



Documento di consenso sulla prescrizione e gestione della terapia con microinfusori della regione Lazio redatto dalle Società scientifiche di diabetologia AMD/SID/SIEDP

PREMESSA

Il Microinfusore nelle linee guida internazionali

L'interesse per la terapia insulinica con microinfusore, CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) e la sua diffusione sono cresciuti moltissimo in quest'ultimo decennio. Ciò è stato determinato sia dal progressivo e continuo miglioramento delle pompe d'infusione (in termini di affidabilità tecnica, di accettabilità estetica e facilità d'uso), sia dall'esigenza di raggiungere un'ottimizzazione del controllo metabolico, condizione fondamentale per la prevenzione primaria e secondaria delle complicanze microangiopatiche del diabete tipo 1 (T1DM), come dimostrato, in maniera inconfutabile, dai grandi studi prospettici quali il DCCT (1) e l'UKPDS (2). Lo studio EDIC (3), inoltre, ha fatto comprendere come sia necessario raggiungere questo controllo molto precocemente, anche in età pediatrica, giacché esiste una "memoria metabolica" in grado di proteggere nel tempo dalla comparsa delle complicanze, in caso di buon compenso glicemico pregresso.

E' innegabile però che a fronte della necessità di avere un buon controllo metabolico vi è una notevole difficoltà a raggiungerlo; i dati del Hvidovre Study (4) e del MCDC (5) dimostrano come questa difficoltà sia comune a paesi diversi e a diverse latitudini.

Per raggiungere l'ottimizzazione del controllo metabolico, la comunità scientifica ha cercato di sviluppare e utilizzare terapie sempre più simili alla secrezione endogena d'insulina, minimizzando il rischio d'ipoglicemia e di variabilità glicemica.

Attualmente la terapia che soddisfa meglio questi requisiti è la terapia con microinfusore, anche se l'avvento degli analoghi rapidi e lenti dell'insulina permette un regime MDI con un basal bolus molto più affidabile rispetto agli anni passati.

Le linee guida internazionali sull'utilizzo del microinfusore suggeriscono indirizzi leggermente diversi tra di loro.

Le linee guida ADA (6) non forniscono al momento una raccomandazione con livello di evidenza, pur indicando la terapia insulinica con microinfusore come una opzione da tenere in considerazione nel T1DM.

Le linee guida inglesi NICE (7) raccomandano l'utilizzo dei microinfusori in adulti e bambini di età >12 anni con frequenti episodi di ipoglicemia o inadeguato compenso glicemico (HbA1c>8,5%). Condizione indispensabile è che i pazienti siano seguiti da un team esperto nell'utilizzo della terapia con microinfusori e che il trattamento sia confermato solo a fronte di un miglioramento del compenso glicemico e una riduzione del numero degli episodi ipoglicemici.

Tali indicazioni sono riprese negli standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito 2009-2010 pubblicati da AMD-SID (8).

Il Microinfusore in pediatria

Nel 2007 le principali Società Scientifiche di Pediatria (ISPAD,ESPE, LWPES) insieme a EASD e ADA hanno pubblicato un documento di Consensus in cui la terapia insulinica con microinfusore viene definita adatta a bambini e giovani di tutte le età in quanto comporta un miglioramento del controllo glicemico e della qualità di vita e non presenta rischi maggiori rispetto a quella multi iniettiva, condizione indispensabile è che sia gestita da un team sanitario multidisciplinare con esperienza specifica (9).

Tale documento è stato preceduto da una Position Statement dell' Associazione Americana degli Endocrinologi Pediatri (Lawson Wilkins), dove si definisce la terapia con microinfusore quale terapia di scelta nella fascia di età 0-6 anni e viene rimarcato che non devono esserci limitazioni di età all'utilizzo della terapia con microinfusore. A conferma di tale affermazione numerosi dati di letteratura che dimostrano che l'età prepubere e prescolare sono le fasce d'età dove la terapia con microinfusore ha i migliori risultati sia in termini di controllo metabolico che di riduzione delle ipoglicemie.(10,11)

La Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica nel 2008 ha pubblicato le “Raccomandazioni Italiane all'utilizzo del microinfusore di insulina in età pediatrica” (12). in cui viene sottolineata la necessità di porre estrema attenzione alla selezione del paziente e della sua famiglia, dando criteri d'inclusione specifici per fasce di età. Sono state riportate anche indicazioni sulla gestione della

terapia con microinfusore nel diabete neonatale, situazione nella quale la possibilità di utilizzare quantità molto basse d'insulina e di adattarle all'estrema variabilità glicemica che caratterizza questa condizione, è di grande supporto.

