

Opinioni a confronto

A cura di Stefano Del Prato

Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Sezione Diabetologia e Malattie del Metabolismo, Università di Pisa

Con questo numero la rubrica “Opinioni a confronto” assume toni colloquiali più vicini all’interazione nel tentativo di far emergere, per gli argomenti trattati, i punti deboli o di forza o i punti che ancora attendono una analisi o conferma. In quest’ottica sarebbe utile che la discussione non si limitasse ai due oppositori; invitiamo pertanto tutti coloro che ritengono di poter fornire supporto all’uno o all’altro di voler contribuire con aspetti che non sono emersi e far pervenire a “Il Diabete” le proprie opinioni. Esse verranno tutte proposte in un apposito Forum che affiancherà la rubrica “Opinioni a confronto”: sarà la testimonianza della vivacità e della cultura della Diabetologia italiana.

Il Direttore Scientifico

Diabete e tecnologia

Partecipanti

Paolo Di Bartolo

UO di Diabetologia di Ravenna, per il Gruppo di Studio Italiano Tecnologia e Diabete

Valerio Miselli

UOC di Diabetologia e Nutrizione Clinica, AUSL Reggio E., Ospedale di Scandiano

1) Negli ultimi 10 anni la tecnologia ha cambiato la cura del diabete?

■ **Paolo Di Bartolo:** il diabetologo, sempre più frequentemente negli ultimi anni, ha avuto la possibilità di applicare tecnologie emergenti nella pratica clinica quotidiana così come nella ricerca diabetologica.

La letteratura medica offre, ogni mese, un quantitativo crescente di studi e segnalazioni che valutano accuratezza e utilità delle novità diagnostiche e terapeutiche (Figura 1). *Diabetes Care* ospita stabilmente una sezione dedicata a *Emerging Treatments and Technologies*. Negli ultimi 5 anni, inoltre, la corsa verso la realizzazione di quello che sembrava una chimera, il pancreas artificiale, ha subito una brusca accelerazione. Uno studio osservazionale di Daniela Bruttomesso ha documentato come in Italia il numero di diabetici tipo 1 trattati con infusori sia incrementato, fra il 2001 e il 2005, quasi del 100% (1). Nel 2006 lo studio italiano *Equality 1* ha mostrato come per gli stessi pazienti le tecnologie abbiano determinato un miglioramento del percepito della terapia. Questo studio caso-controllo, eseguito su oltre 1300 pazienti, ha evidenziato come i soggetti trattati con microinfusore (n = 481) rispetto a quelli in trattamento con regime insulinico multiplo (MDI) (insulina glargine + analogo rapido dell’insulina) riferissero minore paura delle ipoglicemie, maggiore flessibilità nelle scelte alimentari, minor peso nella gestione del trattamento: in altre parole una maggior soddisfazione per la propria terapia e una più soddisfacente qualità di vita (Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, et al. on behalf of the EQUALITY Study Group. *Quality of*

life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: A comparison between Continuous Subcutaneous Insulin Injection and Multiple Daily Injections. Paper submitted). D'altra parte, anche il monitoraggio continuo *real time* del glucosio, pur muovendo nel nostro paese i primi passi, ha dimostrato con il *Guardian Study* le proprie potenzialità (2). In questo studio multicentrico randomizzato, condotto in 162 pazienti, l'uso continuato per 3 mesi del monitoraggio in tempo reale della glicemia ha dimostrato di poter ridurre l'emoglobina glicata (HbA_{1c}) di un punto percentuale sia nei diabetici tipo 1 trattati con infusore, sia in quelli in MDI.

