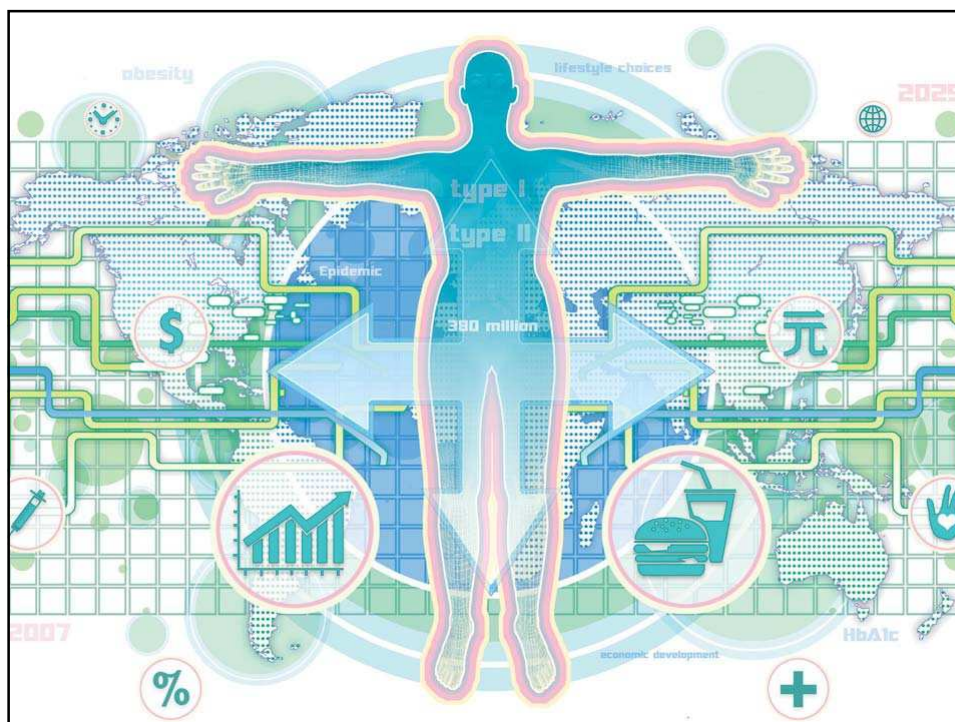


Novità sul diabete mellito in età pediatrica: dalla regione
Piemonte alla realtà di Cuneo.
Cuneo, 30 novembre 2013

Prof. F. Cerutti



S.S.V.D. Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica
Dipartimento di Scienze della Salute Pubblica e Pediatriche
Università di Torino
Ospedale Infantile Regina Margherita



DIABETE MELLITO IN ETA' EVOLUTIVA

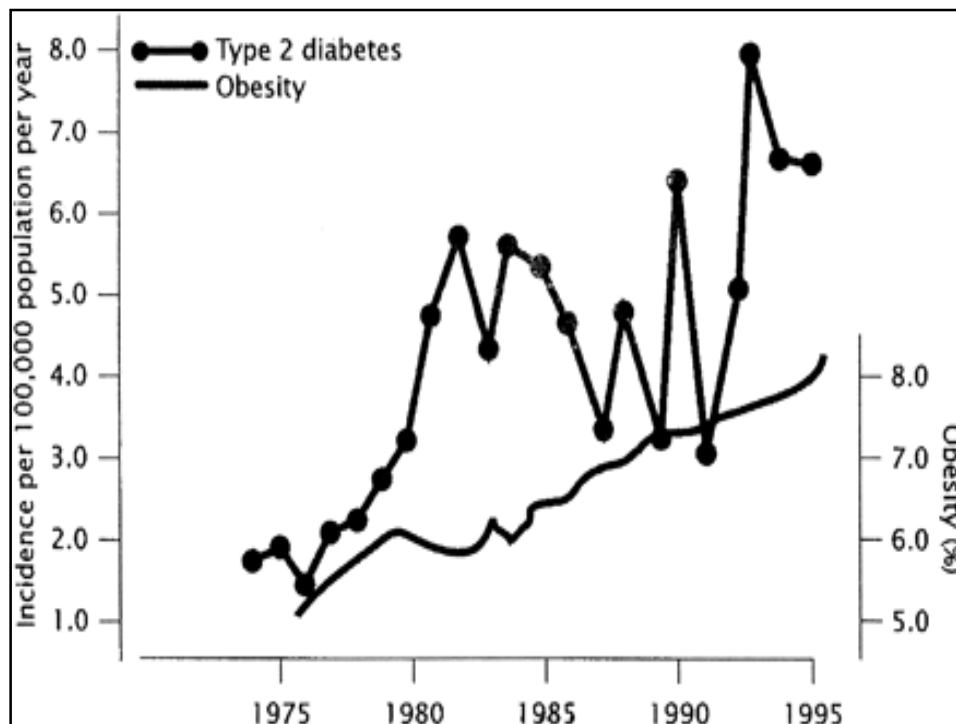
Secondo la International Diabetes Federation (2011):

- ✓ Il DMT1 è una delle più frequenti patologie croniche dell'infanzia;
- ✓ nella popolazione mondiale i bambini affetti da DMT1 di età inferiore a 14 anni sono 490.000;
- ✓ ogni anno si contano 79.000 nuove diagnosi;
- ✓ oltre alla forma classica stanno affermandosi anche il DMT2 e "altri tipi specifici di diabete".

Forme meno frequenti di DM in età evolutiva



- ▣ **Diabete mellito tipo 2**
- ▣ **Altri tipi specifici di diabete**
 - A. Difetti genetici della funzione b-cellulare
(**MODY**, Diabete mitocondriale, Diabete neonatale, Altri)
 - B. Difetti genetici dell'azione dell'insulina
 - C. Malattie del pancreas esocrino
(Fibrosi Cistica, Emocromatosi, Altre)
 - D. Endocrinopatie
 - E. Da farmaci
 - F. Da infezioni
 - G. Forme non comuni di diabete immunomediato
 - H. Sindromi genetiche associate a diabete



Studi di prevalenza di T2DM in Europa

Nazione	Casistica	Età anni	DMT2	
Polonia (Malecta 2006)	11.000	5-19	0,21%	
U.K. (Ehtishan 2004)	15255	9-15	0,16%	
U.K. (Felbower 2003)	677	10-19	0,6%	
Francia (Ortega-Rodrigues 2001)	382	12-13,6	0,9%	
Austria (Rami 2003)	529	12-15	0,6%	
Svezia (Zachrisson 2003)	6000	0-18	0,5%	

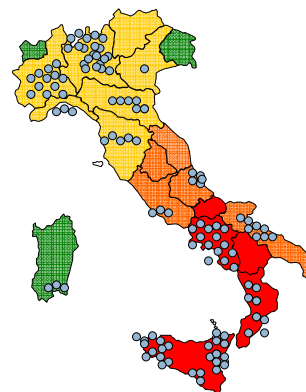
SIEDP : Gruppo di Studio Diabete

Coordinatore : S. Tumini

Gruppo di Lavoro sul Diabete Mellito Tipo 2

D. Iafusco - F. Cardella - F. Cerutti - F. Lombardo - G. D'Annunzio - F. Prisco

□ Napoli (SUN)	Prisco-Iafusco	14 casi
□ Napoli (Federico II)	Franzese- Buono	6 casi
□ Milano (HSR)	Meschi-Bonfanti	10 casi
□ Milano (Ist. Auxol.)	Grugni	8 casi
□ Torino	Cerutti-Rabbone	15 casi
□ Messina	Lombardo	11 casi
□ Palermo	Cardella	11 casi
□ Pavia	Calcaterra	6 casi
□ Firenze	Toni	6 casi
□ Genova	Lorini-D'Annunzio	4 casi
□ Cagliari	Frongia	3 casi
□ Ferrara	Banin	3 casi
□ Chieti	Chiarelli - Tumini	5 casi
□ Bari	Cavallo - Del Vecchio	8 casi
□ Catania	Caruso Nicoletti - Lo Presti	2 casi
□ Cosenza	De Marco	2 casi
□ Catanzaro	Citriniti	2 casi
□ Locri	Lazzaro	4 casi
□ Novara	Bona - Cadario	2 casi
□ Padova	Monciotti	1 caso
□ Roma	Cappa	3 casi
□ Bologna	Zucchini	4 casi
□ Caltanissetta	La Loggia	3 casi