La valutazione dell'efficacia della terapia con microinfusore rispetto a una terapia multiniettiva viene fatta attraverso alcune metanalisi dei lavori presenti in letteratura, ed i risultati sono concordi nel confermare la superiorità della terapia con microinfusore con una riduzione dell'HbA1c mediamente dello 0.5 %, riduzione ancora più accentuata se il valore di partenza è elevato, decremento della dose totale d'insulina di circa il 10-15% e riduzione delle ipoglicemie severe e della variabilità glicemica (13-16).

Una metanalisi più recente (17), prende in considerazione studi randomizzati controllati pubblicati sino al marzo 2007 (25 studi T1DM, di cui tre in età pediatrica, 2 sul diabete mellito tipo 2 (T2DM) che mettono a confronto terapia con microinfusore e terapia multiniettiva, evidenzia ancora una volta un miglioramento dell'HbA1c pari a - 0.4% e una riduzione della dose insulinica giornaliera a favore del gruppo in terapia con microinfusore; nessuna differenza è stata rilevata nel gruppo con T2DM. Per quanto riguarda gli episodi ipoglicemici gli autori concludono che i dati non sono valutabili sia per la differente definizione d'ipoglicemia, sia per la scarsità dei dati riportati (17).

Un'ulteriore metanalisi condotta da Pickup et al (18) su 22 studi randomizzati controllati pubblicati tra il 1996 e il 2006 che confrontano terapia multiiniettiva vs microinfusore sia in adulti che in bambini, focalizzando l'attenzione sugli episodi ipoglicemici, ha evidenziato una consistente diminuzione degli episodi ipoglicemici severi con una *rate ratio* globale del 4.19 (2.86-6.13) . Questo dato appare estremamente importante se si considera che il timore dell'ipoglicemia è la barriera più rilevante al raggiungimento del buon controllo metabolico (19,20).

Il Microinfusore e la qualità di vita

Il miglioramento della qualità della vita rappresenta un obiettivo importante da raggiungere nella terapia del diabete, come sottolineato anche dalle linee guida del NICE. Tuttavia non vi è completo accordo sulla definizione di questo parametro e sui metodi utili a quantificarlo e questo rappresenta uno dei motivi per cui è difficile reperire in letteratura dati completamente confrontabili.

Una revisione sistematica condotta su 54 studi (21), di cui solo 5 randomizzati controllati indaga sulla qualità di vita in pazienti in terapia con microinfusore senza riuscire a dare

una risposta attendibile , soprattutto negli adulti, a causa della difformità metodologiche, di durata di osservazione e la ridotta dimensione del campione. Alle stesse conclusioni giunge PanKowska et al. (22)

Uno studio multicentrico prospettico osservazionale condotto in 18 centri diabetologici pediatrici in Germania raccogliendo una coorte di 114 soggetti di età compresa tra 4 e 16 anni e 137 genitori, ha rilevato che nel passaggio a terapia con microinfusore la qualità di vita migliora tanto nei bambini che nei genitori, soprattutto per quanto riguarda gli *items* specifici alla cura del diabete . La terapia con microinfusore porta innegabilmente a una maggiore flessibilità nella gestione della terapia, dei pasti e degli orari e ~~si~~ riduce anche il timore dell'ipoglicemia. (23).

L'E Quality study è uno studio caso- controllo condotto in 62 centri di diabetologia italiani su 1341 soggetti Con DM1, di età compresa tra i 18 e i 55 anni. Scopo del lavoro era comparare la qualità di vita tra microinfusore e terapia insulinica multiiniettiva. Anche in questo caso il gruppo trattato con microinfusore mostra una migliore qualità di vita grazie a uno stile di vita più flessibile, a un minor timore delle ipoglicemie e a una maggiore soddisfazione rispetto al regime terapeutico (24).

Sistema integrato monitoraggio glicemico in continuo-microinfusore

Negli ultimi anni è, inoltre, aumentata l'attenzione per l'effetto negativo delle eccessive oscillazioni della glicemia (variabilità glicemica) quale fattore concomitante nel favorire lo sviluppo delle complicanze a breve e a lungo termine anche attraverso un aumento dello stress ossidativo.