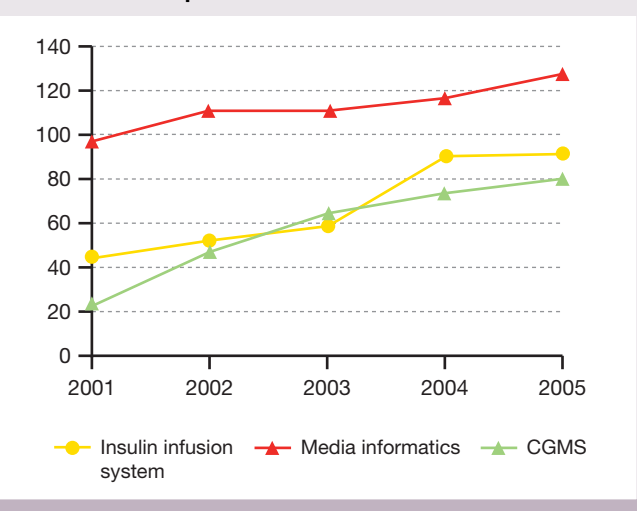
Le recenti rivoluzioni nei mezzi di comunicazione (introdotta da internet e dalla telefonia mobile) e nella gestione dei dati (informatizzazione) non hanno risparmiato la pratica clinica diabetologica. Oggi, la comunicazione fra i componenti del team diabetologico e i consulenti esterni è facilitata dalla possibilità di inviare e di condividere in tempo reale dati e immagini (3). La stessa comunicazione medico-paziente è stata rivoluzionata dalla telemedicina. Quest'ultima offre la possibilità di una comunicazione tra medico e paziente semplice e immediata, permette di ottimizzare l'utilizzo dei dati raccolti attraverso l'automonitoraggio glicemico e facilita gli interventi educativi. Il monitoraggio glicemico con sistemi telematici sembra migliorare la qualità di vita percepita dal paziente nonché il rapporto con lo specialista (4).

Anche i processi di verifica degli esiti della nostra attività clinica hanno subito una evoluzione. Oggi, l'utilizzo delle cartelle cliniche informatizzate rende possibile l'enucleazione immediata degli indicatori di attività assistenziale, di processo e di esito. Come viene commentato al termine del documento AMD Annali 2006 (5): "Ciò rende possibile un continuo processo di verifica che, grazie all'analisi dei dati, permette il miglioramento della qualità dell'assistenza".

■ **Valerio Miselli:** è evidente che la tecnologia ha modificato sia la ricerca sia la pratica clinica del diabete. Per quanto riguarda la ricerca, basta sfogliare le più importanti riviste scientifiche per essere presto convinti della importanza che riveste, ad esempio, la biologia molecolare e delle prospettive che tecnologie di manipolazione biologica sembrano offrire al paziente diabetico. Nel numero di aprile di JAMA (6) vengono esposti i risultati di uno studio con il quale è stato esplorato l'uso del trapianto di midollo osseo con cellule staminali per assicurare l'insulino-indipendenza a pazienti con diabete tipo 1 insorto da meno di 6 settimane. Questo è uno dei tanti esempi di *cell therapy* che ha impiegato cellule dendritiche, linfociti T-regolatori, cellule da cordone ombelicale, cellule staminali adulte o embrionali. È ovvio che solo la tecnologia può aprire orizzonti di questo tipo, ma la strada per una consolidata applicazione clinica impone un attento esame delle procedure e dei risultati. È opportuno ricordare che già nel 1985 il trapianto di midollo era stato ipotizzato senza peraltro che questa procedura avesse fornito risultati apprezzabili.

