



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e
Chirurgia**

Tesi di Laurea

**COMPENSO GLICO-METABOLICO NEI BAMBINI E
ADOLESCENTI CON DIABETE DI TIPO 1 SEGUITI
PRESSO IL CENTRO DI DIABETOLOGIA PEDIATRICA DI
NOVARA: DIFFERENZE PER ETNIA E TIPOLOGIA DI
CURA**

Relatore:

Prof.ssa Ivana RABBONE

Correlatore:

Dott.ssa Silvia SAVASTIO

Candidato:

Aurora CRAICI

Matricola 20031737

Anno Accademico 2023-2024

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
1.1 DIABETE MELLITO TIPO 1	3
1.2 EPIDEMIOLOGIA DM1	3
1.3 EZIOPATOGENESI DEL DM1	5
1.3.1 Il contributo della genetica	6
1.3.2 I fattori ambientali coinvolti nello sviluppo del DM1	8
1.3.3 Immunologia del DM1	11
1.3.4 Il ruolo svolto dalle cellule β	13
1.3.5 Endotipi di malattia	14
1.4 STADI DI MALATTIA	16
1.5 DIAGNOSI E QUADRO CLINICO	18
1.6 COMPLICANZE	20
1.6.1 Complicanze acute	20
1.6.2 Complicanze croniche	23
1.7 GESTIONE DEL PAZIENTE CON DM1	25
1.8 TERAPIA INSULINICA	25
1.9 TECNOLOGIA E GESTIONE DEL DM1	30
1.9.1 Strumenti di monitoraggio glicemico e target glicemici	30
1.9.2 Terapia insulinica sottocutanea continua	34
1.9.3 Sensor Augmented pump therapy e algoritmi integrati	36
1.9.4 Il pancreas artificiale e sistemi ibridi	38
1.10 DM1 NEI BAMBINI APPARTENENTI A MINORANZE ETNICHE	43
1.10.1 Incidenza di malattia	43
1.10.2 Differenze nella gestione del DM1	45
1.10.3 Differenze negli outcomes di trattamento	47
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	50
3. SOGGETTI E METODI	51
3.1 POPOLAZIONE IN STUDIO	51
3.2 PROCEDURE E RACCOLTA DATI	52
3.3 VALUTAZIONE CLINICO-AUXOLOGICA	53

3.4 VALUTAZIONE METABOLICA	53
3.5 TERAPIA INSULINICA E TECNOLOGIA IN USO	54
3.6 SOFTWARE	54
4. ANALISI STATISTICA	58
5. RISULTATI.....	59
5.1 DIFFERENZE ALL'ESORDIO DI MALATTIA IN RELAZIONE ALL'ETNIA.....	59
5.2 DIFFERENZE AUXOLOGICHE AL MOMENTO DELL'ULTIMA VISITA (T0) IN RELAZIONE ALL'ETNIA.....	62
5.3 DIFFERENZE NEL COMPENSO GLICO-METABOLICO ALL'ULTIMA VISITA, IN RELAZIONE ALL'ETNIA.....	62
5.4 TIPOLOGIA DI TERAPIA E RISULTATI TERAPEUTICI	64
5.5 SVILUPPO AUXOLOGICO E COMPENSO GLICO-METABOLICO IN RELAZIONE ALLO STATO DI NASCITA.....	71
5.6 CONFRONTO IN BASE ALLA FASCIA D'ETÀ DI APPARTENENZA	72
5.7 IMPATTO DELLA TERAPIA CON MICROINFUSORE SUL COMPENSO METABOLICO.....	78
5.8 REGRESSIONE	83
6. DISCUSSIONE	84
7. CONCLUSIONI.....	94
8. BIBLIOGRAFIA	95

1. INTRODUZIONE

1.1 Diabete Mellito tipo 1

Il diabete mellito di tipo 1 (DM1) è la forma più comune di diabete in età pediatrica, rappresentando più del 90% dei casi di diabete infantile nella maggior parte dei paesi occidentali¹.

Il DM1 è causato dalla distruzione autoimmune delle cellule beta, che solitamente conduce ad una carenza assoluta di insulina, al conseguente sviluppo di iperglicemia ed infine alla manifestazione clinica di malattia, con possibile sviluppo di complicanze acute e croniche. L'impatto globale del diabete di tipo 1 emerge con chiarezza attraverso il T1D Index, uno strumento che attraverso un modello matematico di Markov quantifica non solo il numero di persone colpite, ma anche gli anni di vita in buona salute perduti e le possibili azioni per mitigarne l'impatto. Attualmente, 8,7 milioni di persone convivono con il DM1 a livello mondiale, ciascuna delle quali perde in media 32 anni di vita sana².

1.2 Epidemiologia DM1

Secondo le stime della *International Diabetes Federation* nel 2021 sono stati diagnosticati con DM1 108.300 bambini e adolescenti al di sotto dei 15 anni, un numero che aumenta a 149.500 quando si estende l'intervallo di età a 0-20 anni³.

L'incidenza della patologia a livello globale registra un incremento del 3% annuo, con velocità differenti tra i singoli paesi. In particolare, si osserva un incremento maggiore nei paesi europei a bassa prevalenza rispetto a quanto osservato nei paesi a prevalenza maggiore, dove invece si riscontra un rallentamento della tendenza⁴.

I tassi di incidenza standardizzati per età variano in modo sostanziale tra un paese e l'altro, sono più alti nelle popolazioni di origine nord-europea e in diversi paesi delle regioni del Medio Oriente e del Nord Africa. Tuttavia, bisogna considerare che la maggior parte degli studi di qualità elevata riguarda i paesi europei, che forniscono dati più completi rispetto ai paesi a basso-medio reddito, i cui i dati sono maggiormente lacunosi, soprattutto per quanto concerne l'incidenza della patologia in adolescenza e in età adulta.

Inoltre, nei paesi a basso-medio reddito si registrano tassi di mortalità più elevati e si riscontrano maggiori difficoltà nell'effettuare diagnosi, due fattori che concorrono con la mancanza di dati aggiornati nel determinare una sottostima dell'incidenza³.

La carenza di dati provenienti dai paesi a basso e medio reddito è stata una delle ragioni che ha spinto JDRE, Life for a Child, ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) e IDF (International Diabetes Federation) a sviluppare il T1D Index².

Un aspetto sorprendente e in contrasto con i dati precedenti è che, secondo le ultime analisi della IDF, anche Kuwait, Qatar, Algeria e Arabia Saudita sono entrati tra i 10 paesi che presentano i tassi di incidenza maggiori a livello globale³.

L'impatto dei fattori genetici e ambientali nella determinazione del rischio di malattia è confermato dal fatto che si riscontrino differenze epidemiologiche sostanziali anche tra paesi che dispongono di sistemi sanitari ben strutturati, come Giappone e Finlandia, i cui tassi di incidenza sono rispettivamente di 2,2 e 52,2 per 100.000 persone all'anno^{1,3}.

Le differenze di prevalenza e incidenza non si evidenziano solo tra le diverse aree geografiche, ma anche all'interno degli stessi paesi.

Negli Stati Uniti, ad esempio, la prevalenza di DM1 è maggiore nella popolazione bianca non ispanica seguita da afroamericani, ispanici e nativi americani⁵. Il fattore etnico, quindi, è implicato non solo nella variabilità geografica tra Paesi, ma anche nella variabilità dell'incidenza in un singolo Paese.

Il background genetico non è il solo fattore causale di malattia in quanto studi su popolazioni geneticamente simili, ma residenti in Paesi diversi, hanno dimostrato una diversa incidenza di malattia¹.

In Italia, uno studio condotto su una popolazione di età compresa tra 0 e 29 anni ha dimostrato che, nel periodo osservato, l'incidenza del DM1 è rimasta stabile intorno a 16.1 per 100.000 persone all'anno, mentre la prevalenza ha subito un incremento costante, soprattutto per quanto riguarda la fascia d'età 15-29 anni, dove è stato riscontrato un incremento assoluto di 50 persone per 100.000 nell'arco di 10 anni⁶.

La Sardegna si discosta nettamente dai dati nazionali, con un tasso di incidenza di 45 per 100.000 abitanti all'anno, il secondo più alto in Europa. Le ragioni di questo dato devono essere ancora chiarite, ma tra le ipotesi ci sono la maggiore prevalenza di infezione da *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) e l'elevata densità di metalli del suolo sardo⁷.

La pandemia da COVID-19 ha contribuito all'aumento globale delle diagnosi di DM1 e di chetoacidosi diabetica (DKA) nei soggetti in età pediatrica, suggerendo un possibile ruolo dell'infezione da SARS-Cov-2 come trigger nello sviluppo di autoimmunità verso le beta-cellule pancreatiche.

È stata condotta una metanalisi che ha confrontato i dati provenienti dal periodo pandemico e pre-pandemico, mostrando delle differenze significative nel tasso di incidenza globale del DM1 (19,73 per 100.000 bambini nel 2019 e 32,39 per 100.000 nel 2020) e un aumento percentuale del numero di nuovi casi pediatrici di DM1, DKA e DKA severa rispettivamente del 9,5%, del 25% e del 19,5% durante il primo anno di pandemia. Inoltre, i risultati evidenziano valori mediani di glucosio e di HbA1c maggiori nei bambini diagnosticati durante la pandemia rispetto alle diagnosi avvenute nel periodo pre-pandemico⁸.

Uno studio longitudinale basato sui dati provenienti dai registri regionali del DM1 di Piemonte e Marche ha rivelato un aumento inaspettato delle diagnosi di DM1 nel 2021. Dalla comparazione tra i tassi di incidenza osservati e quelli attesi, è emerso che il tasso nel 2020 (21,6, 95% CI: 18,3-25,3) ha seguito la tendenza stimata dal modello per il periodo 2004-2019, mentre il tasso osservato nel 2021 (26,7, 95% CI: 23,0-30,9) è stato significativamente più alto del previsto⁹.

Nell'anno 2022 in Piemonte non si è osservato un aumento delle nuove diagnosi come visto nel 2021. Nonostante questo dato, il tasso di incidenza sembra essere stato più alto nei tre anni della pandemia (2020-2022) rispetto ai tre anni precedenti. Infatti, il tasso medio del periodo 2017-2019 è stato di 14,01 (CI 12,81-15,32) mentre il tasso medio del periodo 2020-2022 è stato di 16,44 (CI 15,12-17,87), con un RR di 1,17¹⁰.

Il cambiamento di tendenza tra il 2021 e il 2022 potrebbe essere dovuto alla diffusione di varianti virali meno diabetogeniche (delta e omicron) o all'aumento del numero di soggetti immunizzati, che probabilmente hanno ridotto la contagiosità, la diffusione e il pool di soggetti a rischio di COVID-19, riducendo l'impatto diabetogenico del virus¹⁰.

1.3 Eziopatogenesi del DM1

Il DM1 è una malattia cronica autoimmune, in cui le cellule del sistema immunitario infiltrano le isole di Langerhans, portando alla morte delle cellule β .

L'eziopatogenesi del DM1 è complessa e ancora non del tutto compresa, coinvolge una serie di fattori immunologici ed ambientali che agiscono da determinanti prossimali di malattia in individui geneticamente suscettibili.

1.3.1 Il contributo della genetica

Gli studi condotti sui gemelli e sulle famiglie dei pazienti con DM1 hanno documentato l'esistenza di una forte componente ereditaria, che diminuisce notevolmente con l'aumentare dell'età alla diagnosi.

Il rischio di sviluppo della patologia nella popolazione generale è dello 0,4%, ma la concordanza osservata tra gemelli monozigoti è del 40-60%, dell'8% tra dizigoti e del 6-10% tra fratelli¹¹.

Sono stati individuati più di 75 loci coinvolti nella determinazione della predisposizione genetica alla patologia, il ruolo principe è svolto dalla regione HLA sul cromosoma 6p21, che determina da sola circa il 50% del rischio¹².

L'associazione più significativa riguarda i loci HLA-DR e HLA-DQ e, in particolare, i geni HLA-DRB1, HLA-DQA1 e HLA-DQB1.

Studi effettuati su pazienti con DM1 hanno evidenziato come questi geni spesso si presentino in composizioni fisse, come HLA-DRB1*03-DQA1*05-DQB1*02 (nota come DR3-DQ2) e DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03:02 (nota come DR4-DQ8)¹³. Questi polimorfismi genetici codificano per diversi residui amminoacidici nelle tasche di legame delle molecole HLA, rendendole efficienti nella presentazione dei peptidi coinvolti nello sviluppo della risposta autoimmune¹³.

Il rischio individuale di sviluppare il diabete di tipo 1 è determinato dalla combinazione degli aplotipi parentali ereditati. In particolare, la presenza concomitante dei geni DR3-DQ2 e DR4-DQ8 è associata ad un rischio maggiore rispetto alla presenza di ciascun aplotipo in omozigosi. Questa associazione potrebbe essere dovuta alla formazione di trans-eterodimeri $\alpha\beta$ HLA-DQ, derivanti dalle catene proteiche codificate su cromosomi diversi, oppure alla diversità dei meccanismi patogenetici dei due aplotipi (ipotesi avvalorata dal fatto che i bambini che presentano solo DR3-DQ2 o DR4-DQ8 differiscono per quanto riguarda la specificità degli autoanticorpi e l'età di insorgenza della malattia)¹⁴.

Fino al 90% della popolazione con DM1 è portatrice di DR4-DQ8 o DR3-DQ2, mentre circa il 30% dei pazienti è portatore di entrambi gli alplotipi, a differenza del 2% della popolazione generale¹⁴.

Alcuni alplotipi HLA sono fattori protettivi, come DRB1*15-DQA1*01-DQB1*06:02 e DRB1*07-DQA1*02:01-DQB1*03:03, che codificano per molecole incapaci di presentare epitopi antigenici critici alle cellule T-helper e che competono per il legame con gli alplotipi di rischio. L'ipotesi di un loro ruolo protettivo è avvalorata dalla minor prevalenza di DQB1*06:02 nei soggetti affetti da DM1 rispetto alla popolazione generale^{13,14}.

I genotipi delle HLA di classe II influenzano lo sviluppo di infiammazione delle isole pancreatiche e la sierconversione ma non il tasso di progressione della patologia.

La regione HLA sul cromosoma 6p21 codifica anche per le HLA di classe I, che presentano gli epitopi ai linfociti T CD8+, la tipologia cellulare maggiormente rappresentata nell'infiltrato infiammatorio delle isole di Langerhans nel DM1¹⁵. Le HLA di tipo I sono fondamentali sia per la selezione delle cellule T immature nel timo che per l'attivazione della citotossicità cellulo-mediata a livello periferico.

Determinati polimorfismi dei geni codificanti queste molecole, come HLA-A*24, B*18 e B*39, accelerano la progressione dalla fase di sierconversione al diabete sintomatico, se presenti in associazione a specifici alplotipi di HLA di classe II¹⁶.

Grazie a studi effettuati con l'approccio del gene candidato e *Genome-wide association studies*, sono stati individuati oltre 75 loci non-HLA, che impattano complessivamente per circa il 50% del rischio genetico di sviluppare la patologia.

Tra questi loci identificati al di fuori della regione HLA, i geni INS, CTLA4, PTPN22, IL2RA, IFIH1, CAPSL, IL7R, CLEC16A e PTPN2 hanno dimostrato di avere un impatto significativo¹⁷.

In particolare, i polimorfismi del gene della proinsulina (INS) influenzano la produzione di insulina perché differiscono per il numero di ripetizioni in tandem dei promotori. A livello del timo, una ridotta espressione del gene INS può comportare errori di selezione dei linfociti T, con conseguente sviluppo di autoimmunità¹⁸.

Le proteine codificate dal gene PTPN22, invece, svolgono un ruolo cruciale nella regolazione dell'attività dei linfociti T e B. Mutazioni SNPs in questo gene sono associate a diverse patologie autoimmuni, tra cui il DM1.

In particolare, il gene PTPN22 codifica per una tirosina fosfatasi coinvolta nella down regolazione della risposta immunitaria, pertanto, una sua mutazione determina la sopravvivenza di cellule autoreattive nel timo^{18,19}.

1.3.2 I fattori ambientali coinvolti nello sviluppo del DM1

Numerosi studi hanno documentato l'importanza dei fattori ambientali nel determinare il rischio di malattia.

Le evidenze a sostegno di questa tesi includono un aumento costante della prevalenza del DM1 in popolazioni geneticamente stabili, una diminuzione progressiva nella frazione di pazienti con genotipi ad alto rischio e la tendenza degli immigrati ad acquisire un rischio di malattia simile a quello della popolazione nativa^{13,14}.

Tuttavia, l'identificazione dei determinanti ambientali di malattia è complessa e il loro ruolo nel determinare l'insorgenza della risposta autoimmune e la progressione verso il diabete sintomatico non è ancora stato completamente chiarito.

Tali difficoltà derivano dall'elevato numero di esposizioni coinvolte e dalla variabilità del momento dell'esposizione, che può verificarsi in qualsiasi istante, dal periodo intrauterino all'insorgenza della malattia. Inoltre, bisogna considerare che i determinanti ambientali possono variare tra le diverse popolazioni, andando ad agire su architetture genetiche e in contesti geografici differenti.

Il progetto *Environmental Determinants of Diabetes in the Young* (TEDDY), finanziato dal National Institutes of Health, si è posto l'obiettivo di individuare i determinanti ambientali di malattia tramite studi prospettici multicentrici a lungo termine su una coorte ad elevato rischio di 8.676 individui provenienti da USA, Finlandia, Germania e Svezia²⁰.

Il progetto è stato avviato nel 2004 e ha permesso di studiare la correlazione tra diverse esposizioni e l'insorgenza di una risposta autoimmune diretta contro le cellule beta.

Secondo i risultati, i determinanti ambientali includono fattori dietetici, livelli di vitamina D, esposizione a sostanze chimiche, obesità e diversi microrganismi, sia in associazione ad infezioni che ad alterazioni del microbioma intestinale²¹.

Diversi virus sono stati associati allo sviluppo di DM1 nell'uomo, tra questi ci sono Coxsackievirus B, morbillo, parotite, Citomegalovirus, Rotavirus, virus di Epstein-Barr e Varicella-Zoster²².

Le evidenze più consistenti riguardano il Coxsackievirus B, per il quale è stata individuata un'associazione tra infezioni prolungate e lo sviluppo di anticorpi diretti contro le isole pancreatiche. Sebbene non sia stata stabilita una correlazione diretta tra l'infezione e lo sviluppo di DM1, diversi studi condotti su preparati istologici di pancreas di soggetti con DM1 hanno evidenziato una maggiore positività per la proteina virale VP1 e per il genoma virale rispetto ai controlli^{23,24}.

Diversi studi hanno indagato l'esistenza di un'associazione tra l'infezione da Rotavirus (RV) e lo sviluppo di DM1, poiché il RV contiene sequenze peptidiche che sono simili agli autoantigeni GAD e tirosina fosfatasi IA-2, riconosciuti come epitopi dalle cellule T presenti nelle isole pancreatiche. Questi studi hanno evidenziato una forte correlazione tra la presenza di livelli elevati di IgG o IgA diretti contro il RV e la comparsa di autoanticorpi anti-IA-2 (86%) e GAD (50%)²⁵.

In base a questa associazione, si è ipotizzato che la vaccinazione contro il Rotavirus potesse prevenire lo sviluppo della malattia. Tuttavia, i risultati di uno studio retrospettivo condotto su una coorte di circa 387.000 bambini, con un'età compresa tra gli 8 mesi e gli 11 anni, hanno mostrato un'incidenza simile di DM1 tra i bambini che avevano completato un ciclo di vaccinazione, coloro che avevano ricevuto un ciclo incompleto e i bambini non vaccinati, suggerendo che la vaccinazione contro il Rotavirus non sia protettiva nei confronti del diabete di tipo 1 nei soggetti pediatrici²⁶.

Un'ulteriore evidenza a favore del ruolo dei trigger virali per lo sviluppo dell'autoimmunità è rappresentata dalle variazioni stagionali nell'incidenza del DM1.

La massima incidenza della malattia si verifica durante i mesi invernali, che coincidono con il periodo di picco della maggior parte delle infezioni virali¹³.

Nei bambini nati durante l'estate la prevalenza di DM1 è maggiore rispetto ai nati durante i mesi invernali, perché la protezione immunitaria conferita dagli anticorpi materni viene meno dopo circa sei mesi di vita extrauterina, il che rende i bambini nati durante l'estate maggiormente vulnerabili ai virus circolanti nei mesi invernali¹³.

L'autoimmunità probabilmente non è causata esclusivamente da un'infezione virale, ma piuttosto è la conseguenza di fattori sfavorevoli simultanei, come cambiamenti nella dieta, nell'esposizione al sole e alterazioni del ritmo circadiano.

I fattori ambientali giocano un ruolo sostanziale in relazione ad una predisposizione genetica, infatti, i bambini con infezione da enterovirus che presentano un allele HLA ad alto rischio vanno incontro a sierconversione più spesso rispetto a coloro che non lo presentano¹⁷.

Un altro fattore coinvolto nella patogenesi del DM1 è il microbioma. Infatti, studi osservazionali hanno messo in evidenza come la somministrazione di probiotici durante la prima infanzia riduca la comparsa di autoimmunità diretta contro le cellule pancreatiche²⁷. Nel microbioma intestinale dei bambini affetti da DM1 si assiste ad una riduzione dei ceppi appartenenti al genere *Firmicutes* in rapporto ai *Bacteroidetes* e ad una diminuzione dei sottogruppi di batteri produttori di butirrato. La disbiosi esita in un aumento della permeabilità intestinale, con conseguente presentazione aberrante di antigeni self e non self e insorgenza di uno stato pro-infiammatorio a livello intestinale, linfonodale e pancreatico. Tuttavia, è importante sottolineare come non è ancora stato possibile dimostrare la presenza di un rapporto di causalità, nonostante le prove a favore dell'esistenza di un'associazione tra alterazione del microbioma intestinale e sviluppo di DM1 siano numerose^{28,29}. Inoltre, analisi metagenomiche svolte sul viroma intestinale dei bambini affetti hanno individuato un numero minore di sequenze appartenenti alla famiglia dei *Circoviridae* e una minore diversità rispetto ai controlli, andando a suggerire un possibile ruolo del viroma nella patogenesi della malattia²⁹.

Diversi studi osservazionali e sperimentali hanno focalizzato la loro attenzione sul ruolo della dieta nel determinare l'insorgenza della patologia in individui geneticamente predisposti, ma i risultati appaiono tra loro contrastanti e, nella maggior parte dei casi, non statisticamente significativi.

Tra i fattori nutrizionali indagati, i maggiori sospettati di avere una correlazione con il DM1 sono il latte di mucca, un possibile fattore di rischio, e l'olio di pesce, che si pensa abbia un ruolo protettivo in virtù delle sue capacità antiinfiammatorie³⁰. Inoltre, l'introduzione di cibi solidi nella dieta e l'esposizione a proteine complesse prima dei quattro mesi sono state associate ad un maggiore sviluppo di autoimmunità entro i tre anni di età³⁰.

Il progetto TEDDY ha indagato anche la vitamina D, sospettando che potesse essere coinvolta nella patogenesi del DM1 in virtù del suo ruolo immunoregolare e della sua associazione con lo sviluppo di sclerosi multipla. Dai risultati è emerso che i bambini con livelli inferiori di vitamina D o con determinati polimorfismi del gene VDR hanno una maggiore probabilità di sieroconversione rispetto a coloro che non presentano queste caratteristiche³¹.

Recentemente è stato condotto un trial randomizzato volto a valutare l'associazione tra deficit di vitamina D ed aumentato rischio di DM1, che non è riuscito a dimostrare una forte

associazione. Resta comunque raccomandata una supplementazione con vitamina D nei bambini con diabete tipo 1, in particolare in caso di insufficienza³².

L'epigenetica funge da ponte tra genetica e trigger ambientali, che possono agire alterando l'espressione di geni predisponenti.

Processi di metilazione del DNA, modifiche istoniche post-trascrizionali e ncRNAs possono rivestire un ruolo patogenetico in quanto sono in grado di modificare l'espressione di geni determinanti coinvolti in processi quali la presentazione dell'antigene (come i geni HLA), la tolleranza immunitaria (come FOXP3 e CTLA4), la risposta delle cellule T autoreattive (come GAD65) e la funzionalità delle cellule beta pancreatiche (come INS)³³.

1.3.3 Immunologia del DM1

La patogenesi del DM1 deriva da una complessa interazione tra la cellula β pancreatiche e il sistema immunitario innato e adattativo.

Gli autoanticorpi diretti contro gli antigeni delle cellule β delle isole di Langerhans spesso vengono sviluppati anche anni prima dell'esordio e possono essere utilizzati come biomarcatori per rilevare una risposta autoimmune.

Il 15 settembre 2023, con la legge n.130, l'Italia è diventata il primo paese al mondo ad aver introdotto un programma di screening per celiachia e DM1 rivolto a tutta la popolazione pediatrica. Lo screening si basa sul riscontro di positività autoanticorpale per evidenziare i soggetti a maggiore rischio di sviluppo di celiachia e DM1. Per valutare la sostenibilità, le potenzialità, le criticità organizzative e i costi-benefici di uno screening su scala nazionale, negli ultimi mesi è stato avviato un progetto pilota nelle regioni Lombardia, Marche, Campania e Sardegna.

Gli autoanticorpi che vengono ricercati in pratica clinica sono gli anticorpi anti-acido glutammico decarbossilasi (GADA), anti-tirosina fosfatasi (IA-2), anti-insula (IAA), anti-insule pancreatiche (ICA) e anticorpi anti-trasportatore dello zinco 8 (ZnT8)³⁴.

Il riscontro di positività per una sola tipologia di autoanticorpo non corrisponde ad un elevato rischio di contrarre la patologia, mentre la positività a due o più autoanticorpi è associata ad un rischio considerevole di progressione verso la fase sintomatica di malattia. Infatti, diversi studi hanno evidenziato come il rischio di sviluppare sintomi entro 10 anni dal riscontro di positività sia rispettivamente del 15% e del 70% per i soggetti con un singolo anticorpo positivo e per i soggetti con multipli anticorpi positivi³⁵.

Il tasso di progressione alle fasi sintomatiche è eterogeneo e dipende da fattori quali l'età, i livelli anticorpali, la loro affinità per l'antigene, la presenza di determinate combinazioni di autoanticorpi e di determinati genotipi¹³.

La risposta umorale non ha un ruolo patogenetico chiaro ma è indice della presenza di un processo autoimmune, che vede come protagonisti i linfociti T autoreattivi, le cellule T regolatorie e le stesse cellule beta³⁵.

La caratterizzazione dell'infiltrato infiammatorio pancreatico risulta complessa poiché l'insulite diminuisce coerentemente con la riduzione delle cellule beta, le quali sono presenti in numero limitato al momento della diagnosi. L'insulite è riscontrabile nel 23-33% delle isole positive per l'insulina, mentre è rara nelle negative¹³.

L'infiltrato infiammatorio delle isole è composto principalmente da cellule T CD8+, ma sono presenti anche linfociti B, linfociti T CD4+ e macrofagi CD68+^{15,17}.

Dall'analisi dell'infiltrato infiammatorio pancreatico e del suo variare al proseguire della patologia, è emerso come le cellule citotossiche CD8+ e i macrofagi contribuiscano alla morte delle cellule beta durante l'insulite precoce, mentre le cellule CD20+ vengano reclutate in maggior numero durante l'insulite tardiva¹⁵.

I linfociti T autoreattivi riconoscono l'antigene IA-2, l'insulina e l'acido glutammico decarbossilasi 65, ma anche molecole verso cui non sono stati riscontrati autoanticorpi, come IAPP (Islet Amyloid Polypeptide) e IGRP (Islet-specific Glucose-6-phosphatase catalytic subunit-Related Protein)¹³.

Recentemente, sono stati individuati due endotipi di malattia (T1DE1 e T1DE2), che presentano insuliti con caratteristiche differenti, sia per l'aggressività del quadro che per le tipologie cellulari che lo compongono³⁶.

Nei soggetti con DM1 lo sviluppo di autoimmunità è sostenuto dal fallimento dei meccanismi di regolazione della risposta immunitaria, come dimostrato dal fatto che un'alterazione quantitativa o qualitativa delle cellule T regolatorie (T-regs) può contribuire allo sviluppo della malattia.

Secondo diversi studi, il numero delle cellule T regolatorie dei soggetti affetti da DM1 non è ridotto rispetto ai controlli. Tuttavia, in questi soggetti le cellule T-regs presentano una minore capacità di sopprimere la risposta immunitaria, probabilmente in associazione ad una riduzione dei livelli plasmatici di IL-10 e IL-4^{37,38}.

Potenziare la proliferazione e l'attività delle T-regs è emerso come un obiettivo promettente per bloccare il percorso patogenetico del DM1.

In alcuni pazienti sono stati individuati polimorfismi genetici nella via del recettore dell'IL-2 e dell'IL-2R, che possono influenzare l'equilibrio tra le cellule T effettrici e le T-regs, favorendo la proliferazione delle cellule T effettrici autoreattive e disturbando l'omeostasi del sistema immunitario. Per correggere tali deficit, è stata proposta la somministrazione di IL-2 a basse dosi, che ha mostrato risultati promettenti nell'espandere le T-regs e favorire la regolazione immunitaria³⁹.

1.3.4 Il ruolo svolto dalle cellule β

Le evidenze degli ultimi anni hanno dimostrato che le cellule beta delle isole di Langerhans non rappresentano un bersaglio passivo per le cellule T, ma svolgono un ruolo attivo nella patogenesi della malattia¹⁷.

Le sezioni di pancreas provenienti da individui affetti da DM1 presentano beta cellule con aumentata espressione delle HLA di classe I. Nonostante non sia chiaro se questo sia dovuto ad un difetto primario delle cellule β o sia la risposta ad uno stimolo (come un'infezione virale), è evidente che l'aumento delle HLA-I sulla superficie delle cellule β del microambiente infiammatorio comporti una migliore presentazione antigenica ai linfociti T CD8⁺^{17,40}.

Evidenze recenti hanno messo in luce come le cellule beta pancreatiche siano in grado di esprimere HLA-II in risposta allo stimolo di citochine pro-infiammatorie, ipotizzandone un ruolo patogenetico. Tuttavia, si tratta di una espressione modesta, prevalentemente citoplasmatica e assente negli individui in stadio 1 di malattia³⁶.

Altri due aspetti da considerare per analizzare il ruolo delle cellule β nella patogenesi del DM1 sono lo stress del reticolo endoplasmatico e la generazione di neoantigeni³⁶.

Normalmente, le cellule β rispondono alle variazioni glicemiche con sintesi e secrezione proporzionale di insulina. Tuttavia, la progressiva perdita delle cellule β è associata ad un aumento della domanda insulinica, che viene vicariata dalle cellule β residue, costrette ad incrementare la loro attività sintetica e il carico metabolico⁴¹.

Il sovraccarico metabolico e l'aumento della sintesi proteica concorrono allo sviluppo di stress del reticolo, che potrebbe anche essere innescato dall'azione di tossine virali, ambientali o di citochine pro-infiammatorie, come IL-1 β , TNF α e INF- γ prodotte dai linfociti Th1^{33,36}.

Lo stress del reticolo è correlato allo sviluppo di DM1 in quanto altera la funzionalità della β cellula, portando all'aumento di proteine mal ripiegate e di prodotti ribosomiali difettosi, che possono fungere da neoepitopi presentati alle cellule T CD8+ tramite le HLA-I^{13,17,41}.

Inoltre, l'aumento delle proteine mal ripiegate comporta l'attivazione di un meccanismo omeostatico di risposta, l'*Unfolded protein response* (UPR), che ha il compito di aumentare la sintesi di proteine chaperons e di ridurre la sintesi proteica per far fronte allo stress del reticolo endoplasmatico. Nonostante il sistema UPR svolga un ruolo chiave nel mantenere l'omeostasi della beta cellula, la sua attivazione prolungata comporta l'avvio dei programmi pro-apoptotici, con conseguente perdita di beta cellule⁴¹.

Lo stress cellulare, l'infiammazione e lo stress ossidativo inducono modifiche proteiche post-traduzionali, tra cui deaminazione, ossidazione, carbonilazione e citrullinazione, che introducono nella cellula β neoantigeni ai quali i linfociti T non sono tolleranti³⁶.

Tra i gli epitopi riconosciuti dalle cellule T CD4+ autoreattive, si annoverano anche i "peptidi ibridi dell'insulina", che sono composti da un frammento di insulina legato covalentemente ad altri frammenti proteici presenti nei granuli secretori delle cellule beta⁴². Tramite spettrometria di massa questi peptidi ibridi sono stati identificati anche nelle isole pancreatiche umane di individui senza DM1, implicando che la loro sola presenza non sia sufficiente per lo sviluppo della patologia. Tuttavia, si ritiene che concorrano a mantenere e amplificare la risposta autoimmune in quanto sono obiettivi legittimi dei linfociti T³⁶.

