

L'integrazione CSII-CGM: verso la chiusura dell'ansa

Giorgio Grassi

giorgio.grossi@unito.it

Division of Endocrinology Diabetology and Metabolism
Department of Internal Medicine
Az. Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

Parole chiave: sistemi per l'infusione continua sottocutanea di insulina (CSII), sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM), pancreas artificiale, monitoraggio in tempo reale, algoritmi di controllo glicemico

Key words: Continuous subcutaneous infusion system (CSII), Continuous glucose monitoring (CGM), artificial pancreas, real time monitoring, control algorithm

Il Giornale di AMD, 2010;13:49-54



Riassunto

Il percorso di integrazione tra sistemi per l'erogazione sottocutanea di insulina (CSII) e sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM) ha superato diverse tappe ma non ancora raggiunto l'obiettivo della chiusura dell'ansa. La terapia insulinica intensiva mediante microinfusore ha consolidato il suo ruolo nelle principali raccomandazioni di cura, come il NICE inglese e gli Standard di cura Italiani. Il monitoraggio glicemico continuo è in fase di graduale introduzione nella pratica clinica. Gli aspetti più avanzati della ricerca si concentrano sull'integrazione tra i due sistemi sia attraverso algoritmi decisionali per un efficace utilizzo del monitoraggio "Real Time" che attraverso l'integrazione con controllo automatico dell'erogazione dell'insulina. L'integrazione automatizzata è in fase di studio in diverse situazioni: prevenzione e protezione dall'ipoglicemia, fase post-prandiale e periodi interprandiali. Gli studi hanno ottenuto successi iniziali in particolare nel controllo glicemico nei momenti interprandiali, più complesso è l'utilizzo dei diversi algoritmi di controllo proposti in momenti di maggior dinamicità della glicemia.

Summary

The path toward the integration between systems for the delivery of subcutaneous insulin (CSII) and continuous glucose monitoring systems (CGM) achieved different outcomes but has not yet reached the goal of closing the loop. The intensive insulin therapy by pump has consolidated its role in different recommendations, such as NICE and Italian Standards of care. The CGM system is gradually being introduced into clinical practice. The most advanced areas of research focus on the interaction between the two systems both through decisional algorithms for efficient use of "Real Time" monitoring and through integration with automatic delivery of insulin. Automated integration is being studied in various situations: prevention and protection by hypoglycemia, post-prandial hyperglycemia and interprandial stages. Studies have scored initial successes especially in glycemic control during interprandial stages, meanwhile the use of different control algorithms proposed in periods of dynamic blood glucose variations is more complex.

Introduzione

L'integrazione tra sistemi per l'erogazione continua sottocutanea dell'insulina (CSII) e sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM) rappresentano un percorso a tappe verso la chiusura dell'ansa.

Questo percorso si è arricchito di molti elementi ma non vediamo ancora con chiarezza l'avvicinarsi della realizzazione di un Pancreas Artificiale totalmente automatico.

Gli ingredienti essenziali di questo progetto ed ora non ancora pienamente disponibili sono chiaramente delineati da Aaroon Kovalsky (1a) molto brevemente indica come elementi mancanti:

Sensori più affidabili e robusti rispetto a quelli attualmente disponibili;

Un sistema con controlli ridondanti, che permetta di eliminare o minimizzare il rischio di errori nella calibrazione;

Una insulina più ultra-rapida rispetto agli analoghi ad azione rapida oggi utilizzati per superare l'ostacolo della via di somministrazione sottocutanea e relativa farmacodinamica.

Gli studi sull'applicazione delle tecniche di monitoraggio continuo del glucosio in "real Time" orientate al paziente per il Diabete tip 1 con diverso grado di controllo glicemico rendono evidente che il tempo passato fuori limiti durante la giornata della glicemia (70-140 mg/dl)

Dai risultati degli studi effettuati per valutare l'impatto dell'utilizzo del monitoraggio continuo della glicemia "real time" (1), nelle persone con T1DM con diverso grado di controllo glicemico, emerge come pur disponendo di un device che informa continuamente sul valore glicemico ed allerta in caso di iper od ipoglicemia, anche nei soggetti con HbA1c più prossima al target, il tempo trascorso, nella giornata, al di fuori della soglia supera le 10 ore per l'iper e l'ora per l'ipoglicemia.