Noi tutti conosciamo l'impatto mediatico di queste sensazionali esperienze e delle sbandierate promesse che affascinanti approcci come, ad esempio, le cellule staminali possono avere su milioni di soggetti affetti da diabete. Proprio la tendenza dei mass media alla spettacolarizzazione dell'informazione medica e la conseguente distorsione della notizia mette spesso il medico, tenuto a sincerità e trasparenza, in difficoltà a rispondere alle sollecitazioni di chi è affetto da malattia cronica ed è alla ricerca di una soluzione duratura. La diffusione dell'informazione medica su internet crea frequente confusione e può tradursi in oggettiva disinformazione in chi si inoltra

Figura 1 Sistemi tecnologici per il diabete. Risultati della ricerca disponibili su PubMed



Voci riportate su Pubmed utilizzando come criterio di ricerca nelle MeSH, medical informatic, o insulin infusion system and diabetes mellitus, oppure nel testo libero, continuous glucose monitoring o CGMS.

nel mondo della notizia molto blandamente rivestito della indispensabile eticità. Gestire la tecnologia della comunicazione implica una nuova cultura e può mettere in discussione il rapporto medico-paziente.

L'informatica, pur approdata in medicina con qualche ritardo rispetto al mondo industriale, ha prodotto miglioramenti, soprattutto gestionali, impensabili solo qualche anno fa. La gestione di un laboratorio analisi, la possibilità di raccolta dati, la loro elaborazione in tempo reale sono solo esempi eclatanti di un percorso irreversibile (7). Anche gli strumenti tecnologici applicati alla cura del diabete, come ad esempio i microinfusori, costituiscono un oggettivo passo avanti (1). La sensazione è, però, che la comunità scientifica continui a considerare queste tecnologie come strumenti di nicchia, riservati a pochi, vuoi per i costi, vuoi perché la loro applicazione è ritenuta troppo complessa per la stragrande maggioranza dei pazienti. I sistemi di monitoraggio continuo della glicemia hanno modificato l'idea del controllo metabolico, permettendo di evidenziare significative distorsioni dell'andamento glicemico non sempre immaginabili pur con controlli ripetuti della glicemia sul sangue capillare. Sofisticata che siano, queste metodiche rimangono ancora patrimonio di pochi, mentre dalla tecnologia ci si attendono soluzioni adottabili dai molti. Ad esempio, la vera rivoluzione che i pazienti aspettano da anni e cioè la determinazione della glicemia con metodica non invasiva sembra ancora lontana, anche se più volte annunciata come imminente.

2) Può la tecnologia facilitare il processo educativo?

■ **Paolo Di Bartolo:** in attesa della chiusura dell'ansa e cioè del collegamento tra un sensore del glucosio che legga in continuo la concentrazione del glucosio ed un sistema di controllo che in modo automatico modifichi l'infusione di insulina, non si può negare che la chiave del successo della terapia insulinica intensiva rimanga il processo educativo e la motivazione del paziente. Il paziente diabetico deve apprendere come diventare il "sensore del glucosio" (autocontrollo glicemico domiciliare) ed applicare algoritmi per la somministrazione d'insulina tali da consentire il raggiungimento degli obiettivi glicemici. Questo processo di *empowerment* è risultato, così come documentato dallo studio DAFNE (8), più efficiente rispetto all'approccio tradizionale nel migliorare l'HbA_{1c} favorendo maggiore soddisfazione per il trattamento, maggior benessere psicologico e migliore qualità di vita. La tecnologia ha prodotto negli ultimi 5 anni sistemi di "supporto decisionale" in grado di aiutare il paziente nella identificazione della dose di insulina più appropriata. Al paziente è sufficiente inserire nel sistema di calcolo l'informazione sulla glicemia pre-prandiale e quella relativa al quantitativo di carboidrati che si desidera introdurre per avere una indicazione sulla dose di insulina. Tali sistemi, conosciuti anche come *bolus calculators* o sistemi di supporto decisionale, sono stati dapprima inseriti in computer palmari e successivamente integrati in alcuni microinfusori.

L'impatto di questi calcolatori è stato valutato in uno studio controllato in *cross-over* della durata di 4 settimane eseguito in 49 pazienti esperti nella gestione della terapia con microinfusore (9). Sebbene, rispetto all'approccio tradizionale, i calcolatori non comportassero una significativa differenza nel controllo glicemico, il numero di correzioni e/o supplementi insulinici, il numero di ipoglicemie, la necessità di supplementi di carboidrati erano tutti inferiori quando i pazienti ricorrevano al *bolus calculator*, suggerendo una maggiore stabilità del controllo glicemico.

