

IMPATTO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 SULLA GESTIONE TERAPEUTICA DEI PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA PATOLOGIE CRONICHE E SULL'ADERENZA AL TRATTAMENTO

Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic management and adherence of paediatric patients affected by chronic conditions

Vera Battini, Greta Guarnieri, Gianluca Cammarata, Giulia Mosini, Chiara Leoni,
Carla Carnovale, Sonia Radice, Michele Gringeri

Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco,
Università degli Studi di Milano, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Keywords

COVID-19
Paediatrics
Adherence to therapy
Management
Chronic treatment

Abstract

The pandemic caused by the diffusion of the Coronavirus Disease 19 has rapidly transformed healthcare systems worldwide, diverging all resources to its management and imposing drastic containing measures. While these strategies have significantly impacted the psychosocial well-being of most children, they have unmasked the systemic barriers, care fragmentation, and vulnerabilities that children with chronic medical conditions regularly face. This has led to the deployment of alternative pathways of medical support, such as remote consultation, and of ad hoc approaches of medical care for specific chronic conditions.

We collected all available evidence in order to provide an overview of how therapeutic adherence and management of some of the most common chronic medical conditions in paediatrics (i.e., inflammatory bowel diseases, epilepsy and diabetes mellitus) have been challenged and shaped worldwide to cope with the public health measures implemented.

Generally, fear of contagion has increased anxiety and worsened the psychic state of vulnerable children and has made caregivers hesitant to attend hospitals, in some cases leading patients to visit emergency departments with more progressed or critical illnesses. Furthermore, many non-urgent medical visits and procedures have been abruptly stopped or long interrupted. Nevertheless, the specific recommendations given by medical associations' guidelines and the affirmation of telehealth have allowed physicians to provide a continuous medical support to chronic fragile patients. As the pandemic continues, healthcare service providers must ensure the continuous provision of essential services, including targeted approaches for patients with pre-existing conditions. Moreover, this health crisis may allow the identification and validation of novel approaches that could become integral part of clinical practice in the future.

Introduzione

La pandemia da COVID-19 e le conseguenti misure di contenimento dei contagi messe in atto hanno causato una riduzione dell'assistenza medica anche nei confronti dei pazienti pediatrici, in modo particolare se affetti da condizioni di salute croniche.

La diffusione globale dell'epidemia da malattia da coronavirus (*Coronavirus Disease 19*, COVID-19) ha rappresentato una minaccia senza precedenti per la salute pubblica. Se nel complesso i bambini sono stati molto meno colpiti dall'infezione da SARS-CoV-2 rispetto agli adulti, in termini sia di prevalenza che di gravità della malattia [1-11], le evidenze riguardo l'impatto indiretto e a lungo termine della pandemia sono ancora limitate.

Da quando l'11 marzo 2020 la crisi sanitaria determinata dalla diffusione del virus è stata dichiarata una pandemia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), sono

Corrispondenza: Michele Gringeri. Unità di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche L. Sacco, Università degli Studi di Milano, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Via G.B. Grassi, 74 - 20157 Milano. E-mail: michele.gringeri@unimi.it

state implementate strategie come il distanziamento sociale e la chiusura delle scuole, al fine di limitare il contagio [12]. Queste misure di sicurezza, sebbene necessarie, hanno sconvolto la normale routine dei bambini e degli adolescenti. In particolare, la maggior parte delle evidenze preliminari disponibili suggerisce che l'interruzione delle attività educative, sociali e ricreative abbia avuto diverse implicazioni sul piano del benessere psicosociale dei bambini, impattando negativamente sulla loro salute mentale [4, 13-16]. In generale, i bambini in età prescolare sembrano essere stati i più colpiti, mostrando un aumento dei problemi di condotta e dei sintomi di iperattività/disattenzione [17]. Ciò non stupisce, in quanto i primi 5 anni di vita rappresentano un periodo critico nello sviluppo cerebrale, che risulta più sensibile ai fattori ambientali. Al contempo, è stato anche rilevato un aumento della prevalenza di problemi psicologici, quali depressione, ansia e disturbo da stress post-traumatico (PTSD), episodi di ingestione di alcol, autolesionismo e disturbi alimentari tra gli adolescenti senza una storia di malattia mentale [17-20].

Dal punto di vista dell'assistenza medica, in molti Paesi è stata riscontrata una sostanziale riduzione dell'utilizzo delle cure di emergenza pediatrica, anche a causa dell'interruzione del contatto diretto tra il paziente, la famiglia e lo specialista [5, 21-27]. In particolare, in Italia gli accessi pediatrici alle cure sanitarie sono diminuiti del 73-88% rispetto ai due anni precedenti [28]. Lubrano et al. riportano inoltre una riduzione dei ricoveri in tutte le specialità pediatriche di circa il 70% durante il lockdown e una riduzione delle visite ambulatoriali di circa l'80% [29]. In parte, questa diminuzione è stata attribuita alla riduzione della diffusione delle malattie infettive respiratorie e digestive e degli infortuni legati all'attività fisica a causa delle misure contenitive attuate [18]. I rapporti di sorveglianza dell'influenza per il 2020 indicano infatti un'incidenza molto bassa per tutti i gruppi di età, in particolare i bambini di età inferiore ai 14 anni [30].

D'altro canto, anche l'esitazione dei genitori a frequentare gli ospedali a causa della paura di contrarre il COVID-19 e un'interpretazione errata dei messaggi sulla salute pubblica potrebbero aver contribuito a ridurre e ritardare gli accessi in ospedale, facendo sì che alcuni pazienti che sarebbero stati tipicamente trattati nella medicina generale venissero indirizzati al pronto soccorso [23]. È stata infatti riscontrata una riduzione del numero di nuove diagnosi di circa il 60%, portando a un aumento del tasso di ricoveri per condizioni croniche complesse e più avanzate, come tumori maligni, polmonite e meningite, determinando in parte un trattamento prolungato o un peggioramento degli esiti per i bambini [29, 31, 32].

L'impatto della pandemia sulla salute dei bambini è ulteriormente complicato nel caso di condizioni di salute croniche, che affliggono il 10-30% dei bambini. Le patologie croniche determinano di per sé alcune limitazioni di attività, dolore o disagio frequenti, crescita e sviluppo anormali e necessità di frequenti visite ambulatoriali e trattamenti medici, comportando bisogni più complessi, maggiori barriere all'accesso ai servizi sanitari e di supporto e un frequente interfacciamento con il sistema sanitario [33]. È quindi probabile che i pazienti pediatrici affetti da condizioni di salute croniche abbiano subito conseguenze maggiori a causa della pandemia, essendo minacciati sia in termini di maggiore vulnerabilità all'infezione da SARS-CoV-2 sia di fallimento della gestione delle malattie croniche [34-37].

Dalle evidenze ad oggi disponibili, emerge che nel complesso i bambini con condizioni croniche hanno percepito un minor sostegno da parte dei servizi che forniscono assistenza e sollievo, in particolare coloro che richiedono un alto livello di cure complesse [18]. Dal momento che durante la pandemia sono state cancellate numerose procedure mediche e trattamenti ritenuti non critici, comprese le visite mediche di routine, i giovani che stavano ricevendo terapie fisiche, occupazionali o psicosociali hanno subito un brusco arresto o un'interruzione prolungata dei servizi [38, 39].