Dati aggiornati all' 30/10/2012

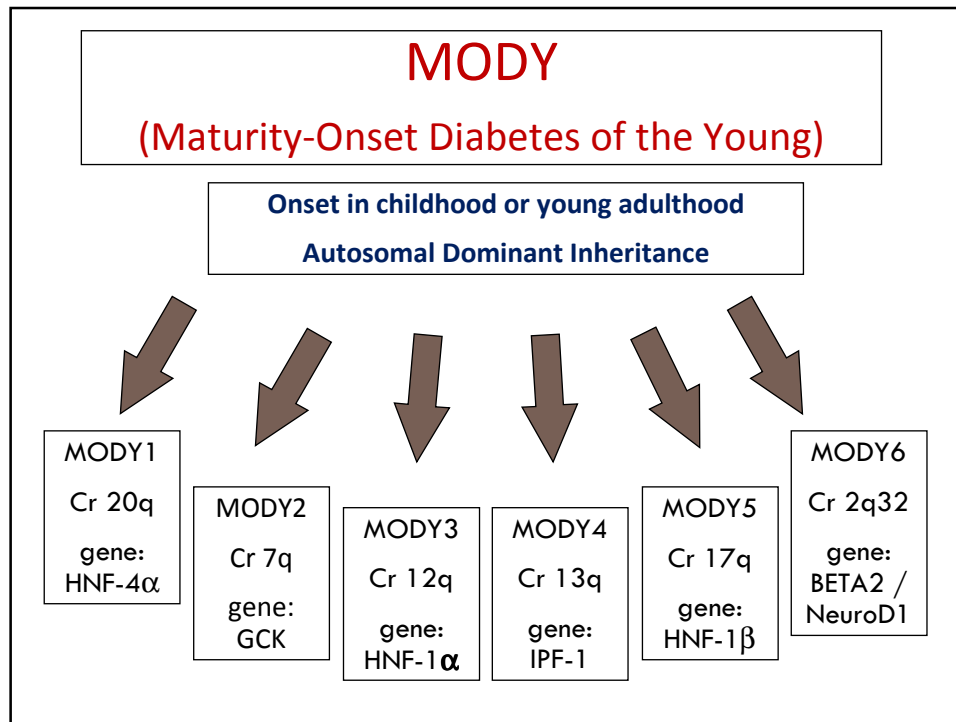
Totale 130 casi

Forme meno frequenti di DM in età evolutiva



□ Altri tipi specifici di diabete

- A. Difetti genetici della funzione b-cellulare
(**MODY**, Diabete mitocondriale, Diabete neonatale, Altri)
- B. Difetti genetici dell'azione dell'insulina
- C. Malattie del pancreas esocrino
(Fibrosi Cistica, Emocromatosi, Altre)
- D. Endocrinopatie
- E. Da farmaci
- F. Da infezioni
- G. Forme non comuni di diabete immunomediato
- H. Sindromi genetiche associate a diabete



Caratteristiche cliniche di MODY

- Ereditarietà autosomica dominante
- Insorgenza /1° riscontro: < 25 anni di vita
- Negatività degli aptotipi e autoanticorpi specifici per T1DM
- Soggetti per lo più non obesi
- Ridotta capacità di secrezione insulinica dopo stimolo con glucosio.

MODY2

Locus genetico	7p
Gene	GCK
Frequenza (% di famiglie MODY)	(10 - 65%)*
Iperglicemia	modesta
Organi interessati	pancreas / fegato
Età minima diagnosi	prima infanzia
Terapia	dieta
Complicanze microvascolari	rare

* Forma più frequente di MODY in pediatria con differente distribuzione nei vari Paesi in base al reclutamento

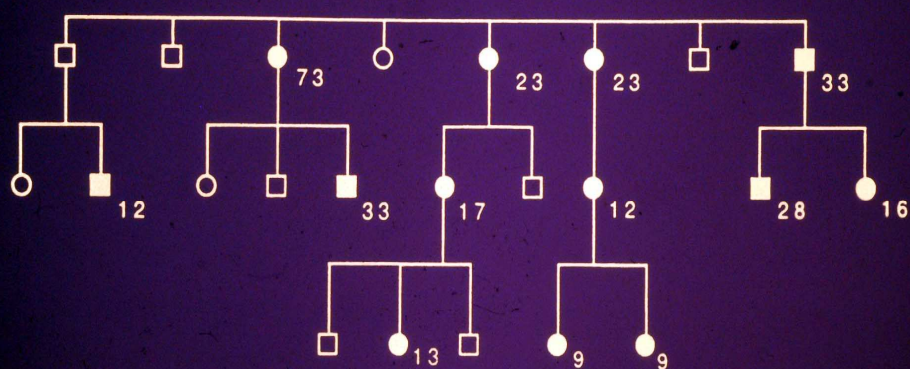
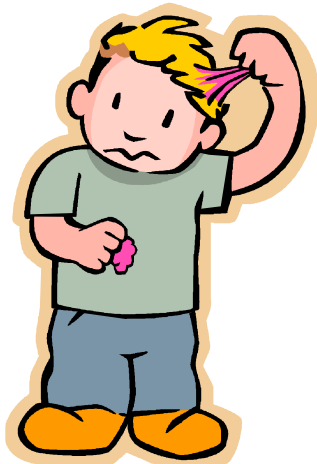


Figure 1. Pedigree of a MODY family showing dominant inheritance. ● Affected female; ■ affected male. Subscript denotes age at diagnosis (after Tattersall¹)

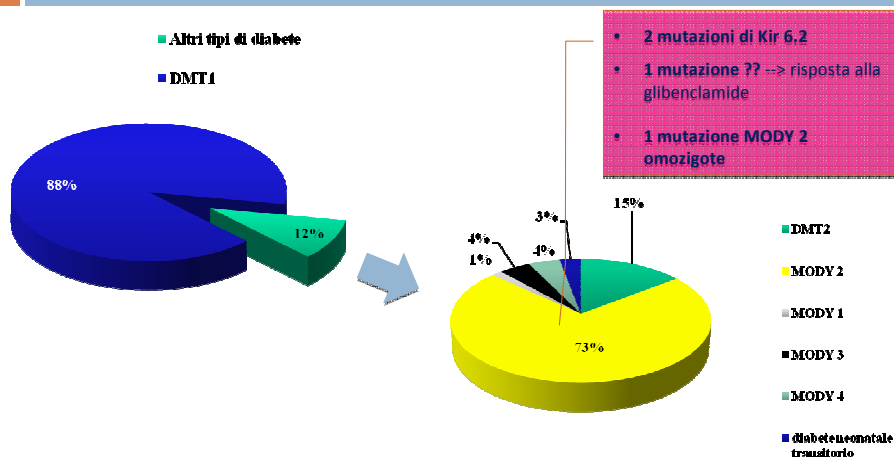
I sette “se...” di sospetto per MODY 2



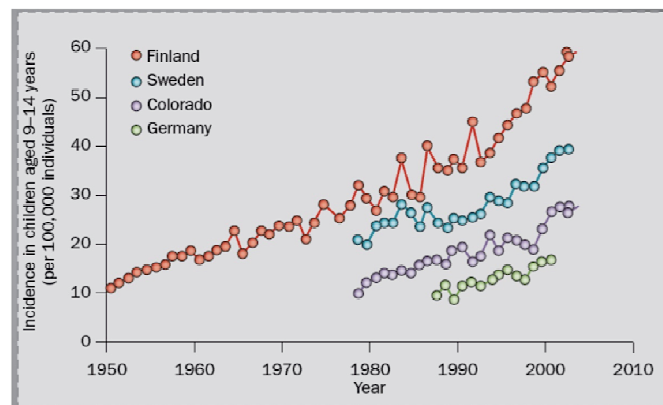
- 1) Assenza di markers autoimmuni di DM
- 2) No terapia insulinica attuale o in anamnesi
- 3) Valori di HbA1c > 6% (>42 mmoli/moli)
- 4) Insorgenza del diabete o dell'iperglicemia tra i 6 mesi ed i 25 anni di età
- 5) Almeno un genitore con diabete, IFG, IGT
- 6) Assenza di segni suggestivi o specifici di altri tipi di diabete
- 7) Assenza di altre gravi malattie intercorrenti

Pinelli M e GdS SIEDP, PLOS; 2013

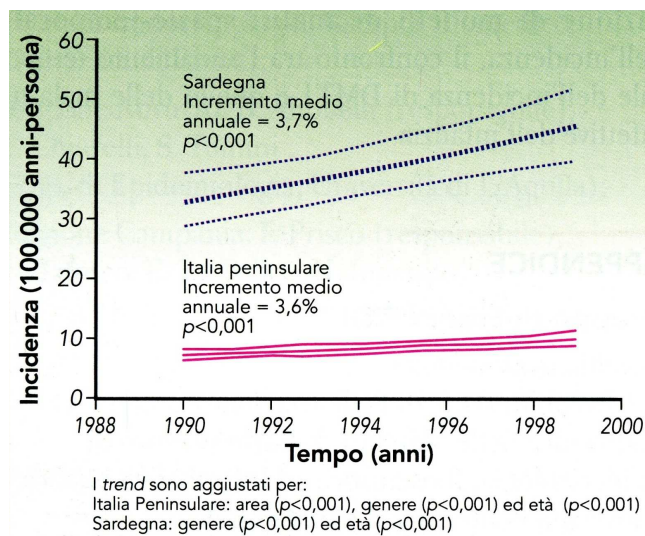
Casistica Centro di Diabetologia Pediatrica Università di Torino (aprile 2013)