La possibilità di ricevere un suggerimento terapeutico non è solo appannaggio del paziente trattato con microinfusore. Un gruppo italiano ha integrato un sistema di supporto decisionale in un telefono cellulare (10): il Diario Interattivo per il Diabete. Questo sistema, oltre a svolgere le funzioni di un diario permettendo di registrare le glicemie ottenute con l'automonitoraggio, permette anche di calcolare e memorizzare i carboidrati assunti ai pasti, selezionando i cibi in un atlante fotografico visualizzato nel cellulare. Il software, infine, suggerisce e registra la terapia insulinica sulla base dei carboidrati introdotti, del valore glicemico registrato e dell'attività residua dell'ultimo bolo insulinico iniettato (*insulin on board*). I dati memorizzati vengono quindi trasmessi al computer del medico mediante un SMS. A sua volta il medico può inviare, sempre via SMS, al paziente gli opportuni suggerimenti terapeutici. Tale sistema è stato valutato in uno studio pilota che ha coinvolto 50 diabetici tipo 1. Al termine del trial, nonostante una completa libertà nelle scelte dietetiche, sia l'HbA_{1c} sia il peso dei pazienti non si

erano modificati. Peraltro, durante lo studio non venivano registrati episodi di ipoglicemia maggiore. Questo studio ha indicato come il Diario Interattivo per il Diabete sia sicuro, facile da usare e ben accetto dai pazienti che hanno ritenuto il calcolo dei carboidrati la funzione più utile dello strumento. Al momento è in corso uno studio randomizzato controllato che confronterà l'efficacia del Diario Interattivo con i tradizionali interventi educativi.

■ **Valerio Miselli:** la tecnologia, intesa in senso lato, ha permesso di studiare meglio i comportamenti di medici e pazienti, di modificare l'approccio prescrittivo tradizionale ed ha facilitato il rapporto empatico con il paziente (11). Le tecniche di approccio psicologico e le teorie cognitivo-comportamentali hanno indicato soluzioni diverse nel contesto della educazione sanitaria (12). Certamente i supporti tecnologici aiutano il paziente a prendere la decisione terapeutica più corretta. L'impiego del bolo *Wizard*, da parte di chi adotta il microinfusore, ha semplificato il calcolo dei carboidrati (9). La possibilità di utilizzare SMS attraverso telefoni cellulari, di inviare diari elettronici via e-mail, di utilizzare fax e quant'altro ha facilitato ed accelerato la comunicazione consentendo, a volte, di risolvere on-line piccoli (e non) problemi della gestione quotidiana del diabete. L'impiego di questo materiale richiede, però, molto più tempo rispetto al cartaceo tradizionale, oltre che specifiche abilità del paziente e preparazione del team diabetologico. Analizzare i diari dei pazienti pervenuti via mail può comportare molte ore di lavoro, difficilmente quantificate e riconosciute dal Sistema Sanitario. Anche la lettura di un monitoraggio continuo della glicemia richiede tempo ma soprattutto impone, una volta desunte le informazioni clinicamente utili, una più accurata interazione con il singolo paziente per potere fare in modo che la metodica porti a risultati apprezzabili. Ci siamo dovuti inventare nuove tecniche di educazione terapeutica per far fronte alle richieste che l'applicazione della tecnologia genera. Sono necessari interventi formativi su medici, dietisti ed infermieri perché l'uso della tecnologia richiede un "pacchetto" formativo dedicato. Basti pensare al tempo necessario per istruire un paziente sul calcolo dei carboidrati (8) o ai bisogni formativi di chi deve insegnare metodiche di *problem-solving*.

3) Può l'uomo essere sostituito nei processi decisionali dal supporto tecnologico?