Inoltre, il fatto che gli ospedali non fossero percepiti come sicuri in termini di rischio di infezione ha fatto sì che i pazienti abbiano ritardato le normali visite di follow-up non interrotte, per paura di contrarre il virus [28, 40-42]. Ciò ha indotto i pazienti a presentarsi all'ospedale nelle fasi finali delle loro morbidità, come in caso di chetoacidosi diabetica grave, amplificando l'effetto riscontrato nella popolazione pediatrica generale [43, 44]. Per esempio, in Israele, il numero medio di ricoveri giornalieri di

bambini affetti da condizioni croniche nei reparti pediatrici generali durante il periodo di lockdown è diminuito del 59% rispetto ai tre semestri precedenti alla pandemia. È altresì vero che gran parte della comunicazione tra operatori sanitari e pazienti è diventata virtuale, aumentando i rischi di diagnosi errate o di mancata rilevazione di gravi condizioni mediche [45, 46]. Anche la quarantena ha avuto un ruolo chiave, in quanto i bambini in età scolare sono quelli maggiormente vulnerabili al divieto di frequentare le strutture di riferimento, dove possono stabilire relazioni con i coetanei e ricevere supporto psicologico e cure mediche che facilitano l'autogestione e l'aderenza alla terapia [33, 47, 48]. Inoltre, i programmi scolastici online potrebbero non essere adatti a persone con disabilità o provenienti da aree svantaggiate [38, 49-54]. Per molteplici ragioni, i bambini e i giovani con patologie croniche corrono un rischio maggiore di sviluppare problemi psicologici, in particolare disturbi d'ansia [55]. In uno studio dell'ente benefico per la salute mentale del Regno Unito, *YoungMinds*, l'83% dei giovani sotto i 25 anni con malattie psichiatriche ha riferito un peggioramento delle condizioni psichiche durante la pandemia [47]. Anche nei genitori di bambini con condizioni croniche fisiche o mentali sono stati riscontrati livelli di stress, ansia e depressione significativamente più alti rispetto ai genitori di bambini sani [56]. A complicare il quadro della situazione concorre anche il ruolo del periodo di lockdown che può aver favorito una maggiore supervisione da parte dei genitori, contribuendo a un aumento dell'aderenza al trattamento e a una migliore autogestione [33]. Nel complesso, la pandemia da SARS-CoV-2 ha trasformato rapidamente i sistemi sanitari di tutto il mondo, portando all'implementazione di percorsi nuovi e alternativi per l'assistenza medica. Risulta quindi necessario esaminare limiti e vantaggi di tali risorse, in modo da garantire un'assistenza di alta qualità e un'erogazione continua dei servizi sanitari e sociali essenziali poiché, sebbene il pieno impatto delle misure di contenimento adottate dalle autorità sanitarie potrebbe non essere ancora evidente, si prevede che gli effetti più ampi di questa pandemia avranno conseguenze durature per la salute, lo sviluppo e le opportunità dei giovani più vulnerabili [57]. Questa rassegna si pone quindi l'obiettivo di raccogliere tutte le evidenze ad oggi disponibili su come la pandemia da COVID-19 abbia influenzato l'aderenza al trattamento e la gestione clinica di alcune delle patologie croniche più diffuse in ambito pediatrico, quali le malattie infiammatorie intestinali (*Inflammatory Bowel Diseases*, IBD), l'epilessia e il diabete mellito, e di fornire una panoramica degli approcci implementati per ottimizzare la assistenza sanitaria e il benessere psicosociale.

Malattie infiammatorie intestinali

Durante la pandemia, si è resa necessaria una rimodulazione dei sistemi sanitari e dell'erogazione dei servizi per i pazienti pediatrici affetti da malattie infiammatorie intestinali. Le società internazionali di gastroenterologia hanno tempestivamente diffuso indicazioni e linee guida per il trattamento di tali pazienti, evitando il più possibile cambi o interruzioni di terapia, e supportando il ruolo della telemedicina. In futuro, l'ideale sarebbe un approccio ibrido, che comprenda la gestione delle situazioni meno severe da remoto e l'attività ospedaliera per i casi più complessi.

Le IBD sono condizioni cliniche caratterizzate da fasi di riacutizzazione e remissione, dovute ad un'infiammazione cronica del tratto gastrointestinale. Vengono generalmente suddivise in due sottotipi che si differenziano per la natura e la localizzazione anatomica dell'infiammazione: il morbo di Crohn e la colite ulcerosa. La prevalenza di queste patologie in ambito pediatrico sta crescendo in tutto il mondo [58-61] e si stima che il 20-30% dei casi si manifesti prima dei 20 anni [62]. Le IBD sono patologie croniche altamente invalidanti, poiché associate ad innumerevoli complicazioni mediche e psicologiche per le quali sono necessarie frequenti visite specialistiche, endoscopie, nonché operazioni chirurgiche. Nei bambini, inoltre, il decorso della malattia è molto più aggressivo rispetto ai pazienti con diagnosi in età adulta [63]; per questo motivo si utilizzano maggiormente terapie combinate di immunosoppressori e farmaci biologici che altresì necessitano in alcuni casi della somministrazione parenterale in ospedale [64]. Sebbene ad oggi sembri che il rischio di contrarre una grave infezione da SARS-CoV-2 non sia maggiore in questi bambini rispetto alla popolazione generale, fin dall'inizio della pandemia ci si è interrogati su come gestirli da remoto nel modo più appropriato [65-67].

Quando a marzo 2020 l'Italia si è trovata a fronteggiare l'emergenza sanitaria, tutte le procedure considerate non urgenti sono state cancellate o spostate a data da destinarsi, molti reparti convertiti in reparti COVID-19 e il personale preposto alla cura delle malattie croniche ridotto drasticamente [68]. Senza linee guida pronte da attuare, realtà diverse hanno cominciato a organizzarsi in modo indipendente, riportando poi la propria singola esperienza alla comunità scientifica. Ad esempio, l'IRCCS Policlinico

San Donato, nel Lodigiano, ha organizzato screening telefonici da svolgere prima delle visite in ospedale, chiedendo ai pazienti la città di provenienza (le zone intorno a Codogno erano già in lockdown) e se accusassero sintomi riconducibili al COVID-19. Dato che l'accesso agli ospedali era del tutto ostacolato, una buona gestione farmacologica e il supporto della telemedicina sono risultati fondamentali.

Sulla base delle poche evidenze raccolte dai medici lombardi e cinesi, le società internazionali di gastroenterologia hanno quindi cominciato a diramare indicazioni e linee guida per il trattamento dei pazienti con IBD. In questo contesto, il *Paediatric IBD Porto group* dell'*European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) ne ha creata una *ad hoc* per i pazienti pediatrici [65]. In generale, si è deciso di non interrompere le terapie in atto in modo tale da mantenere stabile il paziente, evitando il più possibile l'inizio di una nuova terapia con immunomodulatori quali 6-mercaptopurina, azatioprina e metotressato [65,69]. Per quanto riguarda la terapia steroidea, le indicazioni sono state meno chiare poiché è stato notato un aumento della carica virale nei pazienti in terapia con corticosteroidi [68]. Inoltre, i primi studi svolti sul registro SECURE-IBD avevano identificato un maggior rischio di andare incontro a grave infezione da COVID-19 con l'utilizzo di corticosteroidi [70]. In base a queste informazioni, le linee guida hanno proposto per una riduzione progressiva degli steroidi, indipendentemente dall'età [68, 69, 71].

Sebbene le terapie biologiche possano notoriamente aumentare il rischio di gravi infezioni, si è deciso di continuare con il trattamento farmacologico, anche in considerazione del fatto che alcuni di questi farmaci, come ad esempio tocilizumab, erano in quel momento testati proprio contro il COVID-19 e che il rischio di ricadute è molto più alto nei soggetti con IBD che interrompono la terapia [72, 73]. Più nel dettaglio, l'ESPGHAN ha fin da subito sostenuto l'idea della continuità terapeutica per i pazienti pediatrici, in quanto il posticipo dell'infusione di infliximab causa l'esacerbazione della malattia nel 20% dei bambini [65].

