	25 U	35 U	35 U	30 U	80 U

	Tipi di bolo	⁴ Normale, Onda quadra, Onda doppia, Rapido					⁴ Standard, Prolungato, Multiwave, Rapido		³ Normale, Prolungato, Combo		² Normale, Prolungato	³ Step (normale), Prolungato, Onda doppia
	Possibilità di attivare l'erogazione del bolo da telecomando /glucometro	SI (sia manuale che preimpostato)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
	Calcolatore di boli integrato nel dispositivo	SI Bolus Wizard					SI (Calcolatore di boli su glucometro)		SI Inserimento dati manuale (ezCarb / ezBG)	SI	SI	SI
	Conteggio insulina attiva per il calcolo del bolo	SI Sempre visualizzata sulla schermata principale. Traccia e tiene conto di tutta l'insulina attiva derivante sia da boli pasto che correttivi. Il valore è mantenuto in memoria durante il cambio della batteria.	SI Traccia e tiene conto di tutta l'insulina attiva derivante sia da boli pasto che correttivi. Il valore è mantenuto in memoria durante il cambio della batteria.				PARZIALE Non visualizzata su schermata principale. L'insulina attiva non viene tracciata direttamente sul microinfusore e non viene conteggiata quella derivante dai boli pasto.		SI Non visualizzata su schermata principale. Il valore di insulina attiva si azzerà quando si sostituisce la batteria.		SI Non visualizzata su schermata principale.	SI
	Boli pre-impostati (numero)	SI (8 boli pre-impostati configurabili)	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI (7 etichette personalizzabili)	SI (3 boli configurabili)

Glucometro	Glucometro collegato	SI Bayer Contour Next Link 2.4: - invio automatico dato glicemico - scarico dati su CareLink Personal - bolo remoto	SI Bayer Contour Next Link: - invio automatico dato glicemico - scarico dati su CareLink Personal		SI Bayer Contour Link: - invio automatico dato glicemico		SI Accu-Chek Aviva Combo	SI Sistema di gestione della terapia Accu-Chek® Insight	NO	NO	SI glucometro FreeStyle®	SI glucometro Dana
Design	Dimensioni Micro-infusore / Sistema Integrato (altezza x larghezza x spessore, mm)	96 x 53 x 24.4	94 x 51 x 21	83 x 51 x 20	94 x 53 x 20	76 x 50 x 20	82.5 x 56 x 21	84 x 52 x 19	82.6 x 50.8 x 21.8	74 x 51 x 19	Pod: 41 x 62 x 17 PDM: 64 x 114 x 25	75 x 45 x 19
	Schermo a colori (alta risoluzione, regolazione luminosità automatica)	SI Schermo a colori full VGA Alta risoluzione Luminosità automatica	LCD Monocromatico				LCD Monocromatico	Schermo a colori Luminosità e orientamento regolabili. Zoom.	LCD 3 colori		Schermo a colori (solo su PDM)	LCD Monocromatico
	Dimensioni schermo (larghezza x altezza, mm)	40 x 30	45 x 18	45 x 18	45 x 18	45 x 18	35 x 13	Dato non noto	28.58 x 28.58	31.5 x 31.5	36 x 48 (PDM)	Dato non noto
	Impermeabilità	IPX8 3.7 m per 24 ore	IPX7	IPX7	IPX7	IPX7	IPX8 2.5 m per 60 minuti	IPX8 1.3 metri per 60 minuti	IPX8 2.4 m per 24 ore	IPX8 3.6 m per 24 ore	IPX8 7.6 m per 60 minuti	IPX8 2.4 m per 24 ore
	Disponibilità in più colori	SI Nero con frontale in 5 varianti di colore (nero, argento, blu, rosa, viola)	SI 5 varianti di colore (nero, trasparente, blu, rosa, viola)				NO (Solo nero)		SI (verde, blu, rosa, grigio chiaro, grigio scuro, nero)	SI (rosa, verde, blu, argento o nero)	NO (Pod: solo bianco PDM: Blu)	SI (bianco, nero, verde, rosa, antracite)

Software	Software per scarico dati e gestione della terapia	SI Software per l'ottimizzazione terapeutica CareLink Personal (paziente) e Carelink Pro (medico), con reportistica automatica e possibilità di collegamento in telemedicina tra le due piattaforme per una più rapida condivisione dei dati.	Accu-Chek® 360° Diabetes Management System	Diasend	Diasend, EZManager® Max software	Software dedicato senza interfaccia web mylife OmniPod, Diasend	Software dedicato per scarico dati
Supporto & Servizio	Struttura di supporto e assistenza	SI Supporto formativo Academia Sales rep e trainer certificati Call center assistenza h 24 con numero verde 800 209020 + di 25 anni di esperienza	Supporto sul territorio Assistenza con numero verde h 24 800 089300	Supporto sul territorio nazionale Assistenza tecnica con Numero Verde 24/7: 800 272 777		Supporto all'addestramento con formatori certificati assistenza clienti Community di supporto online	Dato non noto