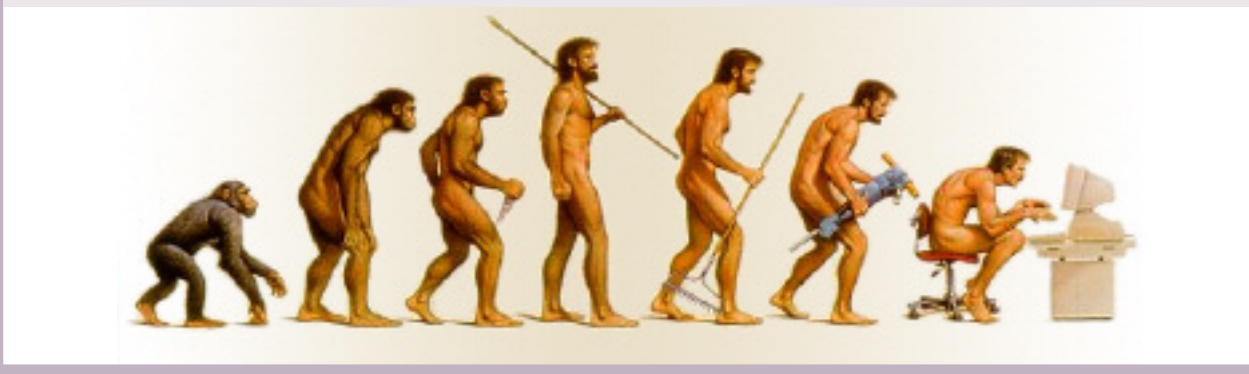
■ **Paolo Di Bartolo:** come già detto, la tecnologia non può sostituire l'uomo nel processo decisionale ma semplicemente lo sostiene. La decisione finale sulla dose di insulina da iniettare deve sempre essere lasciata al paziente che deve, quindi, mantenere la supervisione critica del sistema, vagliando di volta in volta i consigli ricevuti, ad esempio, dal *bolus calculator*. Tuttora la maggior parte dei sistemi di supporto decisionale non sono integrati con algoritmi per l'adeguamento della dose di insulina in caso di attività fisica post-prandiale. In tali situazioni il paziente, per poter sostenere adeguatamente l'esercizio fisico con il minimo rischio di ipoglicemia, dovrà empiricamente adeguare la dose consigliata di insulina. La stima di tale adeguamento spetta ancora al paziente che potrà determinarla solo sulla base dell'educazione terapeutica ricevuta e sulla base delle pregresse esperienze.

■ **Valerio Miselli:** per quanto io sia d'accordo con quanto detto sopra, non posso non pensare che quando una persona convive con una malattia cronica ha bisogno di pause, innanzitutto di pause decisionali. È quasi impossibile vivere con l'assillo di avere fatto la cosa giusta; sono necessarie pause da dedicare ad altre cose. Tutte le volte che la tecnologia riesce a creare un ponte tra capacità decisionali e soluzioni immediate, aumenta il rapporto di fiducia e quindi ne permette l'inclusione vera nel processo terapeutico. Se una macchina, un apparecchio vengono vissuti sempre come estranei a sé, questo passo non viene mai fatto. Sono più spesso gli adolescenti ad accettare la *governance* tecnologica ma questo processo passa attraverso l'accettazione dello strumento, accettazione che avviene tanto più lo strumento non crei problemi di immagine e/o di rapporto con l'esterno. A volte i pazienti hanno bisogno di qualcosa che "decida per loro", consentendo loro una "pausa". Nel contempo l'accettazione del ruolo della macchina non può essere passiva né assoluta e compito del diabetologo è guidare e verificare che questa relazione sia clinicamente e psicologicamente produttiva.

4) La tecnologia è al servizio dell'uomo o è l'uomo al servizio della tecnologia?