Nonostante in Israele, seguendo le indicazioni dell'ESPGHAN, sia stata adottata una strategia conservativa di non interruzione della terapia, qualche paziente ha interrotto le cure, soprattutto i farmaci biologici e mesalazina, e il 34% ha dichiarato di aver annullato la visita di routine per la paura del rischio di infezione in ospedale; un ulteriore 37% ha dichiarato di avere paura ad andare in ospedale in caso di riacutizzazione della malattia [74]. Dato però che i pazienti affetti da IBD devono a volte subire piccoli interventi d'emergenza o effettuare endoscopie di controllo, molti ospedali si sono organizzati per mantenere attivo un canale per le emergenze che fosse il più sicuro possibile per il paziente [65, 71]. Allo stesso tempo si è cercato di gestire le situazioni meno gravi tramite l'uso della telemedicina. A inizio 2020 non tutto il mondo era attrezzato allo stesso modo con la telemedicina, nonostante gli sforzi compiuti negli ultimi dieci anni per la sua implementazione, volta a ridurre i costi e migliorare la gestione delle terapie croniche come le IBD [75, 76]. La Danimarca, all'avanguardia in questo settore, utilizzava già da prima della pandemia un'applicazione web per la gestione da remoto del paziente con IBD, attraverso cui è possibile monitorare sintomi, qualità della vita e attività della malattia. La Danimarca ha reso inoltre fruibile un kit domestico per la rilevazione dei livelli di calprotectina fecale che permette di riportare il risultato sulla piattaforma creata *ad hoc*, consentendo così di valutare la risposta del paziente alla terapia farmacologica e valutare riduzioni o aumenti degli intervalli tra le varie somministrazioni dei farmaci biologici. Inoltre, quando il quadro clinico sembra peggiorare, il paziente viene tempestivamente contattato da personale specializzato per telefono o via chat. Questo tipo di attività ha aiutato i soggetti negli anni a raggiungere i parametri di remissione della malattia molto più velocemente [77]. L'adozione di questo tipo di approccio è risultata efficace per la gestione dei soggetti con IBD.

Sebbene l'utilizzo di questo tipo di tecnologie possa essere di grande aiuto nella popolazione pediatrica, prima del COVID-19, la telemedicina era stata pensata e declinata soprattutto per gli adulti; per i soggetti pediatrici si prediligeva ancora la visita in presenza [63]. Nel 2015, un trial condotto su pazienti tra gli 8 e i 16 anni non ha mostrato differenze significative nei punteggi inerenti alla qualità della vita tra soggetti seguiti con visite in presenza e soggetti seguiti da remoto; tuttavia i pazienti seguiti attraverso la telemedicina avevano ridotto i tempi di consulenza e impattato

meno sui costi di gestione [78]. Questa modalità inoltre pare facilitare la gestione multidisciplinare del paziente, consentendo più facilmente l'accesso ai diversi specialisti [63].

In Italia, la Società Italiana di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP) ha mantenuto la stessa linea delle società internazionali, sconsigliando interruzioni di terapia e switch da formulazioni per infusione come infliximab a formulazioni sottocutanee come adalimumab [64]. Ha inoltre condotto uno studio multicentrico retrospettivo in 21 centri di riferimento per le IBD associati alla SIGENP confrontando la situazione clinica dei soggetti durante il periodo del primo lockdown (marzo-maggio 2020) con quello delle 9 settimane precedenti. Sono stati arruolati 2291 bambini trattati con farmaci biologici (44%), immunomodulatori (49%) o in terapia combinata (6%). Durante il lockdown si è vista una forte riduzione degli accessi ospedalieri rispetto alle 9 settimane precedenti, soprattutto però per quanto riguarda indagini endoscopiche e nuove diagnosi. Il numero di accessi per riacutizzazioni e procedure chirurgiche è rimasto invece invariato, segno del mantenimento della continuità assistenziale. Il numero delle visite di controllo invece si è drasticamente ridotto. Le infusioni di farmaci biologici non sono scese, ma l'1,8% dei pazienti l'ha posticipata, mentre lo 0,6% è passato ad un biologico con somministrazione sottocutanea; 42 soggetti hanno adattato la terapia per via della situazione pandemica e 9 pazienti hanno interrotto uno dei farmaci della terapia combinata. I centri di cura hanno quindi seguito le raccomandazioni delle società internazionali, mantenendo in generale invariata la terapia. La decisione di eventuali cambi è stata principalmente presa dai genitori, perché preoccupati per la situazione pandemica e i rischi di infezione associati alle terapie per le IBD. Sempre in questo studio, è stato inoltre valutato l'utilizzo della telemedicina nei bambini, riscontrando una forte eterogeneità sul territorio italiano nell'approccio a tali sistemi [67]. Uno studio retrospettivo condotto in Inghilterra, invece, ha visto una drastica riduzione delle endoscopie di routine e dei test di laboratorio per il controllo della calprotectina fecale. Il supporto dietetico infermieristico e psicologico è stato al contrario mantenuto tramite telemedicina. La terapia biologica è stata mantenuta costante in tutti i centri pediatrici per le IBD (senza alcuno switch), così come gli interventi chirurgici [79]. A causa di quanto riportato da questo studio in merito alla calprotectina fecale, un altro centro inglese ha deciso di testare un kit domestico, simile a quello danese descritto in precedenza. I genitori l'hanno trovato facile da usare, veloce e soprattutto meno stressante per il bambino rispetto alle analisi svolte in ospedale. Questo strumento ha inoltre permesso di individuare i pazienti che non avevano riportato direttamente al proprio medico un peggioramento della sintomatologia, talvolta più per paura di dover andare in ospedale che per una sintomatologia ancora troppo lieve da identificare, riuscendo così a intervenire prontamente prima di una completa ricaduta [80]. Anche in Canada, durante la prima ondata, si è risentito della drastica riduzione delle endoscopie di controllo, con addirittura le procedure di follow-up per il controllo delle terapie completamente cancellate tra maggio e giugno 2020. Anche qui si è riscontrata in generale un'implementazione della telemedicina, sia per gli adulti sia per i bambini, ma dall'inizio del 2021 si sta tornando gradualmente alle visite in presenza nei centri specializzati.

L'attività in presenza rimane essenziale perché alcune valutazioni cliniche obiettive, come l'esame addominale o quello perianale, devono essere fatte personalmente dal medico. Non bastano quindi i test di laboratorio e un approccio completamente virtuale per una migliore gestione del paziente, perché questo potrebbe portare nel tempo ad un peggioramento della sua condizione clinica. Uno studio inglese, ad esempio, ha visto una riduzione significativa durante il lockdown del *Body Mass Index* (BMI) nei bambini malnutriti con IBD seguiti da remoto [81]. Un altro problema è che, in caso di sola gestione terapeutica per via telematica, i controlli periodici risulterebbero a carico del paziente e verrebbero gestiti totalmente da lui. Allo stesso tempo, però, questo approccio è utile nel ridurre gli spostamenti e, nel caso dei bambini, la perdita di giorni di scuola. In una visione che va oltre la situazione emergenziale che stiamo vivendo oggi, quindi, l'ideale in futuro sarebbe il mantenimento di un approccio ibrido, che permetta di gestire da remoto le situazioni meno severe e di concentrare l'attività ospedaliera sui casi più complessi [82, 83].

Epilessia

Sebbene non sia emersa nessuna correlazione significativa tra epilessia e predisposizione allo sviluppo dell'infezione da SARS-CoV-2, l'impatto della pandemia sulla salute mentale e sullo sviluppo di stati di ansia è stato rilevante. Questo potrebbe aver peggiorato il quadro clinico di pazienti pediatrici con epilessia, soprattutto se incontrollata. L'uso della telemedicina è stato fondamentale nel cercare di garantire una continuità assistenziale e terapeutica per la cura di questa patologia.