Epidemiologia del T1DM



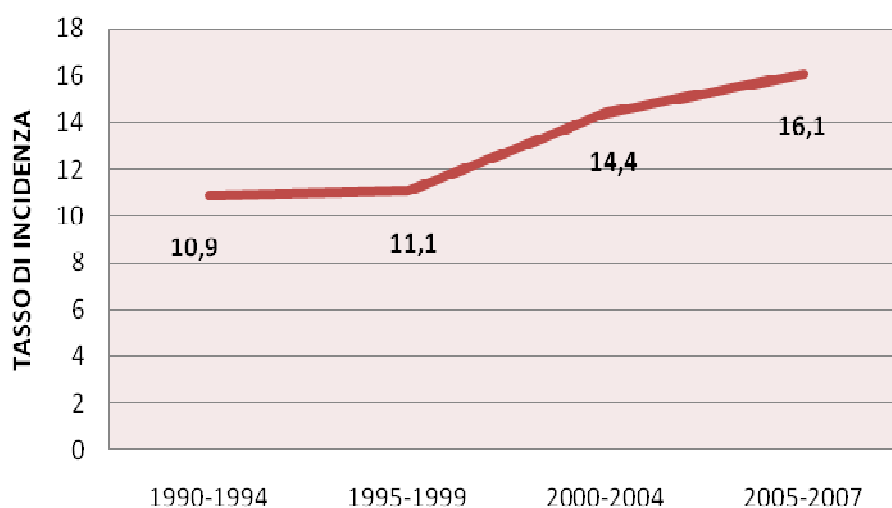
Trend temporale di incidenza in Italia



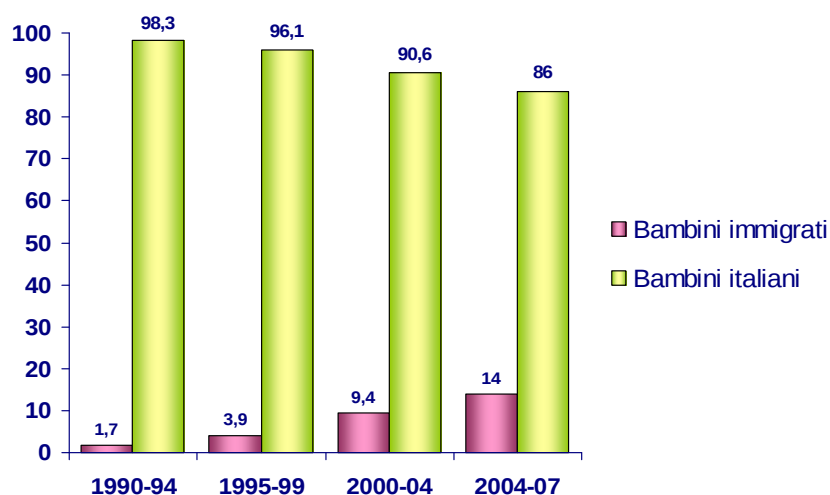


**Divisioni ospedaliere e universitarie del Piemonte
dove sono assistiti bambini con diabete**

**Incidenza del DMT1 (per 100000/anno) tra i bambini
dagli 0 ai 14 anni in Piemonte**



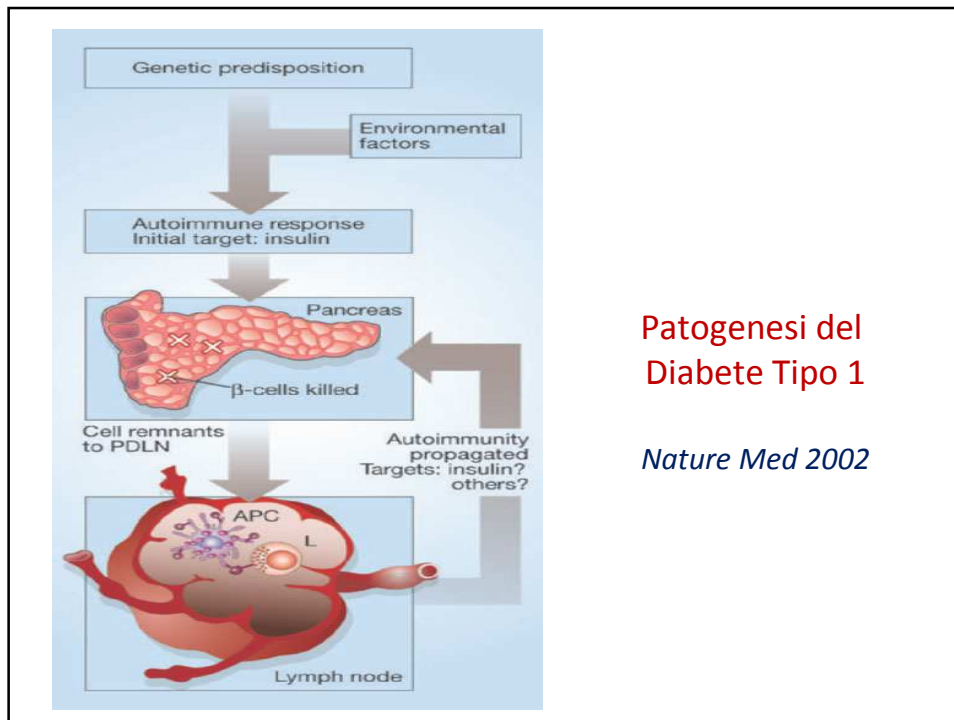
PREVALENZA DI BAMBINI IMMIGRATI NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA
CON T1DM DIAGNOSTICATO NEL 1990-2007



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.

- *Patients: Out of 7812 children cared for by pediatric diabetologists, 761 (10%) were migrant and 548 of them were born in Italy.*
- *CONCLUSIONS: burden of type 1 diabetes in migrant children is increasing in Italy, with younger age at onset and different clinical features than in Italian children.*
- *Higher hospitalization rates and poorer glycaemic control over the first year underline that approach to diabetes care in migrants needs to be improved.*

Cadario F, Acta Diabetologica 2013 in press



Fattori ambientali e patogenesi del T1DM

- Infezioni virali
- Vaccinazioni
- Tossine ambientali
- Fattori di rischio ante- e post-natali
- Fattori psico-sociali
- Alimentazione (LM/LV, glutine, **vitamina D**)
- **Ambiente microbiotico intestinale.**

Vitamina D e diabete



Il meccanismo di azione della VD si esplica attraverso legame al suo recettore, traslocazione del complesso nel nucleo, legame sui siti di risposta nei geni bersaglio, effetto metabolico.

Organi classici

Cute

Intestino

Ossa

Organi non classici

cervello

occhi

muscolo – cuore

pancreas

sistema immunologico

(Kriegler MA, Sem Arthritis Reum 2011)

Effetti metabolici e immunologici della VD



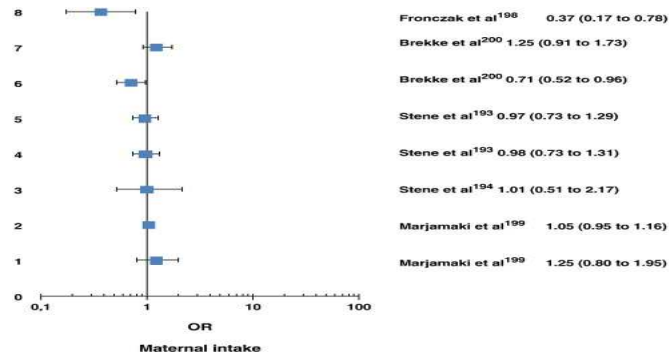
- Beta-cellule isolate in coltura □ ridotta secrezione di insulina in animali VD-carenti e sua normalizzazione dopo supplementazione
- In cellule dendritiche AP □ blocco di maturazione e mantenimento della tolleranza immunologica + aumento di chemochine implicate nel reclutamento/induzione di T cellule regolatorie e nella produzione/inibizione di molecole proinfiammatorie
- In macrofagi e monociti isolati □ blocco di proliferazione di cell Th1, produttrici di IFN-gamma e IL2
- In linfociti umani □ blocco di differenziazione di plasmacellule □ ridotta generazione di B cellule di memoria e produzione di IgG-IgM

(Cerutti F, Cadario F Giorn It Diabetol Metab 2013)

Vitamina D e Diabete Mellito Tipo1

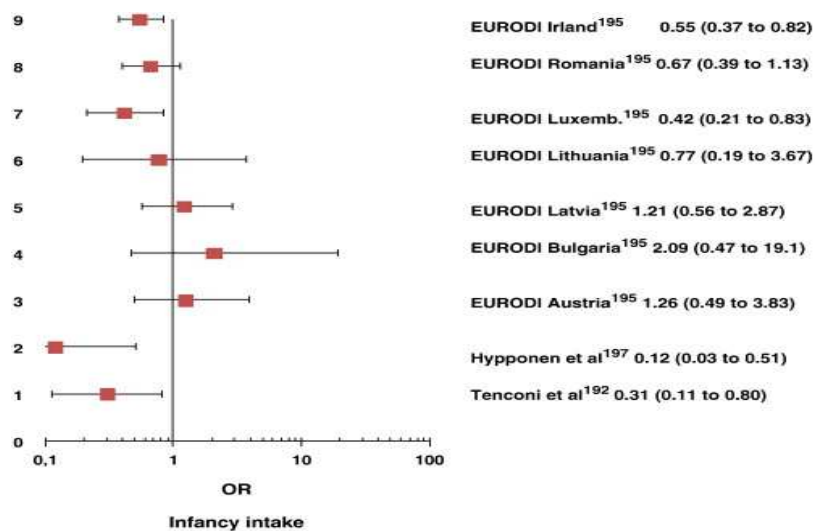


- In animali supplementazione di VD in epoca precoce → riduzione del rischio di comparsa di DM (*Cutolo M, Autoimmune Rev 2011*)
 - In età pediatrica:
 - variazione del tasso di incidenza di T1DM in relazione con la latitudine e il colore della pelle ;
 - elevata prevalenza di deficit di VD alla diagnosi;
 - correlazione negativa tra VD e marker di infiammazione;
 - riduzione della comparsa di T1DM con alto apporto di VD tra 7-12 mesi (ma non tra 0-6 mesi).
- (*Takishi T, Pediatr Diabetes 2012 - Zhang J Mol Cell Endocrinol 2012*)



La somministrazione di Vitamina D in gravidanza può ridurre il rischio di sviluppo di T1DM nel figlio?

Antico A, Autoimmunity Reviews – 12:127 – 136; 2012



La somministrazione di Vitamina D in bambini di nuova diagnosi migliora il decorso di T1DM?