Se il goal finale, quindi, del pancreas artificiale dovrà essere quello di permettere alle persone con diabete di tipo 1 di riconquistare una condizione stabile di normoglicemia, un obiettivo che potremmo centrare nel più immediato futuro, lungo il percorso verso la chiusura dell'ansa, sarà invece, quello di minimizzare le esposizioni alla iperglicemie ed alle ipoglicemie.

L'integrazione tra CSII e CGM presentano un terreno di elevato investimento tecnologico ed anche di coinvolgimento del team curante e dei pazienti ed inoltre un contesto nel quale la tradizionale verifica medico-scientifica attraverso trial clinici presenta delle difficoltà come accade con l'utilizzo di strumenti che limitano e condizionano la selezione dei pazienti e il trial in cieco.

L'interazione tra sistemi per il monitoraggio glicemico continuo e la CSII rappresenta un terreno fertile sia per lo sviluppo di componenti tecnologiche di automazione dell'interazione che per l'approfondimento di aspetti di autogestione avanzata della terapia insulinica.

La valutazione predittiva della terapia insulinica è resa complessa da numerosi fattori: attività fisica, momento del pasto e quota di carboidrati, insulina con le sue variabili (sensibilità, profilo d'azione, assorbimento dal sottocutaneo), ma sicuramente l'osservazione del "pattern" glicemico è un elemento che racchiude in se molte potenzialità per supportare l'algoritmo decisionale avendo a disposizione la registrazione "real Time" della glicemia e non solo alcuni punti glicemici.

L'accuratezza raggiunta dagli strumenti per il CGM rende possibile l'avvio di programmi di integrazione tra i device (2)

L'integrazione passa attraverso la creazione esperienziale di algoritmi decisionali per il paziente e attraverso lo sviluppo di una progressiva integrazione automatica tra CGM e CSII.

Il Microinfusore (CSII)

Il Microinfusore è una opzione terapeutica sempre più frequentemente offerta alle persone con diabete di tipo 1.

I risultati della ultima survey nazionale sull'argomento, pubblicata nel 2006 da Bruttomesso et al (3), forniscono un dato pari a circa 3000 pazienti trattati con il microinfusore nel periodo della osservazione. I servizi di diabetologia, che avevano risposto alla survey erano il 26 % dei servizi censiti dall'AMD sul territorio nazionale nel 2003 (4). I dati di Bruttomesso evidenziavano una crescita nel numero di soggetti con CSII notevole rispetto all'inizio degli anni 2000.

Sulla base dei dati di vendita resi disponibili dalle aziende impegnate nella commercializzazione dei device, il nu-

mero di persone con T1DM, trattate con micropompa, era già alla fine del 2007 superiore ai 5000, mentre oggi si attende, con buona probabilità, oltre ai 10000 pazienti.

Il fine della terapia insulinica nel T1DM è quello di mimare al meglio la funzione b-cellulare. Per tale scopo le opzioni a nostra disposizione sono oggi la terapia insulinica multidose giornaliera (MDI) con analoghi lenti e rapidi dell'insulina (5), o la CSII.

Il pregio degli attuali analoghi dell'insulina ad azione basale sono la durata ed il profilo sostanzialmente "peakless" ma nella pratica clinica possiamo individuare la necessità di avere un profilo basale più articolato e personalizzato, in effetti una osservazione pubblicata nel 2004 da Davidson (6) evidenziava come esistesse una differenza di oltre mezzo punto di HbA1c fra i pazienti che utilizzavano un solo profilo giornaliero di insulinizzazione basale, ovvero quelli che mimavano l'insulinizzazione offerta da un analogo basale ed i soggetti che, invece, utilizzavano differenti modalità di erogazione insulinica basale nelle 24 ore.