1.3.5 Endotipi di malattia

Il DM1 è una patologia eterogenea, che si manifesta con fenotipi differenti.

La patologia è caratterizzata da una eterogeneità che non si limita solo agli aspetti metabolici e clinici, ma include anche quelli patogenetici e immunologici. Questa osservazione trova conferma nella recente introduzione del concetto di "endotipo", ovvero nell'esistenza di specifici sottotipi di diabete autoimmune, definiti da meccanismi funzionali e fisiopatologici distinti.

Sono stati identificati due endotipi di DM1, T1DE1 e T1DE2, che differiscono per l'intensità e le caratteristiche del quadro di insulite, per la velocità con cui vengono perse le cellule β e per l'età alla diagnosi³⁶.

T1DE1 è l'endotipo predominante nei bambini con esordio di diabete entro i sette anni di età e la sua incidenza diminuisce bruscamente negli individui diagnosticati in età successive.

T1DE2, al contrario, presenta un aumento di incidenza progressivo a partire dai sette anni e diventa l'endotipo predominante nei pazienti con esordio in età superiore ai tredici anni³⁵. L'endotipo T1DM è caratterizzato da una forte risposta infiammatoria, che coinvolge uniformemente la quasi totalità delle isole di Langerhans e conduce rapidamente a morte le cellule beta. All'esordio, la maggior parte delle cellule insulino-secerenti è stata distrutta e sono poche le isole che presentano ancora positività all'insulina.

Nel T1DE2, il quadro è meno aggressivo, caratterizzato da una percentuale maggiore di isole che mantengono la positività all'insulina e che non presentano insulite³⁵.

Dalle analisi svolte sul tessuto pancreatico è emerso che l'infiltrato infiammatorio differisce tra i due endotipi: in T1DE1 l'infiltrato presenta un elevato numero di linfociti T CD8+ e di linfociti B CD20+, mentre in T1DE2 l'infiltrato è caratterizzato da un numero di cellule CD8+ inferiore e di cellule CD20+ estremamente ridotto se rapportato all'endotipo precedente³⁵.

Vi sono differenze anche per quanto riguarda la funzionalità delle cellule β rimanenti, che mantengono la capacità di processare la proinsulina solamente nei bambini con T1DE2. Infatti, nei bambini con T1DE1 il rapporto tra i livelli di proinsulina e di C-peptide circolanti è aumentato a causa della processazione aberrante della proinsulina da parte delle cellule beta. La misura di questo rapporto può essere utile per determinare l'endotipo nei bambini con esordio in età compresa tra gli otto e i dodici anni di età, ossia la fascia di età in cui entrambe le tipologie di DM1 sono rappresentate³⁵.

Uno studio recente ha ipotizzato che tra le basi molecolari del T1DE1 vi possa essere la produzione di una variante tronca di neuropilina 1 da parte delle cellule beta.

Tramite meccanismi di *read-through* le cellule beta possono esprimere una isoforma tronca della proteina, incapace di legare il VEGF. Il mancato legame con il fattore di crescita comporta alterazioni nella proliferazione e nello sviluppo delle beta cellule, che non sono in grado di secernere insulina.

La diminuzione delle cellule produttrici di insulina potrebbe aumentare la suscettibilità dell'individuo a sviluppare il diabete in età più giovane. Inoltre, lo studio ha effettuato un'analisi genetica i cui risultati hanno individuato un'associazione tra la presenza di un marcatore genetico nell'introne 9 del gene NRP1 e l'esordio di diabete entro i quattro anni di età⁴³.

1.4 Stadi di malattia

Il DM1 presenta quattro diversi stadi di malattia:

- Stadio 1, caratterizzato dalla presenza di due o più autoanticorpi, con normoglicemia e assenza di sintomi clinici;
- Stadio 2, in cui il soggetto progredisce verso la disfunzione glicemica, generalmente è asintomatico.
- Stadio 3, in cui i livelli di glucosio plasmatici superano le soglie diagnostiche. Il paziente potrebbe essere sintomatico o asintomatico, in base al quantitativo di cellule beta residue;
- Stadio 4, ossia la fase di DM1 conclamato⁴⁴.

Tabella 1: Stadi del DM1⁴⁵

	Stadio 1	Stadio 2	Stadio 3
Caratteristiche	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunità, • Normoglicemia, • Presintomatico 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunità, • Disglicemia, • Presintomatico 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunità, • Iperglicemia, • Sintomatico o asintomatico
Criteri diagnostici	<ul style="list-style-type: none"> • Positività autoanticorpi, • Assenza di IFG e IGT 	<ul style="list-style-type: none"> • Positività autoanticorpi, • Disglicemia: IFG e/o IGT • FGP 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) • 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) • HbA1c 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) o aumento HbA1c > 10% 	<ul style="list-style-type: none"> • Gli autoanticorpi possono diventare assenti • Presenza dei criteri standard per la diagnosi di diabete
FGP, Fasting plasma glucose; IFG, Impaired fasting glucose; IGT, Impaired glucose tolerance; 2-h PG, 2-h plasma glucose.			

La velocità di progressione dallo stadio 1 allo stadio 4 è variabile.

Generalmente la malattia clinicamente manifesta è preceduta da una fase di disglicemia presintomatica, ma in alcuni pazienti la progressione può essere talmente rapida che questa fase non viene individuata⁴⁴.

L'utilità di un test di screening per il DM1 è stata molto discussa, dato che non si possedevano mezzi per prevenire la progressione verso la fase sintomatica di malattia. Ad oggi la situazione è drasticamente cambiata, perché la possibilità di individuare la malattia in fase pre-sintomatica rappresenta una finestra di opportunità per intervenire e ritardare la comparsa di sintomi. Questo è possibile grazie all'avvento dei farmaci immunoterapici e in particolare del Teplizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il frammento Fc (non legante) del CD3. Questo farmaco modifica il fenotipo delle cellule T CD8⁺, aumentando la frequenza delle cellule T memoria TIGIT⁺KLRG1⁺ CD8⁺ e riducendo la secrezione di citochine quali TNF α e IFN γ , indicando il passaggio delle cellule T ad un fenotipo non responsivo^{46,47}.

Il Teplizumab è stato il primo farmaco ad ottenere l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'utilizzo in pazienti in fase preclinica (almeno due autoanticorpi positivi) e di età superiore agli otto anni per ritardare lo sviluppo di malattia.

Uno studio di fase 2 condotto su soggetti ad alto rischio di sviluppare la malattia ha evidenziato che dopo un ciclo di infusione di 14 giorni di Teplizumab, il tempo mediano per la diagnosi di T1DM è stato di 48,4 mesi nel gruppo trattato con il farmaco rispetto a 24,4 mesi nel gruppo trattato con placebo. Inoltre, nel gruppo di trattamento solo il 43% dei pazienti ha ricevuto la diagnosi di diabete, rispetto al 72% nel gruppo di controllo⁴⁷.

Il follow up dei pazienti arruolati nello studio è stato esteso. L'analisi dei risultati ha permesso di confermare l'efficacia del trattamento di due settimane con Teplizumab nel posticipare la diagnosi (tempi mediani alla diagnosi rispettivamente di 59,6 e 27,1 mesi nel gruppo di trattamento e nel gruppo di controllo, con il 50% dei partecipanti trattati con Teplizumab liberi dal diabete rispetto al 22% nel gruppo placebo) e ha dimostrato che il farmaco migliora la funzione delle β -cellule e la produzione di insulina, misurata tramite la risposta del C-peptide⁴⁸.

Il PROTECT study è un grande studio di fase 3 che ha coinvolto un totale di 328 bambini e adolescenti con nuova diagnosi di DM1 in stadio 3, provenienti da 69 centri distribuiti tra Stati Uniti, Canada ed Europa. L'obiettivo primario era quello di dimostrare l'efficacia di Teplizumab nel preservare la funzionalità della beta-cellula, valutando i livelli di C-peptide alla settantottesima settimana. I livelli di C-peptide sono risultati significativamente più alti nei soggetti trattati con Teplizumab rispetto a coloro che avevano ricevuto il placebo⁴⁹. Lo studio non ha evidenziato differenze statisticamente significative per quanto riguarda il compenso glicemico e le dosi di insulina⁴⁹.

Gli studi sul Teplizumab hanno evidenziato la necessità di introdurre programmi di screening che permettano di individuare i pazienti in stadio 1 e 2, per ritardare l'insorgenza della malattia sintomatica e allungare il periodo di "luna di miele". Pertanto, lo scorso settembre il Senato ha approvato all'unanimità il DDL n.727 riguardante lo screening per il diabete mellito di tipo 1 e la celiachia, che sancisce l'avvio di un programma pluriennale di screening per l'individuazione delle due patologie nella popolazione pediatrica a decorrere dall'anno 2024.

1.5 Diagnosi e quadro clinico

Secondo le linee guida ISPAD 2022, i criteri per la diagnosi di diabete mellito sono:

- Presenza di sintomi classici di iperglicemia in associazione a una glicemia ≥ 200 mg/dL (o 11.1 mmol/L), oppure
- Glicemia a digiuno (almeno 8 ore dall'ultimo pasto) ≥ 126 mg/dL (o 7.0 mmol/L), oppure
- Glicemia ≥ 200 mg/dL (o 11.1 mmol/L) durante test da carico orale con glucosio (OGGT, Oral Glucose Tolerance Test), in assenza di sintomi, oppure
- Emoglobina glicosilata o glicata (HbA1c) ≥ 42 mmol/mol (o HbA1c $\geq 6,5\%$)¹.

I sintomi classici di iperglicemia sono:

- Poliuria e nicturia;
- Polidipsia;
- Calo ponderale;
- Ricomparsa di enuresi;
- Polifagia, seguita a breve termine da anoressia;
- Infezioni ricorrenti ai genitali esterni¹;

La diagnosi di diabete potrebbe essere incerta in assenza di sintomi (come in caso di iperglicemia rilevata incidentalmente o nei bambini che partecipano a studi di screening), in presenza di sintomi lievi o atipici e nel caso in cui l'iperglicemia venga rilevata in condizioni di stress acuto, ad esempio in seguito a infezioni, traumi, problemi circolatori o ad altre condizioni transitorie¹.

Per effettuare diagnosi di diabete mellito in assenza di sintomi clinici classici non è sufficiente un singolo riscontro di iperglicemia, ma è necessaria la conferma di una

concentrazione anomala di glucosio nel sangue tramite un ulteriore test (glicemia a digiuno, postprandiale, HbA1c).

Qualora i risultati dei due test siano discordanti, è necessario ripeterli, prestando particolare attenzione al dosaggio dell'HbA1c, che risulta meno sensibile per la diagnosi di DM1 rispetto alle misurazioni della glicemia a digiuno o a OGTT, poiché la progressione della disfunzione glicemica nei pazienti affetti da DM1 può essere molto rapida, non lasciando all'emoglobina glicata il tempo necessario per riflettere accuratamente i cambiamenti nei livelli di glucosio nel sangue^{40,44}. Inoltre, i valori di HbA1c possono risultare alterati in pazienti affetti da emoglobinopatie, alcune forme di anemia e altre condizioni di alterato turnover dei globuli rossi¹.

Dopo aver effettuato diagnosi di diabete, la successiva ricerca di autoanticorpi contro la beta-cellula permette di confermare la diagnosi di DM1 o di escluderla¹.

Gli autoanticorpi da indagare sono:

- anticorpi anti-acido glutammico decarbossilasi (GADA);
- anticorpi anti-tirosina fosfatasi (IA-2);
- anticorpi anti-insula (IAA);
- anticorpi anti-insule pancreatiche (ICA)
- anticorpi anti-trasportatore dello zinco 8 (ZnT8)³⁴.

Tabella 2: autoanticorpi nel siero del paziente ^{50,51}

Tipologia	Frequenza	Target	Frequenza	Significato
ICA	60%	Difficile esecuzione con immunofluorescenza su pancreas umano	Di importanza storica in quanto i primi identificati	A elevato titolo predicono DM1
IA-2	70-80%	Rivolti contro la tirosina fosfatasi insulare	Presenti nell'80% dei casi alla diagnosi	Indicano la rapida progressione di malattia
GADA	70-80%	Rivolti verso l'enzima delle microvescicole delle sinapsi e delle cellule β e α insulari	Generalmente i primi a comparire; presenti nell'80% dei casi alla diagnosi	Markers più comuni di DM1

IAA	60%	Rivolti verso l'insulina	In soggetti <10 anni; spesso assenti in età successiva	Rappresentano elevato rischio di malattia
ZnT8	68%	Rivolti contro la proteina di trasporto dello Zn	Rari, presenti in tutte le età, indipendentemente da BMI, DKA e HbA1c	Identificano le caratteristiche principali del paziente alla diagnosi; permettono di valutare il decorso della malattia

1.6 Complicanze

I pazienti con DM1 possono sviluppare diverse complicanze, che possono essere distinte in due categorie:

- Complicanze acute;
- Complicanze croniche, a loro volta suddivise in complicanze micro-vascolari e macro-vascolari.

1.6.1 Complicanze acute

Le complicanze acute del DM1 sono la chetoacidosi diabetica (DKA) e l'ipoglicemia.

La **chetoacidosi diabetica** è l'emergenza iperglicemica più comune nei pazienti con DM1. L'incidenza di chetoacidosi diabetica all'esordio è estremamente frequente, variabile tra il 13% e l'80% nelle diverse popolazioni⁵²⁻⁵⁶.

Le cause dello sviluppo di chetoacidosi possono essere svariate ma nella maggior parte dei casi si tratta di bambini diabetici senza diagnosi di malattia in cui non sono stati riconosciuti i primi sintomi di iperglicemia. In caso di pazienti diabetici noti si tratta di DKA secondaria, che può essere dovuta a omissione della terapia insulinica, a problemi nell'erogazione del farmaco da parte del microinfusore o alla scorretta gestione di malattie intercorrenti.

Il rischio relativo di DKA alla diagnosi è strettamente correlato con reddito familiare, tipo di assicurazione sanitaria ed istruzione dei genitori; sono maggiormente a rischio i bambini in

età prescolare, appartenenti a minoranze etniche e a famiglie di livello socioeconomico più basso⁵⁷.

I fattori protettivi, invece, sono l'alto livello di scolarità dei genitori, l'elevata incidenza di DM1 nella popolazione di appartenenza e la storia familiare positiva per DM1⁵⁷.

La pandemia da Sars-COV-2 ha comportato ritardi diagnostici importanti che hanno determinato un incremento significativo del rischio di DKA all'esordio. Una metanalisi condotta su 20 studi osservazionali ha confrontato il rischio di DKA e di DKA severa del periodo pandemico rispetto al periodo pre-pandemico, riscontrando un rischio di DKA maggiore del 35% e del 76% di DKA severa durante gli anni della pandemia⁵⁸.

La diagnosi di DKA viene effettuata valutando la presenza di tre criteri diagnostici:

- Iperglicemia: glicemia >11 mmol/L (200 mg/dL ca.);
- Acidosi metabolica: pH venoso <7,3 o bicarbonato sierico <18 mmol/L;
- Chetoacidosi: chetonemia (concentrazione plasmatica di β -idrossibutirrato > 3 mmol/L) o chetonuria moderata/grave⁵⁹.

La DKA è il risultato dell'interazione di due meccanismi fisiopatologici, ossia la carenza di insulina circolante e l'aumento dei livelli degli ormoni contro-regolatori (glucagone, catecolamine, cortisolo e ormone della crescita).

La carenza di insulina alla base dello sviluppo di DKA può anche essere relativa, in condizioni quali sepsi, traumi o malattie febbrili, che sovraccaricano i meccanismi omeostatici contro-regolatori e portano a uno scompenso metabolico nonostante il paziente somministri la dose di insulina usuale.

La combinazione di carenza (assoluta o relativa) di insulina e di alte concentrazioni di ormoni contro-regolatori provoca uno stato catabolico accelerato che aumenta la produzione di glucosio che non viene utilizzato a livello periferico, con conseguenti iperglicemia e iperosmolalità.

Questi due meccanismi fisiopatologici comportano anche l'aumento della lipolisi e l'attivazione della chetogenesi, che causano chetonemia e acidosi metabolica.

I bambini con chetoacidosi diabetica sono disidratati a causa della diuresi osmotica (conseguente all'iperglicemia) e al vomito, che è associato a chetosi grave e spesso complica il quadro.

Si tratta di un circolo che si autoalimenta e risulta particolarmente complesso da interrompere.

Generalmente il paziente in chetoacidosi diabetica non risulta oligurico o anurico fino a quando non viene raggiunta un'estrema deplezione di volume, che porta a una critica diminuzione del flusso sanguigno renale e della filtrazione glomerulare⁶⁰.

Le manifestazioni cliniche della DKA sono:

- Disidratazione;
- Tachipnea, con respiro di Kussmaul e alito acetonic;
- Nausea, vomito e dolore addominale, che può mimare un addome acuto;
- Confusione e letargia⁵⁹.

Può essere classificata secondo tre gradi di gravità:

- Lieve: pH venoso < 7,3 o bicarbonato sierico <18 mmol/L;
- Moderata: pH < 7,2 o bicarbonato sierico <10 mmol/L;
- Grave: pH < 7,1 o bicarbonato sierico <5 mmol/L;

La gravità della DKA correla con una vasta gamma di complicanze quali morte (il tasso di mortalità è <1% nei paesi sviluppati e del 3-13% nei paesi in via di sviluppo), edema cerebrale, danno tubulare renale e insufficienza renale acuta (AKI) ^{61,62}.

Inoltre, la presenza di DKA (anche lieve) all'esordio è comunemente associata ad alterazioni dello sviluppo neurologico. Infatti, i bambini che esordiscono con DKA presentano volumi alterati di sostanza grigia e bianca encefalica e tendono ad avere capacità intellettive, mnestiche e di conta ridotte rispetto ai bambini con esordio di DM1 senza chetoacidosi. I danni sullo sviluppo del SNC possono essere transitori e sono più frequenti in caso di episodi di DKA ricorrenti⁶³⁻⁶⁵.

L'**ipoglicemia** è una complicanza acuta molto comune nei bambini con DM1. La limitazione del numero e dell'entità degli episodi di ipoglicemia deve essere uno degli obiettivi principali nella gestione del paziente, perché l'ipoglicemia impatta negativamente sulla qualità di vita del bambino ed ostacola il raggiungimento e il mantenimento di un controllo glicemico ottimale⁶⁶⁻⁶⁸.

L'educazione del paziente e della famiglia è un momento centrale che istruisce ai rischi, al riconoscimento tempestivo e alla corretta gestione degli episodi.

Ad oggi l'ipoglicemia è una complicanza meno temibile rispetto al passato, grazie all'avvento dei nuovi sistemi di monitoraggio glicemico in continuo o flash e all'introduzione di dispositivi di erogazione di insulina integrati con il monitoraggio glicemico in continuo.

Secondo la nuova definizione ISPAD, l'ipoglicemia può essere classificata in:

- Allerta clinica di ipoglicemia: glicemia <70 mg/dL; il bambino deve assumere zucchero per bocca (0,3 g/kg, ripetibile dopo 10-15 minuti) per prevenire la progressione verso un quadro di ipoglicemia più severa.
- Ipoglicemia clinicamente importante o seria: glicemia <54 mg/dL. Il paziente ha maggiore probabilità di insufficiente contro-regolazione glicemica e alterata percezione dell'ipoglicemia con aumentato rischio di quadri severi.
- Ipoglicemia grave: non ha un valore glicemico definito, ma viene definita come un evento associato a grave deterioramento cognitivo (che include coma e convulsioni) che richiede assistenza da parte di un'altra persona per la somministrazione attiva di carboidrati, glucagone (intramuscolo o per via nasale) o destrosio IV⁶⁹.

Il paziente in ipoglicemia può avere tre categorie di sintomi:

- Sintomi adrenergici (autonomici), come palpitazioni, tremori, ansia, sudorazione, pallore e parestesie;
- Sintomi neuroglicopenici, quali confusione, astenia, epilessia, afasia, emiparesi e perdita di coscienza, aritmie cardiache e, in caso di ipoglicemia grave (<30 mg/dL), la morte;
- Segni e sintomi aspecifici (comportamentali), come irritabilità, comportamento erratico, agitazione, incubi, pianto inconsolabile, fame, mal di testa, nausea e letargia. Le alterazioni comportamentali sono più comuni nei bambini in età prescolare⁶⁹.

1.6.2 Complicanze croniche

Le complicanze croniche del diabete possono venire classificate in microvascolari e macrovascolari.

Le **complicanze microvascolari** si manifestano solitamente con retinopatia, neuropatia e nefropatia, ma possono anche avere un impatto sulla funzione cognitiva, sul cuore ed altri organi⁴⁰.

L'iperglicemia è il principale fattore di rischio per la malattia microvascolare. È stato osservato che la riduzione dell'HbA1c attraverso una gestione intensiva del diabete, in particolare all'inizio di malattia, è associata a riduzioni significative dell'incidenza e a un rallentamento della progressione della malattia microvascolare⁷⁰.

La complicanza a lungo termine più comune del DM1 è la neuropatia diabetica, definita come una compromissione del funzionamento del sistema nervoso autonomico e/o periferico⁷¹.

La neuropatia diabetica colpisce oltre il 60% dei pazienti con DM1 in età adulta ed è spesso associata a una considerevole morbilità e mortalità, ad un aumento del rischio di morte improvvisa e ad un significativo deterioramento della qualità di vita dei pazienti^{72,73}.

Lo sviluppo di neuropatia diabetica inizia durante i primi anni di malattia, nonostante le manifestazioni cliniche in età pediatrica siano rare⁷¹.

Può essere subclinica o clinicamente manifesta. La fase subclinica si caratterizza per l'assenza di sintomi in presenza di anomalie neurofisiologiche del sistema autonomico e/o periferico e può manifestarsi precocemente, anche a due anni dalla diagnosi.

La malattia clinicamente manifesta è caratterizzata dalla presenza di sintomi clinici e segni di disfunzione del sistema nervoso periferico e autonomo, in assenza di altre malattie neurologiche⁷¹.

I vari studi non concordano sulla prevalenza della neuropatia diabetica nei giovani con DM1, che varia dal 7% al 19% in base alla popolazione considerata e alle tecniche diagnostiche utilizzate⁷⁴⁻⁷⁶.

La retinopatia diabetica (DR) è la causa più comune di perdita del visus nei pazienti con DM1.

Secondo quanto emerso dallo studio DCCT/EDIT, i valori di HbA1c sono il fattore di rischio principale per la progressione della retinopatia. Oltre ai livelli di emoglobina glicata, sono rilevanti anche altri fattori di rischio modificabili, quali albuminuria e ipertensione diastolica, e non modificabili, come sesso, anni di malattia ed età⁷⁷.

Si tratta di una complicanza microvascolare molto comune, come evidenzia un recente studio che ha coinvolto 156.090 individui con diabete di tipo 1 di età compresa tra i 10 e i 21 anni provenienti da 11 paesi, nel quale la prevalenza di DR è stata del 5,8%⁷⁸.

La nefropatia diabetica è una complicanza micro-vascolare del DM1 associata a elevata morbilità e mortalità.

L'iperglicemia cronica arreca danno alla membrana basale glomerulare (MBG) e determina ipertrofia, iperfiltrazione e iper-perfusione con conseguente sviluppo di microalbuminuria (fondamentale per la diagnosi). La nefropatia diabetica può essere classificata in 5 stadi clinici, il cui stadio finale è l'ERSD (insufficienza renale)⁷⁹.

Generalmente i bambini affetti da DM1 non presentano quadri di nefropatia diabetica severa, a differenza di quanto si osserva nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2⁸⁰.

Le **complicanze macrovascolari** del DM1 includono coronaropatie, malattie cerebrovascolari e aterosclerosi.

Le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morbilità e morte prematura dei pazienti con DM1, che risultano avere una aspettativa di vita ridotta di 8-13 anni rispetto alla popolazione generale^{81,82}. Il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari è maggiore in associazione al scarso compenso metabolico, alla durata della malattia e alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, quali ipertensione, sesso, obesità, dislipidemia e funzionalità renale^{79,83}.

1.7 Gestione del paziente con DM1

La terapia del DM1 si pone l'obiettivo di permettere il normale sviluppo psicofisico del bambino e di prevenire le complicanze della malattia, sia acute che croniche.

È necessaria la collaborazione di diverse figure professionali, tra cui diabetologi, nutrizionisti, infermieri e psicologi, che lavorano insieme alla famiglia o al caregiver per ottenere un buon compenso glicemico e garantire una buona qualità di vita al paziente.

La prevalenza di depressione e disturbi d'ansia è maggiore nei pazienti con DM1 rispetto alla popolazione generale, pertanto, la figura dello psicologo svolge un ruolo importante nell'interfaccia con il paziente diabetico pediatrico, soprattutto durante l'età adolescenziale, e può fornire supporto sia nell'aspetto di accettazione della malattia sia per quanto riguarda l'accettazione della terapia proposta dal medico^{36,84}.

I tre pilastri della terapia del DM1 sono: terapia insulinica, esercizio fisico e alimentazione^{85,86}.

1.8 Terapia insulinica

Il cardine della gestione del paziente con DM1 è la terapia insulinica, volta a sopperire alla carenza dovuta alla distruzione delle cellule beta pancreatiche.

Il *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) ha dimostrato che mantenere livelli di glicemia il più possibile simili a quelli delle persone senza diabete rallenta l'insorgenza e la

progressione delle complicanze microvascolari e cardiovascolari del DM1^{70,87}. Pertanto, la terapia insulinica deve essere intensiva e somministrata secondo lo schema basal-bolus, che mima la secrezione pancreatica fisiologica.

Nonostante i progressi significativi, il trattamento con insulina è estremamente complesso e il controllo glicemico ottimale può essere difficile da raggiungere e mantenere. Infatti, dai dati provenienti dai registri internazionali emerge che la maggior parte dei giovani con DM1 non raggiunge gli obiettivi ISPAD per l'emoglobina glicata⁸⁸.

Uno studio di coorte statunitense ha raccolto i dati sull'andamento del DM1 in 22.697 partecipanti ai registri (età compresa tra 1 e 93 anni) tra il 2016 e il 2018, mostrando come solo il 17% dei bambini e degli adolescenti presentasse livelli di emoglobina glicata inferiori 7,5%⁸⁹.

Lo schema di trattamento deve essere disegnato sul singolo paziente e deve adattarsi alle modifiche del fabbisogno insulinico, che sono inevitabili, data la natura dinamica della crescita, dello sviluppo e dei cambiamenti ormonali durante l'infanzia e l'adolescenza⁸⁶.

La somministrazione di insulina può essere effettuata secondo diverse modalità: tramite multiple iniezioni giornaliere (MDI), che si effettuano mediante l'utilizzo di penne (mono o multiuso che hanno la possibilità di somministrare unità intere o mezze unità), oppure attraverso un'infusione continua sottocutanea (CSII), grazie all'utilizzo di una pompa⁸⁶.

La terapia insulinica deve essere iniettata nel sottocute di specifiche regioni corporee: la regione periombelicale, la faccia laterale del braccio, la faccia anteriore della coscia e la regione supero-esterna del gluteo⁸⁶. Il sito di somministrazione dell'insulina deve essere ruotato al fine di evitare lo sviluppo di lipodistrofia, un accumulo di tessuto adiposo sottocutaneo che altera la farmacocinetica del farmaco e influisce negativamente sul compenso glicemico.

Le formulazioni insuliniche possono essere distinte in tre gruppi principali: insulina prandiale (analogo rapido), ad azione intermedia e a lunga durata d'azione (analogo lento)⁸⁶. Lo schema basal-bolus, fondamentale per una corretta gestione della malattia, può essere effettuato sia con la terapia MDI sia con la terapia CSII.

La prima prevede cinque iniezioni nell'arco delle 24 ore ovvero quattro iniezioni di analogo rapido (una a pasto) e una iniezione di analogo lento; la seconda, invece, effettua piccole somministrazioni di analogo rapido durante l'arco delle 24 ore e un bolo di analogo rapido per ogni pasto.

Nello schema basal-bolus non viene utilizzata l'insulina regolare, ma analoghi di sintesi, che vengono ottenuti tramite modifiche della sequenza amminoacidica o l'aggiunta di catene di acidi grassi liberi, che ne modificano la farmacocinetica⁸⁶.

Gli analoghi rapidi sono insuline caratterizzate da un picco d'azione rapido e da una durata d'azione più breve rispetto all'insulina regolare. Sono stati studiati per mimare la secrezione endogena di insulina in risposta al pasto e permettono di controllare i picchi glicemici postprandiali e di ridurre il rischio di ipoglicemia, affinché ciò avvenga però è necessario che la somministrazione di analogo rapido sia effettuata 10-15 minuti prima del pasto⁸⁶. Inoltre, gli analoghi rapidi vengono utilizzati per effettuare boli di correzione, che possono essere somministrati sia prima del pasto che nel periodo interprandiale per stabilizzare la glicemia⁸⁶.

A questa categoria appartengono:

- Lispro (Humalog®, Eli Lilly; Lispro Sanofi Aventis): approvata per tutti i pazienti;
- Aspart (Novorapid®, Novo Nordisk; Aspart Sanofi Aventis): approvata nei pazienti di età >1 anno;
- Glulisina (Apidra®, Sanofi Aventis): approvata nei pazienti di età >6 anni⁸⁶.

I tre analoghi insulinici rapidi differiscono per composizione amminoacidica e proprietà chimiche, ma non hanno differenze significative per quanto concerne tempo e durata di azione⁸⁶.

Gli analoghi ultra-rapidi sono stati introdotti per migliorare la gestione del picco glicemico postprandiale. A questa categoria appartengono:

- Aspart ultra-rapida (FIASP): approvata nei pazienti >1 anno dall'agenzia europea per i medicinali (EMA) e nei pazienti > 2 anni dalla Agenzia per gli alimenti e i medicinali (FDA);
- Lispro (BioChaperone®): approvata solo nei pazienti adulti.

La Faster Aspart è una formulazione di insulina Aspart che contiene niacinamide e L-arginina, che permettono di aumentare la velocità con cui gli esameri vengono convertiti in monomeri e, di conseguenza, il loro passaggio in circolo⁸⁶.

L'insulina FIASP entra in circolo 5-7 minuti prima dell'insulina Aspart e raggiunge la sua massima concentrazione 6-11 minuti prima, il che si traduce in maggior controllo della glicemia postprandiale e riduzione degli episodi di ipoglicemia nelle ore successive^{86,90}.

Gli analoghi insulinici ad azione intermedia sono stati utilizzati per decenni come insulina basale in doppia somministrazione giornaliera, ma ad oggi il loro utilizzo è stato abbandonato, perché non possiedono un tempo di azione sufficientemente lungo per soddisfare le necessità fisiologiche dell'organismo.

A questa categoria appartiene l'insulina NPH, il cui utilizzo presenta diverse criticità: necessita di una programmazione fissa di pasti e spuntini durante il giorno, ha efficacia variabile nel controllare la glicemia durante la giornata e, soprattutto, ha un picco di azione serale limitato, che avviene nel momento di minore necessità di insulina (tra la mezzanotte e le quattro del mattino) aumentando gli episodi di ipoglicemia notturna e di iperglicemia al risveglio (il cosiddetto "effetto alba")^{86,91}.

Gli analoghi lenti sono insuline caratterizzate da cinetica lenta che hanno l'obiettivo di "mimare" la secrezione insulinica del pancreas durante lo stato di digiuno, così da fermare la chetogenesi e il rilascio di glucosio epatico.

A questa categoria appartengono:

- Glargina U100 (Lantus®)
- Detemir (Levemir®)
- Glargina U300 (Toujeo ®)
- Decludec (Tresiba®)

Glargina U100 (Lantus®) è stato il primo analogo lento introdotto ed ha sostituito l'insulina NPH nello schema basal-bolus. L'insulina Glargina è scarsamente solubile a pH neutro e precipita nel grasso sottocutaneo, il che ne consente un rilascio lento e costante dalla sua struttura cristallina, per un periodo approssimativo di 24 ore senza picco⁸⁶.

Viene somministrata 1 volta/die, preferibilmente alla stessa ora del giorno. Il suo utilizzo è approvato al di sopra dei due anni di età.

L'insulina Detemir (Levemir®) necessita generalmente di due somministrazioni giornaliere (raramente una sola somministrazione)⁸⁶. Possono essere necessarie dosi superiori per ottenere lo stesso compenso glicemico ottenuto con Glargine U100, per questo ormai è poco utilizzata. È stata approvata nei pazienti di età superiore ad un anno dall'EMA, l'FDA ne ha approvato l'utilizzo in bambini di età maggiore di due anni.

Glargina U300 (Toujeo ®) è una formulazione più concentrata della Glargina U100 (300 U/ml). Fortuitamente è stato osservato che modificando la concentrazione del farmaco ne viene modificata anche la farmacocinetica, che diviene più stabile e lunga, con una durata di

azione di 48-72 ore. Rispetto alla Glargina U100, la Glargina U300 è caratterizzata da profili farmacocinetici e farmacodinamici più uniformi ed è pertanto definita analogo lento di II generazione.