Uno studio randomizzato cross-over che confronta pazienti con T1DM adulti in buon compenso metabolico, in terapia con microinfusore o con con glargine e lispro, ha rilevato una minore variabilità glicemica nel gruppo in terapia con microinfusore pari al 5-12 % con una dose insulinica totale più bassa (25)

Il sistema integrato monitoraggio continuo/della glicemia, GCM (glucose continuous monitoring)/microinfusore rappresenta un ulteriore passo verso un miglior equilibrio glicemico. La possibilità di vedere l'andamento glicemico in tempo reale consente al paziente di adattare in modo più preciso la dose insulinica e ad essere consapevole degli effetti che le attività quotidiane hanno sui valori glicemici. Risulta pertanto anche un potente strumento educativo, come ha dimostrato Garg et al. (26) in uno studio in cui il paziente usava dapprima il monitoraggio senza possibilità di vedere i valori glicemici e una seconda fase in cui i valori erano visibili; in questa seconda fase le

glicemie erano rese più stabili da correzioni insuliniche adeguate, e il tempo trascorso in ipoglicemia (– 21%/24h) o iperglicemia (- 23%/24h) si riduceva consistentemente

In letteratura i risultati in termini di miglioramento dei valori di HbA1c durante l'uso del monitoraggio glicemico continuo non sono univoci, soprattutto a più lungo termine; certamente appare di fondamentale importanza per quanto tempo il paziente indossa il sensore.

In uno studio multicentrico randomizzato (27) sono stati arruolati 322 soggetti con DMT1 stratificati in tre gruppi secondo tre fasce d'età 8-14 , 14-24, >25e, per terapia (microinfusore –monitoraggio continuo) e monitoraggio glicemico (CGM vs SBGM). Alla fine delle 26 settimane di osservazione la maggiore riduzione dell'HbA1c si è avuta nel gruppo in monitoraggio continuo con età superiore ai 25 anni, gruppo in cui il sensore veniva usato per 6 giorni a settimana o più dall' 83% dei soggetti, contro il 30% per il gruppo 15-24 e il 50% per il gruppo 8-14.

In un altro studio multicentrico randomizzato (28) condotto in Canada su 485 pazienti (329 adulti e 156 bambini) è stata dimostrato che una percentuale maggiore di soggetti raggiungeva il target metabolico nel gruppo di quelli in trattamento con il sistema integrato rispetto a quelli in trattamento MDI (27% vs 10%)

Di grande rilevanza appare l'uso del monitoraggio continuo per dimostrare ipoglicemie non avvertite o in bambini molto piccoli. Questo problema è un molto sentito dalle famiglie come dimostra l'interesse espresso dai genitori di bambini con T1DM (età 10± 4 aa) in un'indagine svolta con un questionario on line negli Stati Uniti e Canada (29) con l'obiettivo di capire che propensione ci fosse rispetto a questa nuova tecnologia. Il 95% dei genitori che hanno indicato l'ipoglicemia come un evento temibile ha dichiarato molto interesse al monitoraggio continuo della glicemia e per il suo uso in continuo. **L'uso del sensore per il monitoraggio continuo della glicemia durante la gravidanza permette di ridurre il peso dell'autocontrollo e di apportare modifiche terapeutiche più puntuali, ma ha anche permesso di intravedere come l'andamento glicemico nel suo trend complessivo giornaliero possa avere un effetto rilevante sul nascituro anche in presenza di un buon controllo.**

Uno studio condotto in Olanda su 289 donne con T1DM in gravidanza, ha messo in evidenza un elevato tasso di macrosomia fetale e (48.8 %), con un peso alla nascita maggiore del 97 centile nel 26% di questi casi a fronte però di un valore di HbA1c inferiore al 7% nell'84% del campione (30). Uno studio randomizzato controllato su 71 donne (46 con T1DM e 25 con DM2) con l'obiettivo di valutare l'efficacia del monitoraggio continuo

della glicemia su controllo metabolico e peso alla nascita ha messo in evidenza che il gruppo in monitoraggio presentava minore HbA1c (5.8% SD 0.6 vs 6.4% sd 0.7), riduzione del peso alla nascita (69 vs 93 centile) e riduzione del rischio di macrosomia(31).

Documento tecnico

Il gruppo di lavoro costituito dai rappresentanti delle Strutture di diabetologia (dell'adulto e pediatriche) attivamente impegnate nella prescrizione e nell'utilizzo della terapia con microinfusori, al fine di assicurare omogeneità ed appropriatezza di utilizzo di tale importate ed infungibile strumento terapeutico, ha definito alcuni punti di seguito riportati.