Il National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ha recentemente pubblicato un Technology Assessment sulla terapia con microinfusore (8). solo 4 trial randomizzati controllati (RCT) erano analizzati nel documento ed uno evidenziava una significativa differenza fra la CSII e l'MDI, mentre nei 3 rimanenti, non si aveva chiara l'evidenza di una superiorità della CSII. L'analisi allargata ai 48 studi osservazionali disponibili sull'argomento, invece rivelava come nella maggior parte di questi alla fine del periodo di osservazione la emoglobina glicata (HbA1c) apparisse significativamente inferiore nel gruppo trattato con CSII. Gli autori, con forte spirito di attenzione alla realtà clinica, osservavano come il ricorso a studi osservazionali potesse comportare sì un rischio d'errore superiore rispetto ai RCT, ma come d'altra parte, questi studi fossero di maggior durata, considerassero un numero maggior di soggetti che risultavano avere maggiori probabilità di essere rappresentativi delle persone che vengono "selezionate" per l'avvio alla terapia con microinfusore.

Quando guardiamo ai criteri di selezione dei pazienti gli esperti (9, 10) sottolineano come anche le linee guida NICE (11) avevano già evidenziato, come nei pazienti in modesto controllo glicemico la CSII, anche se confrontata con MDI ottimizzata, risulti sempre più efficace nella riduzione della HbA1c.

Lo studio caso controllo Italiano Equality One, disegnato per il confronto della qualità della vita e della soddisfazione sul trattamento nei diabetici di tipo 1 trattati con CSII o con MDI (12) ha dimostrato come, il gruppo trattato con CSII, caratterizzato da una maggiore durata del diabete ed una più alta frequenza di complicanze microangiopatiche, evidenziasse comunque una migliore qualità della vita e maggior soddisfazione relativa al trattamento insulinica. Risultato questo attribuibile ad una maggiore flessibilità nello stile di vita ed ad una minore timore delle ipoglicemie.

Questa la raccomandazione proposta dalla recente seconda edizione degli Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito (7) "Nei pazienti ove sia un processo di verifica

dell'educazione, sia l'utilizzo di uno schema di terapia insulinica basal-bolus (con analoghi ad azione rapida e lenta) non determini il raggiungimento del buon controllo metabolico, o si accompagni ad ipoglicemie frequenti e/o asintomatiche è appropriata la prescrizione della terapia con microinfusore (Livello di prova I, Forza della raccomandazione B.)"

Sistemi per il Monitoraggio Glicemico Continuo (CGM)

Il monitoraggio glicemico in continuo (CGM) può essere oggi considerato come un importante strumento in grado di migliorare il controllo glicemico nei pazienti in trattamento insulinico come proposto nella raccomandazione contenuta negli Standard di Cura Italiani per il diabete (7): Il monitoraggio glicemico continuo (CGM) nei diabetici di età superiore ai 25 anni in terapia insulinica intensiva è uno strumento utile per ridurre l'HbA1c. (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B); Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA1c in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento. (Livello della prova II, Forza della raccomandazione B); Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

Da tecnologica inizialmente introdotta nella pratica clinica come strumento di analisi retrospettiva professionale a strumenti ora in grado di essere utilizzati in tempo reale, per prolungati periodi di tempo e quindi affidati anche alla gestione quotidiana del paziente.

Il CGM di fatto consente la valutazione della variabilità glicemica e dei trend di variazione della glicemia nel tempo diventando supporto per le modifiche degli schemi di terapia del singolo oltre che strumento professionale di analisi in diverse situazioni cliniche.

Dopo l'approvazione per l'utilizzo clinico da parte della FDA nel 1999, il CGMS® (Medtronic

Minimed, Northridge, CA, USA) è stato il primo sensore per il monitoraggio glicemico in continuo ad essere valutato in ambito clinico nel paziente con diabete ed in altre condizioni cliniche. La tecnologia dei sistemi di monitoraggio minimamente invasivi mette a disposizione diversi strumenti: Il GlucoDay® (A. Menarini Diagnostics, Florence, Italy), Guardian Real-Time e Paradigm link Continuous Monitoring System (Medtronic Minimed), Il Free Style Navigator Continuous Glucose Monitor (Abbott Laboratories, Alameda, CA, USA), Short-Term Continuous Glucose Monitoring System (STS) Seven (Dexcom, San Diego, CA, USA). Sono molti i filoni di ricerca per strumenti non invasivi, sull'utilizzo di ultrasuoni o molecole di fluorescenza, sulla microdialisi (13).