In 1 ml di Toujeo® sono contenute 300 unità di insulina, una dose circa 3 volte superiore di quella dell'insulina standard. Il suo utilizzo è approvato da EMA e FDA nei bambini di età superiore a sei anni; deve essere somministrata 1 volta/die.

Lo studio di fase 3 EDIT JUNIOR ha dimostrato la non inferiorità di Glargina U300 rispetto a Glargina U100 nel ridurre i valori di HbA1c dopo 26 settimane di trattamento e ha evidenziato profili di sicurezza simili tra i due farmaci⁹².

Uno studio retrospettivo osservazionale condotto presso l'ambulatorio di Diabetologia Pediatrica del reparto di Pediatria dell'AOU Maggiore della Carità di Novara e dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di Gla-100 con quelli di Gla-300 all'esordio di malattia e al primo follow up dopo un mese (T1), un periodo particolarmente complesso per la gestione della terapia insulinica.

Lo studio ha dimostrato come l'utilizzo di insulina Gla-300 come terapia basale abbia un buon profilo di sicurezza e di efficacia nei pazienti già dall'esordio di malattia. Al follow up a un mese dall'esordio (T1) i pazienti in terapia con Gla-300 hanno mostrato una riduzione significativa di TBR<70 mg/dL, di TBR<54 mg/dL e CV e valori di TIR molto simili a quelli di Gla-100. Inoltre, non sono stati osservati episodi di severa ipoglicemia (<54 mg/dL)⁹³.

Degludec (Tresiba®) è un altro analogo lento di II generazione con effetto ipoglicemizzante di durata superiore a 24h. Il suo utilizzo è stato approvato da EMA e FDA nei pazienti di età superiore a un anno; necessita di una somministrazione giornaliera⁸⁶. Uno studio di fase 3 randomizzato e controllato ha confrontato il compenso glicemico di 350 pazienti dopo 26 settimane di trattamento con Deglutec e con Detemir. L'insulina Deglutec ha ottenuto un controllo glicemico equivalente a lungo termine (misurato dall'HbA1c), con una riduzione significativa della glicemia media postprandiale a una dose di insulina basale del 30% inferiore rispetto a Detemir. I tassi di ipoglicemia non differivano significativamente tra i due gruppi di trattamento; tuttavia, l'iperglicemia con chetosi è stata significativamente ridotta nei pazienti trattati con Deglutec⁹⁴.

Inoltre, lo studio InRange ha effettuato un confronto tra le insuline di seconda generazione Degludec e Glargina-300 e ha evidenziato la non inferiorità di Glargina-300 in termini di controllo glicemico, valutato sulla base di Time in Range, variabilità glicemica, episodi di ipoglicemia, e profilo di sicurezza⁹⁵.

1.9 Tecnologia e gestione del DM1

Negli ultimi decenni la gestione ambulatoriale del DM1 è stata rivoluzionata dall'introduzione della tecnologia, che consiste in strumenti di monitoraggio della glicemia e in strumenti deputati alla somministrazione di insulina, che ad oggi vengono considerati il gold standard per la gestione del paziente con DM1^{88,96}.

1.9.1 Strumenti di monitoraggio glicemico e target glicemici

Il monitoraggio delle glicemie può essere effettuato tramite tre differenti metodiche:

- Misurazione della glicemia capillare (SMBG);
- Monitoraggio del glucosio interstiziale flash (Flash Glucose Monitoring, FGM);
- Monitoraggio del glucosio interstiziale in continuo (Continuous Glucose Monitoring, CGM)⁹⁶;

La **misurazione della glicemia capillare (SMBG)** viene effettuata mediante l'utilizzo di un glucometro, uno strumento che consente di ottenere una "immagine istantanea" della glicemia, permettendo di individuare e correggere eventuali valori fuori target e di determinare la dose di insulina da somministrare in corrispondenza di ogni pasto.

La più grande limitazione della SMBG è il numero di misurazioni giornaliere necessarie per ottenere un buon compenso metabolico (almeno 6-10 controlli al giorno).

La glicemia capillare deve essere controllata prima di ogni pasto, prima di coricarsi, in caso di presenza di sintomi, durante la notte e in relazione all'attività fisica (prima, durante e dopo)⁹⁶. Diversi studi hanno dimostrato come controlli SMBG più frequenti siano associati a valori di HbA1c più ridotti^{97,98}.

I dispositivi di **monitoraggio flash del glucosio (FGM)** sono dispositivi di monitoraggio della glicemia che consentono la visualizzazione dei livelli di glucosio solo quando il lettore (ricevitore o smartphone) viene posizionato sopra il sensore stesso. Quando questo avviene, il sensore trasmette i livelli di glucosio dell'istante specifico, un trend glicemico degli ultimi 15 minuti e un grafico basato sui dati raccolti nelle precedenti 8 ore. È importante notare che, se i dati non vengono trasmessi al ricevitore per 8 ore consecutive, vengono persi⁹⁹.

I sensori FGM utilizzati in pratica clinica sono il FreeStyle[®] Libre[™] Flash glucose monitoring system (FSL), introdotto nel 2014, e il sensore FreeStyle Libre di seconda generazione (FSL2), approvato in Europa nel 2018⁹⁶.

Rispetto ai sensori di prima generazione, i sensori FSL2 hanno una maggiore precisione e dispongono di allarmi opzionali per avvisare il paziente nel caso in cui il livello di glicemia sia al di fuori della fascia target. Inoltre, recentemente è diventato possibile trasformarli in sensori per la misurazione continua della glicemia attivandoli con una specifica app per smartphone.

Il **monitoraggio in continuo (real-time CGM)** è il sistema che permette al paziente di visionare in tempo reale i dati raccolti dal sensore, senza necessità di scansionarlo con il lettore.

I sensori rtCGM possono utilizzare allarmi programmabili per avvisare paziente e caregiver quando la glicemia raggiunge soglie predefinite (di ipoglicemia o di iperglicemia) o in caso di variazioni glicemiche rapide.

I dati raccolti dal sensore vengono memorizzati e possono essere utilizzati per scopi di monitoraggio da parte di caregiver e operatori sanitari⁹⁶.

I sistemi CGM in tempo reale possono utilizzare un ricevitore specifico per il dispositivo o a un'applicazione su smartphone che permette anche di inviare dati ad altri telefoni collegati in cloud, che permette il monitoraggio delle glicemie da remoto.

I sistemi CGM attualmente utilizzati in pratica clinica sono: Dexcom G6TMe G7TM (San Diego, CA), Freestyle[®] Libre 3TM (Abbott Diabetes Care, Alameda, CA) e Medtronic Guardian 4TM (Medtronic, Northridge, CA)⁹⁶.

I sensori di monitoraggio della glicemia (FGM o CGM) hanno maggiore praticità di utilizzo rispetto alla misurazione capillare, in quanto rendono la misurazione meno dolorosa e meno complicata, permettono la pronta disponibilità dell'informazione e sono maggiormente informativi, tramite la produzione di grafici e trend per la valutazione dell'andamento glicemico.

È importante considerare che l'accuratezza e la precisione dei sensori è ridotta rispetto alla misurazione SMBG. Ciò è dovuto, in parte, al ritardo fisiologico (circa 5-10 minuti) tra il flusso di glucosio dal compartimento intravascolare a quello interstiziale e, in parte, alle caratteristiche del sensore, che necessita di tempo per reagire al glucosio e utilizza filtri digitali per dare uniformità al segnale^{100,101}.

Il metodo più comunemente utilizzato per valutare l'accuratezza di un sensore è il MARD, ossia la differenza media relativa tra le letture dello strumento e i valori di glucosio di riferimento. Diversi studi hanno calcolato che il MARD dei sensori di ultima generazione è

compreso tra l'8% e il 10%, al di sotto della soglia del 10% che è stata indicata per l'utilizzo sicuro non in adiuvante dei CGM (con utilizzo in adiuvante ci si riferisce alla necessità di confermare il dato del sensore con la misurazione SMBG)¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Nonostante l'accuratezza di questi sensori, in caso di ipoglicemia o di escursioni glicemiche rapide spesso si riscontrano discrepanze tra valore misurato e valore reale, pertanto, le linee guida consigliano di confermare il valore misurato dal sensore tramite una misurazione capillare. La misurazione SMBG si rende necessaria anche qualora il bambino presenti sintomi non concordi con le letture del sistema⁹⁶.

Alla base di un buon utilizzo dei sensori vi è una adeguata educazione terapeutica, è importante che il caregiver sia in grado di interpretare correttamente i valori osservati e di individuare eventuali pattern che richiedano un aggiustamento della terapia.

Sia il monitoraggio flash che quello in continuo sono in grado di portare a una riduzione dei valori di HbA1c, del numero di ipoglicemie e migliorano la qualità di vita del bambino.

Lo studio MILLENNIALS è uno studio cross-over che ha confrontato il sistema CGM Dexcom G6 e SMBG. Secondo i risultati, l'utilizzo del CGM era associato ad aumento dell'11% del time in range) ossia del tempo trascorso fra 70 e 180 mg/dL) (TIR) e a riduzione di 32,2 mg/dL della glicemia media, senza comportare un aumento degli episodi di ipoglicemia¹⁰⁰.

Nei bambini di età inferiore a otto anni le modifiche del time in range in associazione all'utilizzo di dispositivi CGM sono meno evidenti, ma è stata osservata una forte riduzione degli episodi di ipoglicemia e del carico emotivo di malattia ¹⁰⁶.

Pertanto, le linee guida ISPAD del 2022 affermano che, qualora disponibile, il sistema CGM dovrebbe essere avviato in tutti i bambini e gli adolescenti con DM1 ⁹⁶.

I professionisti sanitari ad oggi dispongono di una vasta gamma di strumenti per valutare il compenso metabolico del paziente con DM1.

Una riduzione dei valori di emoglobina glicata è stata associata a riduzione del rischio di sviluppo di complicanze micro- e macro-vascolari.

Secondo le linee guida, il target di HbA1c è <53 mmol/mol (<7.0%) per tutti i giovani con diabete, ma viene raccomandato un obiettivo di HbA1c <48 mmol/mol (6,5%) ai pazienti in fase di remissione, di "luna di miele" o in terapia con CGM e CSII¹⁰⁷.

La misurazione di HbA1c riflette i livelli medi di glucosio, questa è una forte limitazione perché non offre informazioni riguardo alle fluttuazioni di glicemia durante la giornata. La

presenza di fluttuazioni ampie della glicemia durante la giornata è un fattore associato a maggior rischio di complicanze a breve e lungo termine¹⁰⁸.

L'introduzione di sensori per il monitoraggio della glicemia ha permesso di stabilire nuovi parametri per la valutazione del compenso metabolico del paziente con DM1. Queste metriche sono tutte riportate come parte dei report standardizzati del CGM, denominati profilo di glucosio ambulatoriale (AGP).

L'AGP è un rapporto su una singola pagina con informazioni statistiche e grafiche organizzate in cinque componenti principali: (1) completezza dei dati catturati dal sensore; (2) statistiche sui livelli di glucosio; (3) profilo glicemico basato su un "giorno modello"; (4) indicatore di gestione del glucosio e (5) profili glicemici giornalieri¹⁰⁹.

I parametri riportati in un AGP sono:

- Glucosio medio interstiziale;
- Deviazione standard della glicemia media (DS);
- Coefficiente di variazione (CV), che dovrebbe essere <36%;
- Glucose Management Indicator (GMI), emoglobina glicata stimata;
- Time in range (TIR), il tempo che il paziente trascorre in range euglicemico (70-180 mg/dL; il valore ottimale dovrebbe essere TIR >60-70% nelle 24 ore;
- Time Below Range (TBR): è il tempo che il paziente trascorre in ipoglicemia nelle 24 ore. È possibile valutare sia il tempo che il paziente trascorre con glicemia <70 mg/dL (<4%) sia il tempo che il paziente trascorre con glicemia <54 mg/dL (<1%);
- Time Above Range (TAR): è il tempo che il paziente trascorre in iperglicemia nelle 24 ore. È possibile valutare sia il tempo che il paziente trascorre con glicemia >180 mg/dL (<25%) sia il tempo che il paziente trascorre con glicemia >250 mg/dL (<5%);
- Numero di giorni di attivazione del sensore (raccomandati almeno 15 giorni);
- Percentuale di utilizzo del sensore (raccomandata >70%)^{107,110}.

L'AGP consente l'analisi retrospettiva dei dati CGM, che consente a clinici, pazienti e famiglie di collaborare nell'identificare le aree problematiche e quindi stabilire obiettivi realizzabili e correggere la terapia.

Ultimamente si sta puntando l'attenzione ad un nuovo indice time in target range (TITR) glicemia 70-140 mg/dL, che dovrebbe essere superiore al 50-55%, con lo scopo di migliorare il compenso glicemico¹¹¹⁻¹¹³.

1.9.2 Terapia insulinica sottocutanea continua

Attualmente il gold standard per la somministrazione della terapia insulinica è quella sottocutanea continua (CSII- Continuous subcutaneous insulin infusion), tramite microinfusori.

Il microinfusore è un dispositivo computerizzato di dimensioni ridotte che eroga un analogo insulinico rapido in modo continuo durante il giorno e durante la notte.

Esistono due tipi principali di pompe per l'insulina: i microinfusori con catetere e le pompe patch.

Nei microinfusori dotati di catetere, il serbatoio dell'insulina è collegato a un sottile catetere che termina con una cannula in teflon flessibile o acciaio. Questa cannula viene posizionata sottocute tramite un ago, che viene poi rimosso una volta completata la procedura di inserimento. Considerando che le cannule in acciaio presentano una minore propensione a piegarsi o dislocarsi, potrebbero rappresentare la scelta in caso di occlusioni ripetute con cannula in teflon.

È necessario effettuare un cambio del set, che include la sostituzione della cannula in teflon e della cartuccia di insulina, ogni tre o sette giorni a seconda del tipo di dispositivo.

I microinfusori “patch” o “senza catetere” sono dotati di un serbatoio, con integrato un ago molto corto, che viene applicato direttamente al corpo con un cerotto adesivo. Un dispositivo esterno permette la programmazione della quantità di insulina da somministrare e consente anche il calcolo del bolo. La sostituzione deve avvenire ogni tre giorni tramite sostituzione direttamente della pompa stessa.

La terapia insulinica CSII è una modalità di trattamento molto efficace, sicura e ampiamente utilizzata nei bambini e negli adolescenti con DM1.

I numerosi vantaggi della terapia CSII sono il migliore controllo metabolico, la riduzione dell'ipoglicemia ricorrente/grave e un miglioramento della qualità della vita^{105,106}.

Rispetto alla terapia MDI, la terapia con pompa insulinica consente una maggiore flessibilità nel dosaggio e nella pianificazione dei pasti^{82,114,115}.

Un grande studio basato su dati relativi agli anni 2011-2012 di pazienti pediatriche provenienti da tre grandi registri (Prospective Diabetes Follow-up Registry, T1D Exchange e National Paediatric Diabetes Audit) ha valutato l'impatto dell'utilizzo del microinfusore: l'uso della pompa era associato a un HbA1c medio più basso rispetto alla terapia MDI (pompa: $8,0 \pm 1,2\%$ [$64 \pm 13,3$ mmol/mol] vs iniezione: $8,5 \pm 1,7\%$ [$69 \pm 18,7$ mmol/mol], $p < 0,001$)¹¹⁶.

In accordo con i risultati di altri studi, secondo cui il passaggio da terapia MDI al microinfusore riduce l'emoglobina glicata di 0,3-0,6%, con massimo effetto nei pazienti che iniziano con il controllo glicemico peggiore (riduzione del 1,5% con glicata al baseline di 9%)^{117,118}.

I pazienti che discontinuano l'utilizzo del microinfusore sono pochi, circa il 3% del totale, principalmente adolescenti. Le ragioni principali riportate per questa interruzione includono difficoltà legate al comfort del dispositivo, mancanza di gradimento verso la pompa, ansia e problemi di controllo glicemico¹¹⁹.

Gli eventi avversi correlati alla pompa insulinica sono comuni, colpiscono il 40-68% degli utilizzatori e includono guasti del set di infusione, malfunzionamenti e allarmi^{88,120,121}.

L'occlusione totale o parziale del sito o la sua dislocazione costituiscono le principali preoccupazioni, poiché ciò può interrompere la somministrazione di insulina e mettere a rischio di DKA il paziente. Infatti, in alcuni studi la terapia con microinfusore è stata associata ad un maggior rischio di chetoacidosi lieve rispetto alla terapia MDI^{122,123}.

Altri affetti avversi comuni sono la lipoipertrofia e la lipoatrofia, indicati complessivamente con il termine di lipodistrofia. La lipodistrofia altera la farmacocinetica dell'insulina, pertanto il sito interessato non può essere utilizzato per effettuare terapia¹²⁴.

Infine, vengono spesso riscontrati eczemi dovuti all'esposizione ripetuta agli adesivi dei dispositivi CSII ma anche CGM. Le complicanze dermatologiche possono rappresentare un problema serio nel trattare i pazienti pediatrici e adolescenti e condizionare la loro qualità della vita¹²⁵.

L'**impostazione della pompa** si basa sulla determinazione della dose totale giornaliera (TDD), del fattore di sensibilità insulinica (FSI) e dei rapporti insulina/carboidrati, che variano in base al momento della giornata.

La pompa del microinfusore viene programmata in modo da somministrare in continuo l'insulina rapida, modulabile in fasce orarie in base al fabbisogno insulinico del paziente (velocità basali). A questa poi il paziente aggiunge dei boli al momento dei pasti o boli di correzione in caso di iperglicemia.

L'FSI indica di quanto si abbassa la glicemia in relazione alla somministrazione di un'unità di insulina.

I microinfusori sono arricchiti da funzionalità avanzate che includono:

- Fasce basali temporanee, che adattano l'insulina basale a variazioni di fabbisogno specifiche, come in caso di attività fisica o malattie intercorrenti;
- Profili basali multipli, che possono venire impostati per periodi di diversa sensibilità insulinica prevedibili (ad esempio durante il ciclo mestruale);
- Diverse tipologie di bolo, che permettono una somministrazione immediata, prolungata o combinata della dose prandiale a seconda della composizione in macronutrienti del pasto e della loro velocità di assorbimento.

I pasti ad alto contenuto di grassi comportano un aumento più tardivo della glicemia, questo può venire gestito più agilmente tramite l'estensione del bolo (bolus esteso e bolus combo), che permette di somministrarne una porzione immediatamente e di prolungare il tempo di somministrazione della percentuale rimanente;

- Modifica del bolus in base alla quantità di insulina ancora “attiva” dal bolus precedente;
- Calcolatori di bolo integrati, che calcolano la dose appropriata di bolo di insulina prandiale basandosi sulla glicemia del momento e i grammi di carboidrati del pasto⁸⁸.

1.9.3 Sensor Augmented pump therapy e algoritmi integrati

Lo sviluppo dei sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) ha reso possibile la associazione di pompa e sensore, nota come **Sensor Augmented Pump (SAP)**.

Nella SAP convenzionale, è necessario l'intervento del paziente o del caregiver per regolare manualmente la somministrazione di insulina in base ai valori di glucosio, il cui valore viene inviato a un dispositivo esterno per il CGM o direttamente alla pompa, dove può essere visualizzato sullo schermo del microinfusore.

La SAP, dunque, non consente l'automazione del dosaggio dell'insulina, ma fornisce il contesto su cui si basano i sistemi integrati.

Il passaggio successivo è stato lo sviluppo di un algoritmo di controllo in grado di sospendere automaticamente la somministrazione di insulina quando la glicemia misurata dal sensore raggiunge una soglia programmata, la funzione **Low Glucose Suspend (LGS)**.

La somministrazione riprende automaticamente dopo 2 ore, indipendentemente dal livello di glucosio, o prima delle 2 ore, su input del paziente o del caregiver.

Dati provenienti da studi precoci sui circuiti chiusi hanno dimostrato che la sospensione dell'insulina tramite il sistema LGS ha ridotto il rischio di ipoglicemia.

Lo studio ASPIRE ha dimostrato per la prima volta in condizioni di real-world l'efficacia del sistema LGS nel ridurre sia la frequenza che la durata degli eventi ipoglicemici, che sono occorsi con una frequenza minore del 31,8% rispetto a quanto accaduto nel gruppo SAP di controllo¹²⁶.

Uno studio ha dimostrato che il sistema LGS è sicuro ed efficace nel ridurre frequenza e durata degli eventi ipoglicemici anche in soggetti con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia¹²⁷.

Per aumentare la sicurezza nel controllo dell'ipoglicemia sono stati creati microinfusori dotati della funzione **Predictive-LGS (PLGS)**.

La funzione PLGS consente di sospendere la somministrazione di insulina quando è prevista un'ipoglicemia entro i successivi 30 minuti. La somministrazione basale riprende automaticamente una volta superato il rischio di ipoglicemia.

Diversi studi hanno dimostrato che le sospensioni notturne non sono associate ad un aumento della chetonemia nel sangue rispetto ai pazienti in terapia con SAP^{128,129}.

La funzione PGLS è disponibile nei sistemi:

- MiniMed™ 640G, 670G e 780G (Medtronic, Northridge, CA), in cui la somministrazione di insulina basale viene interrotta se viene previsto che la glicemia del sensore raggiungerà valori di 1,1 mmol/L (20 mg/dL) sopra il limite basso preimpostato entro 30 minuti. Il sistema riprende automaticamente la somministrazione dopo il recupero dall'ipoglicemia, con una sospensione della durata che va da un minimo di 30 minuti a un massimo di 120 minuti⁸⁸.
- Microinfusore Tandem t: slimX2 con tecnologia Basal IQ™ (Tandem, San Diego, CA). La soglia di sospensione è fissata a 4,4 mmol/L (80 mg/dL), la sospensione ha una durata minima di 5 minuti e la somministrazione di insulina basale riprende dopo qualsiasi aumento dei valori di glicemia rilevati dal sensore.

Diversi studi randomizzati controllati su adulti, bambini e adolescenti, hanno dimostrato che sia i sistemi Minimed che Tandem con la funzione PGLS riducono la frequenza e la durata degli episodi di ipoglicemia notturna⁸⁸.

Uno studio basato sui dati di bambini di età inferiore ai 15 anni caricati su CareLink ha confermato che coloro che utilizzavano microinfusori Medtronic con PLGS trascorrevano meno tempo al giorno in ipoglicemia lieve e severa (<70 mg/dL e <54 mg/dL) rispetto a coloro che utilizzavano SAP o LGS¹²⁷.

Inoltre, il passaggio da SAP a PLGS è stato associato a una riduzione del tasso mensile degli eventi ipoglicemici del sensore <3 mmol/L (<54 mg/dL) e <3,9 mmol/L (<70 mg/dL) rispettivamente del 49% e del 32%¹³⁰

Per quanto riguarda il microinfusore Tandem t: slimX2 con tecnologia Basal IQ™ i dati ottenuti dal mondo reale sono simili, con riduzioni del rischio di TBR (time below range) del 45% rispetto a LGS¹³¹.

1.9.4 Il pancreas artificiale e sistemi ibridi

I microinfusori con le funzioni LGS e PLGS possono ridurre l'ipoglicemia, ma non affrontano efficacemente il problema dell'iperglicemia.

Il pancreas artificiale (PA) o sistema a circuito chiuso (**Closed Loop, CL**), costituito da un microinfusore, un sensore CGM e un algoritmo di controllo, rappresenta un notevole passo avanti rispetto ai sistemi precedenti. Questo sistema presenta un algoritmo avanzato in grado di regolare automaticamente la somministrazione di insulina, adattandola in tempo reale in base ai livelli di glucosio misurati dal sensore.

L'algoritmo di controllo può essere incorporato nella pompa o inserito in un dispositivo separato, ad es. uno smartphone.

Esistono tre tipi di algoritmo di controllo:

- Proportional Integral Derivative (PID), determina la dose di insulina confrontando il target glicemico con il glucosio misurato dal sensore, valutando anche la velocità di cambiamento della glicemia e la velocità di cambiamento dei valori glicemici considerando anche l'insulina già somministrata ("insulin on board")¹³².
- Model Predictive Control (MPC), predice i livelli glicemici e regola contemporaneamente la velocità di infusione dell'insulina, tenendo conto dei tempi di assorbimento dell'insulina sottocutanea, dell'insulina ancora presente (on board), delle variazioni glicemiche giornaliere e postprandiali della glicemia e di altre informazioni come l'assunzione di carboidrati o l'attività fisica¹³³.
- Fuzzy Logic, modula la dose di insulina in base ai livelli glicemici misurati e alla direzione e velocità di cambiamento dei valori glicemici¹³⁴.

Attualmente, tutti i modelli di pancreas artificiale in uso sono sistemi ibridi, (**HCL**) **hybrid closed loop**. Questo significa che l'insulina viene somministrata in modo completamente

automatico durante la notte e tra i pasti, ma richiede l'intervento del paziente al momento dei pasti e in caso di attività fisica.

I primi modelli HCL (hybrid closed loop) permettevano solo una modulazione dell'insulina basale, in base a ciò che rilevava il sensore sia in termini di sospensione che in termini di aumento dell'erogazione.

Più recentemente sono stati implementati i sistemi “avanzati” **AHCL (advanced hybrid closed loop)** che sono in grado di erogare boli di correzione automatici come parte della somministrazione di insulina modulata tramite algoritmo.

I sistemi AHCL possono funzionare in due modi:

- Approccio “treat to target” in cui l'algoritmo si impegna a mantenere la glicemia intorno ad un singolo valore (es. 110 mg/dL);
- Approccio “treat to range” in cui l'algoritmo si prefigge di mantenere la glicemia intorno a valori preimpostati (es. tra 112-160 mg/dL)⁸⁸.

I trial clinici sui sistemi Closed Loop hanno attraversato diverse fasi di sviluppo, partendo da ambienti ospedalieri altamente controllati e spostandosi poi verso contesti extraospedalieri come hotel o campi scuola. Questa transizione ha portato infine a studi di lunga durata condotti nella vita reale e senza supervisione diretta.

Gli RCT hanno dimostrato l'efficacia sia di HCL che di AHCL nel raggiungere un aumento del TIR rispetto alla terapia convenzionale con pompa, SAP o PLGS, in tutte le fasce di età considerate (anche nei bambini molto piccoli di età compresa tra 2 e 7 anni)¹³⁵⁻¹³⁷.

Oltre all'aumento del TIR, studi ambulatoriali più lunghi hanno anche dimostrato che l'uso del pancreas artificiale ha portato a una riduzione concomitante dell'emoglobina glicata di 0,3%–0,7%, si tratta di riduzioni modeste ma considerevoli se rapportate ai buoni livelli di HbA1c di partenza dei soggetti in studio⁸⁸.

Una metanalisi basata sui risultati di 40 RCT condotti in ambiente extraospedaliero ha valutato l'efficacia e la sicurezza dei sistemi Closed-loop su pazienti con DM1. I risultati hanno dimostrato che l'uso del pancreas artificiale è associato ad un aumento del 9,6% del tempo trascorso nel range glicemico ideale (70-180 mg/dL) e alla riduzione del 1,5% del tempo trascorso in ipoglicemia (<70 mg/dL)¹³⁸.

Le evidenze Real world hanno confermato i risultati degli RCT, dando risultati simili in termini di TIR e TBR, con una riduzione modesta dell'HbA1c dello 0,3- 0,4%¹³⁹.

I benefici derivati dall'utilizzo di sistemi AHCL vanno oltre il compenso glicemico. La qualità di vita dei bambini e degli adolescenti in terapia con questi sistemi è decisamente migliorata da aspetti quali la maggiore flessibilità dei pasti, la migliore qualità del sonno e la possibilità di partecipare a un numero maggiore di attività, che esitano in una riduzione del carico psicologico dovuto alla malattia¹⁴⁰.

Nonostante questo, pregresse pubblicazioni sull'uso reale del sistema Medtronic 670G hanno rivelato che circa un terzo dei giovani che iniziano con il sistema 670G interrompono l'uso entro un anno¹³⁹.

L'utilizzo dei sistemi Closed Loop presenta ancora delle limitazioni quando ci si trova di fronte a situazioni di stress, malattie, esercizio fisico o nella gestione della correzione dei boli non somministrati ai pasti. Sebbene molti di questi sistemi siano in grado di affrontare situazioni di stress o malattie lievi, è importante notare che l'approccio consigliato è quello di interrompere temporaneamente la modalità Closed Loop e ritornare al controllo manuale, specialmente quando si verificano iperglicemie.

L'attività fisica viene gestita dai sistemi Closed Loop dotati di una funzione specifica per l'esercizio fisico. I pazienti segnalano l'intenzione di compiere attività fisica e, in risposta a tali segnalazioni, l'algoritmo regola la somministrazione di insulina e/o modifica il target glicemico¹⁴¹.

I sistemi AHCL attualmente disponibili sono diversi (vedi Tabella 3):

- Medtronic Minimed 780 G (Medtronic, Northridge, CA, USA);
- Sistema Control-IQ di Tandem (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, USA);
- DBLG1 (Diabeloop, Grenoble, Francia);
- CamAPS FX.

I sistemi AHCL utilizzano tecnologie AID (Automated insulin delivery), algoritmi di controllo che regolano continuamente la somministrazione dell'insulina in risposta ai livelli di glucosio in tempo reale rilevati dai sensori, all'azione residua dell'insulina e ad altri input, come l'assunzione di cibo e l'annuncio dell'esercizio fisico.

Sono stati sviluppati diversi tipi di algoritmi di controllo:

- MPC predittivo, che utilizza parametri del modello specifici del paziente per calcolare la somministrazione di insulina necessaria per riportare i livelli di glucosio previsti entro l'intervallo target.

- Controllo proporzionale integrale derivativo (PID), che utilizza tre componenti, proporzionale, integrale e derivativa. La componente proporzionale calcola la deviazione del livello di glucosio misurato dal glucosio target, la componente integrale calcola l'area sotto la curva tra il glucosio misurato e quello target, mentre la componente derivativa tiene conto del tasso di variazione del glucosio misurato.
- Fuzzy Logic (FL), che si basa su un insieme di regole che imitano il ragionamento dei medici diabetologi, a loro volta basate sulle conoscenze mediche comuni, sull'esperienza e sulle raccomandazioni conosciute¹³⁹.

	MINIMED 780 G	CONTROL- IQ	DBLG1	CAMAPS FX
Età	≥7 anni (non in gravidanza)	≥6 anni (non in gravidanza)	≥18 anni (non in gravidanza)	≥1 anno (anche in gravidanza)
Algoritmo	PID con “insulin on board” e licenza di usare Fuzzy Logic	MPC Predittivo	MPC con Machine	Learning MPC
Configurazione dell'algoritmo	Nella pompa	Nella pompa	Nel palmare	Cell Android
Microinfusore	MiniMed 780 G	Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ	AccuChek Insight	Ypsopump
Sensore del glucosio (durata del sensore)	Guardian 3 (7 giorni) Guardian 4 (7 giorni) Dexcom	G6 (10 giorni) G7 (10 giorni) Dexcom	G6 (10 giorni) Dexcom	G6 (10 giorni) Libre 3 (14 giorni)
Target di glucosio	Target: 100 mg/dl (default) o	Target range fisso: 112.5-160 mg/dl	Target: 110 mg/dl (default), ma personalizzabile: 100-130 mg/dl	Target 105 mg/dl, personalizzabile tra 80-200 mg/dl

	110 o 120 mg/dl			
Caratteristiche aggiuntive	Target temporaneo per attività fisica: 150 mg/dl	Modalità sonno: target range 112.5-120 mg/dl Modalità esercizio fisico: 140-160 mg/ dl	Modalità ZEN (aumenta il target di +20 mg/dl per 3 ore; modificabili entrambi) Modalità attività fisica: - soglie e target di +70 mg/dl per la durata dell'attività fisica - aggressività aumentata per 10 ore	Target opzionale per attività fisica “Boost”: somministrazione più aggressiva di insulina “Ease off”: aumento del target e somministrazione di insulina meno aggressiva
Boli di correzione	Automatici se il glucosio è >120 mg/dl con basale massima in erogazione	Automatici (60% della dose calcolata per un target di 110 mg/dl) Manuali opzionali	Automatici se il glucosio è previsto aumentare >180 mg/dl	Boli automatici di correzione somministrati come modulazione della velocità di infusione basale Manuali opzionali

Tabella 3: Confronto tra i sistemi di pancreas artificiali attualmente disponibili in commercio¹⁴².

Un'analisi retrospettiva basata sui dati provenienti dal 98,3% dei centri SIEDP (Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica) ha esaminato l'adozione della tecnologia in 14.961 bambini e adolescenti seguiti in Italia. Risulta che il 98% dei pazienti utilizza sensori (FGM o CGM), mentre il 45% è sotto terapia con un microinfusore. Inoltre, la maggioranza dei pazienti in terapia CSII adotta un sistema AHCL (32,5%)¹⁴³.

