

a cura di Gloria Formoso

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento;  
Center for Advanced Studies and Technology-CAST, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara

## Il ruolo della tecnologia nella gestione del bambino e dell'adolescente con diabete di tipo 1 • *Technology use in the management of children and adolescents with type 1 diabetes*

Andrea Scaramuzza<sup>1</sup>, Valentino Cherubini<sup>2</sup>, Fortunato Lombardo<sup>3</sup>, Ivana Rabbone<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Diabetologia Endocrinologia e Nutrizione, Struttura Interaziendale di Pediatria, ASST Cremona, Ospedale Maggiore, Cremona; <sup>2</sup>Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Ospedale "G. Salesi", Ancona; <sup>3</sup>Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e in Età Evolutiva, Università di Messina, Messina; <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201h>

### ABSTRACT

*In Italy, it is estimated there are about 25,000 children and adolescents with type 1 diabetes between 0 and 18 years, most of whom using electronic devices for blood glucose control. Among these many have chosen a sensor for measuring blood glucose, often integrated, or combined with an insulin pump, preferably included in (advanced) hybrid closed-loop systems, that increasingly resemble artificial pancreases. This technology has seen an enormous progress in the last two decades, making these tools fundamental for improving glycemic control and the quality of life of patients with diabetes and their families. However, major challenges remain, including cybersecurity vulnerability, cost, and accessibility, with a substantial geographical variation in access to diabetes technologies. The hope is that the very recent guidelines of SID, AMD and SIEDP will help to rationalize and improve access to available technologies.*

*This brief review aims to trace the path of integrated systems produced in recent years, paving the way for the most advanced tools that are changing the concept of care for people who live with diabetes every day, focusing on the pediatric age.*

### KEYWORDS

*Advanced hybrid closed loop, continuous glucose monitoring, children, type 1 diabetes, insulin therapy, time in range.*

### INTRODUZIONE

In Italia si stima vi siano circa 25.000 bambini e adolescenti affetti da diabete di tipo 1 fra 0 e 18 anni, la maggior parte dei quali utilizza dispositivi elettronici per il controllo della glicemia, e fra questi sono in molti ad aver scelto un sensore per la misurazione della glicemia, spesso integrato o abbinato ad un microinfusore per l'erogazione di insulina, meglio se inseriti in sistemi ibridi avanzati che assomigliano sempre di più a dei pancreas artificiali. La tecnologia a supporto della gestione del diabete di tipo 1 ha visto, infatti, enormi progressi proprio negli ultimi due decenni, rendendo questi strumenti fondamentali per migliorare il compenso glicemico e la qualità di vita dei pazienti affetti da diabete e delle loro famiglie.

Altri importanti sviluppi recenti comprendono l'approvazione di penne intelligenti per insulina (stiloiniettori che registrano quantità e tempistica delle dosi di insulina), con la possibilità di condividere i dati con apposite APP per il cellulare), progressi nelle tecnologie CGM e dei microinfusori, fino all'integrazione in sistemi ibridi a circuito chiuso in grado di regolare la somministrazione di insulina sulla base delle misurazioni del glucosio in tempo reale.

Tuttavia, restano importanti sfide da affrontare. Alcuni anni fa la Food and Drug Administration statunitense aveva emesso un avviso di vulnerabilità della sicurezza informatica relativamente ad alcuni modelli di microinfusore, per la possibilità, sia pure considerata dalla stessa agenzia piuttosto remota, che qualcuno diverso dall'utilizzatore del dispositivo, si connetta in modalità wireless, inviando al sistema comandi non appropriati, se non del tutto pericolosi.

Al di là delle questioni tecniche e normative in tema di sicurezza informatica, un altro problema importante è il costo e l'accessibilità delle nuove tecnologie per il diabete, con dispositivi e forniture costosi che limitano l'accessibilità, se basato su una copertura assicurativa sanitaria privata o fornitura in sistemi sanitari finanziati con fondi pubblici. In Italia, lo sappiamo bene, esiste una sostanziale variazione geografica nell'accesso alle tecnologie per il diabete. L'augurio è che le recentissime linee guida di SID, AMD e SIEDP appena pubblicate (1) con l'approvazione dell'Istituto Superiore di Sanità aiutino a razionalizzare e migliorare l'accesso alle tecnologie disponibili. Le linee guida forniscono le indicazioni per l'adozione graduale della tecnologia per tutti i pazienti, in particolare iniziando da quelli in età pediatrica. L'auspicio è che queste linee guida aiutino l'Italia ad allinearsi a Paesi a maggior reddito quali la Germania e gli Stati Uniti, dove l'adozione della tecnologia è maggiore.