L'emergenza sanitaria globale da COVID-19 ha creato nuove sfide per la gestione di molte patologie neurologiche, inclusa la cura dell'epilessia. L'impatto del COVID-19 sugli aspetti neurologici e sui pazienti è stato drammatico [84]. La pandemia non ha infatti colpito solamente in quanto patologia infettiva, ma lo stato di panico che ne è derivato e l'implemento delle misure precauzionali hanno comportato effetti sulla salute mentale della popolazione [85, 86]. Dal momento che spesso la malattia da COVID-19 segue un decorso con maggiori complicazioni nei pazienti con patologie croniche, i livelli di ansia dei pazienti epilettici e delle loro famiglie possono essere aumentati durante la pandemia, con ulteriori preoccupazioni quando ad essere interessata è una popolazione fragile come quella pediatrica [87, 88]. Questa condizione di stress mentale nel paziente epilettico può aumentare la frequenza delle crisi, che può a sua volta associarsi a sviluppo di depressione [89]. L'epilessia ha una prevalenza nella popolazione generale dello 0,7-1,0%, con un'alta incidenza nelle popolazioni fragili [87]. Essa rappresenta la patologia neurologica più comune nel bambino e nell'adolescente [88]; nella popolazione pediatrica la prevalenza si aggira tra 3,2 e 5,5 per 1000 ed è più alta nel primo anno di età, ma raggiunge i livelli degli adulti verso la fine della prima decade di vita [90]. Data la sua prevalenza, sono stati molto dibattuti in questi mesi sia la predisposizione allo sviluppo dell'infezione da SARS-CoV-2 sia il possibile peggioramento del quadro clinico nel paziente epilettico e, a differenza di altre patologie croniche, non è emersa una correlazione clinicamente rilevante. L'epilessia in sé non sembra rappresentare un fattore di rischio per l'infezione da SARS-CoV-2 [87]. Tale condizione è però una patologia complessa che spesso si associa a comorbidità neurologiche e psichiatriche, soprattutto nel bambino con epilessia incontrollata [87, 91]. I pazienti pediatrici con epilessia che presentano neurodisabilità o patologie cerebrali sottostanti sono più a rischio di sviluppare polmoniti o altre complicanze respiratorie, condizioni che possono essere predisponenti per il COVID-19 [92].

La pandemia ha influenzato profondamente la popolazione epilettica e molti studi sono stati condotti per quantificarne l'impatto e valutare il controllo del paziente durante la pandemia. Quest'ultima può infatti comportare ritardi nelle diagnosi, con riduzione dei follow-up e conseguente rischio di minor aderenza terapeutica, per problematiche come il rinnovo delle prescrizioni e il reindirizzamento di molti medici verso altri reparti per far fronte all'emergenza sanitaria [93]. Inoltre, l'accesso in Pronto Soccorso può portare ad una maggior esposizione al rischio di contagio [94]. I timori correlati alla paura di infettarsi potrebbero diminuire i contatti con le strutture sanitarie e ciò potrebbe comportare una riduzione del controllo delle crisi e, conseguentemente, possibile malnutrizione e perdita di peso che indeboliscono il sistema immunitario, aumentando così il rischio di complicazioni in questi pazienti. Uno studio che ha coinvolto centri in Italia e Spagna non ha mostrato cambiamenti significativi nella frequenza delle crisi durante la pandemia; più sorprendentemente, il numero di chiamate da parte dei pazienti è diminuito in modo significativo. Una spiegazione potrebbe essere che l'isolamento ha portato il paziente epilettico a vivere una vita più regolare, che questo stile di vita imposto dal lockdown abbia reso il paziente più *compliant*, migliorandone l'aderenza alla terapia, e un sonno regolare abbia portato ad un miglior controllo delle crisi [91]. D'altra parte, l'aumentato stress e l'accesso ridotto alle visite mediche o al rinnovo delle prescrizioni e l'approvvigionamento dei farmaci, in particolare durante i primi mesi di pandemia, più verosimilmente hanno peggiorato il controllo delle crisi. Se le crisi siano aumentate o meno durante la pandemia sembrerebbe dipendere quindi in larga misura da quanto la vita del paziente e la società in cui vive sia stata toccata dal COVID-19, il grado di stress psicologico che ha vissuto, la qualità delle cure durante la pandemia in tale zona ed il background individuale [95].

È vero quindi che, in assenza di patologie concomitanti, non vi è una predisposizione allo sviluppo dell'infezione; tuttavia indirettamente la pandemia può inficiare sullo stato di salute di questa sottopopolazione fragile. In risposta al COVID-19, la riorganizzazione dei programmi di epilessia pediatrica ha comportato l'implemento della telemedicina, una riduzione dell'utilizzo dell'elettroencefalogramma (EEG) e la cessazione degli interventi chirurgici. Un'indagine condotta ad aprile 2020, che ha coinvolto neu-

rologi pediatrici di tutto il mondo, compresi membri dell'*International Child Neurology Association* (ICNA), la *Chinese Child Neurology Society*, il *Pediatric Epilepsy Research Consortium* (PERC) e la *Child Neurology Society* (CNS), ha offerto una prospettiva globale circa l'impatto della pandemia sulla pratica clinica dell'epilessia, raccogliendo l'esperienza di diversi centri, con un campione di 212 intervistati provenienti da 49 Paesi [96]. Le analisi di questo studio mettono in luce quanto atteso, ovvero che la pandemia ha cambiato drasticamente molti aspetti della cura dell'epilessia nei pazienti pediatrici: il 91,5% degli intervistati ha riportato una riduzione significativa delle cure ambulatoriali, il 90,6% una riduzione di EEG eseguiti, il 37,4% una diversa gestione degli spasmi infantili e il 91% la cancellazione o la limitazione degli interventi chirurgici. L'utilizzo della telemedicina è risultato incrementato e il 24,7% ha indicato di aver visitato i pazienti solo in modalità telematica. Per quanto riguarda i pazienti con nuova diagnosi, tra i 199 che hanno risposto, 76 (38,2%) hanno riportato un cambiamento nell'approccio terapeutico durante il COVID-19. Da uno studio italiano che ha valutato l'accesso in Pronto Soccorso di pazienti pediatrici epilettici in un periodo pre- e uno post-COVID-19, è emersa una riduzione del 38% degli accessi per crisi epilettiche rispetto al periodo di riferimento. Questo decremento era meno marcato rispetto al 72% in meno di accessi per tutte le cause. L'ospedalizzazione in seguito ad accesso in Pronto Soccorso, intesa come possibile indice di gravità, non è, invece, cambiata in modo significativo.