L'accuratezza dei sistemi di monitoraggio continuo è da correlare al fenomeno fisiologico del ritardo o "Lag-time" riferito alla determinazione capillare della glicemia e naturalmente alla calibrazione del sistema. Numerosi sono i fattori che concorrono in varia misura alla generazione del "lag time": flusso ematico, equilibrio del glucosio attraverso

la barriera capillare ed aspetti dipendenti dalla tecnologia dei dispositivi come frequenza di campionamento, dimensioni del sensore. La calibrazione viene consigliata in momenti di stabilità della glicemia: variazione < 10% nell'arco di 9 minuti per il GlucoDay® (14), e velocità di variazione glicemica < 2 mg/dl/min per il CGMS® ed il Freestyle Navigator (15,16). Gli standard dell'Organizzazione Internazionale per la Standardizzazione (ISO15197) per l'accuratezza dei sistemi di misurazione della glicemia richiedono che un valore misurato sia compreso nei 15 mg/dl di differenza per valori di glicemia < 75 mg/dl rispetto a sistema di riferimento e nel 20% per un valore superiore ai 75 mg/dl, l'accuratezza clinica di 4 diversi strumenti valutata in condizioni di euglicemia ed ipoglicemia durante clamp ha evidenziato come la differenza relativa media rispetto al sistema di riferimento risulti sostanzialmente simile nei diversi dispositivi e pari a circa il 15% (17)

L'interazione CGM-CSII: gestione diretta da parte del paziente: algoritmi decisionali

I vantaggi in termini di miglioramento della emoglobina glicosilata, riduzione delle escursioni ipoglicemiche ed iperglicemiche e del tempo speso in ipoglicemia ed iperglicemia (18-21) osservati negli studi sull'uso "real Time" dei sistemi CGM possono consolidarsi se il paziente acquista strumenti per intervenire in risposta al comportamento della glicemia con algoritmi di autogestione della terapia insulinica.

Le principali esperienze pubblicate derivano dai lavori del "Diabetes Research in Children Network (DirecNet) che da tempo si è impegnato nella valutazione del CGM in "Real Time" (22).

Per rendere efficace l'utilizzo "Real-Time" del CGM in corso di terapia insulinica intensiva è necessario che il paziente sappia come utilizzare dinamicamente le informazioni fornite dal device. Il DirecNet ha sviluppato una modalità di gestione da parte del paziente delle informazioni derivanti dal monitoraggio nel DirecNet Treatment Algorithm (DATA) (23).

L'algoritmo per un utilizzo dei dati del CGM si basa sull'osservazione del pattern del profilo glicemico con lo scopo di trasformare l'informazione "statica" della glicemia in una informazione "dinamica" in grado di aiutare a prevedere il comportamento della glicemia insieme alle informazioni derivanti dagli altri tradizionali elementi (conta dei carboidrati, attività fisica, stato di salute) aumentando quindi le possibilità di successo della terapia insulinica (24).

La proposta di integrazione del DATA è stata applicata nel contesto di uno studio di fattibilità dell'utilizzo del Free-Style Navigator® (Abbot Diabetes Care) condotto in ambito pediatrico(24).

Il modello decisionale proposto nel protocollo tiene conto, per impostare la terapia ai pasti ed il trattamento dell'ipoglicemia, dell'informazione derivante dal grafico di tendenza della glicemia.

Una recente esperienza Australiana di applicazione di un algoritmo per la gestione della CSII sulla base dei dati

dell'utilizzo "Real-Time" del CGM presenta risultati articolati con una risposta favorevole all'algoritmo, maggior numero di casi con emoglobina glicosilata $\leq 7\%$ e ritorno a valori superiori di glicata con l'abbandono dello stesso, ma non evidenzia una differenza significativa tra pazienti avviati e non al protocollo (25).

Gli autori stessi segnalano come una criticità sia nel disegno dell'algoritmo nato da una conoscenza solo iniziale del sistema CGM in Real Time.

L'integrazione possibile nei sistemi con microinfusore "Sensor Aumented" come il Paradigm Real Time permette inoltre un efficace utilizzo retrospettivo dei dati trasmessi dal microinfusore al software CareLink© associando nelle videate i dati del sensore con i dati relativi all'erogazione di insulina: boli, basale e dati del calcolatore di Bolo (26).