Questa breve rassegna si propone di tracciare il percorso dei sistemi integrati prodotti negli ultimi anni, aprendo la strada agli strumenti più avanzati che stanno cambiando la concezione di cura per le persone che ogni giorno convivono con il diabete, focalizzandoci sull'età pediatrica.

## MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Si può dire che i sensori della glicemia abbiano cambiato radicalmente la gestione del diabete di tipo 1 in età pediatrica. Ne esistono di due tipi, quelli più tradizionali per i quali la misurazione avviene in continuo per la durata di vita del sensore, con misurazioni ogni minuto, ogni 3 o ogni 5 minuti, e che vengono identificati come monitoraggio in continuo della glicemia, Continuous Glucose Monitoring (CGM), e quelli la cui lettura prevede l'utilizzo di un apposito strumento o di uno smartphone, con una scansione del sensore per il rilevamento del valore

del glucosio, monitoraggio intermittente del glucosio, o Flash Glucose Monitoring (FGM).

Per ottenere una fotografia della realtà italiana nei vari Centri di Diabetologia Pediatrica, il Gruppo di Studio sul diabete della SIEDP appena prima dello scoppio della pandemia di COVID-19 organizzò una survey online, che fu effettuata tra giugno e settembre 2018, visitata da 162 persone e completata da 44 Centri (oltre il 65% dei centri diabetologici pediatrici), in particolare da tutti quelli più grandi, e presentata al congresso nazionale della SIEDP del 2019.

Dall'analisi dei dati della survey è emerso che:

- L'utilizzo del monitoraggio in continuo (CGM) è maggiore nei pazienti con microinfusore (CSII) rispetto al monitoraggio flash (FGM) più frequente nei soggetti in terapia multiiniezione (MDI).
- Il CGM risulta essere prevalente nei bambini piccoli (<6 anni), mentre FGM in quelli più grandi (7-10 anni) e negli adolescenti (10-18 anni).
- In pochi casi si è osservato un drop out dalla tecnologia (4-6%), per lo più nelle prime settimane di utilizzo, in misura simile sia negli utilizzatori di CGM che FGM.

Le maggiori criticità emerse dalla survey riguardavano l'allergia al cerotto (10% sia nei CGM che FGM), l'assenza di allarmi (in parte superata con l'avvento della seconda generazione di FGM) e la mancata integrazione con CSII per gli utilizzatori di FGM, la visibilità e la durata dei sensori per gli utilizzatori di CGM.

La necessità di monitorare la glicemia in continuo è stata sottolineata da tutti i compilatori, che nel 79% dei casi ha sostenuto come questa necessità vada incoraggiata fin dall'esordio della malattia. Molti ritengono che resti comunque indispensabile anche la misurazione capillare per confermare i valori rilevati dal monitoraggio: il 57% richiede 0-2 glicemie capillari per FGM e 2-4 per CGM. Il 61% è d'accordo di utilizzare CGM se ci si trova di fronte a pazienti con ipoglicemie inavvertite.

Entrambi i sistemi hanno peculiarità che la fanno preferire al momento della scelta. Per gli utilizzatori di CGM prevalgono la possibilità di un miglior controllo e, appunto, una migliore gestione delle ipoglicemie, soprattutto se severe, mentre per chi usa FGM sono prevalenti la facilità d'uso e le ridotte dimensioni del sensore. Il 77% dei pazienti, infine, aumenta il numero di iniezioni giornaliere usando il sensore e ritiene che la possibilità

di titolare al meglio la dose di insulina aiuti a prevenire le ipoglicemie.