La pandemia ha quindi accelerato l'introduzione della telemedicina, che ha giocato un ruolo cruciale durante l'emergenza sanitaria nel garantire una continuità assistenziale e terapeutica nella cura ambulatoriale dell'epilessia [97-99]. Uno studio osservazionale canadese ne ha testato l'impiego prima e dopo la pandemia, comparando le visite di persona con le visite telematiche [100], fornendo un esempio di terapia virtuale completamente integrata nella normale pratica clinica. Grazie alla precedente esperienza, durante l'emergenza sanitaria la transizione alla telemedicina è risultata meno drastica, il numero di visite nei due periodi era simile e la maggior parte delle visite è andata a buon fine nonostante le difficoltà tecniche, comportando un risparmio significativo di tempo e risorse. Nella gestione del paziente epilettico, occorre considerare distintamente il paziente con nuova diagnosi e i follow-up. In generale, con il paziente cronico la telemedicina risulta di più facile impiego, mentre nei casi di nuova insorgenza l'approccio diagnostico necessita di tecniche di diagnostica per immagini. Durante la pandemia, le risonanze magnetiche di routine sono state ridotte o cancellate e la maggior parte delle prime diagnosi effettuate mediante l'impiego della telemedicina, seguita da visite in presenza se strettamente necessario [101]. In Italia, dal momento che tutte le procedure elettive non urgenti sono state sospese, la *Società Italiana di Neurofisiologia Clinica* (SINC), la *Lega Italiana contro l'Epilessia* (LICE) e l'*Associazione Italiana Tecnici di Neurofisiopatologia* (AITN) hanno redatto delle raccomandazioni tecniche per l'esecuzione dell'EEG durante la pandemia [102]. Le raccomandazioni sono state suddivise in base alle restrizioni governative in vigore: nella fase 1, l'EEG era raccomandato solo per sintomi acuti e subacuti in cui fosse necessario per la diagnosi, la prognosi o la terapia. Le visite ambulatoriali in questa fase erano sconsigliate, mentre erano raccomandate nei casi urgenti durante la fase 2, quando permettevano di prevenire l'accesso in Pronto Soccorso. Sono state così classificate le condizioni emergenziali che richiedono immediato intervento, come acute alterazioni nei livelli coscienza, monitoraggio del trattamento farmacologico dello stato epilettico convulsivo e non, sospetta encefalite; mentre tra le urgenze che potevano essere posposte vi era l'EEG a seguito del primo episodio epilettico. Un'indagine che ha coinvolto più di 200 centri italiani ha rilevato una riduzione del 75% nel numero di EEG eseguiti durante la crisi, comparata con un periodo pre-COVID-19, relativamente a EEG specifici, come il monitoraggio a lungo termine, gli EEG ambulatoriali, i video-EEG [103]. Da uno studio condotto su tre centri epilettici in Italia e in Spagna, è emerso che meno del 10% delle attività eseguite durante la pandemia era correlata all'epilessia, tutti gli interventi previsti sono stati posticipati e che le ospedalizzazioni correlate all'epilessia e tutti gli EEG eseguiti erano associati a casi di emergenza. Altri servizi ambulatoriali per nuovi pazienti sono stati rinviati. Dati italiani sulle patologie neurologiche hanno evidenziato che 641 pazienti (30%)

hanno sospeso il trattamento ospedaliero, la fisioterapia o altre terapie di supporto, 76 pazienti (4%) si sono lamentati per la mancata disponibilità dei farmaci e 408 individui (19%) hanno riferito un peggioramento soggettivo dei sintomi neurologici durante il lockdown [104].

Diabete mellito

L'effetto più significativo della pandemia sui pazienti pediatrici affetti da diabete di tipo 1 è stato il ritardo nelle nuove diagnosi, che potrebbe aver comportato conseguenze molto gravi. Per quanto riguarda invece il mantenimento delle cure di pazienti già diagnosticati, l'approccio della telemedicina e l'uso di dispositivi di autoanalisi sono risultati essere di grande efficacia e utilità.

Il diabete mellito è la patologia endocrina più diffusa a livello globale e nel 2019 sono stati registrati circa 463 milioni di persone affette [105]. Vari studi riportano una notevole variabilità globale e regionale nella sua incidenza e prevalenza nei pazienti di età compresa tra 0 e 19 anni [106]: le valutazioni globali più solide sono senza dubbio le stime del *Global Burden of Disease 2019* dell'*Institute of Health Metrics and Evaluation*, che indicano che la maggiore incidenza e la maggiore prevalenza del diabete di tipo 1 (DT1) sono riportate da Paesi ad alto reddito in tutte le fasce di età pediatriche, tranne quella tra 0 e 5 anni [107].

Il primo impatto significativo della pandemia sui pazienti affetti da questa patologia è stato il ritardo nelle nuove diagnosi di diabete. Infatti, nonostante alcuni studi riportino un incremento dell'incidenza di DT1 nella popolazione [108-110], in linea con il costante aumento osservato negli anni passati, molti studi rivelano un diminuito numero di accessi in Pronto Soccorso per DT1 rispetto allo stesso periodo nel 2019, nonostante i tentativi di mantenere attivi tutti i servizi essenziali non adibiti alla gestione dei pazienti affetti da COVID-19 [111-117]. Questo ritardo nel ricorrere alle ospedalizzazioni, determinando in molti casi l'aggravarsi della condizione, ha portato al diffuso riscontro di casi di chetoacidosi metabolica [109, 111-123], complicanza metabolica acuta del diabete, caratterizzata da iperglicemia, iperchetonemia e acidosi metabolica, la quale può progredire fino all'edema cerebrale, al coma e al decesso [124]. Ciononostante, vari gruppi di ricerca hanno analizzato la casistica ed è emerso un risultato controverso: alcuni hanno riscontrato un aumento dell'incidenza [125-128], in particolar modo nei pazienti *naïve* [121], mentre altri hanno riportato un andamento costante [110, 118, 129].

Da un sondaggio eseguito nel Regno Unito emerge che il 40% dei casi in cui si è verificato un ritardo nella diagnosi di diabete era dovuto alla paura di contrarre il COVID-19; mentre nel 22% dei casi sono stati segnalati problemi riguardanti l'impossibilità di accedere ai servizi ospedalieri e ambulatoriali senza poter avere un colloquio di persona. Infine, il 17% dei casi ha riportato un ritardo a causa di sintomi mal diagnosticati o non riconosciuti come diabete, quali sintomi scambiati per una malattia respiratoria durante un video-consulento medico, stanchezza dovuta alla mancanza di routine e aumento della sete attribuito a una "ondata di calore" [127].

Per ovviare alla difficoltà di poter garantire le visite in loco, molti ospedali hanno sfruttato le potenzialità della telemedicina, la quale però non si è dimostrata sufficientemente efficace nel riconoscimento dell'insorgenza della patologia (anche per la difficoltà di raggiungere tutti i pazienti e di riuscire ad ottenere un controllo duraturo) [114, 123, 125, 130]. Si è dimostrata, invece, molto utile nell'offrire un valido supporto durante la terapia di mantenimento [113, 130-132]: a tal proposito, un progetto in Turchia ha permesso di realizzare un *Diabetes online camp*, con la finalità di educare i pazienti pediatrici diabetici e le loro famiglie e così affrontare al meglio la malattia [133]. Al contempo, grandi risultati si sono ottenuti nei Paesi in cui erano reperibili le apparecchiature per poter garantire un controllo a distanza sia dei valori glicemici con l'utilizzo della tecnologia *Continuous Glucose Monitoring* (CGM) [134, 135], che della terapia con pompa insulinica per ridurre le fluttuazioni dei livelli di insulina [121, 136-138]. Per ovviare, poi, alla diminuzione della disponibilità di analisi [123, 139], la tecnologia *blood spot collection*, autoanalisi dell'emoglobina glicata (HbA1c) tramite prelievo con capillare, ha dimostrato di poter garantire una buona aderenza e accuratezza di analisi [140, 141].

Dato che questa patologia cronica richiede somministrazioni multiple giornaliere di insulina, dieta sana, esercizio fisico e supporto psicosociale, può essere facilmente influenzata da molti fattori. La pandemia ha infatti messo alla prova lo stile di vita, in particolar modo le abitudini alimentari, l'attività fisica, la necessità di aggiustamento della dose e l'accesso alla fornitura di insulina [142, 143]. Ciononostante, nella

maggior parte degli studi condotti sull'argomento, non è stata osservata un'influenza negativa sul controllo della malattia: a fronte di un aumento generale del BMI [111, 144-146], si è riscontrato un buon controllo del glucosio ematico [121, 137-139, 147-150], tranne che nei pazienti adolescenti [145, 151, 152]. Le evidenze riguardanti il monitoraggio della HbA1c sono invece contrastanti: alcuni studi riportano un miglioramento del controllo [121, 130, 137, 138, 147] e altri un peggioramento [111, 131, 146]. Questi risultati sono migliori rispetto ai pazienti con diabete di tipo 2, i quali hanno sperimentato un peggioramento del controllo dei parametri, probabilmente perché più suscettibili al cambiamento dello stile di vita e al maggiore stress causato dalla pandemia [144, 147, 153]. In generale, il buon controllo glicemico è derivato dall'attenzione dei genitori e da una buona gestione nel rendere reperibile l'insulina [154] e l'ausilio ai trattamenti [130], come ad esempio la dispensazione gratuita e domiciliare di insulina e di striscette per le analisi [148]. I Paesi con problemi di disparità socioeconomica hanno riscontrato difficoltà maggiori [123, 132, 144, 155].