Sono interessati a tale tipo di trattamento pazienti con diabete mellito in trattamento insulinico intensivo che necessitano di terapia insulinica mediante infusione continua sottocutanea e che siano stati sottoposti ad un periodo di trattamento di prova per obiettivare il miglior compenso metabolico e l'accettazione continuativa dell'apparecchio da parte del team di cura che ha in carico il paziente.

A. Indicazioni/controindicazioni alla terapia con microinfusori

Indicazioni:

1. Controllo glicemico inadeguato, malgrado terapia insulinica intensiva multi-iniettiva (HbA1c >8.5%), anche nei bambini di età inferiore a 12 anni;
2. ipoglicemie:
 - a. inavvertite
 - b. notturne
 - c. severe
3. estrema sensibilità insulinica (terapia insulinica <20 UI/die o < 0,4 U/kg);
4. programmazione della gravidanza o gravidanza in atto;
5. necessità di flessibilità per lo stile di vita: tutte le condizioni in cui la tipologia di vita del paziente (lavoro a turni, frequenti viaggi, attività fisica non prevedibile) non consenta di raggiungere gli obiettivi metabolici con la terapia insulinica multi-iniettiva;
6. gastroparesi;
7. trapianto renale;

8. frequenza elevata di ospedalizzazioni o di visite ambulatoriali urgenti per episodi di scompenso acuto;
9. difficoltà ad accettare le iniezioni multiple (soprattutto in pediatria).

Controindicazioni:

1. Assolute: psichiatriche;
2. relative: grado di istruzione, riduzione della vista;

La presenza di complicanze non stabili rappresenta motivo di precauzione nell'indicazione e non una controindicazione.

Indicazioni al sistema integrato microinfusore-monitoraggio continuo della glicemia:

L'impiego del monitoraggio continuo della glicemia ha ormai evidenze scientifiche sia per il paziente adulto che in età pediatrica, pertanto si ritiene appropriato:

- per l'ottimizzazione metabolica: un utilizzo “*real-time*” procedura che permette una correzione estemporanea dello schema terapeutico, basata su valori glicemici e loro “trend” secondo una modalità continuativa o intermittente, con periodico riassetto dello schema terapeutico; per tale utilizzo, in casi selezionati (bambini, donne diabetiche in gravidanza, pazienti con ipoglicemia asintomatica o frequenti ipoglicemie) deve essere assicurata la fornitura di sensori in numero sufficiente a coprire almeno 275 gg/anno (75% dell'anno);
- per la valutazione del profilo glicemico: un utilizzo “retrospettivo”, e conseguente adeguamento degli schemi terapeutici (nei pazienti in compenso non ottimale, in presenza di ricorrente iperglicemia al risveglio, nel sospetto di “Hypoglycemia Unawareness”, nel sospetto di gastroparesi) ; per tale utilizzo si ritiene sufficiente una fornitura fino a 16 sensori/anno; in questo caso lo strumento per la registrazione dovrebbe essere in dotazione del servizio di diabetologia.

Per quanto riguarda l'erogazione si suggerisce che venga rilasciato un piano terapeutico annuale con erogazione del materiale ogni 3 mesi (per monitorare la data di scadenza del materiale stesso).

B. Requisiti necessari ai Centri per l'abilitazione alla prescrizione e modalità prescrittive

Requisiti necessari ai centri per l'abilitazione alla prescrizione

La gestione dei pazienti in trattamento insulinico intensivo mediante microinfusori è complessa e necessita di un team dedicato ed esperto nell'utilizzo di tale terapia.

Pertanto si ritiene di individuare i seguenti **criteri minimi per il centro che gestisce pazienti in terapia con microinfusore**

1. conoscenza degli strumenti attualmente disponibili sul mercato;
2. completamento da parte del team o almeno del Diabetologo di un training formativo all'avvio della terapia con microinfusore;
3. attività ambulatoriale di almeno 5 giorni a settimana;
4. 1 medico, 1 infermiera, 1 dietista dedicati;
5. attività educativa dedicata;
6. in particolare addestramento alla conta dei CHO (eventualmente in collaborazione con centro dotato di dietista formata);
7. possibilità di fornire una reperibilità 24 h su 24 al paziente, almeno nei primi 15 giorni di avvio alla nuova terapia (come prevede circolare ministeriale del 19 aprile 1988).