Recentemente sono stati presentati i risultati di uno studio condotto da Garg e coll. (2) in cui sono state valutate l'accuratezza e la sicurezza dell'ultima generazione dei sensori Dexcom (G7) in uno studio multicentrico condotto negli Stati Uniti in 316 partecipanti (619 sensori, 77.774 misurazioni). Il sensore è stato indossato sia sul braccio che sull'addome, presentando una MARD di 8.2% e 9.1%, rispettivamente, senza presentare eventi avversi gravi. Questo sensore è stato recentemente approvato dall'agenzia regolatoria europea e se ne attende l'arrivo sul mercato nei prossimi mesi. G7 è del 60% più piccolo rispetto ai sensori della generazione precedente, ha una durata di 10 giorni e non richiede calibrizioni.

Anche l'ultima generazione dei sensori Medtronic (Guardian Connect 4) non richiede calibrazione, ed è stato considerato sufficientemente accurato per prendere decisioni terapeutiche senza il supporto della glicemia capillare (3).

#### SISTEMI INTEGRATI

I sistemi integrati sono costituiti da un microinfusore sottocutaneo di insulina e dal CGM che invia i dati glicemici direttamente al microinfusore. Il paziente, quindi integra le informazioni del CGM nella gestione del microinfusore in modo tale da ridurre ulteriormente le escursioni glicemiche. Abbinare il sensore al microinfusore permette di interagire non solo con la gestione dei boli, come nella terapia MDI, ma anche con le velocità basali. Ciò risulta molto utile, ad esempio, in caso di attività fisica o di malattie intercorrenti: in relazione al trend glicemico sarà possibile impostare una basale temporanea ridotta o aumentata, da calibrare in base ai dati del profilo glicemico identificato dal sensore. Utilizzando appositi software, inoltre, i dati del CGM possono essere scaricati contestualmente a quelli del microinfusore, permettendo una valutazione più completa e precisa della situazione glicemica del paziente da parte del team diabetologico.

I primi dispositivi creati integrando le due componenti principali (microinfusore e sensore per la glicemia) e definiti Sensor-Augmented Pump, o SAP, proprio a voler sottolineare il ruolo aggiuntivo dell'utilizzo di un sensore per il monitoraggio continuo in tempo reale nelle scelte terapeutiche, sembrano ormai preistoria (4). Il primo dispositivo introdotto sul mercato fu nel lontano 2006 il Mi-

niMed Paradigm REAL-Time, era in grado di visualizzare i dati del CGM direttamente sullo schermo del microinfusore, facilitando le azioni terapeutiche da parte dell'utente. Negli anni successivi si aggiunse Anima Vibe (nel mercato europeo), o Animas Ping in Nord America, molto in voga soprattutto fra i pazienti più piccoli per l'estrema precisione anche di dosi minime (0.025 U/h) di insulina. Nel 2008 compare il primo sistema dotato di un'automazione, la sospensione dell'infusione di insulina, in caso di raggiungimento di una soglia ipoglicemica preimpostata dall'utilizzatore, i cosiddetti sistemi a sospensione in caso di ipoglicemia, Low Glucose Suspend (LGS) in lingua inglese, che per diversi anni rimasero punto di riferimento, soprattutto in quei casi in cui fosse importante prevenire le ipoglicemie (bambini piccoli o pazienti con ipoglicemie inavvertite) (5), fino all'avvento nel 2015 di MiniMed 640G, che oltre a sospendere l'infusione in caso di ipoglicemia, permetteva una sospensione più precoce, quando ancora l'ipoglicemia non si fosse verificata ma fosse anche solo prevista accadere nei 20-30 minuti successivi. Questi strumenti presero il nome di sistemi con sospensione in previsione di ipoglicemia, Predictive Low Glucose Suspend (PLGS), in lingua inglese, rivelandosi ancora più efficaci nella prevenzione dell'ipoglicemia (6-8).

#### SISTEMI INTEGRATI AD ANSA SEMICHIUSA, SEMPLICI O AVANZATI

È invece storia più recente quella dei cosiddetti sistemi integrati ad ansa semichiusa, hybrid closed-loop (HCL) in lingua inglese. Nel 2018 viene lanciato MiniMed 670G, che oltre alla funzione PLGS associa per la prima volta la possibilità di impostare l'infusione basale di insulina in tempo reale, basandosi sulla rilevazione estemporanea della glicemia e sull'andamento glicemico delle 24-48 ore precedenti, imparate dall'algoritmo di controllo.