Conclusioni

La pandemia e le conseguenti misure restrittive messe in atto nella maggioranza dei Paesi colpiti hanno messo a dura prova l'aderenza terapeutica e la gestione dei pazienti pediatrici affetti da patologie croniche. Se da un lato è stata osservata una generale riduzione degli accessi alle strutture sanitarie di riferimento per paura di contrarre il virus e per via dell'interruzione di molte procedure ritenute non urgenti, la maggior parte dei servizi è riuscita a garantire la continuità assistenziale dei pazienti più gravi. Inoltre, molte associazioni di medici hanno messo a disposizione delle linee guida *ad hoc* per il monitoraggio dei principali parametri di patologia e la gestione della terapia farmacologica.

L'emergenza sanitaria ha anche fornito l'occasione di mettere alla prova e incentivare strumenti di assistenza a distanza, come i dispositivi di autodiagnostica e la telemedicina, in particolar modo per il controllo dei pazienti meno gravi. Nonostante alcune di queste risorse abbiano confermato la propria validità, molte criticità devono ancora essere affrontate e risolte per permettere a questi approcci di entrare a far parte della pratica clinica anche dopo la fine dell'emergenza sanitaria in corso.

Bibliografia

- [1] Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020; 145(6).
- [2] Brambilla I, Castagnoli R, Caimmi S, et al. COVID-19 in the Pediatric Population Admitted to a Tertiary Referral Hospital in Northern Italy: Preliminary Clinical Data. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39(7): e160.
- [3] Licari A, Votto M, Brambilla I, et al. Allergy and asthma in children and adolescents during the COVID outbreak: What we know and how we could prevent allergy and asthma flares. *Allergy*. 2020; 75(9): 2402-2405.
- [4] Isba R, Edge R, Jenner R, et al. Where have all the children gone? Decreases in paediatric emergency department attendances at the start of the COVID-19 pandemic of 2020. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7): 704.
- [5] Bressan S, Buonsenso D, Farrugia R, et al. Preparedness and Response to Pediatric COVID-19 in European Emergency Departments: A Survey of the REPEM and PERUKI Networks. *Ann Emerg Med*. 2020; 76(6): 788-800.
- [6] Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020; 383(2): 187-190.
- [7] Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020; 109(6): 1088-1095.
- [8] Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2020; 174(9): 882-889.
- [9] Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382(14): 1370-1.
- [10] Xu Y, Li X, Zhu B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020; 26(4): 502-5.
- [11] Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020; 16(3): 240-246.
- [12] CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 - United States, February 12 - March 28, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69(13): 382-386.
- [13] Crawley E, Loades M, Feder G, et al. Wider collateral damage to children in the UK because of the social distancing measures designed to reduce the impact of COVID-19 in adults. *BMJ Paediatr Open*. 2020; 4(1).
- [14] Ho CS, Chee CY, Ho RC. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Beyond Paranoia and Panic. *Ann Acad Med Singap*. 2020; 49(3): 155-160.
- [15] Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, et al. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020; 66(4): 317-320.
- [16] Fegert JM, Vitiello B, Plener PL, et al. Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental

- health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2020; 12: 14-20.
- [17] Tso WWY, Wong RS, Tung KTS, et al. Vulnerability and resilience in children during the COVID-19 pandemic. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 17: 1-16.
- [18] Conlon C, McDonnell T, Barrett M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on child health and the provision of Care in Paediatric Emergency Departments: a qualitative study of frontline emergency care staff. *BMC Health Serv Res*. 2021; 21(1): 279.
- [19] Liang L, Ren H, Cao R, et al. The Effect of COVID-19 on Youth Mental Health. *Psychiatr Q*. 2020; 91(3): 841-852.
- [20] Murata S, Rezeppa T, Thoma B, et al. The psychiatric sequelae of the COVID-19 pandemic in adolescents, adults, and health care workers. *Depress Anxiety*. 2021; 38(2): 233-246.
- [21] Roland D, Harwood R, Bishop N, et al. Children's emergency presentations during the COVID-19 pandemic. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020; 4(8): e32-3.
- [22] Lynn RM, Avis JL, Lenton S, et al. Delayed access to care and late presentations in children during the COVID-19 pandemic: a snapshot survey of 4075 paediatricians in the UK and Ireland. *Arch Dis Child*. 2021; 106(2): e8.
- [23] Nicholson E, McDonnell T, Conlon C, et al. Parental hesitancy and concerns around accessing Paediatric unscheduled healthcare during COVID-19: a cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(24): 9264.
- [24] Thornton J. Covid-19: A&E visits in England fall by 25% in week after lockdown. *BMJ*. 2020; 369: m1401.
- [25] Scaramuzza A, Tagliaferri F, Bonetti L, et al. Changing admission patterns in paediatric emergency departments during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2020; 105(7): 704-706.
- [26] Dann L, Fitzsimons J, Gorman KM, et al. Disappearing act: COVID-19 and paediatric emergency department attendances. *Arch Dis Child*. 2020; 105(8): 810-811.
- [27] Santana R, Sousa JS, Soares P, et al. The Demand for Hospital Emergency Services: Trends during the First Month of COVID-19 Response. *Port J Public Health*. 2020; 38: 30-36.
- [28] Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, et al. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020; 4(5): e10-1.
- [29] Lubrano R, Villani A, Berrettini S, et al. Point of view of the Italians pediatric scientific societies about the pediatric care during the COVID-19 lockdown: what has changed and future prospects for restarting. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1): 142.
- [30] Influenza Surveillance in Ireland - Weekly Report. *InfluenzaWeek 22 2020*. Health Protection Surveillance Centre, HSE, 2020. Disponibile al sito: <https://www.hpsc.ie/az/respiratory/influenza/seasonalinfluenza/surveillance/influenzasurveillance-reports/20192020season/>. Ultimo accesso il 4 novembre 2021.
- [31] Patrick SW, Henkhaus LE, Zickafoose JS, et al. Well-being of Parents and Children During the COVID-19 Pandemic: A National Survey. *Pediatrics*. 2020; 146(4): e2020016824.
- [32] McDonnell T, Nicholson E, Conlon C, et al. Assessing the Impact of COVID-19 Public Health Stages on Paediatric Emergency Attendance. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(18): 6719.
- [33] Compas BE, Jaser SS, Dunn MJ, et al. Coping with chronic illness in childhood and adolescence. *Ann Rev Clin Psychol*. 2012; 8: 455-480.
- [34] Jones B, Woolfenden S, Pengilly S, et al. COVID-19 pandemic: The impact on vulnerable children and young people in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2020; 56(12): 1851-1855.
- [35] Sameroff AJ, Seifer R, Barocas R, et al. Intelligence quotient scores of 4-year-old children: Social-environmental risk factors. *Pediatrics*. 1987; 79: 343-350.
- [36] Felitti V, Anda R. The relationship of adverse childhood experiences to adult medical disease, psychiatric disorders, and sexual behavior: Implications for healthcare. In: Lanius RA, Vermetten E, Pain C. eds, *The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease. The Hidden Epidemic*. Cambridge, UK: Cambridge University Press. 2010; 77-87.
- [37] Kang C, Yang S, Yuan J, et al. Patients with chronic illness urgently need integrated physical and psychological care during the COVID-19 outbreak. *Asian J Psychiatr*. 2020; 51: 102081.
- [38] Plevinsky JM, Young MA, Carmody JK, et al. The Impact of COVID-19 on Pediatric Adherence and Self-Management. *J Pediatr Psychol*. 2020; 45(9): 977-982.
- [39] Center for Disease Control and Prevention. Interim CDC guidance on handling non-COVID-19 public health activities that require face-to-face interaction with clients in the clinic and field in the current COVID-19 pandemic. Disponibile al sito: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/noncovid-19-client-interaction.html>. Ultimo accesso il 5 novembre 2021.
- [40] Evliyaoğlu O. Children with chronic disease and COVID-19. *Turk Pediatri Ars*. 2020; 55(2): 93-94.
- [41] Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2020; 21: e181.
- [42] Leoni C, Giorgio V, Onesimo R, et al. The dark side of COVID-19: The need of integrated medicine for children with special care needs. *Am J Med Genet A*. 2020; 182(8): 1988-1989.
- [43] Ahmed F, Ahmed N, Pissarides C, et al. Why inequality could spread COVID-19. *Lancet Public Health*. 2020; 5: e240.
- [44] Wang Z, Tang K. Combating COVID-19: Health equity matters. *Nat Med*. 2020; 26: 458.
- [45] Gavish R, Levinsky Y, Dizitzer Y, et al. The COVID-19 pandemic dramatically reduced admissions of children with and without chronic conditions to general paediatric wards. *Acta Paediatr*. 2021; 110(7): 2212-2217.
- [46] Li H, Yu G, Duan H, et al. Changes in children's healthcare visits during coronavirus disease-2019 pandemic in Hangzhou. *China J Pediatr*. 2020; 224: 146-149.
- [47] Lee J. Mental health effects of school closures during COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(6): 421.
- [48] Hanghøj S, Boisen KA. Self-reported barriers to medication adherence among chronically ill adolescents: a systematic review. *J Adolesc Health*. 2014; 54(2): 121-138.
- [49] Green P. Risks to children and young people during covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020; 369: m1669.
- [50] Viner RM, Russell SJ, Croker H, et al. School closure and management practices during coronavirus outbreaks including COVID-19: a rapid systematic review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(5): 397-404.
- [51] Van Lancker W, Parolin Z. COVID-19, school closures, and child poverty: a social crisis in the making. *Lancet Public Health*. 2020; 5(5): e243-e244.
- [52] Dunn CG, Kenney E, Fleischhacker SE, et al. Feeding low-income children during the COVID-19 pandemic. *N Engl J Med*. 2020; 382(18): e40.
- [53] Armitage R, Nellums LB. The COVID-19 response must be disability inclusive. *Lancet Public Health*. 2020; 5(5): e257.
- [54] UNICEF. COVID-19 Response: Considerations for Children and Adults with Disabilities. New York, NY. 2020.