Presa in carico del paziente da parte del team diabetologico

Il trattamento con microinfusore necessita la presa in carico del paziente da parte di un team diabetologico che assicuri addestramento ed educazione specifici (allegato 1) a tale tipo di trattamento; dopo un periodo di prova di due mesi al termine del quale il paziente risulta idoneo alla terapia e sottoscrive un contratto di cura (allegato 2).

Modalità di erogazione

L'erogazione del microinfusore e del relativo materiale di consumo è a carico della ASL di residenza del paziente. E' previsto un periodo di prova che il paziente effettua con uno specifico modello di microinfusore fornito dal Servizio di Diabetologia e scelto dal team di cura in base alle caratteristiche più idonee al singolo paziente. Alla fine del periodo di prova, se superata, il centro prescrittore formula la richiesta di fornitura in comodato d'uso alla ASL di appartenenza e, dopo verifica da parte del referente diabetologo ASL, viene erogato lo strumento ed il relativo materiale d'uso.

Ogni ASL individuerà una struttura di diabetologia che sarà il referente in tema di verifica e validazione delle richieste di fornitura dei microinfusori e relativi materiali d'uso e sarà garante che siano rispettate le norme di appropriatezza definite.

In sintesi si può pensare alla seguente procedura:

1. individuazione del possibile candidato a terapia con microinfusore;
2. verifica delle indicazioni e controindicazioni;
3. strutturazione e attuazione del percorso formativo;
4. individuazione del modello di microinfusore adatto al paziente;
5. verifica conoscenze;
6. posizionamento microinfusore in prova;
7. adeguamento terapia, verifica gestione strumento ed efficacia terapia;
8. conferma indicazione;
9. relazione clinica con descrizione delle indicazioni alla nuova terapia;
10. richiesta alla ASL di competenza (residenza del paziente) del modello di microinfusore selezionato (per il singolo paziente) e relativo materiale di consumo annuo;
11. conferma della prescrizione dal centro diabetologico referente ASL;
12. erogazione del microinfusore e del materiale di consumo da parte della ASL

Ogni anno viene rinnovato il piano terapeutico per la fornitura del materiale di consumo.

Allegato 1

Il percorso educativo deve prevedere:

- a. Incontro preliminare: verifica capacità di base, criteri di educazione prima di iniziare terapia con microinfusore: conteggio carboidrati inserito in un corretto stile alimentare, fattore di correzione, gestione emergenze
- b. 1° incontro: riepilogo su modalità di funzionamento della terapia con microinfusore ed apprendimento delle funzioni di base (impostazioni generali, cambio set, ricarica serbatoio, programmazione velocità basale)
- c. 2° incontro: utilizzo dei boli prandiali (modalità bolo rapido, onda quadra, onda doppia), verifica funzioni speciali (memoria boli, visualizzazione profilo basale)

- d. 3° incontro: verifica apprendimento software e ricarica serbatoio. Inizio terapia con microinfusore.
 - e. 4°- 5° incontro: incontri nutrizionali per rinforzo sul conteggio dei carboidrati e corretto stile alimentare
 - f. Dopo l'inizio della terapia con microinfusore controllo a 15-20 giorni e programmare controlli seriatati successivi ogni circa 45 giorni con l'acquisizioni delle funzioni avanzate (basali temporanee, profili alternativi.), poi 3-4 visite anno
 - g. *Re-training* periodico sia tecnico che sui contenuti più strettamente educazionali
- Nel percorso di addestramento tecnico il centro si può avvalere di consulenze tecniche per il training o particolari situazioni che saranno comunque sotto la supervisione del diabetologo.

Allegato 2

Contratto di cura:

Verrà utilizzato un modulo da compilare e firmare da parte del paziente e del diabetologo in cui vengono definiti gli obiettivi metabolici e sulla qualità di vita (personalizzati) :

- Controllo metabolico
- Schema autocontrollo
- Impegno a controlli minimi presso il servizio (ad esempio: tot ore di training, 3 incontri per almeno 3 ore complessive), tot ore di verifica dell'uso; tot visite periodiche (primo controllo a 15-20 giorni, altri controlli seriatati ogni 45 giorni) ecc.; con l'autorizzazione a richiamare il paziente se non si presenta alle visite di controllo

Inoltre viene suggerito che qualora l'impegno non venga rispettato sia prevista la sospensione della fornitura del materiale per 6 mesi/un anno, e poi il ritiro del microinfusore.