1.10 DM1 nei bambini appartenenti a minoranze etniche

Nelle ultime decadi si sta registrando un aumento progressivo della prevalenza dei pazienti stranieri nella pratica clinica.

Secondo i risultati del Dossier Statistico immigrazione 2023 (a cura di Idos Centro Studi e Ricerche, in collaborazione con Centro Studi Confronti e Istituto di Studi Politici “S. Pio V”), il numero di cittadini stranieri residenti in Italia si attesta a 5 milioni, ossia l’8,6% della popolazione. Nel biennio 2020-2022, la popolazione italiana è diminuita di oltre 1 milione di persone, a causa di un saldo naturale negativo, mentre quella straniera è aumentata di più di 140mila unità.

ITALIA. Primi 10 Paesi per numero di residenti e % sul totale dei residenti stranieri (2021)

Paese	Numero	%
Romania	1.083.771	21,5
Marocco	420.172	8,4
Albania	419.987	8,3
Cina	300.216	6,0
Ucraina	225.307	4,5
India	162.492	3,2
Bangladesh	159.003	3,2
Filippine	158.997	3,2
Egitto	140.322	2,8
Pakistan	134.182	2,7
altri	1.826.267	36,3
TOTALE	5.030.716	100,0

Figura 1: Pesi per numero di residenti e % sul totale dei residenti stranieri (dati Istat 2021).

1.10.1 Incidenza di malattia

Nel 2001 è stato avviato il progetto DAWN™, il più ampio studio mai condotto al fine di rendere noti gli aspetti psicosociali che le persone con DM1 e DM2 affrontano e di analizzare il panorama di assistenza che li circonda.

Nella primavera del 2006 è iniziato lo studio DAWN in Italia, che ha svolto anche un’indagine accessoria per indagare le condizioni dei pazienti extracomunitari. L’indagine ha coinvolto tre Centri diabetologici: Prato (scelto per la consistente comunità cinese), Mazara del Vallo (per la massiccia presenza di immigrati nordafricani) e Genova (per la caratteristica della multietnicità della sua immigrazione)¹⁴⁴.

L’indagine si è basata sulla somministrazione di questionari ai medici specialisti, da cui è emerso che l’etnia più rappresentata nel campione era quella maghrebina (37%), seguita per

dimensioni da quella cinese (22%), dall'insieme delle etnie europee (est europee), dai latino-americani (ispanici) e dagli africani (Figura 2).

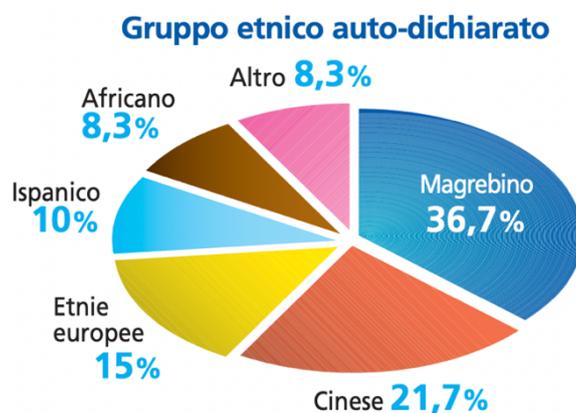


Figura 2: Etnie riscontrate dallo studio DAWN¹⁴⁴

La distribuzione degli immigrati con diabete per classi di età è apparsa profondamente diversa da quella degli italiani, con prevalenza dei soggetti di età inferiore a 44 anni.

Le ragioni di questo sono due: caratteristiche demografiche della popolazione immigrata in Italia e la maggiore frequenza del DM1, che è risultata circa il doppio negli immigrati rispetto alla popolazione italiana.

Analizzando le principali evidenze delle indagini condotte nei centri di Genova e di Mazara del Vallo, la percentuale di immigrati affetti da diabete rispetto al totale dei pazienti trattati supera la proporzione di immigrati rispetto alla popolazione complessiva dei rispettivi comuni. Tale osservazione potrebbe indicare una maggiore incidenza del diabete tra gli immigrati di questi due centri, che includono popolazioni maghrebine, africane e latino-americane¹⁴⁴.

I dati italiani sono in accordo con i risultati di studi statunitensi, in cui si riscontra un'incidenza maggiore del DM1 tra le minoranze etniche.

Utilizzando dati di sorveglianza di circa 69,5 milioni di giovani di età inferiore a 20 anni negli Stati Uniti, lo studio SEARCH for Diabetes in Youth ha riportato che, tra il 2002 e il 2015, l'incremento percentuale annuo dell'incidenza del T1D era sproporzionatamente maggiore tra le minoranze. Nel periodo in studio l'incidenza del T1D è aumentata rispettivamente del 2,7%, 4,0% e 4,4% all'anno tra i giovani neri non ispanici (NHB), ispanici e Asiatici e Isole del Pacifico (API), tassi molto più alti rispetto a quanto osservato nei giovani bianchi non ispanici (NHW: 0,7% all'anno)¹⁴⁵.

Anche se non sono ancora note le ragioni delle differenze etniche nella prevalenza e nell'incidenza del T1D tra i giovani, è stato predetto che questi fattori, insieme ai cambiamenti nella composizione demografica degli Stati Uniti verso una maggiore diversità etnica e razziale, determineranno entro il 2050 un aumento del DM1 di 6,6 volte tra gli ispanici, di 5,4 volte tra gli API, di 4,4 volte tra gli AIAN (Nativi americani e nativi dell'Alaska), di 3,0 volte tra i NHB e solo di 2,5 volte tra i NHW¹⁴⁶.

Se si considerano i dati statunitensi, dove l'incidenza del diabete di tipo 1 è aumentata in modo significativo tra le minoranze etniche, si può ipotizzare che una tendenza simile si verifichi anche nel nostro paese, con un aumento sempre più marcato dei pazienti con DM1 appartenenti a famiglie immigrate in Italia.

1.10.2 Differenze nella gestione del DM1

Diversi studi hanno evidenziato che tra i bambini appartenenti a minoranze etniche si registra un minore utilizzo delle nuove tecnologie per la gestione del diabete rispetto a quanto avviene nei bambini di etnia caucasica¹⁰⁴⁻¹⁰⁹.

Secondo ricerche condotte negli Stati Uniti, il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) è più diffuso tra i bambini di etnia caucasica: i bambini bianchi non ispanici (NHW) utilizzano il CGM da 3,0 a 6,0 volte più spesso rispetto ai bambini neri non ispanici (NHB) e da 1,5 a 3,0 volte più spesso rispetto ai bambini ispanici¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Queste differenze possono essere attribuite a tassi inferiori di adozione iniziale e a tassi più elevati di interruzione del CGM tra i bambini NHB, con un maggiore tasso di abbandono del CGM entro l'anno, spesso entro i primi 6 mesi¹⁵⁵.

Uno studio ha riscontrato una differenza per quanto riguarda le percentuali di utilizzo del CGM tra i bambini NHW e i bambini ispanici, meno propensi a raggiungere un utilizzo superiore all'85%¹⁵⁴.

Tuttavia, è importante considerare che queste disparità nell'utilizzo del monitoraggio CGM potrebbero non riflettere la situazione attuale, poiché la diffusione di tali dispositivi è aumentata in modo significativo negli ultimi anni⁸⁹. Infatti, uno studio più recente non ha riscontrato associazioni significative tra l'uso del CGM ed etnia, ma ne ha confermato tassi di utilizzo maggiore in famiglie ad alto reddito¹⁵⁶.

Le disuguaglianze nell'accesso e nell'utilizzo della tecnologia si riflettono anche nei tassi di adozione dei microinfusori. Uno studio di coorte condotto su 10.704 pazienti pediatrici, registrati presso il T1D Exchange Clinic Registry tra il 2010 e il 2012, ha rivelato che le probabilità che un bambino di etnia bianca fosse in terapia con pompa insulinica erano 3,6 volte superiori rispetto a un bambino di etnia nera e 1,9 volte superiori rispetto a un bambino di origine ispanica (dopo aver corretto per variabili come sesso, età, durata del diabete e status socioeconomico)¹⁴⁸.

Questi risultati sono stati confermati da uno studio longitudinale basato sui dati provenienti dallo studio SEARCH. Sebbene l'uso dei microinfusori sia aumentato dal 31,7% nel periodo 2001-2005 al 58,8% nel periodo 2016-2019, alla fine dello studio soltanto il 41% dei partecipanti di origine ispanica, il 29% dei partecipanti di origine nera non ispanica e il 46% dei partecipanti di altre etnie non ispaniche utilizzavano la pompa, percentuali nettamente inferiori rispetto al 67% registrato nei bambini bianchi non ispanici¹⁵¹.

Questi dati evidenziano la persistenza delle disuguaglianze nell'accesso e nell'utilizzo dei microinfusori tra le varie comunità etniche negli Stati Uniti.

Alla base dello scarso utilizzo di sensori e microinfusori ci sono ragioni socio-economiche e assicurative, ma non solo; infatti, anche studi condotti sui sistemi sanitari con copertura universale hanno rilevato un minore utilizzo di tecnologia in questo gruppo di pazienti¹⁴⁹.

Ricerche recenti hanno individuato l'esistenza di bias dovuti a pregiudizi dei professionisti sanitari e alla comunicazione limitata tra medico e paziente, che potrebbero contribuire a queste disparità.

In interviste condotte con giovani adulti di origine ispanica e afroamericana affetti da DM1, molti pazienti hanno riferito un mancato coinvolgimento nel processo decisionale riguardante l'adozione di tali tecnologie, che in alcuni casi non gli erano mai state proposte¹⁵⁷.

Inoltre, altri studi hanno mostrato che i professionisti sanitari spesso si basano sulle proprie opinioni personali per consigliare l'uso della tecnologia o hanno forti presupposizioni sui tipi di pazienti che potrebbero trarne beneficio dall'utilizzo (ad esempio, pazienti ben istruiti, tecnologicamente esperti, provenienti da famiglie unite)¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

Un'indagine condotta presso l'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano ha esaminato la tipologia prevalente di somministrazione insulinica tra i pazienti immigrati in Lombardia. I dati confermano quanto osservato nelle minoranze etniche degli Stati Uniti: su un totale di 994 pazienti del centro, il 44% utilizzava un microinfusore, tuttavia, questa percentuale è

stata drasticamente più bassa nei bambini di famiglie immigrate. Analizzando i 54 bambini immigrati inclusi nello studio, si è osservato che l'83% era in terapia MDI, mentre solo il 17% utilizzava un microinfusore¹⁶¹.

1.10.3 Differenze negli outcomes di trattamento

Uno studio retrospettivo, basato su dati provenienti da una vasta gamma di paesi tra cui l'Italia, ha esaminato l'incidenza della chetoacidosi diabetica (DKA) all'esordio in bambini appartenenti a diversi contesti etnici. È stato riscontrato che la prevalenza media complessiva della DKA era più elevata nei bambini appartenenti a minoranze etniche (36,9%) rispetto a quelli non appartenenti a minoranze (28,4%)¹⁶².

In linea con questo studio, una metanalisi condotta su studi provenienti da oltre 31 paesi ha indagato l'esistenza di un possibile ruolo dell'etnia nel determinare il rischio di DKA. Sebbene non sia stato possibile stabilire differenze significative nella frequenza della DKA tra gruppi etnici specifici, in ogni studio il gruppo etnico minoritario ha sperimentato un aumento del rischio di chetoacidosi diabetica⁵⁷.

Uno studio francese utilizzato nella metanalisi non ha riportato effetti significativi della nascita dei genitori in Francia sulla frequenza della chetoacidosi diabetica, ma ha comunque evidenziato una maggiore rappresentazione dei bambini con genitori di origine straniera tra i casi di DKA severa¹⁶³.

Uno studio di coorte svedese invece ha evidenziato che i bambini immigrati tendono ad avere un pH capillare più basso (pH medio 7,35 rispetto a 7,37 nei bambini nati da genitori svedesi), minori livelli di bicarbonati e valori di HbA1c più alta all'esordio (10,8% vs 10,2%)¹⁶⁴.

Oltre ad avere quadri clinici più gravi all'esordio, i bambini di minoranze etniche tendono ad avere un peggior controllo glicemico e un maggior rischio di episodi di DKA ricorrenti¹⁶⁵. Numerosi studi evidenziano delle differenze etniche nel tasso di giovani affetti da T1D che raggiungono il livello di HbA1c target.

I giovani non bianchi con DM1 mostrano costantemente un controllo glicemico inferiore rispetto ai giovani NHW e queste disparità persistono nel tempo durante il corso della malattia^{152,166-168}.

Nel valutare l'andamento glicemico dei pazienti di etnia africana, si deve considerare che l'emoglobina glicata in questi pazienti è mediamente più elevata del 0,3-0,8% rispetto ai soggetti di origine nord-europea a parità di concentrazione di glucosio media, a causa di differenze biologiche nel processo di glicazione dell'emoglobina ^{169,170}.

Tuttavia, la stima del contributo di queste differenze al controllo glicemico rappresenta solo una piccola proporzione delle disparità osservate tra minoranze etniche e gruppi caucasici.

Uno studio di corte svedese ha esaminato lo stato clinico e le condizioni sociodemografiche dei bambini con DM1 nati da genitori immigrati confrontandoli con quelli nati da genitori svedesi. Dall'analisi dei dati è emerso che i bambini immigrati presentavano un valore di HbA1c medio pari a 69 mmol/mol (8,5%), più alto rispetto ai loro coetanei svedesi, con un valore mediano di 62 mmol/mol (7,8%). Tuttavia, non sono emerse differenze nella frequenza degli eventi gravi di ipoglicemia o chetoacidosi registrati tra i gruppi¹⁷¹.

Studi italiani sono in accordo con quanto osservato nello studio svedese.

Lo studio condotto dal Centro diabetologico pediatrico San Raffaele ha valutato il compenso metabolico di 54 bambini immigrati afferenti al centro e lo ha confrontato con i risultati ottenuti nei bambini italiani. Secondo i risultati, i bambini italiani avevano un valore di HbA1c medio di $7,2\% \pm 1,1$, mentre i bambini immigrati di $7,8\% \pm 1,5$, significativamente più alto ¹⁶¹.

Un'altra ricerca basata sui dati provenienti dai centri diabetologici pediatrici dell'Emilia-Romagna ha riscontrato livelli medi di HbA1c pari a 8,8% e 8,2% rispettivamente per i pazienti italiani e quelli provenienti da famiglie immigrate in Italia¹⁷².

Un'indagine osservazionale italiana ha valutato la qualità della vita legata alla salute (D-HRQOL) e il controllo metabolico nei bambini e negli adolescenti con T1D nati da famiglie migranti. Per valutare la D-HRQOL è stata utilizzata la versione italiana convalidata del PedsQL™ 3.0 DM, che è un questionario composto da 28 item suddivisi in cinque scale da 0 a 4: sintomi del diabete, ostacoli al trattamento, adesione al trattamento, preoccupazione e comunicazione.

I risultati suggeriscono fortemente che lo status di migrante conferisca significativi svantaggi sia in termini di D-HRQOL che di cura del diabete¹⁷³.

Le ragioni alla base del peggior compenso glicemico nei bambini immigrati sono diverse. Uno studio ha dimostrato l'associazione tra scarso controllo metabolico e basso livello socioeconomico, misurabile attraverso il punteggio SES (Indice di Status Sociale a Quattro

Fattori di Hollingshead), un indice sintetico validato che tiene conto dell'istruzione e dell'occupazione dei genitori¹⁷⁴. Sebbene lo studio non abbia focalizzato l'attenzione sul trattamento specifico delle minoranze etniche, suggerisce il ruolo fondamentale del contesto socioeconomico nel determinare l'andamento della malattia, specialmente nelle popolazioni vulnerabili, come quelle appartenenti a famiglie immigrate in Italia con risorse economiche limitate. Secondo i risultati, l'istruzione dei genitori e il livello di consapevolezza, in particolare della madre, giocano un ruolo cruciale nel raggiungimento e nel mantenimento del controllo metabolico nei bambini e negli adolescenti con DM1¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.

Oltre al basso livello di istruzione parentale, le barriere linguistiche e culturali possono contribuire a rendere difficile la comunicazione tra i genitori e gli operatori sanitari, compromettendo la comprensione delle istruzioni e la gestione quotidiana della malattia da parte della famiglia.

I risultati dello studio DAWN italiano confermano che le principali difficoltà riscontrate dai medici specialisti nella gestione dei pazienti con DM immigrati in Italia sono rappresentate dalle barriere linguistiche e individuano altri vincoli quali i differenti stili alimentari e le regole religiose, in particolare per quanto riguarda i pazienti islamici che praticano il digiuno durante il mese di Ramadan.

Le evidenze suggeriscono che nella gestione dei bambini con DM1 appartenenti a minoranze etniche e famiglie immigrate sia necessario un approccio olistico e culturalmente sensibile che tenga conto delle specificità culturali e delle esigenze individuali dei pazienti e delle loro famiglie.

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo primario di questo studio è di valutare il compenso glico-metabolico nella nostra popolazione pediatrica con DM1 (0-18 anni) secondo la tipologia di trattamento, terapia multiniettiva o microinfusore, e secondo etnia, distinguendo tra bambini e adolescenti provenienti da famiglie immigrate in Italia o di origine italiana.

Lo scopo primario è individuare eventuali differenze nella gestione della malattia e nei risultati terapeutici tra i due gruppi, italiani e stranieri, e valutare come il passaggio dalla terapia multi-iniettiva (MDI) al microinfusore (CSII) abbia influenzato il controllo metabolico.

Obiettivi secondari sono in primis valutare differenze in gravità di esordio in termini di chetoacidosi e parametri auxologici al momento della diagnosi in relazione all'etnia del paziente e allo stato di nascita.

3. SOGGETTI E METODI

3.1 Popolazione in studio

Nello studio sono stati inclusi 181 bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni con diagnosi di DM1 (111 maschi e 70 femmine), seguiti presso l'ambulatorio di Diabetologia Pediatrica della S.C.D.U. Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara.

Sono stati arruolati 119 soggetti appartenenti a famiglie italiane e 62 soggetti appartenenti a famiglie immigrate in Italia (50 nati in Italia e 12 nati all'estero), suddivisi in due gruppi: gruppo italiani (ITA) e gruppo stranieri (S).

Tutti i pazienti in studio sono in terapia insulinica intensiva secondo lo schema basal-bolus (realizzato con terapia MDI o CSII), portatori di sensore FGM o CGM per il monitoraggio della glicemia e in regolare follow-up ambulatoriale.

I soggetti sono stati sottoposti ad un inquadramento anamnestico, clinico-auxologico e sono stati raccolti i dati relativi all'esordio di malattia (TE), all'ultima visita di follow-up ambulatoriale (T0) e alla visita precedente il posizionamento del microinfusore (T-pre).

Per ogni visita è stato valutato il grado di compenso metabolico in termini di C-peptide, emoglobina glicata e metriche AGP, in relazione alla tipologia di trattamento in corso.

È stato effettuato un confronto in parametri metabolici e metriche relativi al range di età (≤ 6 anni, tra i 7 e i 12 anni, ≥ 13 anni).

Criteri di inclusione:

- Età minore di 18 anni al momento dell'arruolamento;
- Diagnosi di DM1 secondo i criteri ADA⁴⁵;
- Pazienti in regolare follow-up presso l'Ambulatorio di Diabetologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della carità" di Novara.

Criteri di esclusione:

- Diagnosi di tipologie di diabete differenti da DM1;
- Esordio recente nell'ultimo anno;
- Data di ultimo follow up ambulatoriale precedente a gennaio 2023.

3.2 Procedure e raccolta dati

I pazienti sono stati oggetto di una valutazione retrospettiva, considerando aspetti auxologici e metabolici.

Le metriche glicemiche di ciascun individuo sono state rilevate attraverso diverse piattaforme software, tra cui CareLink, Glooko, Libreview, Diasend, Dexcom Clarity e GlucoLog, in relazione al tipo di dispositivo utilizzato dal paziente per la somministrazione della terapia insulinica e il monitoraggio glicemico.

Per ciascun paziente sono stati valutati i seguenti parametri anamnestici, antropometrici e metabolici:

- Sesso (M/F);
- Età (anni);
- Stato di nascita di entrambi i genitori ed etnia di appartenenza (africana, amerinda, asiatica e caucasica);
- Stato di nascita del paziente;
- Comorbidità quali celiachia e/o tiroidite conclamate;
- Peso (kg);
- Altezza (cm), misurata tramite lo stadiometro di Harpenden;
- BMI, espresso sia in valore assoluto (kg/m^2) sia in Z-score e percentile secondo WHO Child Growth Standards;
- Circonferenza vita (cm) e fianchi (cm);
- Pressione arteriosa sistolica e diastolica, misurata con sfigmomanometro digitale;
- Terapia insulinica in atto: tipo/i di insulina, modalità di somministrazione, dose totale giornaliera (IU/kg/die), dose di insulina basale e di bolo giornaliera.

I pazienti sono stati classificati in soggetti in terapia multi-iniettiva (MDI), con pompa Patch, con microinfusore integrato con sistema PGLS e con sistema ibrido avanzato ad ansa chiusa (AHCL);

- Data di avvio della terapia con microinfusore;
- Tipologia di monitoraggio glicemico, attraverso glucometro (BGM), sensore flash (FGM) o sensore di monitoraggio continuo (CGM);
- Dati relativi all'esordio: età, peso, altezza, BMI, chetonemia, bicarbonati, chetoacidosi diabetica (sì/no), pH, livelli di C-peptide e di vitamina D, dose U/kg di insulina alla dimissione (totale, basale e tramite bolo);

- Dati biochimici: HbA1c (%), assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi), livelli di C-peptide e di vitamina D, marcatori di funzionalità tiroidea (TSH e T4), anti-transglutaminasi IgA e microalbuminuria (mg/L).

3.3 Valutazione clinico-auxologica

Per misurare la statura, è stato utilizzato lo stadiometro di Harpenden. Le misurazioni ottenute sono state confrontate con le curve percentili per la crescita staturale di Cacciari, calcolando la deviazione standard in base al sesso e all'età.

La misurazione del peso è stata eseguita mediante l'uso di una bilancia manuale con approssimazione al più vicino 0,1 Kg e classificazione secondo le curve di crescita italiane.

Per tutti i pazienti è stato calcolato il valore di Body Mass Index (BMI) o Indice di Massa Corporea e il BMI Z-score (SDS), rispetto al sesso e all'età.

3.4 Valutazione metabolica

I pazienti seguiti presso l'ambulatorio di Diabetologia Pediatrica della S.C.D.U. Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Maggiore della Carità" di Novara sono sottoposti annualmente ad esami ematochimici tramite prelievo ematico venoso e ad esame urine. Per lo studio sono stati estrapolati i valori di HbA1c, assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi), funzionalità tiroidea (TSH e T4), anti-transglutaminasi IgA e microalbuminuria, relativi agli esami di laboratorio più recenti disponibili al momento dell'arruolamento.

Il dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) viene effettuato ogni 3 mesi mediante separazione e quantificazione della frazione glicata dell'emoglobina nel sangue umano, tramite elettroforesi capillare in tampone alcalino (pH 9,4) con lo strumento Minicap Flex-Piercing.

Ai fini dello studio è stato considerato il valore di HbA1c dell'ultima visita di follow-up ambulatoriale e il valore medio di emoglobina glicata, calcolato effettuando la media aritmetica delle misurazioni effettuate nell'ultimo anno.

3.5 Terapia insulinica e tecnologia in uso

L'intera coorte di 181 pazienti inclusi nello studio è in terapia secondo il regime basal-bolus ed è dotata di sensori FGM o CGM per il monitoraggio continuo della glicemia. Tra questi, 26 pazienti seguono una terapia multi-iniettiva, mentre 155 sono in terapia con microinfusore.

Più in dettaglio, tra coloro in terapia CSII, 13 pazienti utilizzano una Patch pump, 11 sono gestiti con un sistema PGLS e 131 sono in terapia mediante un sistema AHCL.

I pazienti in **terapia multi-iniettiva (MDI)** utilizzano penne con la possibilità di somministrare unità intere o ½ unità di analogo lento e analogo rapido.

La **Patch Pump** è un sistema per la somministrazione sottocutanea di insulina, privo di catetere.

13 pazienti in studio sono in terapia con microinfusori Patch, utilizzando i sistemi Omnipod® Dash, o il Menarini GlucoMen®. Nessun sistema patch in uso dispone al momento di algoritmo integrato che consente di avere un AID.

Dei pazienti inclusi nello studio, 11 sono in terapia CSII con algoritmo **Predictive-LGS (PLGS)** mediante microinfusore Medtronic 780 G, utilizzato in modalità manuale a causa del basso fabbisogno insulinico giornaliero del paziente o per motivi di età.

La maggior parte dei pazienti in studio (n° 131) è in terapia con microinfusori con **sistema AHCL**:

- Medtronic Minimed 780 G (Medtronic, Northridge, CA, USA);
- Tandem t:slim X2 con tecnologia Contro-IQ (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, USA);
- YpsoPump con tecnologia Mylife CamAPS FX.

3.6 Software

I dati relativi alle metriche glicemiche di ciascun paziente in terapia CSII e MDI sono stati estrapolati dai software Carelink™, Glooko, LibreView, Diasend, Dexcom Clarity, e Glucolog, in base alla tipologia di dispositivo utilizzato.

Si tratta di software dedicati alla gestione dei dati relativi a terapia e monitoraggio dei pazienti con DM1, che consentono ai professionisti sanitari di scaricare, visualizzare e analizzare i dati relativi alla glicemia, all'insulina e ad altri parametri metabolici rilevati dai sensori e dai microinfusori.

Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati provenienti dal profilo di glucosio ambulatoriale (AGP), calcolato su un intervallo temporale di due settimane:

- Glucosio medio interstiziale (Gm);
- Deviazione standard della glicemia media (DS);
- Coefficiente di variazione (CV);
- Glucose Management Indicator (GMI), o emoglobina glicata stimata;
- Time in range (TIR), il tempo che il paziente ha trascorso nel range 70-180 mg/dl;
- Time in target range (TITR), il tempo che il paziente ha trascorso nel range 70-140 mg/dl;
- Tempo trascorso in ipoglicemia con valori inferiori a 70 mg/dl (%),
- Tempo trascorso in ipoglicemia con valori inferiori a 54 mg/dl (%),
- Tempo trascorso in iperglicemia con valori superiori a 180 mg/dl (%),
- Tempo trascorso in iperglicemia con valori superiori a 250 mg/dl (%),
- Percentuale di utilizzo del sensore.

Per tutti i soggetti è stata considerata la distribuzione percentuale tra insulina somministrata tramite bolo e basale. Inoltre, nei pazienti in terapia con microinfusore sono stati considerati anche i seguenti parametri:

- Target glicemico;
- Dose totale giornaliera (TDD o total daily dose);
- Tempo di insulina attiva (IOB);

Il sistema CareLink™ è un software dedicato alla gestione dei dati relativi a terapia e monitoraggio dei pazienti con DM1, sviluppato da Medtronic per l'uso da parte dei professionisti sanitari. Questo strumento permette loro di accedere ad un sito clinico dedicato tramite un account personale, protetto da un sistema di sicurezza avanzato basato su doppia autenticazione.

Il software consente di raccogliere, archiviare e analizzare i dati provenienti dai dispositivi Medtronic utilizzati dai pazienti (microinfusori MiniMed™ 640G, 670G, 770G e 780G e sensore Medtronic Guardian 4™). Inoltre, con il consenso esplicito del paziente, può essere

utilizzato per importare i dati dal sistema di gestione della terapia domiciliare CareLink Personal.

CareLink™ offre una vasta gamma di report che permettono una gestione ambulatoriale efficace del paziente. Questi report possono essere visualizzati direttamente sullo schermo, esaminati nel dettaglio, stampati e salvati nel formato PDF per la consultazione futura.

Glooko (Figura 3) è una piattaforma software progettata per la gestione dei pazienti con DM1, che consente agli operatori sanitari di ottimizzare il piano terapeutico del paziente, individuare tendenze glicemiche significative e di fornire raccomandazioni personalizzate per migliorare il controllo glicemico e prevenire le complicanze correlate alla malattia.

La piattaforma è compatibile con una vasta gamma di dispositivi di monitoraggio e di somministrazione dell'insulina, tra cui i sensori CGM di Dexcom, Medtronic e Abbott, e le pompe per insulina di Medtronic, Tandem e Insulet.

Questo software è stato impiegato per estrapolare le metriche dei pazienti che utilizzavano il microinfusore Tandem t:slim X2 (con tecnologia Basal IQ™ e Control IQ™), i microinfusori patch Insulet Omnipod® System e Omnipod® Dash™ System e i sensori Dexcom G6™ e G7™.

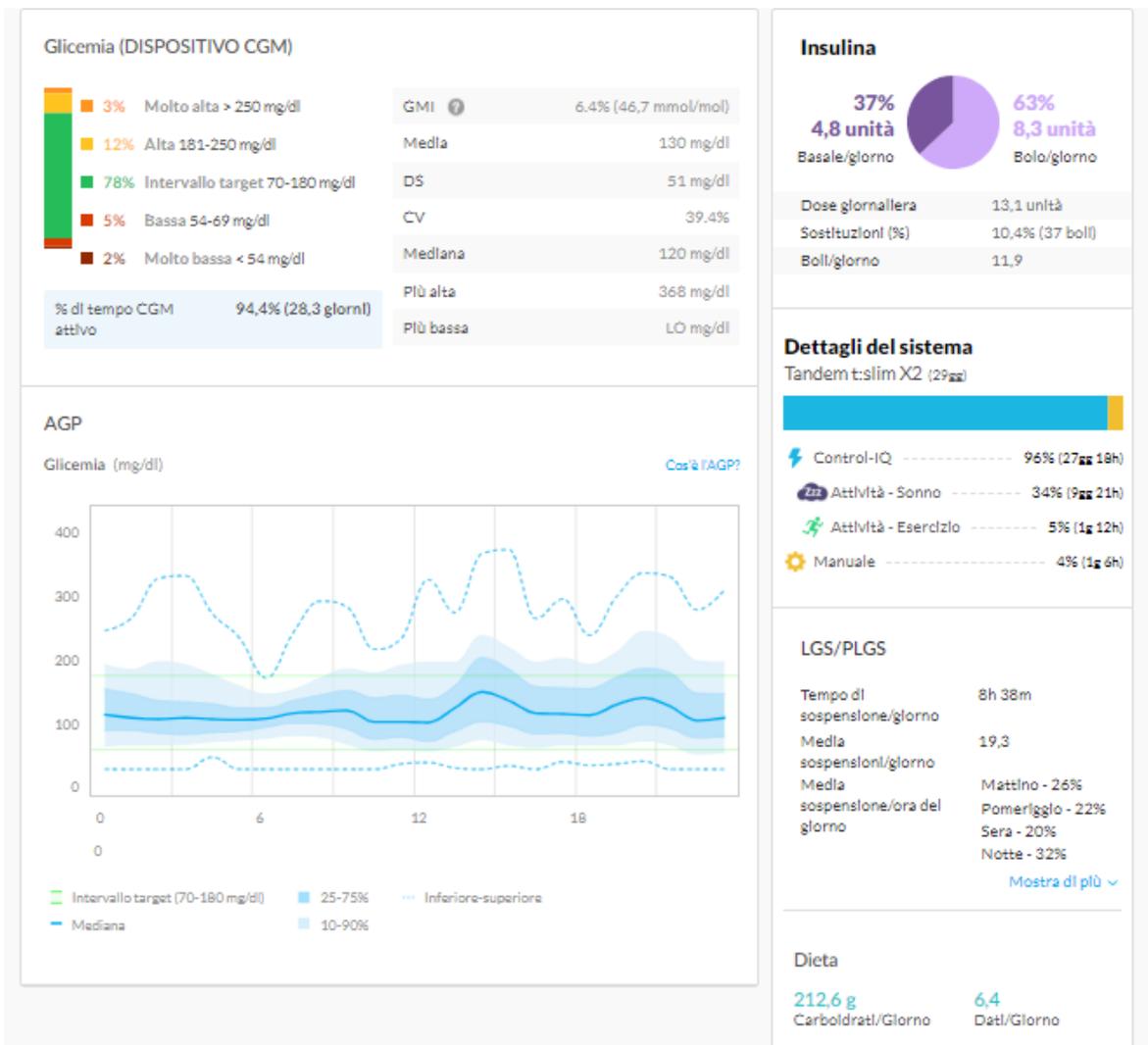
Per alcuni pazienti in terapia con microinfusori Insulet è stato utilizzato il software Diasend®, un sistema simile a CareLink™ e Glooko, non più disponibile in Italia da dicembre 2023.

Il software Glookolog è stato utilizzato per ottenere i profili AGP e le impostazioni relative alle pompe dei pazienti in terapia con microinfusori patch Menarini.