Sicuramente l'integrazione tra terapia insulinica intensiva e monitoraggio glicemico continuo si accresce dall'esperienza derivante dalla strutturazione di percorsi di educazione-terapeutica per il paziente è comunque vero che i sistemi che prevedono il microinfusore per insulina ed il sensore integrati hanno le maggiori potenzialità per migliorare la gestione della terapia insulinica in particolare con la possibilità di aiutare a prevedere e prevenire gli episodi ipoglicemici e meglio sfruttare il calcolatore di bolo sebbene sia necessario aumentare l'esperienza in questa direzione.

L'interazione CGM-CSII attraverso la creazione di sistemi automatici

Tra i problemi non ancora risolti della gestione della terapia insulinica il rischio ipoglicemico e gli eventi ipoglicemici gravi hanno una importanza primaria ed in particolare gli episodi che occorrono durante il sonno. Nel Diabetes Control and Complication Trial il 55% delle ipoglicemie gravi occorrevano nelle ore notturne (27) e questa eventualità è particolarmente frequente nei bambini (28) sebbene l'uso del microinfusore abbia ridotto ma non eliminato questa criticità della terapia insulinica intensiva (29). Appare quindi logico che il primo campo di applicazione di algoritmi automatici sia stato quello dell'ipoglicemia con l'intento di aumentare la sicurezza della terapia insulinica.

Il CGM aveva rinsaldato la conoscenza dell'elevata frequenza di episodi ipoglicemici notturni non avvertiti come nello studio di Bruce Buckingham condotto nel 2005 con il GlucoWatch G2 Biographer (30).

Il primo studio è stato condotto su 22 soggetti con diabete tipo 1 in terapia con CSII utilizzando come CGM il FreeStyle Navigator (Abbot Diabetes care) per i quali in occasione di un primo studio l'aumento medio del 25% dell'erogazione basale dell'insulina tale da indurre un progressivo calo della glicemia permetteva di stimare la sensibilità all'insulina. Nel corso di un successiva fase dello studio l'evento ipoglicemico indotto da un aumento dell'erogazione dell'insulina basato appunto sulla sensibilità stimata, veniva attivato l'algoritmo predittivo che sospendeva l'erogazione sulla base di una soglia stabilità di 80 g/dl e con un orizzonte temporale di 30 o di 45 minuti e per un tempo di

90 minuti. Con un orizzonte predittivo di 45 minuti per il raggiungimento della soglia ipoglicemia la prevenzione della potenziale ipoglicemia nel 80% dei casi senza rebound iperglicemico (31).

Una successiva esperienza condotta presso la Yale University School of Medicine in ambito pediatrico ha ulteriormente esplorato la possibilità di un'interazione tra CSII e CGM attraverso l'utilizzo di un algoritmo per la regolazione dell'erogazione di insulina: external Physiological Insulin Delivery (ePID) (32). In tale esperienza venivano osservate 18 sospensioni dell'erogazione dell'insulina di durata superiore al 60 minuti (durata media 90 ± 18 minuti, ambito 60-132 minuti), in 4 occasioni veniva raggiunto comunque il nadir di 60 mg/dl e tre di questi eventi sarebbero stati intercettati dall'allarme ipoglicemia posto a 70 mg/dl (33). In nessuna occasione si è avuta successiva iperglicemia (glicemia media alla fine del periodo di sospensione 85 ± 61 mg/dl) o chetosi.

Una recente esperienza di applicazione di protocollo predittivo dell'ipoglicemia permetteva di prevenire l'ipoglicemia nel 75% delle notti (84% degli eventi) (34).

Queste esperienze mettono in luce alcuni aspetti sui quali indirizzare gli studi: considerare nell'algoritmo l'attività residua della "insulin-on-board" del precedente eventuale bolo insulinico e della insulina erogata come basale; considerare la possibilità di aumentare il tempo di predizione per il raggiungimento della soglia ipoglicemia impostata per attivare l'autosospensione; ottimizzare la calibrazione del sistema CGM prima del riposo notturno.

È in corso presso l'Università di Padova e di Montpellier uno studio per l'applicazione di un algoritmo di integrazione CGM-CSII il "Model Predictive Control (MPC) che ha fornito risultati preliminari incoraggianti sul controllo, in particolare interprandiale della glicemia in diabetici tipo 1 (35,36).