Ulteriore accorgimento per garantire un' adeguata aderenza alla terapia potrà essere, a giudizio del diabetologo, la sospensione se il valore di HbA1c permane stabilmente > 8.5% e/o la regolamentazione della fornitura di materiale da consumo (il paziente deve effettuare almeno tot visite/anno per avere materiale).

Dott. Francesco Chiaramonte
Presidente AMD-Lazio



Prof.ssa Raffaella Buzzetti
Presidente SID-Lazio



Dott.ssa I. Patrizia Patera
Delegato SIEDP



Bibliografia

- 1) The Diabetes Control Complication Trial (DCCT) research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus.
New Engl J Med 1993; 329:977-986
- 2) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998; 352:837-853.
- 3) The Diabetes Control and Complication Trial / epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC): Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353:2643-2652
- 4) Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross sectional study of 2873 children and adolescent with IDDM from 18 countries: The Hvidore Study Group on childhood diabetes. Diabetes Care 1997;20:714-720
- 5) Vanelli M, Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F and MCDIC-Italy Group. Nationwide cross sectional survey of 3560 children and adolescents with diabetes in Italy. J Endocrinol Invest 2005;28:692-699
- 6) ADA-Continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetes Care 2004;27,1(suppl 1) a111A
- 7) NICE technology appraisal guidance. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus (review of technology appraisal guidance 57-luglio 2008).
- 8) Standard italiani per la cura del diabete mellito SID-AMD. Linee Guida e raccomandazioni. 2009, Ed. Infomedica.
- 9) Phillip M. Battelino T, Rodriguez H. Danne T, Kaufman F; European Society for Pediatric Endocrinology; Lawson-Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the study of Diabetes. 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 Jun;30(6):1653-62. Epub 2007 Mar 19.
- 10) Di Meglio L, Pottorff T, Boyd S et al. A randomized controller study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004; 145:380-384.
 - 11) Litton J, Rice A, Friedman N, et al. Insulin Pump therapy in toddler and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002;141:490-495.
 - 12) SIEDP-gruppo di studio di diabetologia pediatrica. Manuale di utilizzo del microinfusore in età pediatrica: la via italiana. *Acta Biomedica* 2008;79 (suppl 1):1-71
 - 13) Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079-1087.
 - 14) Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controller trials. *BMJ* 2002;324:705-710(1-6)
 - 15) Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. *Diabetes Care* 2002;25:593-598.
 - 16) Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004;27:2590-2596.
 - 17) Jeitler K., Horvath K., Berghold A., Gratzner T.W., Neeser K., Pieber T.R., Siebenhofer A., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941-951
 - 18) 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 Jul;25(7):765-74
 - 19) Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-1912.
 - 20) Nordfeldt S, Ludvigsson J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus. *J Ped Endocr* 2005; 18:83-91.

- 21) Barnard KD; Lloyd CE, Skinner TC. Systematic literature review: quality of life associated with insulin pump use in type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007 Jun;24(6):607-17.
- 22) Pànkowska E, Blazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes.* 2009 Feb;10(1):5-8.
- 23) Muller-Godeffroy E, Treichel S, Wagner VM; German Working group for Paediatric Pump Therapy. Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with type 1 diabetes mellitus – a large scale multicentre pilot study. *Diabet Med.* 2009 May;26(5):493-501.
- 24) EQuality1 Study Group. Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1, Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med.* 2008 Feb;25(2):213-20.
- 25) Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic Patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med.* 2008 Mar;25(3):326-32
- 26) Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in Glycemic Excursions with a transcutaneous, Real-Time Continuous Glucose Sensor. A randomized controlled trial. *Diabetes Care,* 2006, 29 (1):44-50
- 27) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Me.* 2008;359(14):1464-76.

- 28) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA, STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010 Jul 22, 363(4):311-20.
- 29) Kashmer L, Clarke W, Gurka M, Elchuri S, Nyer M, Gonder-Frederick L. Predictors of Parental Interest in Continuous Glucose Monitoring for children with type 1 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*:11,6,2009.
- 30) Evers I.M, DeValk H.D, Mol B W.J, Ter Braak E.W.M.T, Visser G.H.A. Macrosomia despite good glycaemic control in type 1 diabetic pregnancy; results of a nationwide study in the Netherlands. *Diabetologia*, 2002 (45):1484-1489.
- 31) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008 Sep 25;337:a1680.