Dexcom Clarity è un ulteriore software che consente di trasferire i dati del glucosio da un sistema CGM Dexcom ai server remoti Dexcom per la gestione dei dati stessi, al fine di fornire supporto nell'uso del sistema CGM Dexcom e assistenza nella prestazione dei servizi sanitari. Questo software è stato utilizzato per estrapolare i dati dei pazienti in monitoraggio glicemico con i sensori Dexcom G5, Dexcom ONE, Dexcom G6 e Dexcom G7.

Libreview è una piattaforma online che consente di condividere i valori rilevati dai sensori FreeStyle® Libre™; è stata impiegata per visualizzare i profili AGP dei pazienti in terapia con i sensori Flash glucose monitoring system (FSL), FreeStyle Libre di seconda generazione (FSL2) e di terza generazione (FSL3).

Figura 3: Esempio di grafica della piattaforma Glooko ®



4. ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative sono state riassunte utilizzando la media e la deviazione standard (DS).

Il confronto tra gruppi di soggetti con genitori italiani e di origine straniera è stato eseguito tramite test non parametrico Mann-Whitney su campioni indipendenti, per confrontare le medie tra gruppi di parametri auxologici, metabolici e le metriche ricavate dall'utilizzo di sensori CGM.

Il confronto metabolico e in metriche tra gruppi di età (≤ 6 anni, tra i 7 e i 12 anni, ≥ 13 anni) e tra tipologie di cura (MDI, Patch pump, PLGS, AHCL) è stato effettuato con test di Kruskal-Wallis e analisi post hoc.

Valori di metriche o parametri metabolici tra due valori temporali prima e dopo posizionamento del microinfusore sono stati esaminati tramite test per campioni appaiati non parametrico Wilcoxon.

L'analisi di correlazione è stata effettuata tramite test di Spearman, per valutare in particolare la correlazione tra HbA1c e metriche dei sensori.

La differenza di prevalenza di DKA nei due gruppi (ITA e S) è stata valutata attraverso una regressione logistica binomiale.

Infine, una regressione logistica multinomiale è stata effettuata per valutare se il tempo in target ($>70\%$, $60-70\%$, $<60\%$) al momento dell'ultima visita potesse essere influenzato da variabili quali età, tipologia di microinfusore ed etnia.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando SPSS per Windows versione 26 (SPSS INC; Chicago, IL, USA).

Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

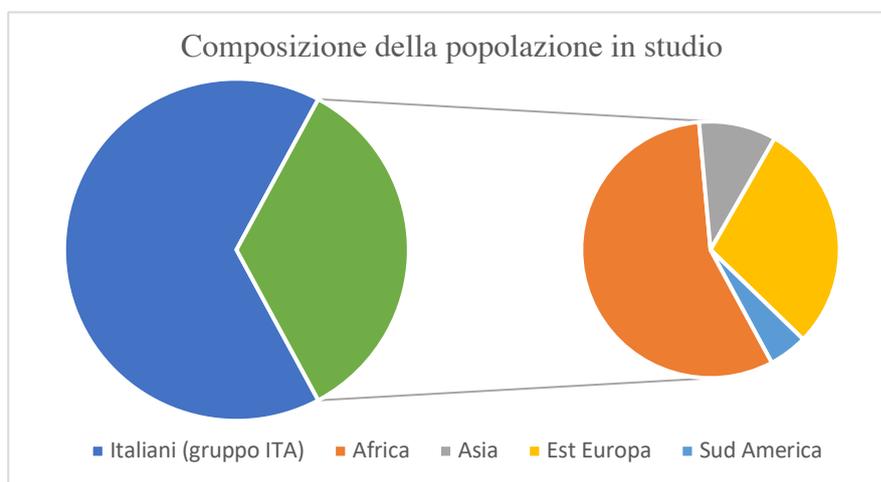
5. RISULTATI

La popolazione in studio è composta da 181 pazienti in età pediatrica, di cui 119 (65%) appartenenti a famiglie italiane (gruppo ITA) e 62 (35%) con genitori stranieri (gruppo S). Tra questi ultimi, 52 hanno entrambi i genitori stranieri, mentre 10 un genitore italiano e uno straniero.

Dei 62 pazienti stranieri, 35 provengono dall'Africa e dal Nord Africa, 6 dall'Asia, 18 dall'Europa dell'Est e 3 dal Sud America (Grafico 1). Inoltre, 50 pazienti stranieri sono nati in Italia e 12 all'estero.

Per quanto riguarda l'esordio di malattia, 56 pazienti hanno esordito in Italia e 6 all'estero.

Grafico 1: Composizione della popolazione in studio



5.1 Differenze all'esordio di malattia in relazione all'etnia

All'esordio di malattia, esaminando i dati di 99 pazienti italiani e 53 pazienti stranieri, di cui disponiamo, emergono differenze significative per quanto riguarda età, peso e altezza ($p < 0,01$), con un esordio più precoce nei bambini stranieri ($5,4 \pm 3,3$ anni vs $6,8 \pm 3,5$ anni; $p < 0,01$) rispetto agli italiani.

Inoltre, i pazienti stranieri mostrano una maggiore gravità clinica all'esordio, evidenziata da valori di pH più bassi ($7,23 \pm 0,17$ vs $7,29 \pm 0,13$, $p < 0,05$), livelli di glicemia più elevati ($484,83 \pm 177,39$ mg/dL vs $414,38 \pm 180,17$ mg/dL, $p < 0,01$), ridotte concentrazioni di C peptide ($0,29 \pm 0,24$ ng/mL vs $0,45 \pm 0,39$ ng/mL, $p < 0,05$). Inoltre, all'esordio, i bambini

stranieri mostrano livelli più bassi di vitamina D ($18,86 \pm 13,06$ ng/mL vs $21,60 \pm 8,74$ ng/mL, $p < 0,01$).

L'incidenza di chetoacidosi diabetica non differisce in modo statisticamente significativo tra i due gruppi, risultando del 41,8% nei pazienti italiani (41 DKA vs 57 non DKA) e del 54% nei pazienti stranieri (27 DKA vs 23 no DKA) ($p = 0,160$; $\chi^2 = 1,970$).

I parametri auxologici e metabolici derivanti dall'analisi clinico-anamnestica dei dati relativi all'esordio sono riportati in Tabella 4 e Tabella 5.

Tabella 4: Parametri auxologici del gruppo ITA, S e della totalità della popolazione in studio al momento dell'esordio

PARAMETRI AUXOLOGICI ESORDIO	Popolazione			
	TOTALE	ITA	S	p value
Età (anni)	$6,45 \pm 3,50$	$6,95 \pm 3,52$	$5,53 \pm 3,30$	$<0,01$
Peso (Kg)	$25,73 \pm 13,07$	$27,20 \pm 13,41$	$23,01 \pm 12,06$	$<0,01$
Altezza (cm)	$122,55 \pm 25,30$	$125,96 \pm 25,19$	$116,40 \pm 24,56$	$<0,01$
BMI (Kg/m ²)	$16,22 \pm 2,76$	$16,30 \pm 3,00$	$16,09 \pm 2,29$	NS
BMI Z-score	$-0,44 \pm 2,00$	$-0,42 \pm 2,16$	$-0,48 \pm 1,66$	NS

Tabella 5: Parametri metabolici del gruppo ITA, S e della totalità della popolazione in studio al momento dell'esordio

PARAMETRI METABOLICI ESORDIO	Popolazione			
	TOTALE	ITA	S	p value
PH	$7,27 \pm 0,15$	$7,29 \pm 0,13$	$7,23 \pm 0,17$	$<0,05$
C peptide (ng/mL)	$0,39 \pm 0,35$	$0,45 \pm 0,39$	$0,29 \pm 0,24$	$<0,05$
HCO ₃ (mmol/L)	$15,97 \pm 7,52$	$16,65 \pm 7,23$	$14,64 \pm 7,96$	NS
Glicemia (mg/dL)	$437,37 \pm 181,69$	$414,38 \pm 180,17$	$484,83 \pm 177,39$	$<0,01$
Chetonemia (mmol/L)	$3,98 \pm 2,44$	$3,77 \pm 2,46$	$4,40 \pm 2,37$	NS
HbA1c (%)	$11,12 \pm 2,09$	$10,97 \pm 2,18$	$11,38 \pm 1,92$	NS

Vitamina D (ng/mL)	20,62 ± 10,53	21,60 ± 8,74	18,86 ± 13,06	<0,01
---------------------------	---------------	--------------	---------------	-------

È stata effettuata un'ulteriore analisi al momento dell'esordio considerando i bambini con entrambi i genitori stranieri (41 pazienti) rispetto a quelli con un genitore italiano e uno straniero, inclusi nel gruppo ITA (107 pazienti).

I risultati (Tabella 6) mostrano che i bambini e adolescenti con entrambi i genitori stranieri presentano quadri clinici più gravi all'esordio, caratterizzati da valori di pH significativamente più bassi ($7,21 \pm 0,17$ vs $7,29 \pm 0,13$, $p < 0,01$), livelli di chetonemia più elevati ($4,65 \pm 2,16$ mmol/L vs $3,74 \pm 2,50$ mmol/L, $p < 0,05$), glicemie più alte ($498,95 \pm 176,75$ mg/dL vs $414,5 \pm 178,96$ mg/dL, $p < 0,01$), concentrazioni ridotte di peptide C ($0,31 \pm 0,26$ ng/mL vs $0,42 \pm 0,38$ ng/mL, $p < 0,05$) e valori di vitamina D inferiori ($16,82 \pm 11,73$ ng/mL vs $22,23 \pm 9,60$ ng/mL, $p < 0,0001$).

Inoltre, si è osservata una maggiore incidenza di chetoacidosi diabetica (DKA) in questo gruppo di bambini stranieri. L'incidenza di DKA è risultata essere del 60% (25/41) nei pazienti con entrambi i genitori stranieri, contro il 40% (43/107) nei pazienti con uno o entrambi i genitori italiani ($p = 0,02$; $\chi^2 = 5,166$).

Tabella 6: Caratteristiche auxologiche e metaboliche della popolazione in studio suddivisa per italiani (almeno un genitore italiano, gruppo ITA_) e stranieri (entrambi i genitori stranieri, gruppo S_)

PARAMETRI AUXOLOGICI E METABOLICI ESORDIO	S_	ITA_	p value
Età (anni)	6,00 ± 3,22	6,64 ± 3,61	NS
Peso (Kg)	24,29 ± 12,26	26,32 ± 13,39	NS
Altezza (cm)	119,29 ± 24,35	123,90 ± 25,68	NS
BMI (Kg/m²)	16,28 ± 2,32	16,20 ± 2,94	NS
BMI Z-score	-0,28 ± 1,54	-0,50 ± 2,16	NS
PH	7,21 ± 0,17	7,29 ± 0,13	< 0,01
C peptide (ng/mL)	0,31 ± 0,26	0,42 ± 0,38	< 0,05
HCO₃ (mmol/L)	14,14 ± 7,87	16,68 ± 7,29	NS
Glicemia (mg/dL)	498,95 ± 176,75	414,5 ± 178,96	<0,01
Chetonemia (mmol/L)	4,65 ± 2,16	3,74 ± 2,50	< 0,05
HbA1c (%)	11,60 ± 1,76	10,92 ± 2,19	NS

Vitamina D (ng/mL)	16,82 ± 11,73	22,23 ± 9,60	< 0,0001
---------------------------	---------------	--------------	----------

5.2 Differenze auxologiche al momento dell'ultima visita (T0) in relazione all'etnia

All'ultima visita di follow-up ambulatoriale (T0), i nostri pazienti in studio presentano un'età media di 11 ± 3,6 anni, un valore medio di HbA1c pari a 7,3 ± 0,9% e un Time in Range (TIR 70-180 mg/dL) del 61,5 ± 13%.

I pazienti italiani presentano un'età media superiore rispetto ai pazienti con almeno un genitore straniero (11,9 ± 3,6 anni vs 9,9 ± 4,1 anni) e un BMI Z-score significativamente inferiore (0,43 ± 1,05 vs 0,83 ± 0,97, p<0,01). Non emergono differenze significative tra i gruppi in termini di parametri pressori, circonferenza vita e circonferenza fianchi.

Il confronto delle variabili auxologiche in relazione all'etnia è riportato in Tabella 7.

Tabella 7: Parametri auxologici della nostra popolazione in studio al momento dell'ultima visita di follow-up ambulatoriale (T0), suddivisa per etnia

PARAMETRI AUXOLOGICI (T0)	Popolazione			
	TOTALE	ITA	S	p value
Età (anni)	11,29 ± 3,95	11,99 ± 3,68	9,94 ± 4,13	<0,01
Peso (Kg)	47,22 ± 20,29	49,63 ± 19,85	42,59 ± 20,48	NS
Altezza (cm)	148,16 ± 23,80	151,54 ± 20,49	141,67 ± 28,19	NS
BMI Z-score	0,57 ± 1,04	0,43 ± 1,05	0,83 ± 0,97	<0,01
Circonferenza vita (cm)	66,66 ± 11,29	67,18 ± 11,25	65,62 ± 11,40	NS
Circonferenza fianchi (cm)	79,60 ± 15,30	80,72 ± 15,02	77,41 ± 15,73	NS
PAOS (mmHg)	106,85 ± 8,96	107,36 ± 8,84	105,83 ± 9,17	NS
PAOD (mmHg)	62,76 ± 8,47	63,25 ± 8,24	61,78 ± 8,89	NS

5.3 Differenze nel compenso glico-metabolico all'ultima visita, in relazione all'etnia

Dal punto di vista metabolico, i pazienti italiani mostrano valori di emoglobina glicata significativamente migliori rispetto ai pazienti S (7,08 ± 0,85% vs 7,81 ± 1,07%, p<0,0001).

Inoltre, gli italiani presentano parametri metrici migliori per quanto riguarda TIR 70-180 mg/dL ($63,97 \pm 15,96\%$ vs $56,81 \pm 15,23\%$, $p < 0,05$), TITR 70-140 mg/dL ($40,19 \pm 15,07\%$ vs $36,10 \pm 13,41\%$, $p < 0,06$), TBR 54-69 mg/dL ($1,87 \pm 1,85\%$ vs $2,15 \pm 1,77\%$, $p < 0,05$), TAR >250 mg/dL ($11,09 \pm 10,67\%$ vs $17,69 \pm 13,11\%$, $p < 0,05$), coefficiente di variazione (CV, $35,47 \pm 6,14\%$ vs $39,25 \pm 5,40\%$, $p < 0,0001$), deviazione standard (DS, $57,83 \pm 14,71$ mg/dL vs $68,82 \pm 14,85$ mg/dL, $p < 0,0001$) e indice di gestione del glucosio (GMI, $7,25 \pm 0,68\%$ vs $8,04 \pm 3,85\%$, $p < 0,01$).

Non si osservano differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda gli esami ematochimici di routine ad un anno di follow-up, ad eccezione dei livelli di vitamina D, che risultano significativamente inferiori nei pazienti del gruppo S ($22,10 \pm 11,82$ ng/mL vs $24,94 \pm 8,78$ ng/mL, $p < 0,01$).

I dati riportati sono contenuti in Tabella 8 e nel Grafico 2.

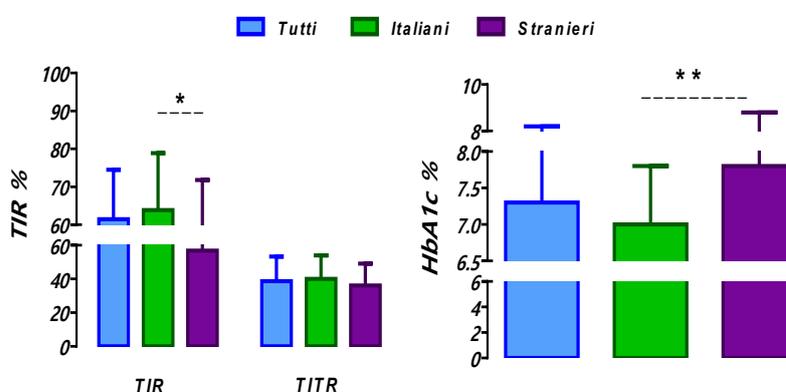
Risultati analoghi emergono anche considerando i pazienti con almeno un genitore italiano, rispetto ai pazienti con entrambi i genitori stranieri.

Tabella 8: Parametri metabolici e metriche dei sensori del gruppo ITA, S e della totalità della popolazione in studio al momento dell'ultima visita di follow-up ambulatoriale (T0)

CARATTERISTICHE METABOLICHE E METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione			
	TOTALE	ITA	S	p value
HbA1c (%)	$7,33 \pm 0,99$	$7,08 \pm 0,85$	$7,81 \pm 1,08$	$< 0,0001$
C peptide (ng/mL)	$0,20 \pm 0,59$	$0,15 \pm 0,31$	$0,29 \pm 0,90$	NS
Vitamina D (ng/mL)	$23,96 \pm 9,98$	$24,94 \pm 8,78$	$22,10 \pm 11,82$	$< 0,01$
Uso CGM (%)	$90,78 \pm 10,91$	$91,66 \pm 9,91$	$89,09 \pm 12,52$	NS
TBR <54 mg/dL (%)	$0,38 \pm 0,65$	$0,30 \pm 0,58$	$0,52 \pm 0,76$	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	$1,97 \pm 1,83$	$1,87 \pm 1,85$	$2,15 \pm 1,77$	$< 0,05$
TIR (%)	$61,51 \pm 16,03$	$63,97 \pm 15,96$	$56,81 \pm 15,23$	$< 0,05$
TITR (%)	$38,79 \pm 14,62$	$40,19 \pm 15,07$	$36,10 \pm 13,41$	$< 0,06$ (NS)
TAR 180-250 mg/dL (%)	$22,96 \pm 7,69$	$22,76 \pm 8,15$	$23,34 \pm 6,75$	NS

TAR>250 mg/dL (%)	13,35 ± 11,95	11,09 ± 10,67	17,69 ± 13,11	<0,05
CV (%)	36,75± 6,15	35,47 ± 6,14	39,25 ± 5,40	< 0,0001
Glicemia media (mg/dL)	169,03 ± 31,98	164,71 ± 28,94	177,31 ± 35,92	NS
DS (mg/dL)	61,89 ± 15,65	57,83 ± 14,71	68,82 ± 14,85	< 0,0001
GMI (%)	7,51 ± 2,29	7,25 ± 0,68*	8,04 ± 3,85*	< 0,01

Grafico 2: TIR% (70-180 mg/dL) e TITR% (70-140 mg/dL) a T0 di tutti i soggetti insieme e divisi per etnia



5.4 Tipologia di terapia e risultati terapeutici

A T0, analizzando i pazienti nel loro insieme, si osserva che 26 di loro seguono una terapia con iniezioni multiple giornaliere (MDI) (21 ITA e 5 S), 13 pazienti utilizzano una pompa per insulina Patch (11 ITA e 2 S), 11 pazienti sono in trattamento con sistemi PLGS (6 ITA e 5 S) e 131 pazienti utilizzano sistemi avanzati AHCL (81 ITA e 50 S) (vedi Grafico 3).

La distribuzione delle diverse terapie citate non risulta essere statisticamente significativa quando consideriamo le differenze etniche. Tuttavia, si osserva che il 68% degli italiani utilizza la tecnologia AHCL rispetto all'80% dei pazienti stranieri (vedi Grafico 4).

Grafico 3: Composizione della popolazione in studio in relazione alla tipologia di trattamento

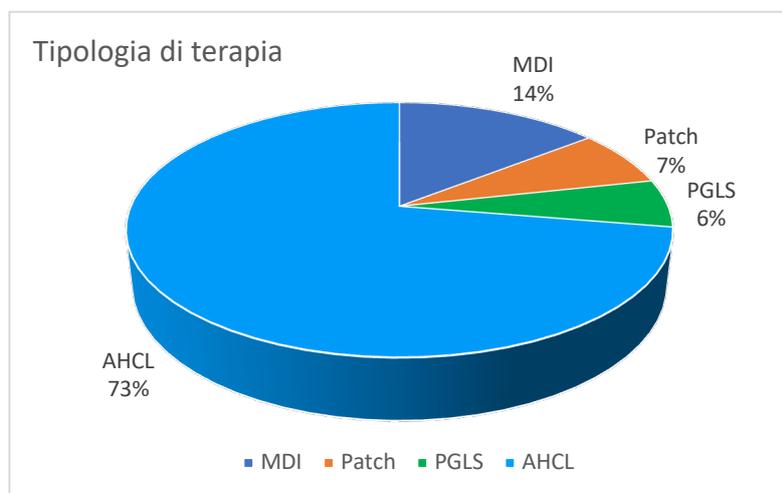
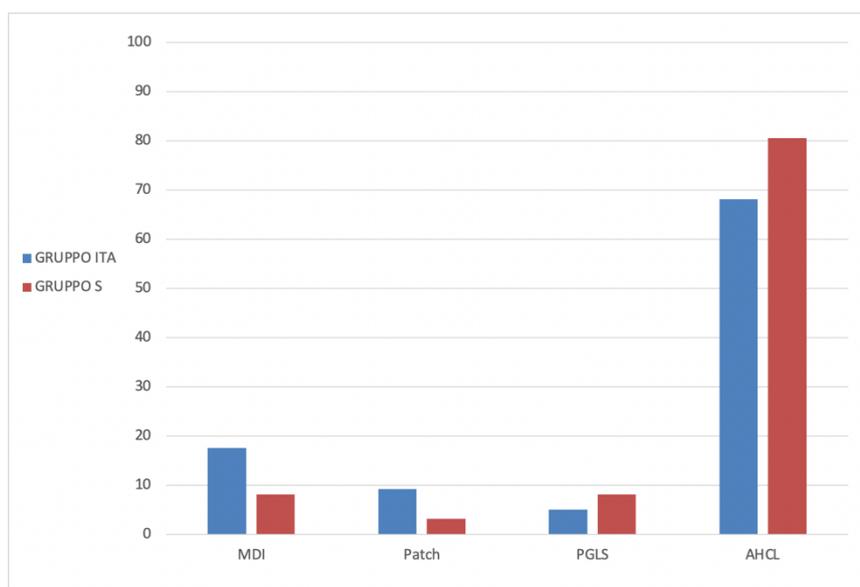


Grafico 4: Percentuale di utilizzo di ogni tipologia di terapia nei gruppi ITA e S



I bambini con PLGS hanno un'età inferiore rispetto altre tipologie di terapia, con relativo peso e altezza inferiori ($p < 0,0001$). Non differenze sono presenti per BMI-z score.

Il compenso metabolico varia significativamente in base alla terapia eseguita (vedi Tabelle 9-10 e Grafico 5), influenzando in particolare i valori di HbA1c ($p < 0,05$), il TIR 70-180 mg/dL ($p < 0,0001$), il TITR 70-140 mg/dL ($p < 0,0001$), il TAR 180-250 mg/dL ($p < 0,01$), il TAR > 250 mg/dL ($p < 0,01$), la glicemia media ($p < 0,01$), il GMI ($p < 0,02$), la dose totale giornaliera di insulina (TDD, $p < 0,01$) e i rapporti U/kg per la somministrazione basale e in bolo ($p < 0,01$). I risultati migliori si ottengono con la terapia AHCL, come atteso.

Non si osservano differenze significative nei livelli di peptide C in base alla terapia seguita.

Tabella 9: Parametri auxologici e metabolici della totalità della popolazione in studio in relazione alla tipologia di terapia all'ultima visita ambulatoriale (T0)

PARAMETRI AUXOLOGICI E METABOLICI (T0)	POPOLAZIONE TOTALE				
	MDI	Patch	PGLS	AHCL	P
Età (anni)	13,35 ± 3,10 ^{a,c}	13,54 ± 1,90 ^b	5,18 ± 3,28 ^{b,c,d}	11,17 ± 3,75 ^{a,d}	<0,0001
Peso (Kg)	56,29 ± 17,19 ^{a,c}	59,31 ± 13,27 ^b	21,92 ± 9,63 ^{b,c,d}	46,35 ± 20,1 ^{a,d}	<0,0001
Altezza (cm)	160,75 ± 17,36 ^{a,c}	157,73 ± 11,93 ^b	112,05 ± 19,38 ^{b,c,d}	147,75 ± 23,09 ^{a,d}	<0,0001
BMI Z-score	0,46 ± 0,89	0,87 ± 0,85	0,71 ± 0,94	0,55 ± 1,09	NS
HbA1c (%)	7,84 ± 1,34 ^a	7,35 ± 1,12	7,40 ± 1,03	7,22 ± 0,88 ^a	<0,05
C peptide (ng/mL)	0,26 ± 0,55	0,07 ± 0,12	0,24 ± 0,29	0,17 ± 0,64	NS

Tabella 9: a=MDI vs AHCL p<0,05; b= Patch vs PLGS p<0,0001; c= MDI vs PLGS p<0,0001; d= PLGS vs AHCL p<0,0001

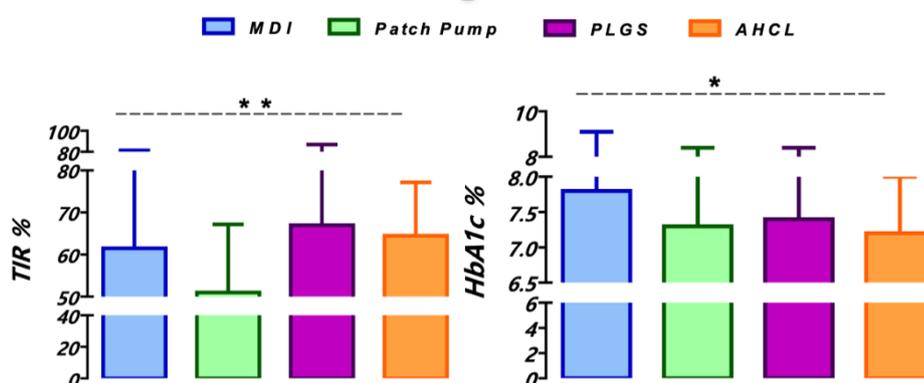
Tabella 10: Metriche dei sensori per il monitoraggio glicemico della totalità della popolazione in studio, in relazione alla tipologia di terapia al momento dell'ultima visita (T0)

METRICHE DEL SENSORE (T0)	POPOLAZIONE TOTALE				p value
	MDI	Patch	PGLS	AHCL	
Uso CGM (%)	81,71 ± 19,41	92,09 ± 8,55	94,64 ± 2,20	92,12 ± 8,09	NS
TBR<54 mg/dL (%)	0,27 ± 0,53	0,31 ± 0,63	0,36 ± 0,51	0,40 ± 0,69	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	1,92 ± 1,719	2,46 ± 4,05	2,36 ± 1,69	1,89 ± 1,51	NS
TIR (%)	49,15 ± 20,63 a,b	51,08 ± 16,26 c,d	67,27 ± 20,82 b,d	64,52 ± 12,77 a,c	<0,0001

TITR (%)	30,12 ± 15,94 a,b	26,92 ± 11,15 c,d	46,64 ± 20,93 d	41,03 ± 12,74 a,b,c	<0,0001
TAR 180-250 mg/dL (%)	27,96 ± 9,80 ^{a,c}	26,46 ± 5,83 ^c	21,00 ± 12,19 ^e	21,78 ± 6,39 ^{a,c}	<0,01
TAR>250 mg/dL (%)	20,92 ± 16,64 b,f	19,69 ± 16,44 ^d	9,00 ± 9,52 ^{d,b}	11,59 ± 9,61 ^f	<0,01
CV (%)	35,38 ± 5,13	38,92 ± 9,04	33,83 ± 5,93	37,04 ± 5,95	NS
Glicemia media (mg/dL)	186,65 ± 39,74 b,f	185,15 ± 35,52 d,e	156,00 ± 32,31 ^{b,d}	165,02 ± 28,22 ^{f,c}	<0,01
DS (mg/dL)	62,75 ± 16,17	65,73 ± 18,29	53,73 ± 19,04	62,18 ± 15,04	NS
GMI (%)	7,76 ± 0,93 ^{b,f}	7,70 ± 0,92 ^d	7,04 ± 0,71 ^{b,d}	7,49 ± 2,63 ^f	<0,02
TDD (U/kg)	0,84 ± 0,27 ^b	0,80 ± 0,24 ^d	0,53 ± 0,22 ^{b,d,g}	0,83 ± 0,21 ^g	<0,01
Insulina basale (U/kg)	0,38 ± 0,12 ^b	0,41 ± 0,10 ^d	0,25 ± 0,11 ^{b,d,g}	0,38 ± 0,11 ^g	<0,01
Insulina prandiale (U/kg)	0,46 ± 0,18 ^b	0,40 ± 0,19	0,27 ± 0,14 ^{b,g}	0,45 ± 0,14 ^g	<0,01

Tabella 10: a=MDI vs AHCL p<0,0001; b=MDI vs PLGS p<0,01; c= Patch vs AHCL p<0,01; d= Patch vs PLGS p<0,05; e= MDI vs PLGS p<0,05; f=MDI vs AHCL p<0,01; g= PLGS vs AHCL p<0,001

Grafico 5: Livelli di TIR% e HbA1c % al tempo T0 in relazione alla tipologia di terapia effettuata



Considerando i bambini in terapia MDI (vedi Tabelle 11-12) e analizzando le differenze nel compenso metabolico tra i pazienti italiani e quelli stranieri, emergono significative differenze.

I pazienti italiani hanno un compenso metabolico migliore e utilizzano un quantitativo di insulina basale superiore rispetto ai pazienti stranieri. In particolare, gli italiani mostrano migliori valori di HbA1c ($7,49 \pm 1,05\%$ vs $9,34 \pm 1,49\%$, $p < 0,01$), TIR 70-180 mg/dL ($p < 0,05$), TITR 70-140 mg/dL ($p < 0,01$), TAR 180-250 mg/dL ($p < 0,01$), glicemia media ($p < 0,01$) e valori più alti di TBR 54-70 mg/dL ($p < 0,01$) e unità di insulina basale per kg ($p < 0,03$).

Tabella 11: Parametri auxologici e metabolici dei pazienti del gruppo ITA e S in terapia MDI al tempo T0

PARAMETRI AUXOLOGICI E METABOLICI	Popolazione in terapia MDI a T0		
	ITA	S	p value
Età (anni)	$13,19 \pm 3,36$	$14 \pm 1,73$	NS
Peso (Kg)	$55,54 \pm 18,36$	$59,44 \pm 12,09$	NS
Altezza (cm)	$159,10 \pm 17,46$	$167,70 \pm 16,85$	NS
BMI Z-score	$0,50 \pm 0,91$	$0,32 \pm 0,83$	NS
Circonferenza vita (cm)	$69,61 \pm 9,30$	$71,80 \pm 4,87$	NS
Circonferenza fianchi (cm)	$83,62 \pm 11,91$	$88,00 \pm 4,58$	NS
PAOS (mmHg)	$109,90 \pm 8,75$	$114,80 \pm 4,60$	NS
PAOD (mmHg)	$65,81 \pm 8,10$	$67,60 \pm 6,54$	NS
HbA1c (%)	$7,49 \pm 1,05^*$	$9,34 \pm 1,49^*$	<0,01

Tabella 12: Metriche dei sensori dei pazienti del gruppo ITA e S in terapia MDI al tempo T0

METRICHE DEL SENSORE	Popolazione in terapia MDI a T0		
	ITA	S	p value
Uso CGM (%)	$83,61 \pm 17,66$	$73,74 \pm 26,42$	NS
TBR <54 mg/dL (%)	$0,33 \pm 0,58$	$0,00 \pm 0,00$	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	$2,29 \pm 1,70$	$0,40 \pm 0,55$	$p < 0,01$
TIR (%)	$53,14 \pm 20,89$	$32,40 \pm 6,58$	$p < 0,05$
TITR (%)	$33,33 \pm 16,09$	$16,60 \pm 3,21$	$p < 0,01$

TAR 180-250 mg/dL (%)	26,81 ± 9,96	32,80 ± 6,58	NS
TAR>250 mg/dL (%)	17,38 ± 15,28	16,60 ± 3,21	p<0,01
CV (%)	35,93 ± 5,25	32,53 ± 3,71	NS
Glicemia media (mg/dL)	178,24 ± 38,67	222,00 ± 21,51	p<0,01
DS (mg/dL)	61,25 ± 16,83	65,75 ± 16,72	NS
GMI (%)	7,65 ± 0,95	8,47 ± 0,40	NS
Insulina totale (U/kg)	0,86 ± 0,28	0,74 ± 0,15	NS
Insulina basale (U/kg)	0,40 ± 0,12	0,28 ± 0,09	p<0,03
Insulina prandiale (U/kg)	0,45 ± 0,19	0,46 ± 0,17	NS

Per quanto riguarda i bambini in terapia AHCL, le differenze nel compenso metabolico tra italiani e stranieri sono altrettanto evidenti (vedi Tabelle 13-14 e Grafico 6). I due gruppi si distinguono per età, peso e BMI Z-score (p<0,01), con i bambini stranieri che risultano essere più piccoli rispetto ai loro coetanei italiani.