Antico A, Autoimmunity Rev 2012; 127

Flora batterica intestinale e T1DM



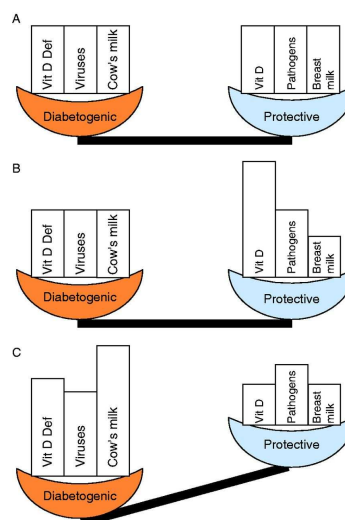
- Le feci di topi resistenti al T1DM hanno un contenuto di batteri di tipo probiotico più elevato di quelli prone al DM
- (Wen I – Nature 2008)
- La somministrazione di *Lactobacillus Johnsonii* previene lo sviluppo di T1DM in ratti predisposti (Roesch LF – ISME J 2009)
- In femmine di topi NOD lo sviluppo di T1DM viene ridotto dalla colonizzazione di microbi commensali derivati da maschi NOD, evento verosimilmente mediato da modificazione dei livelli di produzione di testosterone cui consegue riduzione di infiammazione e produzione di autoanticorpi anti-betacellula pancreatica. (Markle JG- Science 2013)

Flora batterica intestinale e T1DM



- In uno studio longitudinale condotto su di un limitato numero di bambini predisposti i 4 soggetti che hanno sviluppato T1DM avevano un rapporto Batteriodi/Firmiculi più elevato di quelli che non presentavano evoluzione verso la malattia. *(Vallardes J – ISME J 2011)*
- In paragone con coetanei con caratteristiche genetiche simili, ma con autoimmunità negativa, 18 bambini con autoanticorpi specifici per T1DM evidenziano un minore presenza di batteri produttori di lattato e butirrato (*Bifidobacterium adolescentis* e *pseudocatenulatum*) e una più elevata quantità di Bacterioidi
- ... sono necessari ulteriori studi per valutare l'effettivo ruolo della composizione della flora batterica intestinale sulla funzione della barriera epiteliale intestinale e sulla infiammazione...*(de Goffau- Diabetes 2013).*

Il modello di “spostamento della bilancia” in soggetti sani e in soggetti a rischio .



Egrol F M J Mol Endocrinol 2013;51:R1-R13

Interventi di prevenzione del T1DM

- **P. primaria:** prevenzione dell'insorgenza di autoimmunità in soggetti a rischio □ Latti privi di PLV - DGF - VD
- **P. secondaria:** prevenzione dell'esordio clinico di malattia in soggetti Ac+ □ Cortisonici - Immunosoppressori - insulina orale - VD - nicotinamide
- **P. terziaria:** prevenzione della distruzione totale di beta-cellule in soggetti neodiagnosticati □ Ig - plasmateresi - VD - Immunomodulatori (anticorpi monoclonali anti CD20 o anti GAD...)

Se la prevenzione è difficile, quali possibilità di intervento...?



Fattori che influenzano l'evoluzione del T1DM

- Ipertensione arteriosa
- Dislipidemia
- Fumo
- Durata di malattia
- Pubertà
- Controllo metabolico

Effetto della durata di DM, della pubertà e del compenso metabolico sulla genesi delle complicanze

Kostraba JN, Diabetes Care 1989

•Donaghue KC, Diabetes 2003

Porta M, Diabetes Metab 2004

Svensson M, Diabetes Care 2004 - 2008

conclusioni

Prima della pubertà il grado di compenso metabolico ha un effetto scarso o nullo sulla comparsa di microangiopatia.

Effetto della durata di DM, della pubertà e del compenso metabolico sulla genesi delle complicanze

Holl RW, J Pediatr 1997

Drummon KN, Diabetes 2003

Olsen DS, Diabetes Care 2004

conclusioni

Il compenso metabolico negli anni che precedono la pubertà contribuisce in modo sostanziale alla comparsa di microangiopatia

Infant and Toddler Type 1 Diabetes. Complications after 20 years' duration. *Salardi S, Diabetes Care 2012*

AIMS: To compare the effect of the prepubertal duration of diabetes on the occurrence of complications in two groups of patients after the same number of years of the disease.

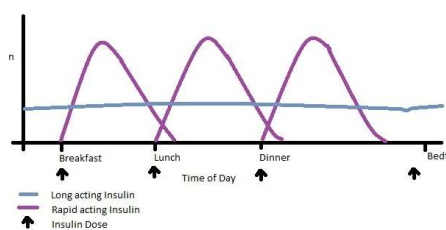
105 patients aged 16–40.3 years; 53 were prepubertal at diagnosis (aged 0–3) and 52 were pubertal (Tanner stage) and aged 9–14.9.

RESULTS The prevalence of diabetic retinopathy (DR) was higher in pubertal than in prepubertal patients, both for any grade DR (71 vs. 40%, $P = 0.002$) and for mild or more severe DR ($P = 0.005$).

CONCLUSIONS If diabetes is diagnosed in infants or toddlers and the prepubertal duration of diabetes is very long, the patients seem to be protected against DR.

This protection disappears if lifetime metabolic control is bad.

Multiple daily injections (MDI)



Analogo rapido

+

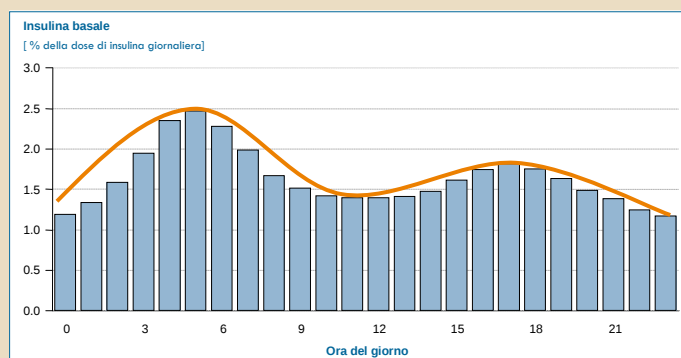


Analogo lento



Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII)

La pompa viene programmata in modo da somministrare in continuo insulina (la "basale"), modulabile in fasce orarie in base al fabbisogno insulinico del paziente (velocità basali)



Boli al momento dei pasti o in caso di iperglicemia

La terapia insulinica

Secondo il DCCT [1] è più efficace in termini di riduzione delle complicanze a lungo termine se **intensiva** e se mima la secrezione pancreatica fisiologica (**schema basal-bolo**). Ne esistono 2 modalità:

- **Multiple iniezioni giornaliere (MDI)**
- **Infusione continua sottocutanea (CSII) o microinfusore**

1. *Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr, 1994*

Analoghi insulina e bambini

Gli analoghi rapidi di insulina grazie alle loro caratteristiche farmacocinetiche rappresentano il migliore strumento per la terapia basal bolo, ma....

è possibile utilizzare ancora Insulina umana Regolare e NPH...

"In children and adolescent, blood glucose control has not been shown to be significantly improved with these analogues" (A)

Cochrane Library review 2006

Unequivocal evidence for the benefit of MDI, the analogues, and CSII treatment in children is lacking.

Carefully structured randomized studies are needed!

The fact that these modalities are more expensive than conventional treatment has been an obstacle to the implementation of the use of them in many countries.

ISPAD Guidelines 2006-2007

Global IDF/ISPAD Guidelines 2011 - Insulin treatment

Evidence-base

Basal analogues show a more predictable insulin effect with *less day to day variation* compared to NPH insulin, with Detemir having the lowest within-subject variability

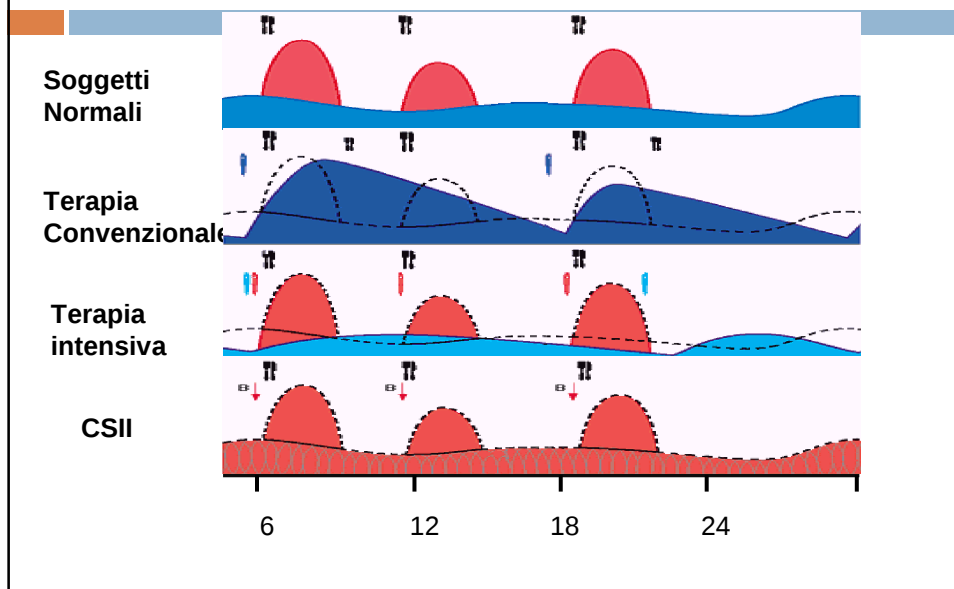
While the effect of basal analogues on HbA1c improvement is controversial, there is evidence for a *reduced rate of hypoglycaemia* and a greater treatment satisfaction

Glargine has an effect up to *24 hours*, while **detemir** has a time of action *between 6 and 23 hours* depending of the dose

Terapia con microinfusore



CSII: Golden standard della terapia insulinica



CSII nei bambini: nessun limite di età

Beardsall K, Pesterfield CL, Acerini CL. **Neonatal diabetes and insulin pump therapy.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2011;96:F223–F224

Bharucha T, Brown J, McDonnell C, et al. **Neonatal diabetes mellitus: Insulin pump as an alternative management strategy.** J Paediatr Child Health 2005;41:522–6

Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA, Ahern JH. **Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes.** Pediatric diabetes 2006 Aug;7 Suppl 4:15–9.

Jeha GS, Karaviti LP, Anderson BJ, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, et al. **Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia.** Diabetes technology & therapeutics 2005 Dec;7:876–884.