- [55] Pinquart M, Shen Y. Anxiety in children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2011; 100(8): 1069-1076.
- [56] A L van Tilburg M, Edlynn E, Maddaloni M, et al. High Levels of Stress Due to the SARS-CoV-2 Pandemic among Parents of Children with and without Chronic Conditions across the USA. *Children (Basel).* 2020; 7(10): 193.
- [57] McAdam J. The Impacts of COVID-19 on the World's Displaced People: A Watching Brief Sydney. Sydney, Australia: UNSW Sydney Kaldor Centre for International Refugee Law. 2020.
- [58] Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin N Am.* 1999; 28: 445-458.
- [59] Abramson O, Durant M, Mow W, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010; 157: 233-239.
- [60] Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: A population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 1218-1223.
- [61] Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 423-439.
- [62] Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015; 169: 1053-1060.
- [63] Potthoff LM. Telemedicine and Integrated Multidisciplinary Care for Pediatric IBD Patients: A Review. *Children (Basel).* 2021; 8(5): 347.
- [64] Arrigo S, Alvisi P, Banzato C, et al. Management of paediatric IBD after the peak of COVID-19 pandemic in Italy: A position paper on behalf of the SIGENP IBD working group. *Digestive and liver disease.* 2021; 53(2): 183-189.
- [65] Turner D, Huang Y, Martín-de-Carpi J. Corona virus disease 2019 and paediatric inflammatory bowel diseases: global experience and provisional guidance (March 2020) from the paediatric IBD porto group of european society of paediatric gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020; 70: 727-733.
- [66] Bezzio C, Saibeni S, Variola A. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. *Gut.* 2020; 69: 1213-1217.
- [67] Arrigo S, Alvisi P, Banzato C, et al. Impact of COVID-19 pandemic on the management of paediatric inflammatory bowel disease: An Italian multicentre study on behalf of the SIGENP IBD Group. *Digestive and liver disease.* 2021; 53(3): 283-288.
- [68] Occhipinti V, Pastorelli L. Challenges in the Care of IBD Patients During the CoVid-19 Pandemic: Report From a "Red Zone" Area in Northern Italy. *Inflammatory bowel diseases.* 2020; 26(6): 793-796.
- [69] Queiroz N, Barros LL, Azevedo M, et al. Management of inflammatory bowel disease patients in the COVID-19 pandemic era: a Brazilian tertiary referral center guidance. *Clinics (Sao Paulo).* 2020; 75: e1909.
- [70] Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, et al. Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry. *Gastroenterology.* 2020; 159(2): 481-491.e3.
- [71] Łodyga M, Eder P, Dobrowolska A, et al. The position statement of the Polish Society of Gastroenterology and the Polish National Consultant in Gastroenterology regarding the management of patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Przegląd gastroenterologiczny.* 2020; 15(2): 85-88.
- [72] Gul MH, Htun ZM, Shaukat N, et al. Potential specific therapies in COVID-19. *Therapeutic advances in respiratory disease.* 2020; 14: 1753466620926853.
- [73] Rubin DT, Abreu MT, Rai V, et al. Management of Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the Coronavirus Disease-2019 Pandemic: Results of an International Meeting. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 6-13.e6.
- [74] Dorfman L, Nassar R, Binjamin Ohana D, et al. Pediatric inflammatory bowel disease and the effect of COVID-19 pandemic on treatment adherence and patients' behavior. *Pediatric research.* 2021; 90(3): 637-641.
- [75] Aguas M, del Hoyo J, Faubel R, et al. Telemedicine in Inflammatory Bowel Disease: Opportunity Ahead. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22: E4-E5.
- [76] George LA, Dominic MR, Cross RK. Integration of telemedicine into clinical practice for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020; 36(4): 304-309.
- [77] Ankersen DV, Noack S, Munkholm P, et al. E-Health and remote management of patients with inflammatory bowel disease: lessons from Denmark in a time of need. *Internal medicine journal.* 2021; 51(8): 1207-1211.
- [78] Akobeng AK, O'Leary N, Vail A, et al. Telephone Consultation as a Substitute for Routine Out-patient Face-to-face Consultation for Children With Inflammatory Bowel Disease: Randomised Controlled Trial and Economic Evaluation. *EBioMedicine.* 2015; 2(9): 1251-1256.
- [79] Ashton JJ, Kammermeier J, Spray C, et al. Impact of COVID-19 on diagnosis and management of paediatric inflammatory bowel disease during lockdown: a UK nationwide study. *Archives of disease in childhood.* 2020; 105(12): 1186-1191.
- [80] Jere M, Garrick V, Curtis L, et al. Point-of-care faecal calprotectin testing in patients with paediatric inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *BMJ open gastroenterology.* 2021; 8(1): e000631.
- [81] Marino LV, Ashton JJ, Beattie RM. The impact of national lockdown on nutritional status of children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2021; 34(4): 656-659.
- [82] Benchimol EI, Carroll MW, Geist R, et al. Crohn's and Colitis Canada's 2021 Impact of COVID-19 and Inflammatory Bowel Disease in Canada: Children and Expectant Mothers With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology.* 2021; 4(2): S27-S33.
- [83] Del Hoyo J, Millán M, Garrido-Marín A, et al. Changes in the management of IBD patients since the onset of COVID-19 pandemic. A path toward the implementation of telemedicine in Spain?. *Gastroenterología y hepatología.* 2021; S0210-5705(21)00249-1.
- [84] Casciato S, Di Gennaro G. The diagnosis of epilepsy in the COVID-19 era: Dealing with revolution in clinical practice. *Epilepsy Behav.* 2020; 111: 107305.
- [85] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199-207.
- [86] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-733.
- [87] Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* 2020; 108: 107122.
- [88] Celik H, Acikel SB, Ozdemir FMA, et al. Evaluation of the Anxiety Level of Mothers of Children with Epilepsy during the COVID-19 Pandemic Period. *Eur Neurol.* 2021; 84(3): 192-199.
- [89] Kuroda N. Mental health considerations for patients with epilepsy during COVID-19 crisis. *Epilepsy Behav.* 2020; 111: 107198.
- [90] Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol.* 2002; 17 (Suppl. 1): S4-17.
- [91] Granata T, Bisulli F, Arzimanoglou A, et al. Did the COVID-19 pandemic silence the needs of people with epilepsy? *Epileptic Disord.* 2020; 22(4): 439-442.
- [92] Berg A.T., Nickels K., Wirrell E.C., Geerts A.T., Callenbach P.M., Arts W.F. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics.* 2013; 132(1): 124-131.
- [93] Adan GH, Mitchell JW, Marson T. Epilepsy care in the COVID-19 era. *Clin Med (Lond).* 2020; 20(4): e104-e106.