■ **Paolo Di Bartolo:** secondo lo schema di pensiero più diffuso l'esplosione della epidemia diabete-obesità riconosce fra le proprie cause anche la rapida diffusione della tecnologia con la conseguente rivoluzione nei trasporti e nella comunicazione e la drammatica modificazione del nostro stile di vita. Questo processo evolutivo è ben rappresentato nella **Figura 2**. Le tecnologie possono assumere, seconda questa visione, una connotazione negativa che oggi, almeno in parte, può essere riabilitata dalle stesse opportunità che esse, quando applicate alla clinica ed alla ricerca diabetologica, possono offrire alle persone affette da diabete.

Figura 2 **Dove stiamo andando: Darwinismo imperfetto?**



Il trattamento del diabete tipo 1 è sia difficile sia tedioso (13) al punto che, come ricordato da Steil et al in una recente review sul pancreas artificiale, G.Reach iniziava un suo noto editorial del 1989 (14) con le parole tratte da *"An eternal golden braid"* Hofstadter, Gödel, Escher e Bach *"...if someone says that the task is "mechanical" it does not mean that people are incapable of doing the task; it implies though, that only a machine could do it over and over without ever complaining, or feeling bored"*.

Sappiamo bene come le persone con diabete insulino-trattato debbano ricorrere a processi decisionali più volte nel corso della giornata per poter affrontare quegli stessi momenti, alimentazione, esercizio ecc, che dai non diabetici non vengono neppure percepiti. Sappiamo anche che può essere relativamente facile fare acquisire ai nostri pazienti l'abilità sufficiente a prendere le decisioni più appropriate. Più difficile, invece, è capire per quanto tempo i pazienti sapranno mantenere la capacità di farsi quotidianamente carico di queste decisioni senza sviluppare un fallimento motivazionale. Il primo e più immediato impegno che viene richiesto alla tecnologia è proprio quello di mettersi al servizio delle persone con diabete sostenendole nella quotidiana necessità di affrontare e risolvere problemi ripetitivi, ma sempre diversi come il controllare la glicemia, definire la dieta, variare la dose di insulina... insomma garantire una gestione efficace e dinamica della malattia.

■ **Valerio Miselli:** molte persone pensano di poter affidare ad una macchinetta la soluzione dei loro problemi. Ad esempio, tanti chiedono con insistenza un reflottometro per il controllo domiciliare della glicemia e non considerano che lo strumento può diventare motivo di delusioni e reazioni negative quando si scopre l'estrema variabilità della glicemia nell'arco della giornata (15). Ci sono persone che si accaniscono nei controlli senza riuscire mai a dare un significato ai valori che riscontrano, altre che eseguono il controllo come un compito assegnato ma che non necessariamente deve generare un'azione. In troppi di questi casi il rapporto tra uomo e macchina diventa di "dipendenza negativa". Molti pazienti ritengono che il microinfusore risolva tutti i problemi del controllo della glicemia per scoprire, poi, che esso può essere fonte di delusioni. Ritengo che tra i compiti del medico ci sia quello di intervenire quando sospetta rapporti complicati o inefficaci nella gestione della tecnologia addirittura semplificando, se necessario, gli schemi terapeutici anche per evitare il burn-out che può derivare dalla delusione di un impatto negativo con uno strumento che si pensava potesse offrire soluzioni migliorative (16).

5) Quanto è realistica la realizzazione nel prossimo futuro del pancreas totalmente artificiale (chiusura completa dell'ansa)?

■ **Paolo Di Bartolo:** dal 2000 sono disponibili sul mercato sistemi che permettono il monitoraggio continuo in tempo reale della glicemia (CGM) mediante sensori in grado di leggere in continuo la concentrazione del glucosio nei liquidi interstiziali del tessuto adiposo sottocutaneo (aghi sensori e microdialisi) (17). La disponibilità di sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia e di micro-pompe per l'infusione continua di insulina (sottocutanea o peritoneale) dovrebbe sfociare, una volta identificato un sistema automatico di controllo della infusione dell'insulina, nella chiusura dell'ansa e quindi nella realizzazione del pancreas artificiale (PA).