Levy-Shraga Y, Lerner-Geva L, Modan-Moses D, Graph-Barel C, Mazor-Aronovitch K, Boyko V, et al. **Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in preschool children.** Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology & German Diabetes Association 2013 Apr;121:225–9.

Insulina glulisina vs. aspart vs. lispro in CSII:

Nessuna differenza in termini di iperglicemia inattesa
e/o occlusione del set di infusione

Event	Insulin glulisine (N=256)	Insulin aspart (N=256)	Insulin lispro (N=256)
≥1 unexplained hyperglycaemic episode (%)	61.3	55.9*	56.3*
≥1 catheter occlusion (%)	32.8	27.0*	27.0*
Symptomatic hypoglycaemia (PG < 70 mg/dL) per patient-year	73.8 ± 82.1	65.0 ± 72.1‡	62.7 ± 72.9†
Severe hypoglycaemia per patient-year	1.63 ± 4.50	1.38 ± 7.73	1.06 ± 3.81
Total daily insulin dose (U) – last week	39.5 ± 14.7	39.5 ± 16.1	40.3 ± 15.6

*P=NS vs. Glulisine; †P<0.001 vs. Glulisine; ‡P=0.008 vs. Glulisine. Statistical significance if p-value <0.025 to correct for multiple testing.

Glulisina era associata a una frequenza maggiore di ipoglicemie sintomatiche, probabilmente dovuta a un leggero sovradosaggio



S.I.E.D.P. NEWS
Periodico Trimestrale - Organo Ufficiale della
Società Italiana di Endocrinologia
e Diabetologia Pediatrica
Supplemento

**Raccomandazioni
sulla terapia insulinica
in età pediatrica 2005**

Gruppo di Studio Diabete
Coordinatori: Franco Meschi - Silvana Salardi

Componenti del gruppo di lavoro: Riccardo Bonfanti,
Francesco Cardella, Franco Cerretti, Giovanni Chiani,
Antonio Crimi, Giuseppe D'Amico, Daria Iaffredo,
Lucrezia Iaffredo, Leonardo Pinelli, Sonia Iosi,
Stefano Ianni, Antonella Zekka, Stefano Zucchi

S.I.E.D.P.
Società Italiana di Endocrinologia e
Diabetologia pediatrica
o
Presidente Marco Cappa

**Raccomandazioni sulla terapia
insulinica in età pediatrica 2013**

Gruppo di studio S.I.E.D.P. sul diabete in Età Pediatrica

Componenti del Gruppo di Lavoro:
Martina Ruggeri, Riccardo Bonfanti, Paolo Russo, Francesco Cardella, Valerio
Chiodini, Giovanni Chiani, Antonio Crimi, Giuseppe D'Amico, Roberto Franceschi,
Anna Paola Frongia, Dario Iaffredo, Lorenzo Iaffredo, Claudio Iaffredo, Giulio Iaffredo,
Marco Mangione, Patrizia Pileri, Barbara Pileri, Laura Rabbone, Riccardo Schaffari,
Andrea Scaramuzza, Sonia Toni, Stefano Turchi, Stefano Zucchi

Supplemento N. 1 al Volume 8, Numero 3 - Settembre 2005
Distribuzione: S. I. E. D. P. - Via Salaria 100 - 00198 Roma - Tel. 06/493091 - Fax 06/493092
Internet: www.siedp.it

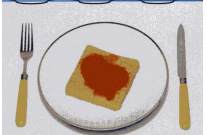
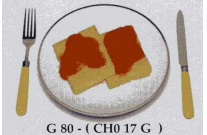
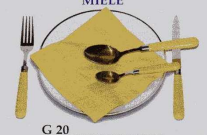
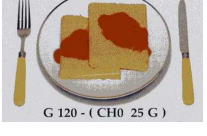
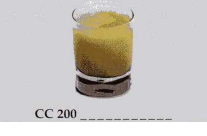
CALCOLO DEI CARBOIDRATI

- I carboidrati rappresentano il macronutriente maggiormente responsabile dell'andamento glicemico

Il calcolo dei carboidrati educa il bambino e la famiglia a:

- conoscere il contenuto di CHO degli alimenti più comunemente utilizzati
- stimare il peso della razione di cibo che si desidera consumare
- calcolare l'adeguato bolo insulinico pre-pasto secondo il rapporto insulina/carboidrati valutato su base individuale

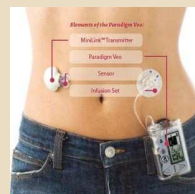
STIMA DELLE QUANTITA' NELLE RAZIONI

SPAGHETTI	TORTA AL CIOCCOLATO	POLENTA	4° GRUPPO: 15 G zuccheri semplici
 G 60 - (CHO 47 G)	 G 30 - (CHO 11 G) *	 G 50 - (CHO 10 G)	 G 30
 G 80 - (CHO 63 G)	 G 50 - (CHO 18 G) *	 G 80 - (CHO 17 G)	 G 20
 G 120 - (CHO 95 G)	 G 100 - (CHO 37 G) *	 G 120 - (CHO 25 G)	 SUCCO D'ARANCIO CC 200

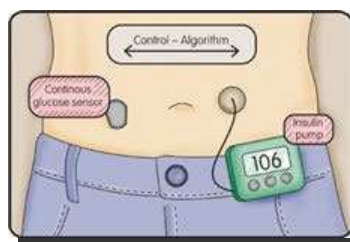
Monitoraggio continuo della glicemia (CGM)

Permette di:

- misurare costantemente i livelli glicemici 24 ore su 24
- molti sistemi di monitoraggio continuo della glicemia sono dotati di allarmi che segnalano quando i livelli glicemici vengono a trovarsi al di sopra o al di sotto dei livelli prestabiliti
- questi dispositivi sono provvisti di un piccolo sensore glicemico inserito sottocute a livello dell'addome o dei glutei. Il sensore rileva i livelli glicemici a intervalli di pochi secondi e, per mezzo di un trasmettitore wireless, invia le informazioni al monitor
- avere una maggiore consapevolezza dei propri valori glicemici e di come essi varino in base all'assunzione di cibo, all'esercizio fisico e alla somministrazione di farmaci.

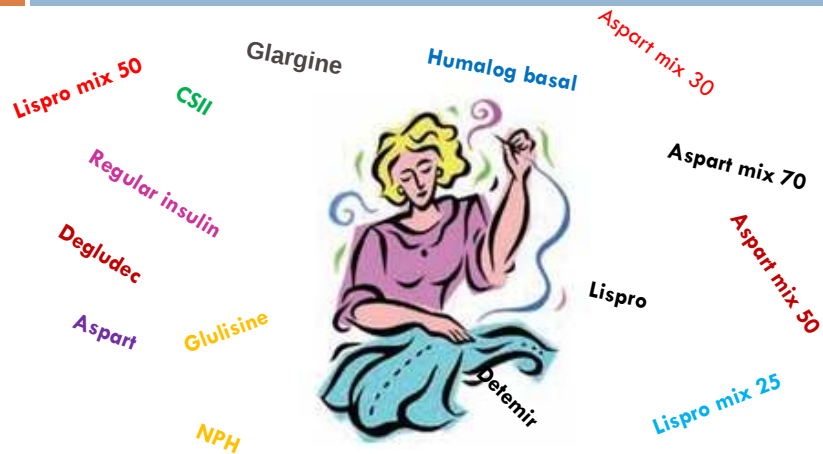


Verso la chiusura del loop.....



Pancreas artificiale

Personalizzazione dell'insulina "Tailor made insulin"



Realtà del Controllo metabolico

Rassegna della letteratura:

- *Hvidore (3 pubblicazioni):* 8,6% - 8,5% - 8,5 %
- *BDC Denver:* 8,3% (60% > target)
- *Los Angeles :* 8,4 - 8.0 % in 10 years
- *Search:* 50% < 8%
- *Svezia:* 8,2% (7,5-8,4%)
- *MCDC Italia:* 8,3%
- *VIPKIDS Italia:* 8%



Realtà del Controllo metabolico

- I bambini e in particolare gli adolescenti non raggiungono i target glicemici raccomandati, indipendentemente dalla terapia;
- Fattori psicologici soprattutto negli adolescenti;
- Diversi fattori correlati ma informazioni limitate soprattutto durante la fase critica dall'infanzia all'adolescenza.



Teens

Glycemic control and quality of life in children, adolescents and young adults with type-1 diabetes mellitus described in a world-wide ,cross- sectional study in 2012.

Impact of age-patient-related, treatment-related, behaviour and structure of care-related variables

Paesi partecipanti



Disegno e popolazione

Studio internazionale, multicentrico, osservazionale, trasversale

Pazienti con DMT1 (8-25 anni)

Pazienti arruolati: 6139

Paesi coinvolti: 21 - Centri : 270



Italia

Pazienti arruolati: 1.010 (101% dei previsti)

Centri sperimentali: 23

Disegno

- Unica visita
- Dati raccolti nella scheda di raccolta dati (e-CRF):
 - ✓ HbA1c
 - ✓ Cartella clinica e colloquio con il paziente
 - ✓ Questionari: (PedsQL, PAID e PAID-PR) compilati presso il centro dal paziente e dal(i) genitore(i)/tutore senza l'influenza di terzi.



CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH TYPE 1 DIABETES (T1D) IN THE TEENS STUDY: CONTEMPORARY OUTCOMES IN A SAMPLE OF US YOUTH

LORI LAFFEL¹, BARBARA ANDERSON², ANNA CALI³, MARIE-PAULE DAIN³, ROY BECK⁴

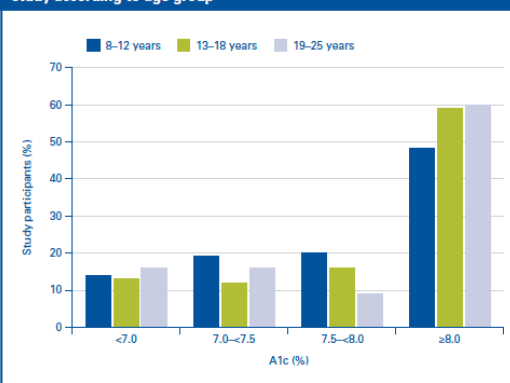
¹JOSLIN DIABETES CENTER, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA; ²BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, HOUSTON, TEXAS, USA;
³SANOFI, PARIS, FRANCE; ⁴JAEB CENTER FOR HEALTH RESEARCH, TAMPA, FLORIDA, USA

- The TEENS study is an international, observational investigation of >6,000 youth with T1D from 21 countries aiming to assess the main predictive factors of glycemic control and quality of life in order to generate recommendations to improve disease management; data from the USA are the first available from the TEENS study

OBJECTIVES

- To examine contemporary diabetes treatment regimens in US youth with T1D in three predefined age groups (8–12, 13–18 and 19–25 years old)
- To measure A1c and compare glycemic control according to age group
- To assess and compare rates of acute complications and co-morbid autoimmune conditions according to age group

Figure 1: Distribution of A1c levels in US participants in the TEENS study according to age group



CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH TYPE 1 DIABETES (T1D) IN THE TEENS STUDY: TREATMENT CHARACTERISTICS AND A1C OUTCOMES IN A SAMPLE OF US YOUTH

BARBARA ANDERSON¹, ROY BECK², ANNA CALI³, MARIE-PAULE DAIN³, LORI LAFFEL⁴
¹BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, HOUSTON, TEXAS, USA; ²JAEB CENTER FOR HEALTH RESEARCH, TAMPA, FLORIDA, USA;
³SANOFI, PARIS, FRANCE; ⁴JOSLIN DIABETES CENTER, BOSTON, MASSACHUSETTS, USA

Table 2: Treatment characteristics by age group and A1c target attainment

	8–12 years (N = 130)		13–18 years (N = 247)		19–25 years (N = 122)	
	At A1c target	>A1c target	At A1c target	>A1c target	At A1c target	>A1c target
Number of BG checks per day ^a	7.1 ± 1.7	6.4 ± 2.1	5.3 ± 1.9	4.2 ± 2.0	4.1 ± 1.9	3.5 ± 2.1
Use of insulin pump (%)	71	73	74	58	63	54
Use of continuous glucose monitoring (%) ^b	14	7	12	7	11	6
Use of carbohydrate counting (%)	93	97	79	88	84	79
Participants exercising ≥30 min/day (%)	41	41	19	26	16	17

^aMean ± SD; ^bUsed within the last month; BG, blood glucose

Possibilità di sviluppo nel prossimo futuro

- Nuovi devices (penne, infusori, strumenti di monitoraggio)
- Insuline di nuova generazione
- Messa a punto di strategie di immunomodulazione
- Affinamento della comunicazione
- Interventi psico-sociali

Penne da mezza Unità



Junior Star Pen

Utilizzabile con cartucce di

- Apidra
- Insuman Rapid
- Lantus

ISPAD 2013- Gothenburg (Sweden)

THE JUNIORSTAR® HALF-UNIT PEN IS EASY TO USE, EASY TO CARRY, EASY TO DIAL BACK, AND SUITED TO THE LIFESTYLE OF YOUNG PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

DAVID KLONOFF*, IRINA NAYBERG*, IVANA RABBONE*, WOLFGANG LANDGRAF*, MARIE-PAULE DAIN*, THOMAS DANNE*
 *DIABETES RESEARCH INSTITUTE, MILLS-PENNINGTON HEALTH SERVICES, SAN MATEO, CALIFORNIA, USA; *B.C.S.U. ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA,
 OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA, TURIN, ITALY; *SANOPI, PARIS, FRANCE; *KINDER UND JUGENDKRANKENHAUS AUF DER BULT, HANNOVER, GERMANY



INTRODUCTION

- Type 1 diabetes (T1D) is the most common metabolic disorder in children, with an increasing incidence and 70,000 new cases diagnosed each year¹
- Special consideration must be dedicated to the risks of hypoglycemia in young children²
- Target blood glucose is achieved through a multifactorial approach including multiple insulin injections, blood glucose monitoring and nutrition planning, as well as detection and treatment of hypoglycemia³
- Since their introduction, insulin pens have been demonstrated to be more accurate than vials for the delivery of low insulin doses⁴, facilitating convenient and accurate insulin dosing for younger children and adolescents with T1D^{5,6}. This highly insulin-sensitive population should further benefit from pen devices that can deliver half-unit increments.
- JuniorSTAR® (Sanofi, developed and manufactured by Sanofi's partner, Hansmeyer GmbH, Stuttgart, Germany) is a new, reusable, half-unit insulin pen that can be used with Lantus® (insulin glargine), Apidra® (insulin glulisine) or Insuman® (recombinant human insulin), delivering from 1 to 30 units per injection.
- The key feature of JuniorSTAR® include its light weight (44g, 10%), large dose display with legible numbers and single step dial back mechanism with no insulin leakage. In addition, it exists in 3 different colors (blue, red and silver) for flexibility and insulin differentiation.

OBJECTIVE

- The objective of the JuniorSTAR® usability survey was to assess the performance of JuniorSTAR® by analyzing the perspectives of parents with children with T1D, adolescents with T1D, and nurses working with children with T1D⁷.

METHODS

- A non-comparative assessment of JuniorSTAR® in insulin pen users
- Included participants from five European countries (France, UK, Germany, Italy and Spain)
- Performance was assessed through responses to a questionnaire, where participants were interviewed on a face-to-face basis.
- The study included parents with children with T1D aged 0-5 years (n=10), parents of children with T1D aged 6-12 years (n=12), children aged 6-12 years (n=8), and adolescents with T1D aged 13-18 years (n=22), as well as nurses working with children with T1D (n=109).
- All nurse participants taught >5 children per week how to use a reusable pen.

- JuniorSTAR® was rated for 18 attributes on a 5-point scale:
 - Rating the product: 1 = very poor, 5 = very good
 - Rating the experience: 1 = very difficult, 5 = very easy
 - Rating agreement with a statement: 1 = completely disagree, 5 = completely agree

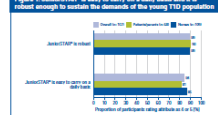
RESULTS

JuniorSTAR® was rated highly across all 18 attributes tested by the participants (n=167).

Design (Figure 1)

- The design is robust (pen body made of aluminum material), bright and colorful enough to appeal to young children, while sufficiently pen-like to be discreet enough for adolescents.
- JuniorSTAR® was rated easy to carry on a daily basis by 91% of patients/parents and 96% of nurses, and 96% of patients/parents and 98% of nurses found the pen sufficiently robust to withstand the daily demands of children.

Figure 1: JuniorSTAR® is easy to carry on a daily basis, and it is robust enough to withstand the demands of the young T1D population



Accuracy and Injection (Figure 2)

- The large dose display and legible numbers were found easy to read by 96% of patients/parents and 94% of nurses, and the JuniorSTAR® mechanism was found easy to dial back by 78% of patients/parents and 92% of nurses.
- The dial back would allow the user to correct any dialing mistakes without incurring insulin penalty in a single dial back step. When dialing back, 91% of patients/parents and 96% of nurses agreed that the mechanism, which does not leak insulin makes dialing back easy, and 95% of patients/parents and 94% of nurses agreed that JuniorSTAR®'s dialing back mechanism gives flexibility in dialing the correct dose.
- Given the ease of reading, dialing and dialing back the dose, the JuniorSTAR® pen helped 92% of patients/parents, and 100% of nurses found it helped patients, achieve a high level of accuracy given the suitability of the

Figure 2: JuniorSTAR® - easy to read, dial and dial back the dose



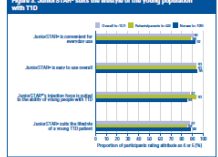
Injection force, 94% of patients/parents and 92% of nurses thought JuniorSTAR® would help the child gain autonomy to self-inject.

- In general, 97% of patients/parents and 97% of nurses found JuniorSTAR® easy to inject, and 78% of patients/parents and 96% of nurses thought it would help a child gain autonomy to self-inject.

Suitability for young patients (Figure 2)

- While 92% of patients/parents and 94% of nurses found the injection force suited the ability of young patients, 92% of patients/parents and 96% of nurses found insulin cartridges easy to change.
- JuniorSTAR® was found easy to use overall by 92% of patients/parents and 94% of nurses; 98% of patients/parents and 92% of nurses found it convenient for everyday use.
- In general, 96% of patients/parents and 98% of nurses considered JuniorSTAR® well suited to the lifestyle of a young T1D patient.

Figure 2: JuniorSTAR® suits the lifestyle of the young population with T1D



DISCUSSION

- Children and adolescents with T1D face several challenges during the management of this metabolic disorder. In light of the increasing incidence of T1D, insulin therapy should be as easy and as accurate as possible.
- The JuniorSTAR® pen was confirmed as easy to use, convenient and practical. This is particularly significant as this should enable easier education on how to use the pen and how to perform dose adjustments.
- In the qualitative assessment of this usability study, only a minority identified points that could be improved. These included improving the dial to make dialing smoother and less stiff, as well as making the cap less stiff to remove. In addition, the adolescents proposed a quieter dialing mechanism to enhance discretion.

CONCLUSIONS

- The JuniorSTAR® half-unit pen was well received by young T1D patients and nurses, and was rated highly across all 18 attributes tested.
- This study demonstrated that JuniorSTAR® is easy to carry, easy to read, easy to dial back without any insulin penalty, convenient and robust, and suits the lifestyle of the young T1D population.
- Considering these advantages, the JuniorSTAR® half-unit insulin pen is likely to be easy to use and suitable for young children and adolescents with T1D.