Nel frattempo, un dispositivo già presente sul mercato americano marchiato Tandem è arrivato in Italia nella seconda parte del 2018, Tandem t:slim X2, anch'esso dotato di integrazione con il sensore Dexcom G5, sostituendo di fatto i modelli Animas che nel frattempo sono stati dismessi per l'uscita dell'azienda americana dal mercato. La peculiarità di questo dispositivo è la possibilità di aggiornare il firmware, aggiungendo compatibilità con altri strumenti o nuove funzioni, come algoritmi più avanzati di gestione dell'insulina. A questo proposito, i primi

modelli furono aggiornati con l'algoritmo Basal-IQ, le cui funzionalità sono molto simili a quelle di MiniMed 640G, anche se è bene tenere presente che i due algoritmi che "governano" i due sistemi sono del tutto diversi nel loro funzionamento.

Ben presto Basal-IQ fu sostituito da Control-IQ, dotando, per la prima volta, il sistema della possibilità di effettuare un bolo di correzione ogni 60 minuti, in caso di iperglicemia (sistema ibrido avanzato, Advanced Hybrid Closed-Loop, AHCL). In Italia è stato introdotto alla fine del 2020, anche se 43 bambini e adolescenti hanno avuto la possibilità di effettuare l'upgrade alcuni mesi prima per poter partecipare ad uno studio multicentrico di cui vi daremo conto fra breve.

Sempre alla fine del 2020, è arrivato nel mercato italiano MiniMed 780G, sistema AHCL, che oltre ad utilizzare una basale automatica, sospendere l'infusione in caso di ipoglicemia prevista, è in grado di correggere l'iperglicemia somministrando boli automatici di correzione (9-10). È notizia di qualche settimana fa che anche il microinfusore patch Omnipod è stato inserito in un sistema AHCL insieme a Dexcom G6 (Omnipod 5), con tutte le funzionalità dei sistemi ibridi, ricevendo finalmente l'approvazione dell'agenzia americana di regolamentazione.

## RUOLO DELL'EDUCAZIONE

Ciò che caratterizza i sistemi integrati è una continua innovazione in termini di sicurezza, affidabilità, ed efficacia delle diverse componenti. L'aspetto cruciale rimane tuttavia l'educazione del paziente e degli operatori sanitari affinché utilizzino al meglio tali sistemi, operando un aggiornamento continuo delle conoscenze nel settore. L'educazione all'utilizzo di tali sistemi è talmente importante da richiedere una educazione specifica per ogni sistema, legata alle peculiarità del sistema stesso. In occasione dell'uscita di MiniMed 640G, un gruppo di pediatri italiani ha proposto un percorso di selezione e educazione continua del paziente all'utilizzo di un sistema di PLGS, articolato in più fasi, coinvolgendo le diverse figure del team diabetologico al fine di massimizzare l'efficacia e la soddisfazione del paziente nei confronti della tecnologia (11).

Anche in occasione dell'uscita di Tandem t:slm X2 con Control-IQ, è stato organizzato uno studio multicentrico che ha coinvolto 43 bambini e adolescenti, provenienti

da 19 centri diabetologici pediatrici italiani. Nel mese di novembre 2020, in piena pandemia COVID-19, è stato organizzato un camp virtuale, al quale hanno preso parte i ragazzi, le loro famiglie e i team diabetologici, con lo scopo di condividere una struttura educativa comune che aiutasse a massimizzare gli outcomes clinici. Durante tre giorni, collegandosi tramite Zoom, sono stati condivisi momenti di formazione, dedicati specificamente ai medici o ai pazienti e alle loro famiglie, ma anche momenti di attività fisica durante i quali i partecipanti, suddivisi in base all'età, sono stati seguiti da preparatori atletici professionisti che hanno fatto svolgere loro un'attività controllata, oppure momenti di educazione alimentare guidati dalle dietiste e durante i quali sono stati confezionati degli snack fatti in casa. Dopo il camp virtuale i ragazzi sono stati seguiti per 12 mesi, dimostrando un'efficacia costante sia in termini di tempo in range, che di emoglobina glicosilata. I risultati relativi ai primi tre mesi sono stati pubblicati recentemente sulla rivista *Diabetes, Obesity and Metabolism* (12), mentre i dati relativi ai sei mesi post camp virtuale sono stati appena pubblicati su *Acta Diabetologica* (13). Sia dopo 3, che dopo 6 mesi i partecipanti hanno evidenziato un controllo glicemico soddisfacente con tempo in range del 76% in entrambe le occasioni (+11% rispetto al periodo in cui era utilizzato Basal-IQ). Anche l'emoglobina glicata ha fatto osservare un miglioramento significativo (12-13). Inoltre, a 6 mesi sono stati pubblicati, fra i primi ad effettuare questo tipo di valutazione, i dati relativi al peso delle emozioni sui partecipanti, dopo aver implementato la tecnologia AHCL. La valutazione è stata fatta durante il camp, guidati da uno psicologo, appena dopo il camp, e appunto a distanza di 6 mesi. I risultati hanno mostrato un aumento significativo delle emozioni positive e una riduzione delle emozioni "miste", cioè un misto di emozioni positive e negative. Nessun paziente ha riportato in alcuno dei tre momenti di valutazione, emozioni del tutto negative (13).