Il gruppo di Montpellier ha da tempo reso disponibili dati relativi alla chiusura dell'ansa con sistemi totalmente impiantabili (pompa per l'infusione intraperitoneale di insulina e sensore del glucosio intravascolare a lunga durata). I dati più significativi sono stati ottenuti con una chiusura dell'ansa per 48 ore (18). Durante la chiusura automatica dell'ansa la percentuale più alta dei valori di glicemia (superiore a 240 mg/dl) si è collocata nella fase postprandiale (19,8%). Al contrario, la fase interprandiale risultava controllata dal sistema con glicemie comprese tra 80-240 mg/dl per il 98% del tempo d'osservazione. Una diminuzione degli episodi iper ed ipoglicemici è stata ottenuta quando l'ansa veniva aperta prima dei pasti, invitando il paziente a somministrarsi il bolo insulinico pre-prandiale abituale e richiudendo, quindi, l'ansa 2 ore dopo il pasto. Queste osservazioni indicano chiaramente che la fase più difficile per l'algoritmo di controllo è quella dinamica, in occasione dell'assunzione del pasto. Questa difficoltà è sicuramente in parte legata al ritardo tra lettura del segnale (glucosio interstiziale vs. glucosio ematico se il sensore è impiantato nel tessuto sottocutaneo) e latenza dell'azione biologica dell'insulina infusa nel tessuto sottocutaneo. Uno studio analogo è stato realizzato utilizzando un "sistema esterno fisiologico per infusione insulinica" (CSII + CGM). Il sistema è stato valutato in 6 pazienti trattati con un microinfusore collegato, grazie alla tecnologia *wireless*, a un sensore del glucosio sottocutaneo e a un controllore dell'infusione insulinica ospitato in un personal computer (19). Anche con questa esperienza di chiusura dell'ansa con un pancreas artificiale esterno, il momento in cui la glicemia appariva meglio controllata era la fase interprandiale, mentre quello più difficile era il controllo della fase post-prandiale.

Al momento possiamo realisticamente ipotizzare che in un prossimo futuro si potrà disporre di pancreas artificiali semi-automatici. Questi, infatti, dovranno essere sostenuti dalla programmazione manuale del bolo insulinico preprandiale.

■ **Valerio Miselli:** l'idea che una macchina possa risolvere tutti i problemi legati ad una malattia cronica non ha trovato, fino ad oggi, lo spazio che tutti (soprattutto medici e tecnici sanitari) si auspicavano. Le tecnologie hanno fatto grandi passi in avanti nel campo dell'*imaging*, risolto problemi legati a tecniche interventistiche, più spesso sono risultate di grande aiuto nell'affrontare problemi acuti. Laddove si sono sostituiti interamente al vuoto creato dalla malattia cronica (penso ad esempio al campo della dialisi), hanno permesso di migliorare le prognosi *quoad vitam* ma raramente hanno curato in senso vero, risolvendo cioè anche i problemi legati alla qualità di vita. Mi viene da pensare ad un pancreas artificiale applicato per periodi brevi, non in modo definitivo per la soluzione dei problemi che comporta il vivere col diabete. Naturalmente anche questo sarebbe già molto, soprattutto se le "macchine" fossero di dimensioni accettabili e di semplice gestione. Troppe volte in passato questa soluzione è sembrata vicina e quando abbiamo verificato sul paziente qualche soluzione parziale (ad esempio l'applicazione di sensore alla glicemia connesso a microinfusore) i risultati non sono stati del tutto soddisfacenti, vuoi perché non erano pari all'attesa, vuoi perché le reazioni psicologiche del paziente nei confronti della macchina non sono sempre valutabili. L'aspetto che mi piace sottolineare, sostenuto da dati recenti della letteratura (2), è che se il paziente viene messo nelle condizioni di conoscere la propria glicemia in tempo reale, meglio ancora se con metodiche non invasive, egli è in grado di mettere in atto aggiustamenti della dose insulinica e modifiche dello stile di vita che riducono l'emoglobina glicata anche nel lungo termine. Questo perché non bisogna mai dimenticare che il vero "*empowerment*" è quello che porta alla consapevolezza e al *decision making* che mette in atto condotte di salute efficaci e durature (20).