Inoltre, i pazienti stranieri mostrano un compenso metabolico peggiore rispetto agli italiani in diversi parametri: emoglobina glicata (7,71 ± 0,94 vs 6,91 ± 0,68%, p<0,0001), TBR < 54 mg/dL (p<0,05), TIR 70-180 mg/dL (p<0,0001), TITR 70-140 mg/dL (p<0,05), TAR>250 mg/dL (p<0,0001), glicemia media (p<0,05), coefficiente di variazione (p<0,0001), deviazione standard (p<0,0001) e GMI (p<0,01).

Non è stato possibile analizzare differenze nel gruppo in terapia con Patch o PLGS, per la scarsa numerosità di campione.

Tabella 13: Parametri auxologici e metabolici dei pazienti del gruppo ITA e S in terapia AHCL al tempo T0

PARAMETRI AUXOLOGICI E METABOLICI	Popolazione in terapia AHCL a T0		
	ITA	S	p value
Età (anni)	11,93 ± 3,46	9,94 ± 3,91	<0,01
Peso (Kg)	49,06 ± 20,07	41,95 ± 19,54	<0,01
BMI Z-score	0,37 ± 1,12	0,85 ± 0,99	<0,01

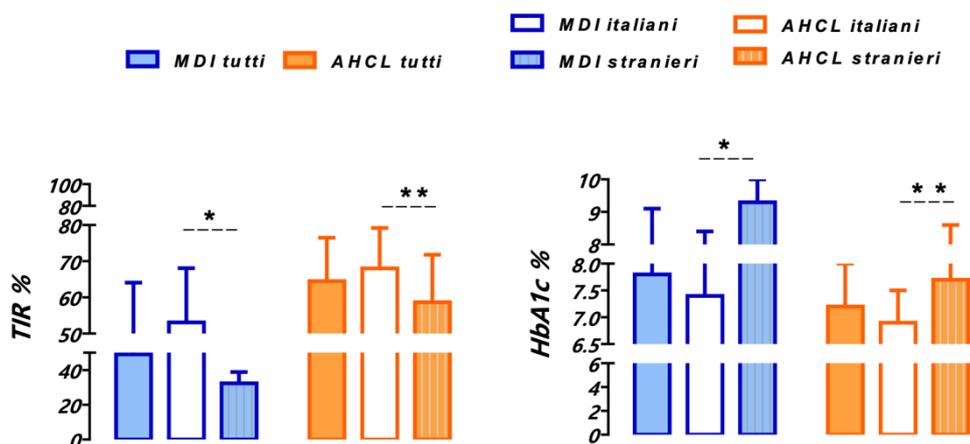
Circonferenza vita (cm)	67,09 ± 11,53	65,63 ± 11,27	NS
Circonferenza fianchi (cm)	80,21 ± 15,21	77,21 ± 14,62	NS
PAOS (mmHg)	107,27 ± 8,77	105,51 ± 8,93	NS
PAOD (mmHg)	62,91 ± 7,98	61,61 ± 9,18	NS
HbA1c (%)	6,91 ± 0,68	7,71 ± 0,94	<0,0001
Vitamina D (ng/mL)	24,66 ± 8,96	21,89 ± 11,40	NS
C peptide (ng/mL)	0,11 ± 0,21	0,27 ± 0,99	NS

Tabella 14: Metriche dei sensori per il monitoraggio della glicemia del gruppo ITA e S in terapia AHCL al tempo T0

METRICHE DEL SENSORE	Popolazione in terapia AHCL a T0		
	ITA	S	p value
Usò CGM (%)	93,56 ± 5,91	89,80 ± 10,38	NS
TBR<54 mg/dL (%)	0,30 ± 0,58	0,58 ± 0,81	<0,05
TBR 54-69 mg/dL (%)	1,69 ± 1,30	2,22 ± 1,75	NS
TIR (%)	68,06 ± 11,23	58,78 ± 13,13	<0,0001
TITR (%)	43,21 ± 12,64	37,50 ± 12,22	<0,05
TAR 180-250 mg/dL (%)	21,26 ± 6,54	22,62 ± 6,11	NS
TAR>250 mg/dL (%)	8,69 ± 7,36	16,28 ± 10,96	<0,0001
CV (%)	35,13 ± 5,60	40,14 ± 5,18	<0,0001
Glicemia media (mg/dL)	159,62 ± 22,57	173,78 ± 33,98	<0,05
DS (mg/dL)	57,26 ± 13,23	70,14 ± 14,50	<0,0001
GMI (%)	7,11 ± 0,49	8,12 ± 4,23	<0,01
Insulina totale (U/kg)	0,82 ± 0,23	0,83 ± 0,17	NS
Insulina basale (U/kg)	0,38 ± 0,12	0,37 ± 0,11	NS

Insulina prandiale (U/kg)	0,44 ± 0,15	0,46 ± 0,12	NS
----------------------------------	-------------	-------------	----

Grafico 6: TIR% e TITR% nei pazienti italiani e stranieri, in relazione a MDI e AHCL



5.5 Sviluppo auxologico e compenso glico-metabolico in relazione allo stato di nascita

È stata condotta un'analisi volta a valutare l'impatto dello stato di nascita sul compenso glico-metabolico del paziente.

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi distinti: italiani (n: 119), stranieri nati in Italia (n: 50) e stranieri nati all'estero (n: 12). Non emergono differenze statisticamente significative al tempo T0 quando si confrontano i pazienti stranieri nati in Italia con quelli stranieri nati all'estero, anche se i bambini nati all'estero mostrano una tendenza ad avere parametri metabolici peggiori (non statisticamente significativo) (vedi Tabelle 15-16).

Tabella 15: Parametri auxologici e metabolici dei pazienti in relazione allo stato di nascita

PARAMETRI AUXOLOGICI E METABOLICI (T0)	Popolazione	
	S nati in Italia	S nati all'estero
Età (anni)	9,64 ± 4,14	11,17 ± 4,00
Peso (Kg)	41,14 ± 19,93	48,63 ± 22,51
Altezza (cm)	140,61 ± 30,24	146,08 ± 17,47
BMI Z-score	0,86 ± 0,93	0,73 ± 1,19
HbA1c (%)	7,79 ± 1,07	7,91 ± 1,16

Tabella 16: Parametri metriche dei sensori dei pazienti in relazione allo stato di nascita

METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione	
	S nati in Italia	S nati all'estero
TBR<54 mg/dL (%)	0,54 ± 0,71	0,42 ± 1,00
TBR 54-69 mg/dL (%)	2,34 ± 1,84	1,33 ± 1,23
TIR (%)	57,50 ± 15,40	53,92 ± 14,79
TITR (%)	36,96 ± 13,59	32,50 ± 12,54
TAR 180-250 mg/dL (%)	23,18 ± 6,69	24,00 ± 7,27
TAR>250 mg/dL (%)	16,90 ± 12,81	21,00 ± 14,41
CV (%)	39,31 ± 5,38	38,99 ± 5,75
Glicemia media (mg/dL)	175,34 ± 36,95	185,50 ± 31,37
DS (mg/dL)	68,76 ± 14,79	69,09 ± 15,87
GMI (%)	7,50 ± 0,74	10,53 ± 8,90
Insulina totale (U/kg)	0,79 ± 0,21	0,85 ± 0,15
Insulina basale (U/kg)	0,34 ± 0,11	0,37 ± 0,15
Insulina prandiale (U/kg)	0,45 ± 0,14	0,48 ± 0,16

5.6 Confronto in base alla fascia d'età di appartenenza

Suddividendo i pazienti in studio in 3 fasce di età (≤ 6 anni; 7-12 anni; ≥ 13 anni), emergono differenze significative per quanto riguarda HbA1c ($p < 0.05$), TBR 54-70 mg/dL ($p < 0.05$) e GMI ($p < 0.04$), con valori migliori nel gruppo 7-12 anni (vedi Tabella 17 e Grafico 7).

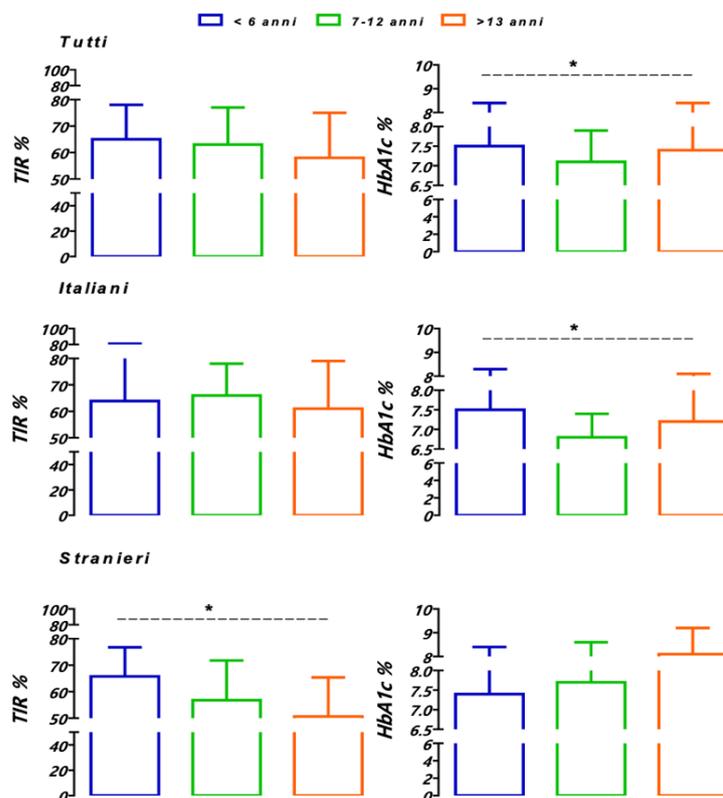
Tabella 17: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei sensori CGM e FGM dei pazienti in relazione alla fascia d'età di appartenenza

PARAMETRI AUXOLOGICI, METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione			
	Età ≤ 6 anni	6-12 anni	Età ≥ 13 anni	p value
BMI Z-score	0,58 ± 1,12	0,56 ± 1,04	0,58 ± 1,03	NS
HbA1c (%)	7,51 ± 0,97	7,12 ± 0,86 ^a	7,49 ± 1,10 ^a	$p < 0.05$

C peptide (ng/mL)	0,41 ± 1,35	0,14 ± 0,23	0,19 ± 0,39	NS
Usa CGM (%)	94,08 ± 3,24	92,54 ± 8,14	87,96 ± 13,93	NS
TBR<54 mg/dL (%)	0,52 ± 0,65	0,42 ± 0,64	0,28 ± 0,66	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	2,68 ± 1,89 ^{b,c}	1,94 ± 1,52 ^c	1,77 ± 2,04 ^b	p<0.05
TIR (%)	65,08 ± 13,83	63,37 ± 14,41	58,51 ± 17,80	NS
TITR (%)	42,92 ± 13,06	39,63 ± 13,48	36,63 ± 15,92	NS
TAR 180-250 mg/dL (%)	21,76 ± 7,73	22,91 ± 7,68	23,38 ± 7,74	NS
TAR>250 mg/dL (%)	9,96 ± 7,78	11,65 ± 10,56	16,14 ± 13,74	NS
CV (%)	47,67 ± 6,62	36,44 ± 5,68	36,77 ± 6,50	NS
Glicemia media (mg/dL)	160,52 ± 28,94	165,29 ± 31,19	175,49 ± 32,81	NS
DS (mg/dL)	61,20 ± 16,14	61,24 ± 15,64	62,84 ± 15,67	NS
GMI (%)	7,13 ± 0,52 ^b	7,26 ± 0,63 ^a	7,91 ± 3,48 ^{a,b}	p<0.04

Tabella 17: a=p<0.05 bambini 6-12 anni vs >13 anni; b=p<0.05 bambini <6 anni vs >13 anni; c=p<0.05 b. <6 anni vs >6-12 anni

Grafico 7: TIR% e HbA1c% nei pazienti in studio in relazione alla fascia d'età di appartenenza



Se si confrontano le tre fasce d'età all'interno dei singoli gruppi ITA e S: gli italiani mostrano una differenza per fasce di età nei livelli di HbA1c ($p < 0.01$) con valori migliori nel gruppo 7-12 anni, mentre nel gruppo degli stranieri vi sono diverse differenze in metriche per fasce di età in termini di TBR 54-70 mg/dL ($p < 0.0001$), TIR 70-180 mg/dL ($p < 0.01$), GMI ($p < 0.001$), TITR 70-140 mg/dL ($p < 0.01$), TAR 180-250 mg/dL ($p < 0.02$), TAR >250 mg/dL ($p < 0.01$) e glicemia media ($p < 0.01$), pur senza una significativa differenza in HbA1c (vedi Tabella 18 e 19).

In particolare, gli stranieri adolescenti (sopra >13 anni) hanno valori glicemici più elevati e le metriche peggiori.

Tabella 18: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei sensori CGM e FGM dei pazienti del gruppo ITA in relazione alla fascia d'età di appartenenza

PARAMETRI AUXOLOGICI, METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione ITA			
	Età ≤6 anni	6-12 anni	Età ≥13 anni	p value
BMI Z-score	0,34 ± 0,87	0,43 ± 1,07	0,45 ± 1,08	NS
HbA1c (%)	7,57 ± 0,90	6,83 ± 0,62	7,22 ± 0,97	<0,01
C peptide (ng/mL)	0,14 ± 0,16	0,12 ± 0,21	0,18 ± 0,40	NS
Uso CGM (%)	94,90 ± 2,02	93,32 ± 7,89	89,50 ± 11,92	NS
TBR <54 mg/dL (%)	0,10 ± 0,32	0,40 ± 0,60	0,25 ± 0,58	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	1,30 ± 0,82	1,89 ± 1,52	1,96 ± 2,24	NS
TIR (%)	63,90 ± 17,74	66,47 ± 12,92	61,61 ± 18,03	NS
TITR (%)	40,40 ± 16,98	41,32 ± 12,89	39,09 ± 16,75	NS
TAR 180-250 mg/dL (%)	24,00 ± 10,74	22,74 ± 7,75	22,55 ± 8,16	NS
TAR >250 mg/dL (%)	10,70 ± 8,67	8,51 ± 7,70	13,61 ± 12,77	NS
CV (%)	33,92 ± 5,47	34,71 ± 5,12	36,46 ± 7,02	NS
Glicemia media (mg/dL)	170,50 ± 34,67	158,49 ± 22,79	169,57 ± 32,28	NS
DS (mg/dL)	57,70 ± 17,87	55,43 ± 12,08	60,26 ± 16,25	NS
GMI (%)	7,25 ± 0,64	7,12 ± 0,52	7,37 ± 0,81	NS

Tabella 19: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei sensori CGM e FGM dei pazienti del gruppo S in relazione alla fascia d'età di appartenenza

PARAMETRI AUXOLOGICI, METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione S			
	Età ≤6 anni	6-12 anni	Età ≥13 anni	p value
BMI Z-score	0,74 ± 1,23	0,83 ± 0,93	0,91 ± 0,82	NS
HbA1c (%)	7,47 ± 1,23	7,70 ± 1,00	8,17 ± 1,13	NS
C peptide (ng/mL)	0,57 ± 1,71	0,18 ± 0,26	0,20 ± 0,36	NS
Uso CGM (%)	93,53 ± 3,81	90,89 ± 8,57	84,02 ± 17,79	NS
TBR<54 mg/dL (%)	0,80 ± 0,68	0,48 ± 0,71	0,36 ± 0,85	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	3,60 ± 1,84 ^{a,b}	2,04 ± 1,54 ^b	1,27 ± 1,35 ^a	<0,0001
TIR (%)	65,87 ± 11,13 ^{a,b}	56,80 ± 15,44 ^b	50,64 ± 14,83 ^a	<0,01
TITR(%)	44,60 ± 9,98 ^{a,b}	36,04 ± 14,25 ^b	30,36 ± 11,75 ^a	<0,01
TAR 180-250 mg/dL (%)	20,27 ± 4,71 ^a	23,28 ± 7,66	25,50 ± 6,24 ^a	<0,02
TAR>250 mg/dL (%)	9,47 ± 7,41 ^{b,c}	18,32 ± 12,69 ^b	22,59 ± 14,32 ^c	<0,01
CV (%)	40,17 ± 6,26	40,10 ± 5,11	37,58 ± 4,92	NS
Glicemia media (mg/dL)	153,87 ± 23,32 ^{b,c}	179,72 ± 40,94 ^b	190,55 ± 29,79 ^c	<0,01
DS (mg/dL)	63,53 ± 15,06	72,16 ± 15,92	68,62 ± 12,82	NS
GMI (%)	7,05 ± 0,42 ^{b,c}	7,56 ± 0,75 ^b	9,48 ± 6,60 ^c	<0,001

Tabella 19: a= p<0.01 bambini <6 anni vs >13 anni; b= p<0.01 b. <6 anni vs 6-12 anni; c= p<0,001 bambini <6 anni vs >13 anni

Abbiamo inoltre analizzato all'interno di ciascuna fascia di età eventuali differenze tra gruppo ITA e S.

Nel gruppo di bambini più piccoli, di età inferiore ai 6 anni (Tabella 20), l'analisi dei dati ha evidenziato differenze significative tra italiani e stranieri in TBR <54 mg/dL (p<0.01), TBR 54-70 mg/dL (p<0.001) e CV (p<0.01), con una percentuale di ipoglicemia e CV maggiore per gli S. Tuttavia, non sono state osservate differenze significative nei parametri TIR 70-180 mg/dL e HbA1c per questo gruppo di età.

Nel gruppo di età compresa tra 6 e 12 anni, le differenze tra italiani e stranieri diventano più marcate. In particolare, i pazienti del gruppo S mostrano un compenso peggiore in HbA1c ($p<0.0001$), TIR 70-180 mg/dL ($p<0.01$), TAR > 250 mg/dL ($p<0.001$), CV ($p<0.0001$) e GMI ($p<0.01$).

Nel gruppo di pazienti di età superiore ai 13 anni, le differenze significative tra italiani e stranieri continuano a essere evidenti: si riscontrano differenze in HbA1c ($p<0.001$), TIR 70-180 mg/dL ($p<0.01$), TAR > 250 mg/dL ($p<0.01$), TITR 70-140 mg/dL ($p<0.05$) e GMI ($p<0.01$) con valori peggiori nel gruppo S.

Tabella 20: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei pazienti con età inferiore a 6 anni dei gruppi ITA ed S

PARAMETRI AUXOLOGICI, METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione in studio ≤ 6 anni		
	ITA	S	p value
BMI Z-score	0,34 \pm 0,87	0,74 \pm 1,23	NS
HbA1c (%)	7,57 \pm 0,90	7,47 \pm 1,23	NS
C peptide (ng/mL)	0,14 \pm 0,16	0,57 \pm 1,71	NS
Uso CGM (%)	94,90 \pm 2,02	93,53 \pm 3,81	NS
TBR<54 mg/dL (%)	0,10 \pm 0,32	0,80 \pm 0,68	<0,01
TBR 54-69 mg/dL (%)	1,30 \pm 0,82	3,60 \pm 1,84	<0,001
TIR (%)	63,90 \pm 17,74	65,87 \pm 11,13	NS
TITR (%)	40,40 \pm 16,98	44,60 \pm 9,98	NS
TAR 180-250 mg/dL (%)	24,00 \pm 10,74	20,27 \pm 4,71	NS
TAR>250 mg/dL (%)	10,70 \pm 8,67	9,47 \pm 7,41	NS
CV (%)	33,92 \pm 5,47	40,17 \pm 6,26	<0,01
Glicemia media (mg/dL)	170,50 \pm 34,67	153,87 \pm 23,32	NS
DS (mg/dL)	57,70 \pm 17,87	63,53 \pm 15,06	NS
GMI (%)	7,25 \pm 0,64	7,05 \pm 0,42	NS

Tabella 21: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei pazienti dei gruppi ITA ed S con età compresa tra 6 e 12 anni

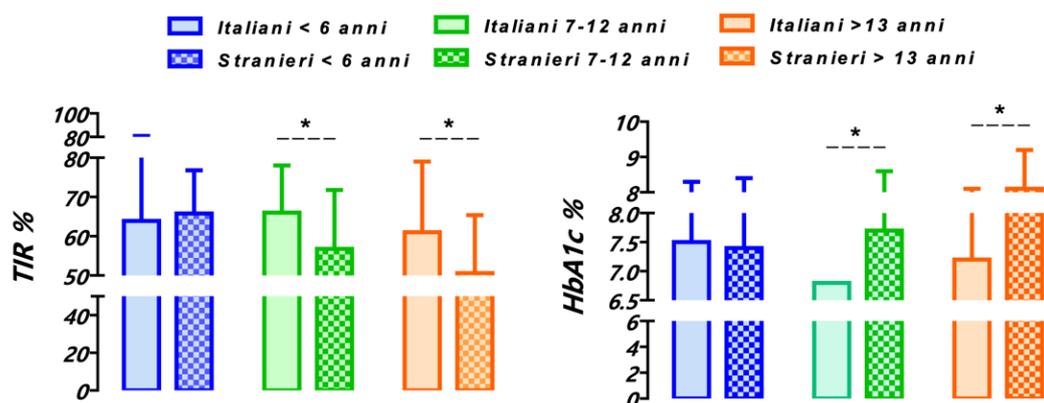
PARAMETRI AUXOLOGICI, METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione in studio di età 6-12 anni		
	ITA	S	p value
BMI Z-score	0,43 ± 1,07	0,83 ± 0,93	NS
HbA1c (%)	6,83 ± 0,62	7,70 ± 1,00	<0,0001
C peptide (ng/mL)	0,12 ± 0,21	0,18 ± 0,26	NS
Uso CGM (%)	93,32 ± 7,89	90,89 ± 8,57	NS
TBR<54 mg/dL (%)	0,40 ± 0,60	0,48 ± 0,71	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	1,89 ± 1,52	2,04 ± 1,54	NS
TIR (%)	66,47 ± 12,92	56,80 ± 15,44	NS
TITR (%)	41,32 ± 12,89	36,04 ± 14,25	NS
TAR 180-250 mg/dL (%)	22,74 ± 7,75	23,28 ± 7,66	NS
TAR>250 mg/dL (%)	8,51 ± 7,70	18,32 ± 12,69	<0,001
CV (%)	34,71 ± 5,12	40,10 ± 5,11	<0,0001
Glicemia media (mg/dL)	158,49 ± 22,79	179,72 ± 40,94	NS
DS (mg/dL)	55,43 ± 12,08	72,16 ± 15,92	NS
GMI (%)	7,12 ± 0,52	7,56 ± 0,75	<0,01

Tabella 22: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei sensori CGM e FGM dei pazienti dei gruppi ITA ed S con età superiore a 13 anni

PARAMETRI AUXOLOGICI, METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE (T0)	Popolazione in studio di età ≥ 13 anni		
	ITA	S	p value
BMI Z-score	0,45 ± 1,08	0,91 ± 0,82	NS
HbA1c (%)	7,22 ± 0,97	8,17 ± 1,13	<0,001
C peptide (ng/mL)	0,18 ± 0,40	0,20 ± 0,36	NS
Uso CGM (%)	89,50 ± 11,92	84,02 ± 17,79	NS
TBR<54 mg/dL (%)	0,25 ± 0,58	0,36 ± 0,85	NS

TBR 54-69 mg/dL (%)	1,96 ± 2,24	1,27 ± 1,35	NS
TIR (%)	61,61 ± 18,03	50,64 ± 14,83	<0,01
TITR (%)	39,09 ± 16,75	30,36 ± 11,75	<0,05
TAR 180-250 mg/dL (%)	22,55 ± 8,16	25,50 ± 6,24	NS
TAR>250 mg/dL (%)	13,61 ± 12,77	22,59 ± 14,32	<0,01
CV (%)	36,46 ± 7,02	37,58 ± 4,92	NS
Glicemia media (mg/dL)	169,57 ± 32,28	190,55 ± 29,79	NS
DS (mg/dL)	60,26 ± 16,25	68,62 ± 12,82	NS
GMI (%)	7,37 ± 0,81*	9,48 ± 6,60*	<0,01

Grafico 8: TIR% e HbA1c% nei pazienti in studio in relazione ad etnia e fascia d'età di appartenenza



5.7 Impatto della terapia con microinfusore sul compenso metabolico

Dal confronto dei dati provenienti dall'ultima visita di follow-up ambulatoriale (T0) dei pazienti in terapia CSII con la visita precedente il posizionamento del microinfusore (Tpre) emerge, come atteso, che in tutti i pazienti che hanno iniziato una terapia con tecnologia mostrano un notevole vantaggio in HbA1c, TIR 70-180 mg/dL, TIR 70-140 mg/dL, TAR 180-250 mg/dL, TAR >250 mg/dL, glicemia media, DS e GMI ($p < 0.0001$) (vedi Tabella 23 e Grafico 9).

Tale miglioramento viene confermato anche analizzando i due gruppi singolarmente (Tabella 24).

Considerando tutti i soggetti insieme, a Tpre risulta una glicata di $8,47 \pm 1,98\%$.

Pertanto, è stata eseguita un'ulteriore analisi distinguendo tra pazienti che hanno avviato la terapia CSII all'esordio (entro 60 giorni) e quelli che l'hanno iniziata successivamente (vedi Tabella 25 e Grafico 10), riscontrando valori di HbA1c al tempo T-pre nettamente inferiori nei bambini che hanno intrapreso terapia con microinfusore dopo 60 giorni da esordio, come atteso ($7,91\% \pm 1,36\%$ vs $11,79\% \pm 1,91\%$, $p < 0,0001$).

La Tabella 26 riporta il confronto tra italiani e stranieri che non hanno posizionato il microinfusore all'esordio.

Tabella 23: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei sensori CGM e FGM della totalità dei pazienti in studio relativi alle visite T0 e T-pre.

PARAMETRI METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE	Popolazione totale		
	T-pre	T0	p value
HbA1c (%)	$8,47 \pm 1,98$	$7,24 \pm 0,90$	<0,0001
TBR<54 mg/dL (%)	$0,73 \pm 1,69$	$0,39 \pm 0,67$	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	$2,65 \pm 3,26$	$1,97 \pm 1,85$	NS
TIR (%)	$48,47 \pm 19,28$	$63,59 \pm 14,19$	<0,0001
TITR (%)	$29,64 \pm 15,41$	$40,25 \pm 13,92$	<0,0001
TAR 180-250 mg/dL (%)	$26,38 \pm 8,94$	$22,12 \pm 6,97$	<0,0001
TAR>250 mg/dL (%)	$23,10 \pm 18,34$	$12,08 \pm 10,52$	<0,0001
CV (%)	$37,85 \pm 6,14$	$36,97 \pm 6,29$	NS
Glicemia media (mg/dL)	$191,31 \pm 44,60$	$166,07 \pm 29,62$	<0,0001
DS (mg/dL)	$68,24 \pm 16,31$	$61,82 \pm 15,66$	<0,0001
GMI (%)	$7,85 \pm 1,01$	$7,47 \pm 2,43$	<0,0001
Insulina totale (U/kg)	$0,71 \pm 0,26$	$0,80 \pm 0,22$	NS
Insulina basale (U/kg)	$0,32 \pm 0,14$	$0,37 \pm 0,12$	NS
Insulina prandiale (U/kg)	$0,39 \pm 0,16$	$0,43 \pm 0,15$	NS

Tabella 24: Parametri auxologici, metabolici e metriche dei gruppi ITA e S relativi alle visite T0 e T-pre

PARAMETRI METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE	ITA		S	
	T-pre	T0	T-pre	T0
HbA1c (%)	8,42 ± 0,66	6,99 ± 0,78	8,54 ± 1,68	7,68 ± 0,94
TBR<54 mg/dL (%)	0,66 ± 1,30	0,30 ± 0,56	0,82 ± 2,16	0,56 ± 0,78
TBR 54-69 mg/dL (%)	2,64 ± 2,82	1,79 ± 1,88	2,68 ± 3,84	2,30 ± 1,76
TIR (%)	52,23 ± 18,32	66,29 ± 13,75	43,08 ± 19,56	58,95 ± 13,84
TITR (%)	32,00 ± 14,88	41,66 ± 14,51	26,31 ± 15,72	37,81 ± 12,58
TAR 180-250 mg/dL (%)	26,49 ± 9,20	21,89 ± 7,49	26,23 ± 8,66	22,51 ± 6,01
TAR>250 mg/dL (%)	19,38 ± 16,26	9,74 ± 8,94	28,44 ± 19,98	16,11 ± 11,82
CV (%)	37,45 ± 6,09	35,37 ± 6,33	37,99 ± 6,28	39,72 ± 5,20
Glicemia media (mg/dL)	182,77 ± 38,34	161,82 ± 25,74	203,56 ± 50,31	173,39 ± 34,33
DS (mg/dL)	66,73 ± 17,49	57,54 ± 14,58	71,06 ± 13,91	69,04 ± 14,86
GMI (%)	7,69 ± 0,97	7,17 ± 0,59	8,06 ± 1,03	8,02 ± 3,95
Insulina totale (U/kg)	0,72 ± 0,27	0,80 ± 0,23	0,70 ± 0,24	0,80 ± 0,21
Insulina basale (U/kg)	0,32 ± 0,14	0,38 ± 0,12	0,31 ± 0,14	0,35 ± 0,12
Insulina prandiale (U/kg)	0,39 ± 0,17	0,42 ± 0,16	0,39 ± 0,14	0,45 ± 0,14

Grafico 9: Valori TIR% e HbA1c% relativi alla visita precedente il posizionamento del microinfusore (T-pre) e all'ultima visita ambulatoriale (T0) nei gruppi in studio

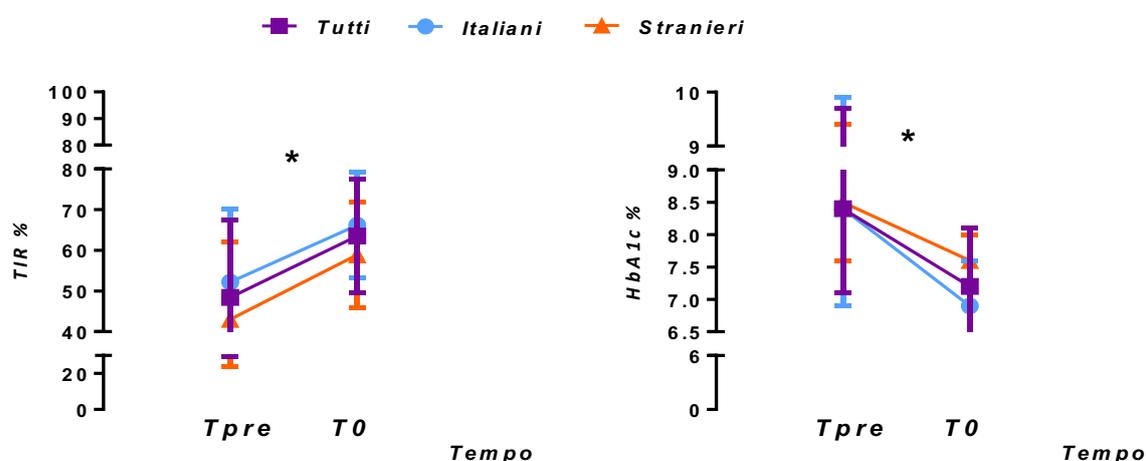


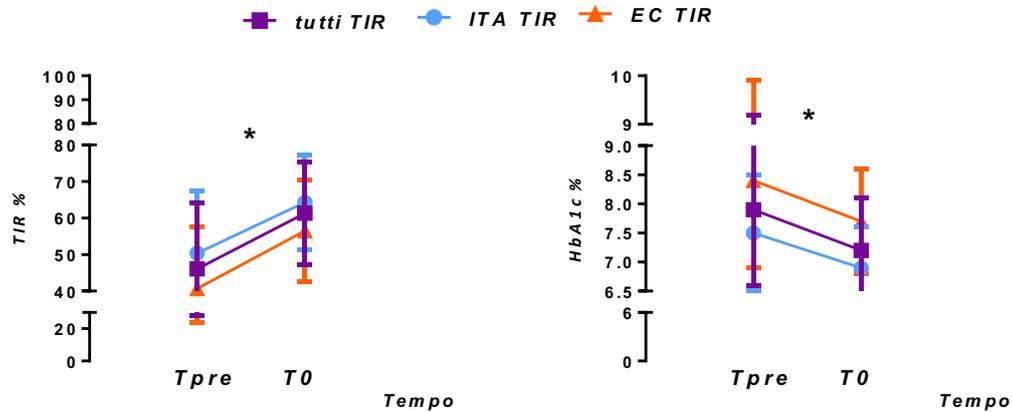
Tabella 25: Confronto a T0 e T-pre dei parametri auxologici, metabolici e delle metriche dei sensori dei pazienti che hanno posizionato il microinfusore dopo 60 giorni da esordio.