## IL PROSSIMO PASSO

Il prossimo passo rispetto ai dispositivi integrati AHCL è di passare direttamente all'automatismo nell'erogazione dell'insulina con boli prandiali manuali assistiti (quarta generazione), il cosiddetto sistema ad ansa chiusa (closed-loop), in grado in maniera continuativa di aggiustare

le dosi di insulina sulla base della glicemia del sensore, e di assistere l'utente aumentando o riducendo il bolo sulla base dei calcoli dell'algoritmo (dispositivi di quarta generazione).

Rispetto a questa categoria, esiste un sistema già disponibile in commercio in Inghilterra, sviluppato dal consorzio di Cambridge con a capo l'ingegner Roman Hovorka, che ha messo a punto un algoritmo che si appoggia ad un telefono cellulare e che interagisce con componenti esterne (microinfusore e sensore) potenzialmente intercambiabili.

È molto recente la pubblicazione di uno studio che ha valutato questo sistema in bambini molto piccoli, con età inferiore ad 8 anni, ed ottenendo risultati del tutto lusinghieri. Lo studio randomizzato, con design crossover, è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista *New England Journal of Medicine* (14), e ha arruolato 74 bambini che hanno ricevuto il trattamento in due periodi di 16 settimane in cui sono state confrontate la modalità ad ansa chiusa e quella aperta. L'obiettivo primario dello studio era la differenza nel tempo in cui la glicemia era nel range target (70-180 mg/dL). Nelle settimane in cui si usava la modalità ad ansa chiusa, la percentuale del tempo in cui la concentrazione di glucosio era in range ha fatto osservare un incremento di +8,7% (pari a 125 minuti in più al giorno), rispetto alle settimane "ad ansa aperta". Col sistema ad ansa chiusa, il tempo trascorso in iperglicemia era più basso, mentre quello in ipoglicemia era simile. La mediana del tempo in cui è stata usata la modalità ad ansa chiusa nelle 16 settimane assegnate a questa modalità è stata del 95%, a dimostrazione dell'usabilità anche in questa fascia di età.

## BIBLIOGRAFIA

1. AMD, SID, SIEDP. Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP): La terapia del diabete mellito di tipo 1. Sistema Nazionale delle Linee Guida 2022.
2. Garg SK, Kipnes M, Castorino K, Bailey TS, Akturk HK, Welsh JB, Christiansen MP, Balo AK, Brown SA, Reid JL, Beck SE. Accuracy and safety of Dexcom G7 continuous glucose monitoring in adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022 Feb 21. doi: 10.1089/dia.2022.0011. (Online ahead of print).
3. Slover RH, Tryggestad JB, DiMeglio LA, Fox LA, Bode BW, Bailey TS, Brazg R, Christiansen MP, Sherr JL, Tsalikian E, Kaiserman KB, Sullivan A, Huang S, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. Accuracy of a fourth-generation continuous glucose monitoring system in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20(9): 576-84, 2018. doi: 10.1089/dia.2018.0109.
4. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 150: 103-105.e1., 2007. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.08.069.
5. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Davis EA, Jones TW. Analysis of glucose responses to automated insulin suspension with sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Care* 35: 1462-65, 2012. doi: 10.2337/dc12-0052.
6. Battelino T, Nimri R, Dovc K, Phillip M, Bratina N. Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 40: 764-70, 2017. doi: 10.2337/dc16-2584.
7. Abraham MA, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM, King BR, Ambler GR, Cameron FJ, Davis EA, Jones TW, PLGM Study Group. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 41: 303-10, 2018. doi: 10.2337/dc17-1604.
8. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Use of the predictive low glucose management (PLGM) algorithm in Italian adolescents with type 1 diabetes: CareLink™ data download in a real-world setting. *Acta Diabetol* 54: 317-19, 2017. doi: 10.1007/s00592-016-0927-0.
9. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, Shin J, Cohen O. Real-world performance of the MiniMed 780G system: first report of outcomes from 4120 users. *Diabetes Technol Ther* 24: 113-19, 2022. doi: 10.1089/dia.2021.0203.
10. Tornese G, Buzzurro F, Carletti C, Faleschini E, Barbi E. Six-month effectiveness of advanced vs. standard hybrid closed-loop system in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 766314, 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.766314.