Bibliografia

1. Buttomo D, Costa S, Crazzolaro D, Di Bartolo P, Girelli G. and Italian Study Group on diffusion of CSII: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Italy. *Diabetes Research and clinical Practice* 74: S130-S134, 2006.
2. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 29: 2730-2732, 2006.
3. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al. Joslin Vision Network Research Team. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 108: 572-585, 2001.
4. Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, et al. A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self monitoring in diabetes. *Diabet Med* 22: 1372-1378, 2005.
5. Cimino A, Giorda C, Meloncelli I, et al. AMD Annali 2006. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia. http://www.infodiabetes.it/annali/pdf/2006_annali_amd_ita.pdf (Visitato il 14 Maggio 2007)
6. Voltarelli J, Couri CEB, Stracieri ABPL, et al. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed Type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 297: 1568-1576, 2007.
7. O'Connor PJ. Electronic medical record and diabetes care improvement: are we waiting for Godot? *Diabetes Care* 26: 942-943, 2003.
8. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management diabetes: dose adjustment for normal eating to enable dietary freedom in people with type 1 (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 325: 746, 2002.
9. Gross TM, Kayne D, King A, et al. A Bolus Calculator Is an Effective Means of Controlling Postprandial Glycemia in Patients on Insulin Pump Therapy. *Diabetes Technol Ther* 5: 365-369, 2003.
10. Vespasiani G, Rossi MCE, Nicolucci A, et al. Interactive diary for diabetes: a useful and easy-to-use new telemedicine system to support decision-making process in type 1 diabetes. *Diabetologia* 49 suppl 1: 552-553, 2006.
11. Anderson RM. Patient empowerment and traditional medical model: A case of irreconcilable differences? *Diabetes Care* 18: 412-415, 1995.
12. Anderson RM. Diabetes educators; philosophers dysfunctional concepts in diabetes care. *The Diabetes Educator* 26: 597-604, 2000.
13. Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K. Closed-loop insulin delivery - the path to physiological glucose control. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56: 125-144, 2004.
14. Reach G. Artificial or bioartificial Systems for the totally automatic treatment of diabetes mellitus: The gap between the dream and the reality. *Diabet Nutr Metab* 2: 165-170, 1989.
15. Piette JD et al. Strategies for improving behavioural and health outcomes among people with diabetes: Self management education. In evidence-based diabetes care. Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000.
16. Steed L. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 51: 5-15, 2003.
17. Laurenzi A, Di Bartolo P, Maran A, Bosi E. Le nuove tecnologie nella gestione e nel trattamento del diabete tipo 1: I sensori del glucosio. *Il Diabete* 19: 1-11, 2007.
18. Renard E, Panteleon AE, Kolopp M, Rebrin K, Steil GM: Efficacy of closed loop control of blood glucose and characterization of delay based on an implantable IV sensor and intraperitoneal insulin pump. Abstract Volume of the 40th Annual Meeting 2004 EASD, A 92.
19. Rebrin K, Steil GM, Panteleon AE, et al. Closed loop subcutaneous insulin delivery based on subcutaneous glucose sensing in adults. Abstract Volume of the 40th Annual Meeting EASD, A 93, 2004.
20. Funnel MM. Patient empowerment: A look back, a look ahead. *The Diabetes Educator* 29: 454-464, 2003.