L'esperienza più forte deriva poi dal raffinato studio randomizzato condotto presso l'Università di Cambridge (37) che, utilizzando un sistema "Closed-loop" a controllo manuale, ha confermato come il controllo tramite algoritmo della erogazione notturna di insulina riduca il rischio ipoglicemico aprendo la strada a sistemi che possano incorporare appunto algoritmi per la gestione nelle fasi interprandiali ed in particolare notturne della glicemia.

Questi studi preliminari proseguono sul percorso della chiusura dell'ansa e nel presente hanno aperto la strada alle prime applicazioni cliniche di integrazione semiautomatica tra CSII e CGM.

È attualmente commercializzato il primo sistema integrato CGM-CSII (Paradigm VEO© medtronic) che incorpora un algoritmo di autosospensione, l'autosospensione si attiva per due ore quando è raggiunto un valore glicemico soglia prestabilito e il soggetto non ha risposto al segnale di allarme attivo dal microinfusore. Durante la sospensione lo strumento segnala sul display la necessità di un intervento medico urgente e ripete il segnale d'allarme, al termine della sospensione di due ore riattiva la basale, se dopo 4 ore la glicemia è ancora sotto la soglia di ipoglicemia prestabilita il ciclo di sospensione si ripete.

Diversi studi hanno analizzato il rischio di iperglicemia dopo sospensione dell'erogazione insulinica (38-40) e da questi lavori emerge come una sospensione non superiore alla due ore non dia origine ad un eccessivo incremento della glicemia.

Per quanto riguarda la possibilità di integrazione in risposta all'iperglicemia attualmente gli algoritmi sono in grado di reagire alla risposta glicemica del pasto solo in modo incompleto, a questo riguardo è interessante osservare come far precedere il pasto da un una percentuale del bolo stimato dal paziente per il pasto (25%) migliori poi la riposta dell'algoritmo automatico (41).

La strada verso la chiusura dell'ansa procede anche sul fronte dell'utilizzo di sistemi bi-ormonali che prevedano l'erogazione di glucagone per il controllo dell'ipoglicemia e per la ricerca di una riduzione della variabilità glicemica anche nella fase post-prandiale. Dopo le prime esperienze sull'animale (42) le applicazioni in diabetici Tipo 1 (43,44) confermano l'applicabilità del modello biormonale, pur nella sua complessità tecnica.

In sintesi abbiamo ora a disposizione un algoritmo automatico di sospensione dell'erogazione di insulina, idoneo alla protezione del paziente ed alla limitazione delle possibilità di danno da ipoglicemia grave con evidenti possibili vantaggi in ambito di terapia CSII nei soggetti prone all'ipoglicemia, nei soggetti con sindrome da ipoglicemia inavvertita, in pediatria, le esperienze in ambito di ricerca permettono di vedere la possibilità di un controllo delle fasi interprandiali, un intervento di tipo preventivo dell'ipoglicemia e poi di interventi mirati al controllo dell'iperglicemia e lo sviluppo di sofisticati sistemi bi-ormonali.

Gli ambiti di ricerca clinica applicata all'interazione tra sistemi per il monitoraggio continuo e microinfusori per insulina sono molteplici e si muovono, come esposto, su percorsi diversi orientati a valorizzare sia la componente umana che la componente tecnologica tesi al raggiungimento della ideale chiusura dell'ansa.