PARAMETRI METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE	Microinfusore >60 gg dall'esordio		
	T-pre	T0	p
HbA1c (%)	7,91 ± 1,36	7,24 ± 0,91	<0,0001
TBR<54 mg/dL (%)	0,79 ± 1,78	0,39 ± 0,69	<0,01
TBR 54-69 mg/dL (%)	2,77 ± 3,39	1,91 ± 1,94	<0,05
TIR (%)	46,12 ± 18,13	61,39 ± 14,21	<0,0001
TITR (%)	27,56 ± 13,71	38,35 ± 13,80	<0,0001
TAR 180-250 mg/dL (%)	26,99 ± 8,63	22,27 ± 6,23	<0,0001
TAR>250 mg/dL (%)	24,87 ± 18,48	14,05 ± 11,124	<0,0001
CV (%)	38,24 ± 6,28	37,87 ± 6,12	NS
GMI (%)	7,95 ± 0,99	7,67 ± 2,94	<0,0001

Tabella 26: Confronto dei parametri auxologici, metabolici e delle metriche dei sensori dei pazienti del gruppo ITA e del gruppo S che hanno avviato la terapia CSII oltre 60 gg dopo l'esordio (Tpre) e dati dell'ultima visita (T0).

PARAMETRI METABOLICI E METRICHE DEL SENSORE	CSII > 60 gg da esordio					
	ITA			S		
	T-pre	T0	p	T-pre	T0	p
HbA1c (%)	7,55 ± 1,06	6,96 ± 0,80	<0.0001	8,42 ± 1,58	7,70 ± 0,91	<0.0001
TBR<54 mg/dL (%)	0,72 ± 1,36	0,34 ± 0,62	<0.05	0,87 ± 2,21	0,48 ± 0,78	NS
TBR 54-69 mg/dL (%)	2,86 ± 2,93	1,89 ± 2,17	<0.05	2,66 ± 3,93	1,95 ± 1,51	NS
TIR (%)	50,45 ± 17,98	64,38 ± 13,54	<0.0001	40,71 ± 17,05	56,53 ± 14,08	<0.0001
TITR (%)	30,38 ± 14,00	40,32 ± 14,46	<0.0001	24,14 ± 12,70	35,15 ± 12,17	<0.0001
TAR 180-250 mg/dL (%)	26,86 ± 9,31	22,06 ± 7,00	<0.01	27,16 ± 7,83	22,60 ± 4,78	<0.01
TAR>250 mg/dL (%)	20,81 ± 16,82	11,32 ± 9,50	<0.0001	29,92 ± 19,42	18,48 ± 12,50	<0.001
CV (%)	38,17 ± 6,37	36,80 ± 6,59	NS	38,32 ± 6,26	39,60 ± 4,85	NS
GMI (%)	7,77 ± 0,99	7,24 ± 0,61	<0.001	8,16 ± 0,96	8,44 ± 4,75	<0.05

Grafico 10: Valori TIR% e HbA1c% relativi alla visita precedente il posizionamento del microinfusore (T-pre) e all'ultima visita ambulatoriale (T0) nei pazienti che hanno posizionato il microinfusore a più di 60 giorni da esordio.



5.8 Regressione

Considerando un modello che utilizza come variabile dipendente il range di TIR (>70%, 60-70%, <60%) e come variabili indipendenti etnia e tipo di terapia, il modello è significativo ($p < 0.0001$; χ^2 : 37.815) per entrambe le variabili: etnia ($p < 0.01$; χ^2 : 11.262) e tipo di terapia ($p < 0.0001$; χ^2 : 31.910), con valori più bassi di TIR <60% nei soggetti in MDI ($p < 0.002$; beta 5,754) e Patch pump ($p < 0.05$; beta 6,194) e nei soggetti stranieri ($p < 0.004$; beta 0,312).

Considerando un modello simile di TIR come variabile indipendente e la possibile influenza di etnia, tipo di terapia e range di età, il modello aumenta la significatività ($p < 0.0001$; χ^2 : 42.392), ma i soli predittori sono l'etnia ($p < 0.01$; χ^2 : 12.813) e il tipo di terapia ($p < 0.0001$; χ^2 : 29.858) con valori più bassi di TIR <60% nei soggetti in MDI ($p < 0.01$; beta 5,006) e Patch pump ($p < 0.05$; beta 5,862) e nei soggetti stranieri ($p < 0.002$; beta 0.276).

6. DISCUSSIONE

La gestione del diabete di tipo 1 rappresenta una sfida complessa che richiede un approccio personalizzato, che tenga conto delle caratteristiche uniche di ogni individuo. Tra i molteplici fattori che influenzano il controllo glicemico, l'etnia può rivestire un ruolo significativo, in virtù di differenze genetiche, culturali e socioeconomiche che possono incidere notevolmente sulla risposta al trattamento, sull'aderenza terapeutica e sugli esiti clinici^{169,177}.

Il razionale alla base dello studio risiede nella scarsa disponibilità di dati in letteratura riguardanti la gestione del diabete mellito di tipo 1 nella popolazione straniera. Questo nonostante il progressivo aumento della prevalenza di pazienti stranieri nella pratica clinica e l'elevata incidenza della patologia in questa popolazione¹⁴⁴.

Obiettivo primario di questo studio è stato valutare la presenza di differenze nel compenso metabolico e nella tipologia di terapia utilizzata nei bambini e negli adolescenti figli di genitori italiani e stranieri.

La nostra popolazione in studio presso il Centro di Diabetologia pediatrica di Novara mostra un compenso subottimale secondo standard di cura (HbA1c $7,3 \pm 0,9\%$; TIR < 70%) ma in linea con i dati dei registri internazionali europei (Sweet-DPV) e migliori rispetto al registro americano (T1Ex).

Attualmente secondo linee guida ISPAD e ADA, un buon compenso metabolico corrisponde a valori di HbA1c inferiori a 53 mmol/mol (inferiore al 7,0%) e a TIR > 70% (70–180 mg/dL) in tutti i pazienti con DM1, obiettivi più stringenti sono raccomandabili durante la “luna di miele” e in specifiche categorie di pazienti (HbA1c < 6,5%)^{107,178}.

Tuttavia, distinguendo secondo etnia di origine, si nota una differenza significativa in compenso glicemico; i pazienti di famiglie italiane mostrano valori di emoglobina glicata significativamente migliori ($7,08 \pm 0,85\%$ vs $7,81 \pm 1,07\%$, $p < 0,0001$) e TIR maggiori ($63,97 \pm 15,96\%$ vs $56,81 \pm 15,23\%$, $p < 0,05$) rispetto ai pazienti con genitori stranieri.

I risultati del nostro studio confermano quanto riportato in altri studi: i bambini e gli adolescenti di famiglie immigrate in Italia presentano un controllo metabolico peggiore rispetto ai pazienti italiani e con genitori italiani^{161,172,179}.

I valori di HbA1c dei pazienti stranieri inclusi in questo studio sono pressoché sovrapponibili ai risultati preliminari ottenuti da uno studio analogo condotto presso il Centro di Diabetologia Pediatrica IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano (HbA1c $7,8\% \pm 1,5$)¹⁶¹.

Differenze simili tra pazienti italiani e stranieri sono state riscontrate anche in uno studio multicentrico emiliano, che ha rilevato un valore medio di HbA1c pari a 8,8% nei pazienti stranieri, significativamente più elevato rispetto a quello della controparte italiana (8,2%, $p < 0,009$)¹⁷².

Secondo uno studio del T1D Exchange, i pazienti di discendenza africana tendono ad avere livelli di emoglobina glicata più elevati rispetto ai pazienti bianchi non ispanici (NHW) a causa di differenze genetiche nella durata della vita dei globuli rossi, nei tassi di glicazione e ad altri fattori biologici o genetici ancora non definiti. Queste differenze spiegano circa metà della disparità nei livelli di HbA1c tra i pazienti bianchi e quelli afroamericani, mentre l'altra metà è dovuta a glicemie medie più elevate¹⁷⁰. Questo dato è particolarmente rilevante poiché il 67% dei pazienti stranieri inclusi nel nostro studio proviene dal continente africano. Pertanto, queste differenze biologiche possono in parte spiegare le discrepanze dei valori di emoglobina glicata osservate tra pazienti italiani e stranieri inclusi nel nostro studio.

Le metriche rilevate dai sensori FGM e CGM sono strumenti utili per valutare il compenso glicemico del paziente, andando oltre il valore di HbA1c. Tra i valori riportati, il TIR, e il TITR sono due indicatori importanti del compenso glicemico del paziente.

I pazienti italiani seguiti presso il nostro centro trascorrono un tempo maggiore sia in TIR sia in TITR rispetto ai pazienti stranieri (TIR: $63,97\% \pm 15,96$ vs $56,81\% \pm 15,23$, $p < 0,05$; TITR: $40,19\% \pm 15,07$ vs $36,10\% \pm 13,41$, $p < 0,06$), mostrando anche percentuali più basse di tempo trascorso in ipoglicemia e iperglicemia, indici di miglior compenso. Di conseguenza, l'andamento glicemico dimostrato dai sensori conferma un compenso metabolico peggiore nei pazienti stranieri, seppur a parità di cura, dal momento che non sono risultate differenze significative in tipologia di trattamento tra i due gruppi in studio.

I pazienti stranieri hanno BMI Z-score significativamente superiore rispetto ai pazienti italiani ($0,83 \pm 0,97$ vs $0,43 \pm 1,05$; $p < 0,01$), come riscontrato anche nello studio *Bergental RM et al*¹⁸⁰. L'aumento del BMI è strettamente associato all'insulino-resistenza e ad un peggiore compenso metabolico, che incrementa il rischio cardiovascolare e la mortalità a lungo termine¹⁸¹.

Quanto emerso dal nostro studio conviene con altri studi europei e statunitensi, che concordano sul fatto che avere un'origine etnica differente da quella della popolazione nativa sia un fattore di rischio per un controllo metabolico scadente^{147,166,182,183,171}.

Secondo i risultati dello studio di *Redondo et al.*, i soggetti afroamericani e i pazienti ispanici mostrano un compenso metabolico peggiore rispetto ai pazienti bianchi non ispanici (NHW) a tre anni dall'esordio della malattia. In particolare, i pazienti afroamericani erano più inclini a sviluppare ipertensione ed eventi di ipoglicemia grave, presentavano valori peggiori di emoglobina glicata, BMI e dosaggi di insulina maggiori ed erano meno propensi ad entrare nel periodo di remissione parziale rispetto ai NHW¹⁶⁶.

Lo studio *Khanolkar et al.* ha coinvolto 18.478 pazienti pediatrici inglesi con DM1, riscontrando livelli medi di HbA1c più elevati in tutti i bambini appartenenti a gruppi etnici minoritari, con maggiori differenze osservate nei gruppi etnici neri e misti¹⁸³.

Secondo lo studio italiano *Predieri et al.* i pazienti di famiglie con background migratorio hanno un valore di HbA1c medio più alto rispetto ai figli di genitori italiani¹⁷³.

Un controllo metabolico non ottimale si associa ad un rischio più elevato di complicanze. Lo studio *Willi et al.* basato sul registro T1D Exchange ha evidenziato un numero maggiore di complicanze acute nei pazienti appartenenti alla minoranza etnica afroamericana, con una maggiore incidenza di chetoacidosi diabetica ed eventi di ipoglicemia grave in un anno rispetto ai pazienti NHW o ispanici (entrambi, $p < 0,001$)¹⁴⁸.

Tuttavia, queste differenze non sono state riscontrate dallo studio italiano *Predieri et al.*, secondo cui l'occorrenza di eventi di ipoglicemia grave e di chetoacidosi diabetica secondaria non era diversa tra i pazienti italiani e appartenenti a minoranze etniche¹⁷³.

Per quanto riguarda le complicanze croniche di malattia, in letteratura non sono riportate differenze significative di incidenza tra i pazienti NWH e appartenenti ad altre etnie, nonostante i dati provenienti dallo studio SEARCH riportano una maggiore incidenza di retinopatia diabetica nei pazienti afroamericani (non statisticamente significativa) e lievi differenze nella prevalenza di elevati rapporti albumina-creatinina^{184,185}.

Valutando l'influenza dell'età nella nostra analisi, si nota come tutta la popolazione in studio presenti un andamento migliore nella fascia 7-12 anni, periodo che risente meno dell'instabilità glicemica propria del bambino più piccolo e dell'insulino-resistenza del periodo puberale.

Secondo i risultati del TD1 Exchange, nei bambini di età inferiore a 6 anni il valore medio di HbA1c è 8,2%, suggerendo elevata instabilità glicemica in questo gruppo di pazienti¹⁸⁶. Il compenso glicemico non ottimale in questa fascia d'età è confermato anche dal nostro studio (HbA1c $7,51 \pm 0,97\%$).

Le cause sono diverse, innanzitutto, il rapido sviluppo fisico e neurologico del bambino comporta cambiamenti continui che alterano la sensibilità all'insulina e i bisogni metabolici. Inoltre, la difficoltà nel comunicare i sintomi di ipoglicemia o iperglicemia aumenta il rischio di instabilità glicemica. A ciò si aggiungono l'attività fisica, spesso frequente e imprevedibile a questa età, e la selettività alimentare tipica dei bambini piccoli, che ostacola una dieta equilibrata, essenziale per una corretta gestione del diabete. Le sfide comportamentali e lo stress dei genitori possono complicare ulteriormente l'aderenza al regime terapeutico e il controllo glicemico nel bambino con DM1 in età prescolare. Infine, la paura dell'ipoglicemia, in particolare nei genitori, può portare ad un'eccessiva compensazione, aumentando così il rischio di iperglicemia importante^{187,188}.

Nei pazienti in età puberale inclusi nel nostro studio abbiamo una emoglobina glicata media di $7,49 \pm 1,10\%$. Questo dato è in accordo con numerosi studi che hanno evidenziato l'influenza dello stadio puberale sulla gestione delle glicemie nei pazienti diabetici.

La pubertà comporta profondi cambiamenti nella composizione corporea e nei livelli ormonali, tra cui un aumento di BMI, massa magra e massa grassa, quest'ultima strettamente correlata all'insulino-resistenza. Un ruolo cruciale è giocato dall'aumento dell'ormone della crescita (GH), che durante il digiuno stimola la lipolisi, incrementando i grassi liberi e inducendo insulino-resistenza. A complicare ulteriormente il quadro, la lunga durata della malattia e una minore aderenza alla terapia, tipica dell'adolescenza, peggiorano il controllo glicemico. Infine, i cambiamenti psicosociali e comportamentali che caratterizzano l'adolescenza, con maggiori libertà che influenzano comportamenti e abitudini alimentari, rendono ancora più difficile la gestione del diabete in questi pazienti¹⁸⁹⁻¹⁹².

Le differenze nel compenso glico-metabolico tra pazienti italiani e stranieri sono confermate in tutte le fasce d'età analizzate, ma diventano statisticamente significative nei pazienti di età superiore ai 7 anni. In particolare, nelle fasce d'età compresa tra 6 e i 12 anni e superiore a 13 anni, i pazienti stranieri mostrano valori di HbA1c più elevati e TIR più bassi rispetto ai loro coetanei italiani.

Gli adolescenti stranieri (≥ 13 anni) mostrano peggior compenso metabolico rispetto alle altre due fasce d'età considerate (≤ 6 anni e 7-12 anni), ad indicare una maggior necessità di interventi terapeutici e educazionali in questa fascia di età.

Lo studio *Predieri et al.* ha mostrato che lo stato puberale ha effetti negativi sia sul controllo glicemico che sulla qualità della vita legata alla salute, soprattutto nei pazienti appartenenti a minoranze etniche. Questi adolescenti avevano valori maggiori di HbA1c e punteggi

peggiori al PedsQL™ 3.0 DM, un questionario validato che indaga sintomi del diabete, ostacoli al trattamento, adesione al trattamento, preoccupazione e comunicazione.

È interessante notare come in questo studio i pazienti italiani in età puberale avevano mostrato un miglioramento del punteggio PedsQL™ 3.0 DM, suggerendo una gestione più indipendente della loro malattia¹⁷³.

Questi risultati mettono in evidenza l'importanza cruciale di sviluppare e implementare interventi psicoeducativi mirati, volti a potenziare le capacità di problem-solving e le strategie di coping nei pazienti, con un'attenzione particolare alla fase adolescenziale. Il supporto del team diabetologico e degli psicologi è essenziale.

Il colloquio motivazionale, condotto da psicologi esperti, ha dimostrato favorire cambiamenti comportamentali e migliorare il controllo glicemico negli adolescenti con DM1^{191,193,194}.

I gruppi di condivisione e la "peer therapy" dovrebbero essere fortemente incoraggiati per gli adolescenti socialmente vulnerabili con diabete. Il networking tra pari ha infatti dimostrato di migliorare significativamente i risultati terapeutici in questa fase dello sviluppo, soprattutto per i giovani che non dispongono di robuste reti di supporto sociale per la gestione della malattia¹⁹⁵.

Lo studio *Gesuita et al.* ha utilizzato il punteggio SES (Indice di Status Sociale a Quattro Fattori di Hollingshead) per indagare il ruolo del contesto socioeconomico nel determinare l'andamento della malattia. Secondo i risultati, l'istruzione dei genitori e il livello di consapevolezza, in particolare della madre, giocano un ruolo cruciale nel raggiungimento e nel mantenimento del controllo metabolico nei bambini e negli adolescenti con DM1¹⁷⁴.

Questo è in accordo con quanto riportato nello studio *Predieri et al.*, che ha mostrato un peggior compenso glicemico nei pazienti stranieri in associazione a peggiori punteggi nel questionario PedsQL™ nelle madri immigrate¹⁷³.

Dal nostro studio, non emergono differenze metaboliche statisticamente significative al momento dell'ultima visita quando si confrontano i pazienti stranieri nati in Italia con quelli stranieri nati all'estero, seppur ci sia una tendenza a valori aumentati di glicate e metriche peggiori. Questi risultati andrebbero analizzati su un campione più ampio, dato che i risultati ottenuti sono dovuti alla numerosità campionaria.

Come indicato dalle linee guida, a tutti i pazienti devono essere offerte le migliori tecnologie disponibili per la gestione della malattia⁸⁸. Presso il Centro viene pertanto privilegiata una

terapia con microinfusore e, in particolare, con AHCL. I dati raccolti dal nostro studio mostrano che il 68% dei pazienti italiani utilizza la tecnologia AHCL (Advanced Hybrid Closed-Loop), una percentuale che sale all'80% tra i pazienti stranieri. Questo indica come non vi siano differenze significative nella tipologia di cura e si cerchi di fornire a tutti la miglior terapia attualmente disponibile.

Questi risultati sono in contrasto con quanto emerge da studi statunitensi, come lo studio SEARCH, che ha evidenziato notevoli disparità nell'accesso alla terapia con microinfusore tra diverse etnie. Alla fine del 2019, infatti, solo il 41% dei partecipanti di origine ispanica, il 29% dei partecipanti di origine nera non ispanica e il 46% dei partecipanti di altre etnie non ispaniche utilizzavano la terapia CSII, rispetto al 67% dei bambini bianchi non ispanici. Inoltre, alcuni studi statunitensi hanno evidenziato un mancato coinvolgimento decisionale del paziente appartenente a minoranza etnica nell'adozione della tecnologia¹⁵⁷. Queste evidenze mostrano una disparità significativa nell'accesso alle tecnologie avanzate di gestione del diabete negli Stati Uniti^{151,196}.

L'adozione della terapia con microinfusore comporta numerosi vantaggi in termini di outcomes terapeutici, come evidenziato in tutta la popolazione in studio e in entrambi i gruppi analizzati.

Il confronto tra l'ultima visita di follow-up ambulatoriale (T0) dei pazienti in terapia CSII e la visita precedente al posizionamento del microinfusore (T-pre) rivela un significativo miglioramento sia nei livelli di HbA1c che nei valori di glicemia misurati dal sensore. In particolare, si osserva un aumento del tempo trascorso in range euglicemico (TIR) e una riduzione del tempo in iperglicemia per tutti i pazienti.

Dall'analisi dei dati senza distinzione etnica, l'emoglobina glicata alla visita T-pre risulta in media $8,47 \pm 1,98\%$, un valore medio-alto e al di fuori degli obiettivi terapeutici. La ragione principale è che in una prima analisi sono stati considerati tutti i soggetti in studio indipendentemente dalla distanza dalla diagnosi; una parte dei pazienti ha posizionato il microinfusore già al momento dell'esordio (in accordo con le attuali linee guida) con una conseguente glicata elevata, come tipico dell'esordio di malattia.

Per questo, è stata fatta una seconda analisi che ha considerato solo i pazienti che hanno posizionato il microinfusore a distanza di più di 60 giorni dall'esordio. Da questa analisi, sono emersi benefici simili derivanti dal passaggio dalla terapia MDI alla terapia CSII sia nei pazienti italiani che in quelli stranieri. Si registra infatti una riduzione del valore di emoglobina glicata dello 0,6% nei pazienti italiani e dello 0,7% nei pazienti stranieri.

Parallelamente, il tempo trascorso in TIR dopo il posizionamento del microinfusore è aumentato del 13,9% nei pazienti italiani e del 15,8% nei pazienti con genitori stranieri. Questi risultati sono in accordo con quanto riportato in letteratura^{197,198}.

Numerosi studi hanno evidenziato che il miglioramento più significativo nel controllo glicemico si manifesta in coloro che presentano il TIR più basso o l'HbA1c più elevato al basale. Nello studio *Passanisi et al.* gli individui con HbA1c baseline >8% hanno mostrato un miglioramento più rilevante nei livelli di TIR (dal 54,3% al 72,3%)^{139,199,200}.

Questo dato sottolinea l'importanza di fornire questa tecnologia ai pazienti stranieri, i quali, come dimostrato, mostrano un compenso metabolico inferiore.

Inoltre, il compenso metabolico complessivo dei pazienti italiani arruolati nello studio risulta essere superiore. Infatti, i pazienti italiani in terapia con microinfusore presentano percentuali di TIR significativamente più elevate ($64,38 \pm 13,54\%$ rispetto al $56,53 \pm 14,08\%$ dei pazienti stranieri) e valori di HbA1c migliori se confrontati con i pazienti stranieri in terapia CSII ($6,96 \pm 0,80\%$ rispetto al $7,70 \pm 0,91\%$ dei pazienti stranieri).

Per quanto riguarda il compenso glico-metabolico dei pazienti in relazione alla tipologia di trattamento, i risultati peggiori sono ottenuti nei pazienti in terapia MDI (HbA1c $7,84\% \pm 1,34$), mentre i risultati migliori si hanno con l'utilizzo di sistemi AHCL (HbA1c $7,22\% \pm 0,88$), come atteso.

Infatti, i sistemi ibridi avanzati ad ansa chiusa integrati con il sistema di monitoraggio continuo del glucosio rappresentano i dispositivi più innovativi, ma allo stesso tempo sicuri, per la gestione del diabete ed il loro utilizzo è raccomandato dalle linee guida⁸⁸.

La terapia AHCL migliora significativamente parametri chiave quali HbA1c, TIR, TITR, tempo trascorso in iperglicemia, glicemia media, GMI ($p < 0,01$).

I pazienti che utilizzano AHCL sperimentano un minor tempo trascorso in iperglicemia e un migliore profilo glicemico complessivo, il che si traduce in una riduzione del rischio di complicanze di malattia a lungo termine.

L'impatto dei sistemi AID sul controllo metabolico è ampiamente dimostrato in letteratura. Secondo le evidenze, il passaggio a terapia AID comporta un aumento del TIR del 9-16% per la maggior parte dei sistemi, mentre i livelli di HbA1c sono diminuiti dello 0,3-0,5%, con nessun cambiamento o una riduzione del tempo in ipoglicemia¹³⁹.

Anche nei nostri pazienti in terapia AHCL non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa del tempo trascorso in ipoglicemia rispetto ai pazienti con altre

terapie, verosimilmente perché molti già con un sistema PLGS attivo o in terapia con basali di ultima generazione quando in MDI¹⁰⁷.

Lo studio *Passanisi et al.* ha valutato l'andamento di malattia nei pazienti con DM1 dopo avvio di terapia con sistema AHCL Medtronic Minimed 780 G. Già dopo 15 giorni di utilizzo della modalità automatica si è assistito ad un miglioramento delle metriche glicemiche rispetto alla baseline ($p < 0,001$). Dopo 1 anno, il tempo nell'intervallo (TIR) è rimasto significativamente più alto rispetto alla baseline (75,3% vs. 62,8%, $p < 0,001$), con riduzione del valore medio di HbA1c ($6,9 \pm 0,6\%$ vs. $7,4 \pm 0,9\%$, $P < 0,001$)²⁰⁰.

Lo studio di *Bassi et al.* ha confrontato i sistemi AHCL Tandem Control IQ e MiniMed 780G, dopo la transizione da altri sistemi di gestione del diabete (terapia MDI, SAP o PLGS). È emerso che entrambi sono affidabili nel migliorare sensibilmente il controllo metabolico dei pazienti²⁰¹.

L'obiettivo secondario del nostro studio è stato confrontare i pazienti italiani e stranieri all'esordio, al fine di evidenziare eventuali differenze tra i due gruppi fin dall'inizio della malattia.

Da quanto è emerso, i pazienti seguiti presso il Centro di Diabetologia pediatrica di Novara presentano caratteristiche differenti all'esordio a seconda delle loro origini.

Lo studio retrospettivo *Cherubini et al* ha riscontrato che la prevalenza della DKA è più elevata nei bambini appartenenti a minoranze etniche in quasi la totalità dei 13 paesi coinvolti nello studio, tra cui l'Italia¹⁶².

Lo studio abruzzese *Tumini et al.* ha rilevato che l'appartenenza a un'etnia diversa a quella caucasica italiana era associata all'incidenza di DKA all'esordio della malattia, ma non alla sua severità ($p=0,090$)²⁰².

Dai nostri risultati emerge che il 41,8% dei pazienti italiani e il 54% nei pazienti stranieri ha esordio con chetoacidosi, ma il dato non ha significatività statistica. Tuttavia, considerando solo i pazienti con entrambi i genitori stranieri la differenza di incidenza di DKA all'esordio acquisisce significatività.

Dai nostri dati, i bambini stranieri in Italia manifestano il diabete in età più precoce rispetto ai bambini italiani ($5,4 \pm 3,3$ anni vs $6,8 \pm 3,5$ anni; $p < 0,01$). Questo dato è in linea con gli studi *Banin et al.* e *Cadario et al.* che hanno entrambi riscontrato età all'esordio inferiori nei pazienti appartenenti a famiglie immigrate^{172,179}.

Lo studio multicentrico *Cadario et al.*, inoltre, ha confrontato i pazienti stranieri nati in Italia e quelli nati all'estero, rivelando che i bambini nati in Italia manifestano il diabete in età più precoce rispetto ai loro coetanei nati all'estero. Questo dato è particolarmente significativo poiché suggerisce che i fattori ambientali nei primi anni di vita potrebbero avere un ruolo determinante nell'insorgenza precoce del diabete¹⁷⁹.

La diagnosi di diabete di tipo 1 ad un'età più giovane è generalmente considerata un indicatore che suggerisce un impatto più aggressivo dell'ambiente sugli individui suscettibili.

Diverse evidenze in letteratura sostengono che i bambini appartenenti a minoranze etniche hanno quadri più gravi all'esordio, identificabili come valori di pH capillare e bicarbonati più bassi e glicemie più elevate. Il nostro studio si trova in accordo nel sostenere che i bambini nati da famiglie immigrate in Italia hanno uno stato metabolico peggiore all'esordio rispetto ai bambini di origine italiana. Infatti, nei pazienti stranieri arruolati sono stati riscontrati valori di pH capillare significativamente più bassi ($7,23 \pm 0,17$ vs $7,29 \pm 0,13$; $p < 0,05$) e livelli di glicemia più elevati ($484,83 \pm 177,39$ mg/dL vs $414,38 \pm 180,17$ mg/dL; $p < 0,01$).

Lo studio *Söderström et al.* ha riscontrato differenze analoghe nei pazienti pediatrici immigrati in Svezia, che si presentavano all'esordio con pH capillare più basso, livelli di bicarbonato inferiori e valori di HbA1c più elevati rispetto ai coetanei con genitori svedesi¹⁶⁴.

Questi risultati sottolineano l'importanza di campagne di prevenzione in multilingua al fine di evitare la chetoacidosi e le sue complicanze.

L'esordio con chetoacidosi diabetica è associato ad un peggiore compenso glicemico nei primi mesi di malattia e all'alterazione dello sviluppo cerebrale, con conseguente sviluppo di deficit di attenzione, memoria spaziale, funzioni esecutive e altre funzioni cognitive^{203,204}.

Inoltre, la DKA si associa ad un aumento del rischio di edema cerebrale o addirittura morte. La mortalità complessiva nei bambini con DKA varia dallo 0,15% allo 0,35% nei paesi sviluppati⁶².

Alla luce dei risultati metabolici non adeguati riscontrati nella popolazione straniera in studio, emerge la necessità di accentuare e differenziare l'approccio educativo per rispondere efficacemente alle loro esigenze specifiche.

Lo studio *Iovane et al.* dimostra come sia essenziale adottare un approccio medico personalizzato che tenga conto delle barriere linguistiche, delle differenze culturali e socioeconomiche e delle diverse percezioni di salute e malattia in questo gruppo di pazienti.

A sei mesi dall'adozione di un approccio personalizzato, i pazienti appartenenti a famiglie immigrate in Italia hanno registrato valori di emoglobina glicata paragonabili a quelli dei pazienti italiani.

I risultati di questo studio evidenziano che i bambini provenienti da famiglie di minoranze etniche possono ottenere un controllo metabolico sovrapponibile a quello dei coetanei nativi, quando viene fornito loro un supporto efficace e personalizzato. In tal senso, è essenziale l'impiego di mediatori culturali adeguatamente formati, la traduzione dei materiali educativi nella lingua madre dei pazienti e l'adattamento di tali materiali per rispecchiare le pratiche culturali e i valori specifici delle popolazioni interessate²⁰⁵.

Implementare programmi di educazione terapeutica culturalmente sensibili può non solo migliorare i risultati metabolici, ma anche promuovere un maggiore senso di inclusione e fiducia tra i pazienti stranieri. In definitiva, investire in un'educazione terapeutica differenziata e culturalmente adattata rappresenta un passo fondamentale verso un'assistenza sanitaria sempre più inclusiva, capace di rispondere alle esigenze diversificate di una popolazione sempre più eterogenea.

7. CONCLUSIONI

Il nostro studio ha evidenziato un compenso metabolico migliore nei pazienti con genitori italiani rispetto ai pazienti con genitori stranieri, probabilmente per problematiche culturali e socioeconomiche che possono incidere notevolmente sull'aderenza terapeutica.

Non sono risultate significative differenze in tipologie di cura: una percentuale elevata di pazienti, sia italiani che stranieri, utilizza i sistemi di somministrazione insulinica ibridi a circuito chiuso. Tuttavia, nonostante l'accesso a queste avanzate tecnologie terapeutiche sia paritario, il compenso metabolico raggiunto dai pazienti di famiglie italiane risulta essere significativamente superiore rispetto a quello raggiunto dai pazienti stranieri.

Le differenze nel compenso glicemico si manifestano in tutte le fasce d'età, con una particolare accentuazione durante l'adolescenza. Gli adolescenti stranieri mostrano i peggiori risultati in termini di controllo metabolico, indicando una necessità urgente di interventi terapeutici e educazionali specifici per questa fascia di età.

Inoltre, i pazienti con genitori stranieri manifestano il diabete in età più precoce rispetto ai pazienti appartenenti a famiglie italiane, con quadri più gravi all'esordio. Questo dato suggerisce che fattori ambientali e socioeconomici potrebbero avere un ruolo determinante nell'insorgenza precoce del diabete e sottolineano l'importanza di campagne di prevenzione in multilingua al fine di evitare la chetoacidosi e le sue complicanze.

In conclusione, sono necessari interventi mirati e personalizzati per migliorare il controllo glicemico nei pazienti con diabete di tipo 1, con particolare attenzione alle differenze etniche e socioeconomiche. Un approccio multidisciplinare, gruppi di trattamento e il supporto psicologico possono essere fondamentali per affrontare le sfide specifiche di questi pazienti, migliorando così gli esiti clinici e la qualità della vita di tutti i nostri bambini e adolescenti con Diabete tipo 1.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1160-1174. doi:10.1111/pedi.13454
2. Ogle GD, Gregory GA, Wang F, et al. The T1D Index: Implications of Initial Results, Data Limitations, and Future Development. *Curr Diab Rep*. 2023;23(10):277-291. doi:10.1007/s11892-023-01520-4
3. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109083. doi:10.1016/j.diabres.2021.109083
4. Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107842. doi:10.1016/j.diabres.2019.107842
5. Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes in Children and Adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 2021;326(8):717-727. doi:10.1001/jama.2021.11165
6. Bruno G, Pagano E, Rossi E, et al. Incidence, prevalence, costs and quality of care of type 1 diabetes in Italy, age 0–29 years: The population-based CINECA-SID ARNO Observatory, 2002–2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(12):1104-1111. doi:10.1016/j.numecd.2016.09.002
7. Songini M, Mannu C, Targhetta C, Bruno G. Type 1 diabetes in Sardinia: facts and hypotheses in the context of worldwide epidemiological data. *Acta Diabetol*. 2017;54(1):9-17. doi:10.1007/s00592-016-0909-2
8. Rahmati M, Keshvari M, Mirnasuri S, et al. The global impact of COVID-19 pandemic on the incidence of pediatric new-onset type 1 diabetes and ketoacidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(11):5112-5127. doi:10.1002/jmv.27996
9. Gesuita R, Rabbone I, Marconi V, et al. Trends and cyclic variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in two Italian regions over 33 years and during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(6):1698-1703. doi:10.1111/dom.15024
10. Giorda CB, Gnani R, Tartaglino B, et al. An update on the incidence of type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic years. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(10):3068-3070. doi:10.1111/dom.15182
11. Redondo MJ, Gignoux CR, Dabelea D, et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(8):597-608. doi:10.1016/S2213-8587(22)00159-0
12. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA Region in the Prediction of Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2011;11(6):533-542. doi:10.1007/s11892-011-0223-x
13. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):635-650. doi:10.1038/s41574-019-0254-y
14. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*.