11. Scaramuzza AE, Arnaldi C, Cherubini V, Piccinno E, Rabbone I, Toni S, Tumini S, Candela G, Cipriano P, Ferrito L, Lenzi L, Tinti D, Cohen O, Lombardo F. Recommendations for the use of sensor-augmented pumps with predictive low-glucose suspend features in children: The importance of education. *Pediatr Diabetes* 18 (8): 883-89, 2017. doi: 10.1111/pedi.12503.
12. Cherubini V, Rabbone I, Berioli MG, Giorda S, Lo Presti D, Maltoni G, Mameli C, Marigliano M, Marino M, Minuto N, Mozzillo E, Piccinno E, Predieri B, Ripoli C, Schiaffini R, Rigamonti A, Salzano G, Tinti D, Toni S, Zanfardino A, Scaramuzza AE, Gesuita R, Tiberi V, Savastio S, Pigniatello C, Trada M, Zucchini S, Redaelli FC, Maffei C, Bassi M, Rosanio FM, Delvecchio M, Buzzi P, Ricciardi MR, Carducci C, Bonfanti R, Lombardo F, Piccini B, Iafusco D, Calandretti M, Daga FA. Effectiveness of a closed-loop control system and a virtual educational camp for children and adolescents with type 1 diabetes: A prospective, multicentre, real-life study. *Diabetes Obes Metab* 23 (11): 2484-91, 2021. doi: 10.1111/dom.14491.
13. Rabbone I, Savastio S, Pigniatello C, Carducci C, Berioli MG, Cherubini V, Lo Presti D, Maltoni G, Mameli C, Marigliano M, Minuto N, Mozzillo E, Piccinno E, Predieri B, Rigamonti A, Ripoli C, Schiaffini R, Lombardo F, Tinti D, Toni S, Zanfardino A, Scaramuzza AE; vEC Study Group. Significant and persistent improvements in time in range and positive emotions in children and adolescents with type 1 diabetes using a closed-loop control system after attending a virtual educational camp. *Acta Diabetol* 2022 Mar 21:1-6. doi: 10.1007/s00592-022-01878-z. (Online ahead of print).
14. Ware J, Allen JM, Boughton CK, Wilinska ME, Hartnell S, Thankamony A, de Beaufort C, Schierloh U, Fröhlich-Reiterer E, Mader JK, Kapellen TM, Rami-Merhar B, Tauschmann M, Nagl K, Hofer SE, Campbell FM, Yong J, Hood KK, Lawton J, Roze S, Sibayan J, Bocchino LE, Kollman C, Hovorka R; KidsAP Consortium. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 386(3): 209-219, 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2111673.
15. Ware J, Boughton CK, Allen JM, Wilinska ME, Tauschmann M, Denvir L, Thankamony A, Campbell FM, Wadwa RP, Buckingham BA, Davis N, DiMeglio LA, Mauras N, Besser REJ, Chatak A, Weinzimer SA, Hood KK, Fox DS, Kanapka L, Kollman C, Sibayan J, Beck RW, Hovorka R; DAN05 Consortium. Cambridge hybrid closed-loop algorithm in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicentre 6-month randomised controlled trial. *Lancet Digit Health* 4(4): e245-e255, 2022. doi: 10.1016/S2589-7500(22)00020-6.