DISCLOSURES

David Klonoff and Thomas Danne are consultants for Sanofi. Wolfgang Landgraf and Marie-Paule Dain are employees of Sanofi. Other authors have no disclosures to report.

CONTACT DETAILS

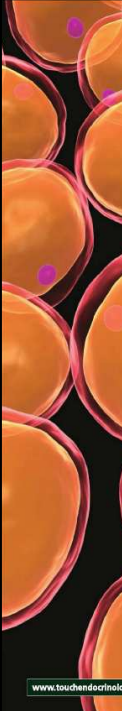
Prof. David Klonoff, Diabetes Research Institute, Mills-Pennington Health Services, San Mateo, California, USA; dklonoff@diabetesresearchinstitute.org

REFERENCES

- The Global Burden of T1D (November 20 September, 2012), at <http://www.burdenofdiabetes.org>
- Diabetes of medical care in diabetes 2013. Diabetes Care 2013;36 Suppl 1: S11-40.
- Global T1D prevalence for diabetes in childhood and adolescence. In: Global Diabetes Factsheet 2011.
- Chenier A, Kohnen G, Copeland S, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2010;33:16-23.
- Gooding M, Noland C, Smith C. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen injectors and syringes. Arch Dis Child 1996;75:442-42.
- Spiller G. Improved disposable insulin pen device provides an alternative to vials and syringes for insulin administration. Diabetes Spectrum 2012;25:117-22.
- Klonoff D, Nayberg I, Landgraf W, Landgraf W, Landgraf W, Landgraf W. The JuniorSTAR half-unit insulin pen is strong people with type 1 diabetes - user perspectives. Diabetes Technology & Therapeutics 2013;15:4-14.

Funding

This study was funded by ISPAD. The authors received no other support in the preparation of the poster provided by Sanofi-Sanofi, ISPAD, or Diabetes Research Institute (Sanofi-Sanofi).



Evaluation of the JuniorSTAR® Half-unit Insulin Pen in Young People with Type 1 Diabetes – User Perspectives

David Klonoff,¹ Irina Nayberg,¹ Ivana Rabbone,² Wolfgang Landgraf,³ Catherine Domenger³ and Thomas Danne⁴

¹ Diabetes Research Institute, Mills-Peninsula Health Services, San Mateo, California, US; ² Department of Paediatrics, University of Turin, Italy; ³ Sanofi, Paris, France; ⁴ Auf der Bult Children and Youth Hospital, Hannover, Germany

Abstract

This paper discusses the results of a survey on the usability of a new half-unit insulin pen, JuniorSTAR® (CE mark pending, under the responsibility of Haselmeier), in children with type 1 diabetes. Insulin pen devices have advantages over the traditional vial-and-syringe method of insulin delivery, including improved patient satisfaction and adherence, greater ease of use and superior accuracy, especially when delivering small doses of insulin. The accuracy and design of insulin pens is particularly important in the paediatric population. Young children often require half-unit adjustments. As the incidence of type 1 diabetes is expected to increase in the coming years in children less than 5 years old, a higher use of half-unit dosing pens may be anticipated. A survey with JuniorSTAR half-unit insulin pen has shown that it is easy to use, read, carry and dial back. This was confirmed by patients and also by nurses. In conclusion, the JuniorSTAR half-unit pen is well suited to the lifestyle of young people with type 1 diabetes and could help them to gain autonomy to self-inject.

Keywords

Adolescents, children, insulin pen, type 1 diabetes

Disclosure: David Klonoff is a consultant for Sanofi and Insulin. Irina Nayberg is a consultant for NovoNordisk. Ivana Rabbone has no conflicts of interest to declare. Wolfgang Landgraf and Catherine Domenger are Sanofi employees. Thomas Danne has received honoraria for speaking engagements from several companies involved in the diabetes field and has received grant support for the conduct of studies or scientific meetings from Abbott, Sanofi, Bayer, Roche, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Medtronic, DexCom and NovoNordisk.

Acknowledgements: Editorial assistance was provided by Katrina Mountfort at Touch Medical Media.

Received: 22 July 2013 **Accepted:** 5 August 2013 **Citation:** *European Endocrinology*, 2013;9(2):82–5

Correspondence: David Klonoff, Medical Director, Diabetes Research Institute, Mills-Peninsula Health Services, 100 South San Mateo Drive, Room 5147, San Mateo, California 94401, U.S. E: dklonoff@diabetestechology.org

Support: The publication of this article was funded by Sanofi. The views and opinions expressed are those of the authors and not necessarily those of Sanofi.

www.touchendocrinology.com

Limiti delle attuali insuline basali

- Durata di azione < 24 ore
- Alta variabilità di efficacia ipoglicemizzante (inter/intrapaziente): ridotta riproducibilità
- Devono necessariamente essere somministrate allo stesso orario (bedtime, per lo più), da un giorno all'altro

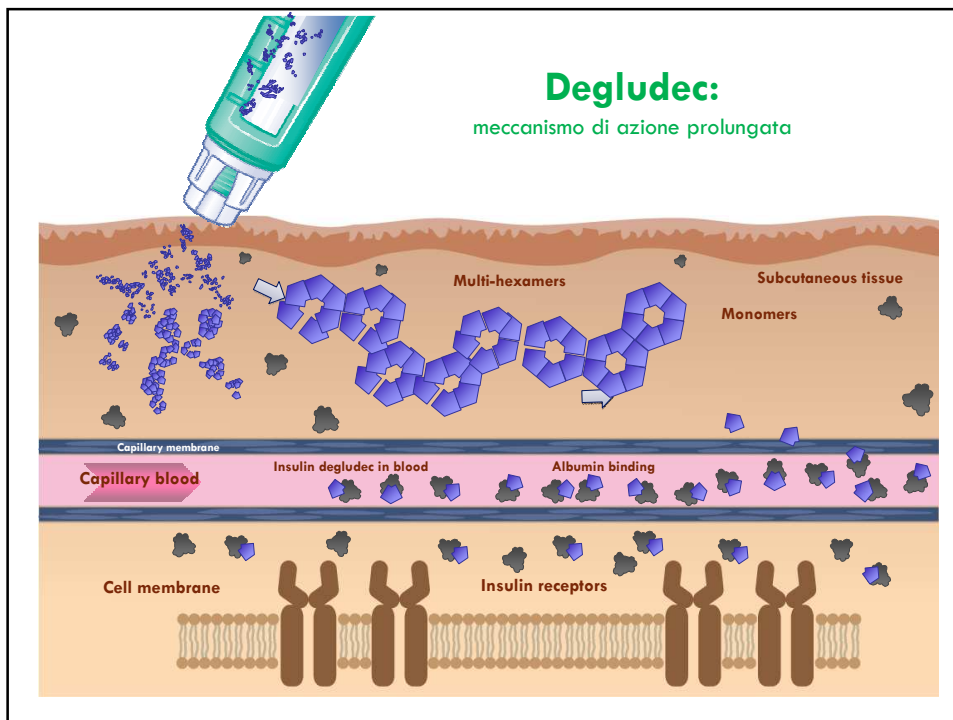
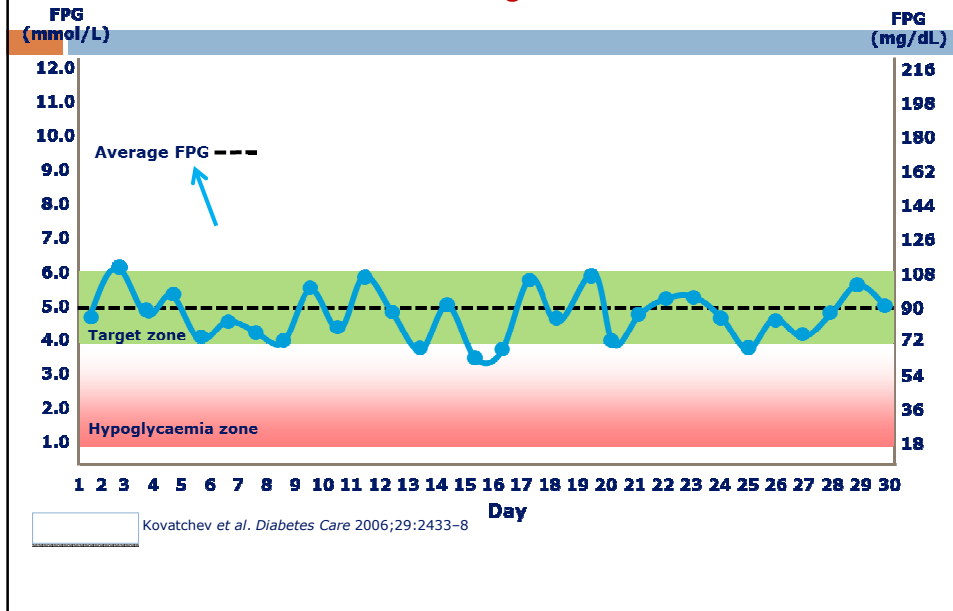


- Ridurre la variabilità glicemica ed allungare la durata d'azione dell'insulina basale potrebbe semplificare la **titolazione** e diminuire l'incidenza di ipoglicemie