2018;19(3):346-353. doi:10.1111/pedi.12597

15. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009;155(2):173-181. doi:10.1111/j.1365-2249.2008.03860.x
16. Noble JA, Valdes AM, Varney MD, et al. HLA Class I and Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2010;59(11):2972-2979. doi:10.2337/db10-0699
17. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, et al. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes*. 2022;13(4):706. doi:10.3390/genes13040706
18. Noble JA, Erlich HA. Genetics of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007732. doi:10.1101/cshperspect.a007732
19. Tizaoui K, Shin JI, Jeong GH, et al. Genetic Polymorphism of PTPN22 in Autoimmune Diseases: A Comprehensive Review. *Medicina (Mex)*. 2022;58(8):1034. doi:10.3390/medicina58081034
20. Hagopian WA, Erlich H, Lernmark Å, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): genetic criteria and international diabetes risk screening of 421 000 infants. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(8):733-743. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00774.x
21. Rewers M, Hyöty H, Lernmark Å, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study: 2018 Update. *Curr Diab Rep*. 2018;18(12):136. doi:10.1007/s11892-018-1113-2
22. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses*. 2023;15(3):782. doi:10.3390/v15030782
23. Busse N, Paroni F, Richardson SJ, et al. Detection and localization of viral infection in the pancreas of patients with type 1 diabetes using short fluorescently-labelled oligonucleotide probes. *Oncotarget*. 2017;8(8):12620-12636. doi:10.18632/oncotarget.14896
24. Vehik K, Lynch KF, Wong MC, et al. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med*. 2019;25(12):1865-1872. doi:10.1038/s41591-019-0667-0
25. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, et al. Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2000;49(8):1319-1324. doi:10.2337/diabetes.49.8.1319
26. Glanz JM, Clarke CL, Xu S, et al. Association Between Rotavirus Vaccination and Type 1 Diabetes in Children. *JAMA Pediatr*. 2020;174(5):455-462. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.6324
27. Uusitalo U, Liu X, Yang J, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):20-28. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.2757
28. Traversi D, Scaioli G, Rabbone I, et al. Gut microbiota, behavior, and nutrition after type 1 diabetes diagnosis: A longitudinal study for supporting data in the metabolic control. *Front Nutr*. 2022;9:968068. doi:10.3389/fnut.2022.968068
29. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine*. 2019;46:512-521. doi:10.1016/j.ebiom.2019.06.031

30. Esposito S, Toni G, Tascini G, Santi E, Berioli MG, Principi N. Environmental Factors Associated With Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol.* 2019;10:592. doi:10.3389/fendo.2019.00592
31. Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity. *Diabetes.* 2018;67(1):146-154. doi:10.2337/db17-0802
32. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, et al. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2021;18(2):e1003536. doi:10.1371/journal.pmed.1003536
33. Wang Z, Xie Z, Lu Q, Chang C, Zhou Z. Beyond Genetics: What Causes Type 1 Diabetes. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(2):273-286. doi:10.1007/s12016-016-8592-1
34. Ziegler AG, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2012;55(7):1937-1943. doi:10.1007/s00125-012-2472-x
35. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):542-554. doi:10.1038/s41574-023-00853-0
36. Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker LSK. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 2023;401(10394):2149-2162. doi:10.1016/S0140-6736(23)00223-4
37. N K, I P, Kh R, et al. Cytokines and T regulatory cells in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Georgian Med News.* 2013;(222). Accessed November 20, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099812/>
38. Lindley S, Dayan CM, Bishop A, Roep BO, Peakman M, Tree TIM. Defective suppressor function in CD4(+)CD25(+) T-cells from patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(1):92-99. doi:10.2337/diabetes.54.1.92
39. Dwyer CJ, Ward NC, Pugliese A, Malek TR. Promoting Immune Regulation in Type 1 Diabetes Using Low-Dose Interleukin-2. *Curr Diab Rep.* 2016;16(6):46. doi:10.1007/s11892-016-0739-1
40. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *The Lancet.* 2018;391(10138):2449-2462. doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5
41. Kulkarni A, Muralidharan C, May SC, Tersey SA, Mirmira RG. Inside the β Cell: Molecular Stress Response Pathways in Diabetes Pathogenesis. *Endocrinology.* 2022;164(1):bqac184. doi:10.1210/endocr/bqac184
42. DeLong T, Wiles TA, Baker RL, et al. Pathogenic CD4 T cells in type 1 diabetes recognize epitopes formed by peptide fusion. *Science.* 2016;351(6274):711-714. doi:10.1126/science.aad2791
43. MacDonald MJ, Ansari I ul H, Riedemann AS, et al. A Novel Intron-Encoded Neuropilin-1 Isoform in Pancreatic Islets Associated With Very Young Age of Onset of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2022;71(9):2058-2063. doi:10.2337/db21-1070
44. Besser REJ, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1175-1187. doi:10.1111/pedi.13410
45. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and

- Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
46. Thakkar S, Chopra A, Nagendra L, Kalra S, Bhattacharya S. Teplizumab in Type 1 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *TouchREVIEWS Endocrinol*. 2023;19(2):22-30. doi:10.17925/EE.2023.19.2.7
 47. Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-613. doi:10.1056/NEJMoa1902226
 48. Sims EK, Bundy B, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 2021;13(583):eabc8980. doi:10.1126/scitranslmed.abc8980
 49. Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. Teplizumab and β -Cell Function in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(23):2151-2161. doi:10.1056/NEJMoa2308743
 50. Howson JMM, Stevens H, Smyth DJ, et al. Evidence that HLA class I and II associations with type 1 diabetes, autoantibodies to GAD and autoantibodies to IA-2, are distinct. *Diabetes*. 2011;60(10):2635-2644. doi:10.2337/db11-0131
 51. Dahl AR, M SJ, Pittock SJ, Pittock ST. Clinical Utility and Outcome Prediction of Early ZnT8-IgG Testing and Titer in Type 1 Diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2023;15(1):35-41. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-4-16
 52. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-945. doi:10.1542/peds.2013-2795
 53. Neu A, Hofer SE, Karges B, et al. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1647-1648. doi:10.2337/dc09-0553
 54. Limenis E, Shulman R, Daneman D. Is the frequency of ketoacidosis at onset of type 1 diabetes a child health indicator that is related to income inequality? *Diabetes Care*. 2012;35(2):e5. doi:10.2337/dc11-1980
 55. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989-2011. *J Pediatr*. 2013;163(5):1484-1488.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.033
 56. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004–2013. *Sci Rep*. 2016;6:38844. doi:10.1038/srep38844
 57. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092. doi:10.1136/bmj.d4092
 58. Alfayez OM, Aldmasi KS, Alruwais NH, et al. Incidence of Diabetic Ketoacidosis Among Pediatrics With Type 1 Diabetes Prior to and During COVID-19 Pandemic: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Endocrinol*. 2022;13:856958. doi:10.3389/fendo.2022.856958
 59. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*.

2022;23(7):835-856. doi:10.1111/pedi.13406

60. Dhataria KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2020;6(1):1-20. doi:10.1038/s41572-020-0165-1
61. Marzuillo P, Iafusco D, Zanfardino A, et al. Acute Kidney Injury and Renal Tubular Damage in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2720-e2737. doi:10.1210/clinem/dgab090
62. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014;5(6):932-938. doi:10.4239/wjd.v5.i6.932
63. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42(3):443-449. doi:10.2337/dc18-1405
64. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al. Neurological Consequences of Diabetic Ketoacidosis at Initial Presentation of Type 1 Diabetes in a Prospective Cohort Study of Children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554-1562. doi:10.2337/dc13-1904
65. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-2775. doi:10.2337/dc20-0187
66. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(8):77. doi:10.1007/s11892-016-0762-2
67. Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Graue M, Søvik O, Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2010;27(1):72-78. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02867.x
68. Patton SR, Dolan LM, Henry R, Powers SW. Parental fear of hypoglycemia: young children treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(6):362-368. doi:10.1111/j.1399-5448.2007.00242.x
69. Abraham MB, Karges B, Dovc K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1322-1340. doi:10.1111/pedi.13443
70. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986. doi:10.1056/NEJM199309303291401
71. Kallinikou D, Soldatou A, Tsentidis C, et al. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):e3178. doi:10.1002/dmrr.3178
72. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-1579. doi:10.2337/diacare.26.5.1553
73. Louraki M, Karayianni C, Kanaka-Gantenbein C, Katsalouli M, Karavanaki K. Peripheral neuropathy in children with type 1 diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(4):281-289. doi:10.1016/j.diabet.2012.02.006

74. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1226-1232. doi:10.2337/dc17-0179
75. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-1384. doi:10.1007/s001250050586
76. Cho YH, Craig ME, Hing S, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(8):682-689. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00762.x
77. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019;42(5):875-882. doi:10.2337/dc18-2308
78. Bratina N, Auzanneau M, Birkebaek N, et al. Differences in retinopathy prevalence and associated risk factors across 11 countries in three continents: A cross-sectional study of 156,090 children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1656-1664. doi:10.1111/pedi.13416
79. Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1432-1450. doi:10.1111/pedi.13444
80. Kahkoska AR, Isom S, Divers J, et al. The early natural history of albuminuria in young adults with youth-onset type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(12):1160-1168. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.09.018
81. Huo L, Shaw JE, Wong E, Harding JL, Peeters A, Magliano DJ. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(7):1437-1445. doi:10.1007/s00125-016-3948-x
82. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015;313(1):37-44. doi:10.1001/jama.2014.16425
83. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10146):477-486. doi:10.1016/S0140-6736(18)31506-X
84. Smith KJ, Béland M, Clyde M, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2013;74(2):89-99. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.11.013
85. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Supplement_1):S158-S178. doi:10.2337/dc24-S009
86. Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1277-1296. doi:10.1111/pedi.13442
87. Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16. doi:10.2337/dc13-2112
88. Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(8):1406-1431.

doi:10.1111/pedi.13421

89. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384
90. Fath M, Danne T, Biester T, Erichsen L, Kordonouri O, Haahr H. Faster-acting insulin aspart provides faster onset and greater early exposure vs insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(8):903-910. doi:10.1111/pedi.12506
91. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower Within-Subject Variability of Insulin Detemir in Comparison to NPH Insulin and Insulin Glargine in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2004;53(6):1614-1620. doi:10.2337/diabetes.53.6.1614
92. Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, et al. Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin Glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6–17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1512-1519. doi:10.2337/dc19-1926
93. Rabbone I, Pozzi E, Savastio S, et al. A comparison of the effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/ml versus 100 U/ml in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: A retrospective, observational, short-term study. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(12):2474-2477. doi:10.1111/dom.14839
94. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(3):164-176. doi:10.1111/pedi.12263
95. Battelino T, Danne T, Edelman SV, et al. Continuous glucose monitoring-based time-in-range using insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in type 1 diabetes: The head-to-head randomized controlled InRange trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(2):545-555. doi:10.1111/dom.14898
96. Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1390-1405. doi:10.1111/pedi.13451
97. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(1):11-17. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x
98. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care.* 2013;36(7):2009-2014. doi:10.2337/dc12-1770
99. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(11):787-794. doi:10.1089/dia.2014.0378
100. Basu A, Dube S, Veetil S, et al. Time Lag of Glucose From Intravascular to Interstitial Compartment in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;9(1):63-68. doi:10.1177/1932296814554797
101. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(5):1207-1214. doi:10.1177/193229680900300528

102. Christiansen MP, Klaff LJ, Bailey TS, Brazg R, Carlson G, Tweden KS. A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy and Safety of an Implanted Continuous Glucose Sensor: The PRECISION Study. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(5):231-237. doi:10.1089/dia.2019.0020
103. Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, Garg SK. Performance of a Factory-Calibrated Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Utilizing an Automated Sensor Applicator. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(6):428-433. doi:10.1089/dia.2018.0143
104. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing Sensor Accuracy for Non-Adjunct Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2015;17(3):177-186. doi:10.1089/dia.2014.0272
105. Thabit H, Prabhu JN, Mubita W, et al. Use of Factory-Calibrated Real-time Continuous Glucose Monitoring Improves Time in Target and HbA1c in a Multiethnic Cohort of Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: The MILLENNIALS Study. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2537-2543. doi:10.2337/dc20-0736
106. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) Study Group. A Randomized Clinical Trial Assessing Continuous Glucose Monitoring (CGM) Use With Standardized Education With or Without a Family Behavioral Intervention Compared With Fingerstick Blood Glucose Monitoring in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44(2):464-472. doi:10.2337/dc20-1060
107. de Bock M, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1270-1276. doi:10.1111/pedi.13455
108. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(3):221-230. doi:10.1016/S2213-8587(18)30136-0
109. Lin R, Brown F, James S, Jones J, Ekinci E. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2021;38(5):e14528. doi:10.1111/dme.14528
110. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
111. Passanisi S, Piona C, Salzano G, et al. Aiming for the Best Glycemic Control Beyond Time in Range: Time in Tight Range as a New Continuous Glucose Monitoring Metric in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Using Different Treatment Modalities. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(3):161-166. doi:10.1089/dia.2023.0373
112. Dunn TC, Ajjan RA, Bergenstal RM, Xu Y. Is It Time to Move Beyond TIR to TITR? Real-World Data from Over 20,000 Users of Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(3):203-210. doi:10.1089/dia.2023.0565
113. Akturk HK, Battelino T, Castañeda J, Arrieta A, van den Heuvel T, Cohen O. Future of Time-in-Range Goals in the Era of Advanced Hybrid Closed-Loop Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Technol Ther.* 2024;26(S3):102-106. doi:10.1089/dia.2023.0432
114. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study.

115. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1176-1184. doi:10.2337/dc20-1674
116. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia*. 2016;59(1):87-91. doi:10.1007/s00125-015-3790-6
117. 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 J Br Diabet Assoc*. 2008;25(7):765-774. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x
118. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):336-347. doi:10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00508
119. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, et al. Evaluation of Pump Discontinuation and Associated Factors in the T1D Exchange Clinic Registry. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(2):224-232. doi:10.1177/1932296816663963
120. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents--a prospective study. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(9):558-562. doi:10.1089/dia.2013.0388
121. Guenego A, Bouzillé G, Breitel S, et al. Insulin Pump Failures: Has There Been an Improvement? Update of a Prospective Observational Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(12):820-824. doi:10.1089/dia.2016.0265
122. Brorsson AL, Viklund G, Örtqvist E, Lindholm Olinder A. Does treatment with an insulin pump improve glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes? A retrospective case-control study. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(7):546-553. doi:10.1111/pedi.12209
123. Wersäll JH, Adolfsson P, Forsander G, Hanas R. Insulin pump therapy is associated with higher rates of mild diabetic ketoacidosis compared to injection therapy: A 2-year Swedish national survey of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):1038-1044. doi:10.1111/pedi.13377
124. Tian T, Aaron RE, Huang J, et al. Lipohypertrophy and Insulin: An Update From the Diabetes Technology Society. *J Diabetes Sci Technol*. 2023;17(6):1711-1721. doi:10.1177/19322968231187661
125. Berg AK, Olsen BS, Thyssen JP, et al. High frequencies of dermatological complications in children using insulin pumps or sensors. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4):733-740. doi:10.1111/pedi.12652
126. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*. 2013;369(3):224-232. doi:10.1056/NEJMoa1303576
127. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on

- hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(12):1240-1247. doi:10.1001/jama.2013.277818
128. Beck RW, Raghinaru D, Wadwa RP, et al. Frequency of morning ketosis after overnight insulin suspension using an automated nocturnal predictive low glucose suspend system. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1224-1229. doi:10.2337/dc13-2775
129. Wadwa RP, Chase HP, Raghinaru D, et al. Ketone production in children with type 1 diabetes, ages 4-14 years, with and without nocturnal insulin pump suspension. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(6):422-427. doi:10.1111/pedi.12410
130. Choudhary P, de Portu S, Arrieta A, Castañeda J, Campbell FM. Use of sensor-integrated pump therapy to reduce hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes: a real-world study in the UK. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2019;36(9):1100-1108. doi:10.1111/dme.14043
131. Müller L, Habif S, Leas S, Aronoff-Spencer E. Reducing Hypoglycemia in the Real World: A Retrospective Analysis of Predictive Low-Glucose Suspend Technology in an Ambulatory Insulin-Dependent Cohort. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(9):478-484. doi:10.1089/dia.2019.0190
132. Steil GM. Algorithms for a Closed-Loop Artificial Pancreas: The Case for Proportional-Integral-Derivative Control. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(6):1621-1631.
133. Bequette BW. Algorithms for a Closed-Loop Artificial Pancreas: The Case for Model Predictive Control. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(6):1632-1643.
134. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia*. 2021;64(5):1007-1015. doi:10.1007/s00125-021-05391-w
135. Ware J, Allen JM, Boughton CK, et al. Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;386(3):209-219. doi:10.1056/NEJMoa2111673
136. Collins OJ, Meier RA, Betts ZL, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(4):969-975. doi:10.2337/dc20-2250
137. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(9):836-845. doi:10.1056/NEJMoa2004736
138. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 2018;361:k1310. doi:10.1136/bmj.k1310
139. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. *Endocr Rev*. 2023;44(2):254-280. doi:10.1210/edrv/bnac022
140. Barnard KD, Wysocki T, Ullly V, et al. Closing the Loop in Adults, Children and Adolescents With Suboptimally Controlled Type 1 Diabetes Under Free Living Conditions: A Psychosocial Substudy. *J Diabetes Sci Technol*. 2017;11(6):1080-1088. doi:10.1177/1932296817702656
141. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmot EG, et al. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):655-660. doi:10.1111/dom.14273

142. Bruttomesso D. La terapia con microinfusore: stato dell'arte. *Il Diabete*. 2022;34(1). doi:10.30682/ildia2201g
143. Cherubini V, Zucchini S, Bonfanti R, Rabbone I, Scaramuzza A. Which Treatment Modalities Are Being Used by Italian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes? *Diabetes Technol Ther*. 2024;26(4):283-285. doi:10.1089/dia.2023.0510
144. Abis M, Benedetti MM, Comaschi MA, Pisanti P. Lo studio DAWN (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs). 2007;19(4).
145. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(6):161-165. doi:10.15585/mmwr.mm6906a3
146. Dabelea D, Sauder KA, Jensen ET, et al. Twenty years of pediatric diabetes surveillance: what do we know and why it matters. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1495(1):99-120. doi:10.1111/nyas.14573
147. Agarwal S, Schechter C, Gonzalez J, Long JA. Racial-Ethnic Disparities in Diabetes Technology use Among Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(4):306-313. doi:10.1089/dia.2020.0338
148. Willi SM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. Racial-ethnic disparities in management and outcomes among children with type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2015;135(3):424-434. doi:10.1542/peds.2014-1774
149. McKergow E, Parkin L, Barson DJ, Sharples KJ, Wheeler BJ. Demographic and regional disparities in insulin pump utilization in a setting of universal funding: a New Zealand nationwide study. *Acta Diabetol*. 2017;54(1):63-71. doi:10.1007/s00592-016-0912-7
150. Gandhi K, Ebekozien O, Noor N, et al. Insulin Pump Utilization in 2017–2021 for More Than 22,000 Children and Adults With Type 1 Diabetes: A Multicenter Observational Study. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc*. 2024;42(1):56-64. doi:10.2337/cd23-0055
151. Everett EM, Wright D, Williams A, et al. A Longitudinal View of Disparities in Insulin Pump Use Among Youth with Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(2):131-139. doi:10.1089/dia.2022.0340
152. Lipman TH, Smith JA, Patil O, Willi SM, Hawkes CP. Racial disparities in treatment and outcomes of children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):241-248. doi:10.1111/pedi.13139
153. Sheikh K, Bartz SK, Lyons SK, DeSalvo DJ. Diabetes Device Use and Glycemic Control among Youth with Type 1 Diabetes: A Single-Center, Cross-Sectional Study. *J Diabetes Res*. 2018;2018:5162162. doi:10.1155/2018/5162162
154. Ravi SJ, Coakley A, Vigers T, Pyle L, Forlenza GP, Alonso T. Pediatric Medicaid Patients With Type 1 Diabetes Benefit From Continuous Glucose Monitor Technology. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(3):630-635. doi:10.1177/1932296820906214
155. Lai CW, Lipman TH, Willi SM, Hawkes CP. Racial and Ethnic Disparities in Rates of Continuous Glucose Monitor Initiation and Continued Use in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;44(1):255-257. doi:10.2337/dc20-1663
156. Garretson S, Parmar A, Streisand R, Jaser S, Datye K. Updating Our Understanding of Device Use in Adolescents: Demographic Factors and Preferences in a Group of Adolescents With Type

1 Diabetes. *Sci Diabetes Self-Manag Care*. 2024;50(1):9-18. doi:10.1177/26350106231220023

157. Agarwal S, Crespo-Ramos G, Long JA, Miller VA. “I Didn’t Really Have a Choice”: Qualitative Analysis of Racial-Ethnic Disparities in Diabetes Technology Use Among Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(9):616-622. doi:10.1089/dia.2021.0075
158. Lawton J, Kimbell B, Rankin D, et al. Health professionals’ views about who would benefit from using a closed-loop system: a qualitative study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2020;37(6):1030-1037. doi:10.1111/dme.14252
159. Odugbesan O, Addala A, Nelson G, et al. Implicit Racial-Ethnic and Insurance-Mediated Bias to Recommending Diabetes Technology: Insights from T1D Exchange Multicenter Pediatric and Adult Diabetes Provider Cohort. *Diabetes Technol Ther*. 2022;24(9):619-627. doi:10.1089/dia.2022.0042
160. Fredette ME, Zonfrillo MR, Park S, Quintos JB, Gruppuso PA, Topor LS. Self-reported insulin pump prescribing practices in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(5):758-765. doi:10.1111/pedi.13213
161. Dionisi B, Frontino G, Rigamonti A, Di Tonno R. Controllo glicemico dei bambini con diabete mellito di tipo 1 immigrati in Lombardia. – Il Diabete Online. Accessed March 18, 2024. <https://www.ildiabeteonline.it/abstract/controllo-glicemico-dei-bambini-con-diabete-mellito-di-tipo-1-immigrati-in-lombardia/>
162. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*. 2020;63(8):1530-1541. doi:10.1007/s00125-020-05152-1
163. Blanc N, Lucidarme N, Tubiana-Rufi N. Facteurs associés à l’acidocétose révélatrice du diabète de l’enfant et à sa sévérité. *Arch Pédiatrie*. 2003;10(4):320-325. doi:10.1016/S0929-693X(03)00033-2
164. Söderström U, Samuelsson U, Sahlqvist L, Åman J. Impaired metabolic control and socio-demographic status in immigrant children at onset of Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2014;31(11):1418-1423. doi:10.1111/dme.12511
165. Malik FS, Hall M, Mangione-Smith R, et al. Patient Characteristics Associated with Differences in Admission Frequency for Diabetic Ketoacidosis in United States Children’s Hospitals. *J Pediatr*. 2016;171:104-110. doi:10.1016/j.jpeds.2015.12.015
166. Agarwal S, Kanapka LG, Raymond JK, et al. Racial-Ethnic Inequity in Young Adults With Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2960-2969. doi:10.1210/clinem/dgaa236
167. Nicholl MC, Valenzuela JM, Lit K, et al. Featured Article: Comparison of Diabetes Management Trajectories in Hispanic versus White Non-Hispanic Youth with Type 1 Diabetes across Early Adolescence. *J Pediatr Psychol*. 2019;44(6):631-641. doi:10.1093/jpepsy/jsz011
168. Semenkovich K, Berlin KS, Ankney RL, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis hospitalizations and hemoglobin A1c among youth with Type 1 diabetes. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 2019;38(7):577-585. doi:10.1037/hea0000719
169. Herman WH, Cohen RM. Racial and ethnic differences in the relationship between HbA1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1067-1072. doi:10.1210/jc.2011-1894

170. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, et al. Racial Differences in the Relationship of Glucose Concentrations and Hemoglobin A1c Levels. *Ann Intern Med.* 2017;167(2):95-102. doi:10.7326/M16-2596
171. Söderström U, Samuelsson U, Åman J. National Swedish study of immigrant children with type 1 diabetes showed impaired metabolic control after three years of treatment. *Acta Paediatr.* 2016;105(8):935-939. doi:10.1111/apa.13456
172. Banin P, Rimondi F, De Togni A, et al. Type 1 diabetes (T1DM) in children and adolescents of immigrated families in Emilia-Romagna (Italy). *Acta Bio-Medica Atenei Parm.* 2010;81(1):35-39.
173. Predieri B, Bruzzi P, Bigi E, et al. Health-related quality of life and metabolic control in immigrant and Italian children and adolescents with type 1 diabetes and in their parents. *Pediatr Diabetes.* 2020;21(6):1031-1042. doi:10.1111/pedi.13042
174. Gesuita R, Skrami E, Bonfanti R, et al. The role of socio-economic and clinical factors on HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicentre survey. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(3):241-248. doi:10.1111/pedi.12378
175. Lee CY, Lee YH. Measurement of Socioeconomic Position in Research on Cardiovascular Health Disparities in Korea: A Systematic Review. *J Prev Med Pub Health.* 2019;52(5):281-291. doi:10.3961/jpmph.19.094
176. Carter PJ, Cutfield WS, Hofman PL, et al. Ethnicity and social deprivation independently influence metabolic control in children with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(10):1835-1842. doi:10.1007/s00125-008-1106-9
177. Fritsch M, Rosenbauer J, Schober E, et al. Predictors of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes. Experience from a large multicentre database. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(4pt1):307-312. doi:10.1111/j.1399-5448.2010.00728.x
178. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, Aleppo G, et al. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: *Standards of Care in Diabetes—2024.* *Diabetes Care.* 2024;47(Supplement_1):S111-S125. doi:10.2337/dc24-S006
179. Cadario F, Cerutti F, Savastio S, et al. Increasing burden, younger age at onset and worst metabolic control in migrant than in Italian children with type 1 diabetes: an emerging problem in pediatric clinics. *Acta Diabetol.* 2014;51(2):263-267. doi:10.1007/s00592-013-0514-6
180. Redondo MJ, Libman I, Cheng P, et al. Racial/Ethnic Minority Youth With Recent-Onset Type 1 Diabetes Have Poor Prognostic Factors. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1017-1024. doi:10.2337/dc17-2335
181. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Findings Against an Obesity Paradox. *Diabetes Care.* 2019;42(7):1297-1304. doi:10.2337/dc18-1446
182. Paris CA, Imperatore G, Klingensmith G, et al. Predictors of insulin regimens and impact on outcomes in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Pediatr.* 2009;155(2):183-189.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2009.01.063
183. Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, Viner RM, Warner JT, Stephenson T. Young people with Type 1 diabetes of non-white ethnicity and lower socio-economic status have poorer glycaemic control in England and Wales. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2016;33(11):1508-1515. doi:10.1111/dme.13079

184. Maahs DM, Snively BM, Bell RA, et al. Higher prevalence of elevated albumin excretion in youth with type 2 than type 1 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2593-2598. doi:10.2337/dc07-0450
185. Mayer-Davis EJ, Davis C, Saadine J, et al. Diabetic retinopathy in the SEARCH for Diabetes in Youth Cohort: a pilot study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2012;29(9):1148-1152. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03591.x
186. Foster NC, Beck RW, Miller KM, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(2):66-72. doi:10.1089/dia.2018.0384
187. Monaghan M, Bryant BL, Inverso H, Moore HR, Streisand R. Young Children with Type 1 Diabetes: Recent Advances in Behavioral Research. *Curr Diab Rep*. 2022;22(6):247-256. doi:10.1007/s11892-022-01465-0
188. Iversen AS, Graue M, Haugstvedt A, Råheim M. Being mothers and fathers of a child with type 1 diabetes aged 1 to 7 years: a phenomenological study of parents' experiences. *Int J Qual Stud Health Well-Being*. 2018;13(1):1487758. doi:10.1080/17482631.2018.1487758
189. Kelsey MM, Severn C, Hilkin AM, Pyle L, Nadeau KJ, Zeitler PS. Puberty Is Associated with a Rising Hemoglobin A1c, Even in Youth with Normal Weight. *J Pediatr*. 2021;230:244-247. doi:10.1016/j.jpeds.2020.10.044
190. Rachmiel M, Lebenthal Y, Mazor-Aronovitch K, et al. MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System Outcomes According to Pubertal Status: Awesome Study Group Real-Life Experience. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(9):643-651. doi:10.1089/dia.2023.0081
191. Gregory JW, Cameron FJ, Joshi K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):857-871. doi:10.1111/pedi.13408
192. de Vries L, Bar-Niv M, Lebenthal Y, et al. Changes in weight and BMI following the diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Acta Diabetol*. 2014;51(3):395-402. doi:10.1007/s00592-013-0524-4
193. Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S, et al. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1390-1395. doi:10.2337/dc06-2260
194. Powell PW, Corathers SD, Raymond J, Streisand R. New approaches to providing individualized diabetes care in the 21st century. *Curr Diabetes Rev*. 2015;11(4):222-230. doi:10.2174/1573399811666150421110316
195. Raymond JK, Shea JJ, Berget C, et al. A novel approach to adolescents with type 1 diabetes: the team clinic model. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2015;28(1):68-71. doi:10.2337/diaspect.28.1.68
196. Agarwal S, Schechter C, Gonzalez J, Long JA. Racial–Ethnic Disparities in Diabetes Technology use Among Young Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(4):306-313. doi:10.1089/dia.2020.0338
197. Keyu G, Jiaqi L, Liyin Z, et al. Comparing the effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily insulin injection for patients with type 1 diabetes mellitus evaluated by retrospective continuous glucose monitoring: A real-world data analysis. *Front Public Health*. 2022;10:990281. doi:10.3389/fpubh.2022.990281

198. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in Type 1 diabetes? *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2019;36(3):269-278. doi:10.1111/dme.13793
199. Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, et al. Predictors of Time-in-Range (70–180 mg/dL) Achieved Using a Closed-Loop Control System. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(7):475-481. doi:10.1089/dia.2020.0646
200. Passanisi S, Salzano G, Bombaci B, et al. Sustained Effectiveness of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in a Cohort of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A 1-Year Real-World Study. *Diabetes Care.* 2024;47(6):1084-1091. doi:10.2337/dc23-2311
201. Bassi M, Patti L, Silvestrini I, et al. One-year follow-up comparison of two hybrid closed-loop systems in Italian children and adults with type 1 diabetes. *Front Endocrinol.* 2023;14:1099024. doi:10.3389/fendo.2023.1099024
202. Tumini S, Baki S, Kosteria I, Di Giuseppe I, Levantini G. Incidence of Type 1 diabetes and factors associated with presence and severity of ketoacidosis at onset in children. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2022;93(1):e2022009. doi:10.23750/abm.v93i1.11694
203. Khanolkar AR, Amin R, Taylor-Robinson D, et al. Diabetic Ketoacidosis Severity at Diagnosis and Glycaemic Control in the First Year of Childhood Onset Type 1 Diabetes-A Longitudinal Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;15(1):26. doi:10.3390/ijerph15010026
204. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care.* 2019;42(3):443-449. doi:10.2337/dc18-1405
205. Iovane B, Marta Cangelosi A, Bonaccini I, et al. Effectiveness of a tailored medical support to overcome the barriers to education, treatment and good metabolic control in children with type-1 diabetes from ethnic minorities. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2017;88(4):477-482. doi:10.23750/abm.v88i4.6779

RINGRAZIAMENTI

Desidero esprimere la mia più sincera gratitudine alla Prof.ssa Ivana Rabbone, per la sua costante disponibilità e preziosa guida durante tutto il processo di stesura del mio lavoro e durante la frequenza del Suo ambulatorio.

Un sentito ringraziamento va anche alla Dott.ssa Silvia Savastio, per la sua continua assistenza e per il prezioso supporto, che hanno reso possibile la realizzazione di questo lavoro. La sua competenza e il suo impegno sono stati di grande ispirazione e di inestimabile aiuto nel completamento di questo progetto.