BIBLIOGRAFIA

1. Kowalski AJ. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11 Suppl 1:S113-9
2. Boris Kovatchev, Stacey Anderson, Lutz Heinemann, and William Clarke. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes care*, 31(6):1160-1164, June 2008.
3. Bruttomesso D, Costa S, Crazzolaro D, Di Bartolo P, Girelli A, Tiengo A. Italian Study Group on Diffusion. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;74: Suppl 1, S130-S134.
4. Rapporto sociale diabete 2003. http://www.infodiabetes.it/documenti_amd/rapporto_diabete_2003.asp. (Ultimo accesso 24/04/2010)
5. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11:372-8
6. Davidson P, Hebblewhite H, Steed RD, Bode B. The suboptimal roadmap to the intensive therapy target. *Diabetes Technol Ther*. 2004;6:17-9
7. AMD, SID, Diabete Italia. Gli Standard Italiani per la cura del diabete mellito. http://www.infodiabetes.it/standard_di_cura/2010_linee_guida.pdf (ultimo accesso 24-04-2010).
8. Institute for health and clinical excellence (NICE) Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Review of technology appraisal guidance 57 <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA151/Guidance/pdf/English> (ultimo accesso 24-04-2010).
9. 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
10. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycemia 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
11. Institute for health and clinical excellence (NICE) Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Review of technology appraisal guidance 57 <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA151/Guidance/pdf/English> (ultimo accesso 24-04-2010).
12. EQUALITY 1 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 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med*. 2008 Feb;25(2):213-20.
13. Heinemann L. Future diagnostic possibilities with continuous glucose monitoring and their indications in daily life. *MMW Fortschr Med* 2008;150:47-9
14. Rossetti P, Porcellati F, Fanelli CG, Bolli GB. Evaluation of the accuracy of a microdialysis-based glucose sensor during insulin-induced hypoglycemia, its recovery, and post-hypoglycemic hyperglycemia in humans. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:326-37.
15. The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:781-9.
16. Buckingham BA, Kollman C, Beck R, et al. Evaluation of factors affecting CGMS calibration. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:318-25.
17. Kovatchev B, Anderson S, Heinemann L, Clarke W. Comparison of the numerical and clinical accuracy of four continuous glucose monitors. *Diabetes Care* 2008;31:1160-4
18. Dorothee Deiss, Jan Bolinder, Jean-Pierre P. Riveline, Tadej Battelino, Emanuele Bosi, Nadia Tubiana-Rufi, David Kerr, and Moshe Phillip. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes care*, 29(12):2730-2732, December 2006.
19. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Bruce Buckingham, Roy W. Beck, William V. Tamborlane, Dongyuan Xing, Craig Kollman, Rosanna Fiallo-Scharer, Nelly Mauras, Katrina J. Ruedy, Michael Tansey, Stuart A. Weinzimer, and Tim Wysocki. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*, 151(4), October 2007.
20. Satish Garg, Howard Zisser, Sherwyn Schwartz, Timothy Bailey, Roy Kaplan, Samuel Ellis, and Lois Jovanovic. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time

- continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes care*, 29(1):44–50, January 2006.
21. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, William V. Tamborlane, Roy W. Beck, Bruce W. Bode, Bruce Buckingham, H. Peter Chase, Robert Clemons, Rosanna Fiallo-Scharer, Larry A. Fox, Lisa K. Gilliam, Irl B. Hirsch, Elbert S. Huang, Craig Kollman, Aaron J. Kowalski, Lori Laffel, Jean M. Lawrence, Joyce Lee, Nelly Mauras, Michael O'Grady, Katrina J. Ruedy, Michael Tansey, Eva Tsalikian, Stuart Weinzimer, Darrell M. Wilson, Howard Wolpert, Tim Wysocki, and Dongyuan Xing. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *The New England journal of medicine*, 359(14):1464–1476, October 2008.
 22. Diabetes Research in Children Network (DIRECNET) Study Group. The accuracy of the cgms in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (direcnet) accuracy study. *Diabetes technology & therapeutics*, 5(5):781–789, 2003.
 23. Diabetes Research In Children Network (DirecNet) Study Group, Bruce Buckingham, Dongyuan Xing, Stu Weinzimer, Rosanna Fiallo-Scharer, Craig Kollman, Nelly Mauras, Eva Tsalikian, William Tamborlane, Tim Wysocki, Katrina Ruedy, and Roy Beck. Use of the direcnet applied treatment algorithm (data) for diabetes management with a real-time continuous glucose monitor (the freestyle navigator). *Pediatric diabetes*, 9(2):142–147, April 2008.
 24. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Bruce Buckingham, Roy W. Beck, William V. Tamborlane, Dongyuan Xing, Craig Kollman, Rosanna Fiallo-Scharer, Nelly Mauras, Katrina J. Ruedy, Michael Tansey, Stuart A. Weinzimer, and Tim Wysocki. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *The Journal of pediatrics*, 151(4), October 2007.
 25. Jenkins AJ, Krishnamurthy B, Best JD, Cameron FJ, Colman PG, Farish S, Hamblin PS, O'Connell MA, Rodda C, Rowley K, Teede H, O'Neal DN. Evaluation of an Algorithm to Guide Patients with Type I Diabetes Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) on How to Respond to Real-Time Continuous Glucose Levels- A Randomised Control Trial. *Diabetes Care*. 2010 Mar 9
 26. John Mastrototaro and Scott Lee. The integrated minimized paradigm real-time insulin pump and glucose monitoring system: implications for improved patient outcomes. *Diabetes technology & therapeutics*, 11 Suppl 1, June 2009
 27. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes care*, 18(11):1415–1427, November 1995.
 28. E. A. Davis, B. Keating, G. C. Byrne, M. Russell, and T. W. Jones. Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with iddm. *Diabetes care*, 20(1):22–25, January 1997.
 29. J. C. Pickup and A. J. Sutton. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 25(7):765–774, July 2008.
 30. Bruce Buckingham, Jen Block, Jonathan Burdick, Andrea Kalajian, Craig Kollman, Michael Choy, Darrell M. Wilson, Peter Chase, and Diabetes Research in Children Network. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. *Diabetes technology & therapeutics*, 7(3):440–447, June 2005.
 31. Bruce Buckingham, Erin Cobry, Paula Clinton, Victoria Gage, Kimberly Caswell, Elizabeth Kunselman, Fraser Cameron, and H. Peter Chase. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 11(2):93–97, February 2009
 32. Garry M. Steil, Kerstin Rebrin, Robert Janowski, Christine Darwin, and Mohammed F. Saad. Modeling beta-cell insulin secretion—implications for closed-loop glucose homeostasis. *Diabetes technology & therapeutics*, 5(6):953–964, 2003
 33. Eda Cengiz, Karena L. Swan, William V. Tamborlane, Garry M. Steil, Amy T. Steffen, and Stuart A. Weinzimer. Is an automatic pump suspension feature safe for children with type 1 diabetes? an exploratory analysis with a closed-loop system. *Diabetes technology & therapeutics*, 11(4):207–210, April 2009
 34. Buckingham B, Chase HP, Dassau E, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Wilkinson J, Cameron F, Lee H, Bequette BW, Doyle FJ 3rd. Prevention of Nocturnal Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension. *Diabetes Care*. 2010 Mar 3
 35. Bruttomesso D, Farret A, Costa S, Marescotti MC, Vettore M, Avogaro A, Tiengo A, Dalla Man C, Place J, Facchinetti A, Guerra S, Magni L, De Nicolao G, Cobelli C, Renard E, Maran A. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in padova and montpellier. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Sep 1;3(5):1014-21
 36. Magni L, Raimondo DM, Bossi L, Man CD, De Nicolao G, Kovatchev B, Cobelli C. Model predictive control of type 1 diabetes: an in silico trial. *J Diabetes Sci Technol*. 2007 Nov;1(6):804-12.
 37. Hovorka R, Allen JM, Elleri D, Chassin LJ, Harris J, Xing D, Kollman C, Hovorka T, Larsen AM, Nodale M, De Palma A, Willinska ME, Acerini CL, Dunger DB. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):743-51.
 38. B. Guerci, L. Meyer, A. Sallé, A. Charrié, B. Dousset, O. Ziegler, and P. Drouin. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(8):2673–2678, August 1999.
 39. N. Attia, T. W. Jones, J. Holcombe, and W. V. Tamborlane. Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated iddm. *Diabetes care*, 21(5):817–821, May 1998.
 40. Howard Zisser. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin-pump infusion sets on glycemic excursions. *Diabetes care*, 31(2):238–239, February 2008.
 41. Stuart A. Weinzimer, Garry M. Steil, Karena L. Swan, Jim Dziura, Natalie Kurtz, and William V. Tamborlane. Fully automated closed-loop insulin delivery versus semiautomated hybrid control in pediatric patients with type 1 diabetes using an artificial pancreas. *Diabetes care*, 31(5):934–939, May 2008
 42. Khatib FH, Jiang J, Damiano ER. A feasibility study of bihormonal closed-loop blood glucose control using dual subcutaneous infusion of insulin and glucagon in ambulatory diabetic swine. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1;3(4):789-803.
 43. El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherland RG, Damiano ER. A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes. *Sci Transl Med*. 2010 Apr 14;2(27):27ra27
 44. Castle JR, Engle JM, El Youssef J, Massoud RG, Yuen KC, Kagan R, Ward WK. Novel Use of Glucagon in a Closed-Loop System for Prevention of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Mar 23.