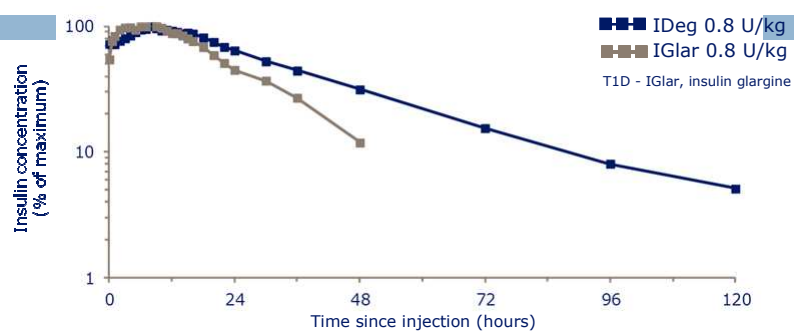


1. Evans et al. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011;13: 677–684; 2. Joshi et al. *SA Fam Pract* 2009;51:97–102;

L'insulina basale ideale deve abbassare la glicemia media riducendo la variabilità glicemica



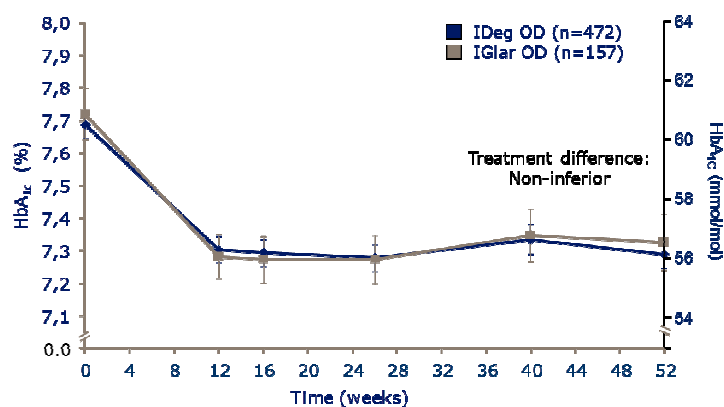
Concentrazione sierica ed emivita di IDeg vs IGlär



	IDeg			IGlär		
	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg	0.4 U/kg	0.6 U/kg	0.8 U/kg
Half-life (hours)	25.9	27.0	23.9	11.8	14.0	11.9
Mean half-life	25.4			12.5		

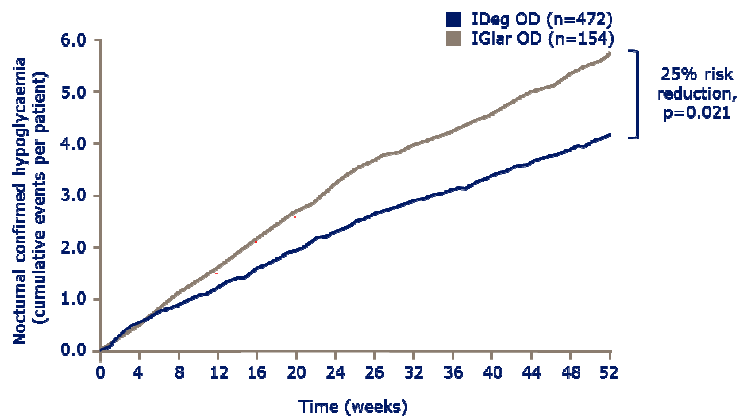
Heise et al. IDF 2011:P-1444; Diabetologia 2011;54(Suppl. 1):S425; Diabetes 2011;60(Suppl. 1A):LB11

HbA_{1c} over time in T1DM: basal bolus therapy (once daily)



Heller S et al. *Lancet* 2012; Apr 21;379

Ipoglicemie notturne over time in T1DM: basal bolus therapy (once daily)



Heller S et al. Lancet 2012;;379:1489-97.

Efficiacia e sicurezza di IDeg: metanalisi di trials randomizzati

In 4 trial che hanno comparato IDeg vs IGLar:

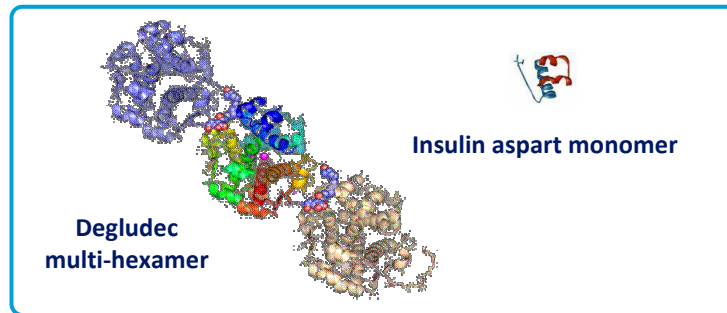
- endpoint HbA_{1c} sostanzialmente identico nei 2 gruppi
- FPG è significativamente più bassa nel gruppo di pazienti IDeg
- IDeg è associata ad una minore comparsa di ipoglicemie, "overall" e notturne, rispettivamente in T2 e T1DM
- Nessuna differenza tra le 2 insuline è stata osservata nei confronti di eventi CV e cancro



Monami and Mannucci Curr Med Res Opin 2013 :339-42.

DegludecPlus:

Degludec Plus = combinazione di IDeg (70%) + Asp (30%)



Terapia 2.0

- Monitoraggio glicemico in continuo
- CSII e MDI intensiva
- Cannule sottocute
- Telemedicina e possibilità di contatti frequenti



Telemedicina



Sistema Smart Pix V3.0

CAMPAGNA PER LA DIAGNOSI
PRECOCE DEL DIABETE



Il tuo bambino...

...beve o urina più del solito?
...ha ripreso a fare pipì a letto?

Accertati che non abbia un alto
livello di zucchero nel sangue

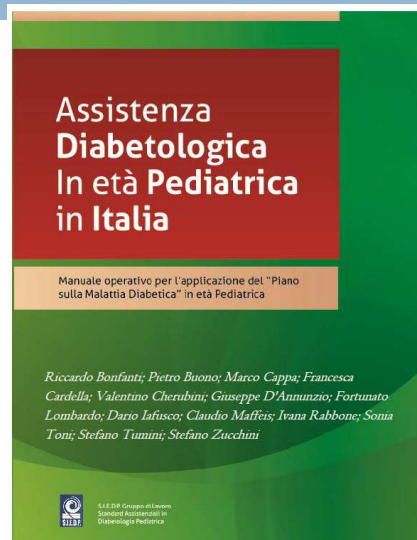
ANCHE I BAMBINI
POSSONO AVERE IL DIABETE

Una migliore
qualità di vita
dipende anche da
miglioramenti nella
qualità
dell'assistenza.

diabete Italia



Applicazione del Piano Nazionale sulla Malattia Diabetica in Pediatria



Rete Diabetologia Pediatrica



"Fare rete" non è massificare, ma, su una base di unitarietà, saper dare evidenza e riconoscimento ai contributi di ogni componente e di ogni attore."
Piano Nazionale Diabete (Ministero della Salute, 2012)

Ambulatorio di transizione strutturato come obiettivo aziendale

	Protocollo	GESTIONE DEL DIABETE TIPO 1	PRCA.psc.000X.01
	Stato:remesso	Data:	Pagina 8 di 9

4.3.8 Transitional care

La transizione è il processo di passaggio di competenze e responsabilità dal team socio-assistenziale pediatrico al team dell'adulto ed è anche il processo di assunzione di competenze e responsabilità del paziente inteso come soggetto autonomo dalla famiglia.

Il gruppo di studio SIEDP-AMD-SID nel 2011, ha definito delle linee di indirizzo che prevedono la costruzione di un vero e proprio percorso personalizzabile ed adattato alle diverse realtà organizzative che porti alla costituzione di un vero e proprio "team di transizione" tra la diabetologia pediatrica e quella dell'adulto.

Tutti i ragazzi al compimento dei 18 anni vengono inviati nei Centri Diabetologici di riferimento secondo la residenza.

I pazienti in terapia con microinfusore nell'anno di compimento dei 18 anni vengono avviati a un percorso di transizional strutturato con il Centro Diabetologico delle Molinette che prevede:

- una visita di follow up presso l'OIRM congiunta tra medici, infermieri e dietiste di due Centri e la consegna di una scheda di transizione del paziente al Centro dell'adulto
- la successiva visita di follow up viene programmata presso il Centro dell'adulto (situato nel Presidio SGAS) con le stesse modalità.

Diabete e Scuola



In collaborazione con
Ministero della Salute
Ministero dell'Istruzione, dell'Università, della Ricerca



GIOVEDÌ
7 NOVEMBRE
2013
11:00 / 12:00

Presentano
Documento strategico di intervento integrato
per l'inserimento del bambino, adolescente e giovane con Diabete
in contesti Scolastici, Educativi, Formativi al fine di tutelarne
il diritto alla cura, alla salute, all'istruzione e alla migliore
qualità di vita.

Sala Conferenza Stampa "Caduti di Nassirya"
Senato della Repubblica • Palazzo Madama • Roma

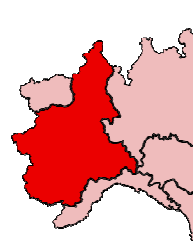


**REGIONE
PIEMONTE**

**TAVOLO TECNICO INTERISTITUZIONALE
PER IL DIRITTO ALLO STUDIO DEGLI ALUNNI
CON BISOGNI DI SALUTE IN ORARIO
SCOLASTICO/FORMATIVO**

**BOZZA
PROTOCOLLO D'INTESA TRA
REGIONE PIEMONTE
ASSESSORATO TUTELA DELLA SALUTE E SANITA'
ASSESSORATO ISTRUZIONE, FORMAZIONE
PROFESSIONALE E LAVORO
E
UFFICIO SCOLASTICO REGIONALE PIEMONTE**

**SU:
SINERGIE ISTITUZIONALI PER IL DIRITTO ALLO
STUDIO DELLE ALUNNE E DEGLI ALUNNI AFFETTI
DA PATOLOGIE CRONICHE CHE COMPORTANO
BISOGNI SPECIALI DI SALUTE IN ORARIO
SCOLASTICO/FORMATIVO**



Loano (SV) 1973

GRAZIE!!!