- [94] Crepin S, Godet B, Chassain B, et al. Malnutrition and epilepsy: a two-way relationship. *Clin Nutr.* 2009; 28(3): 219-225.
- [95] Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Updated evidence and narrative review. *Epilepsy Behav.* 2021; 116: 107785.
- [96] Wirrell EC, Grinspan ZM, Knupp KG, et al. Care Delivery for Children With Epilepsy During the COVID-19 Pandemic: An International Survey of Clinicians. *J Child Neurol.* 2020; 35(13): 924-933.
- [97] Grossman SN, Han SC, Balcer LJ, et al. Rapid implementation of virtual neurology in response to the COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020; 94(24): 1077-1087.
- [98] Majersik JJ, Reddy VK. Acute neurology during the COVID-19 pandemic: Supporting the front line. *Neurology.* 2020; 94(24): 1055-1057.
- [99] Kuchenbuch M, D'Onofrio G, Wirrell E, et al. An accelerated shift in the use of remote systems in epilepsy due to the COVID-19 pandemic. *Epilepsy Behav.* 2020; 112: 107376.
- [100] Aleboyeh S, Appireddy R, Winston GP, et al. Virtual epilepsy clinics - A Canadian Comprehensive Epilepsy Center experience pre-COVID and during the COVID-19 pandemic period. *Epilepsy Res.* 2021; 176: 106689.
- [101] Adan GH, Mitchell JW, Marson T. Epilepsy care in the COVID-19 era. *Clin Med (Lond).* 2020; 20(4): e104-e106.
- [102] Grippo A, Assenza G, Scarpino M, et al. Electroencephalography during SARS-CoV-2 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurophysiology (SINC), the Italian League Against Epilepsy (LICE), and the Italian Association of Neurophysiology Technologists (AITN). *Neurol Sci.* 2020; 41(9): 2345-2351.
- [103] Assenza G, Lanzone J, Ricci L, et al. Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy. *Neurol Sci.* 2020; 41(8): 1999-2004.
- [104] Piano C, Di Stasio E, Primiano G, et al. An Italian neurology outpatient clinic facing SARS-CoV-2 Pandemic: Data From 2,167 Patients. *Front Neurol.* 2020; 11: 564.
- [105] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice.* 2019; 157: 107842.
- [106] DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med.* 2006; 23(8): 857-66.3
- [107] Bhutta ZA, Salam RA, Gomber A, et al. A century past the discovery of insulin: global progress and challenges for type 1 diabetes among children and adolescents in low-income and middle-income countries. *Lancet (London).* 2021; 398(10313): 1837-1850.
- [108] Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, et al. Did the COVID-19 Lockdown Affect the Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes in Germany? *Diabetes care.* 2020; 43(11): e172-e173.
- [109] Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatric diabetes.* 2021; 22(4): 552-557.
- [110] Atlas G, Rodrigues F, Moshage Y, et al. Presentation of paediatric Type 1 Diabetes in Melbourne, Australia during the initial stages of the COVID-19 pandemic. *Journal of paediatrics and child health.* 2020; 56(10): 1654-1655.
- [111] Alaqeel A, Aljuraibah F, Alsuhaibani M, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic Lockdown on the Incidence of New-Onset Type 1 Diabetes and Ketoacidosis Among Saudi Children. *Frontiers in endocrinology.* 2021; 12: 669302.
- [112] Dayal D, Gupta S, Raithatha D, et al. Missing during COVID-19 lockdown: Children with onset of type 1 diabetes. *Acta paediatrica (Oslo).* 2020; 109(10): 2144-2146.
- [113] Elbarbary NS, Dos Santos TJ, Beaufort C de, et al. COVID-19 outbreak and pediatric diabetes: Perceptions of health care professionals worldwide. *Pediatric diabetes.* 2020; 21(7): 1083-1092.
- [114] Güemes M, Storch-de-Gracia P, Enriquez SV, et al. Severity in pediatric type 1 diabetes mellitus debut during the COVID-19 pandemic. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism JPEM.* 2020; 33(12): 1601-1603.
- [115] Hawkes CP, Willi SM. A trend towards an early increase in ketoacidosis at presentation of paediatric type 1 diabetes during the coronavirus-2019 pandemic. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(4): e14461.
- [116] Lazzeroni P, Bernardi L, Pecora F, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset: indirect impact of COVID-19 pandemic. *Acta biomedica Atenei Parmensis.* 2020; 91(4): e2020193.
- [117] Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, et al. Has COVID-19 Delayed the Diagnosis and Worsened the Presentation of Type 1 Diabetes in Children? *Diabetes care.* 2020; 43(11): 2870-2872.
- [118] Basatemur E, Jones A, Peters M, et al. Paediatric critical care referrals of children with diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic. *Archives of disease in childhood.* 2021; 106(4): e21.
- [119] Dąygało K, Nowaczyk J, Szwilling A, et al. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism.* 2020;26(4): 167-175.
- [120] Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA.* 2020; 324(8): 801-804.
- [121] Loh C, Weihe P, Kuplin N, et al. Diabetic ketoacidosis in pediatric patients with type 1- and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Metabolism: clinical and experimental.* 2021; 122: 154842.
- [122] Zubkiewicz-Kucharska A, Seifert M, Stepkowski M, et al. Diagnosis of type 1 diabetes during the SARS-CoV-2 pandemic: Does lockdown affect the incidence and clinical status of patients? *Advances in clinical and experimental medicine official organ Wroclaw Medical University.* 2021; 30(2): 127-134.
- [123] Sarteau AC, Souris KJ, Wang J, et al. Changes to care delivery at nine international pediatric diabetes clinics in response to the COVID-19 global pandemic. *Pediatric diabetes.* 2021; 22(3): 463-468.
- [124] DKA (Ketoacidosis) & Ketones | ADA 2021. Disponibile al sito: <https://www.diabetes.org/diabetes/complications/dka-ketoacidosis-ketones>. Ultimo accesso il 14 novembre 2021.
- [125] Gera S, Longendyke RL, Minich NM, et al. The COVID-19 pandemic and associated worsening of diabetic ketoacidosis presentation in youth. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(10): e14610.
- [126] Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(1): e14417.
- [127] Ng SM, Woodger K, Regan F, et al. Presentation of newly diagnosed type 1 diabetes in children and young people during COVID-19: a national UK survey. *BMJ paediatrics open.* 2020; 4(1): e000884.
- [128] McGlacken-Byrne SM, Drew SEV, Turner K, et al. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave. *Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association.* 2021; 38(9): e14640.
- [129] Bogale KT, Urban V, Schaefer E, et al. The Impact of COVID-19 Pandemic on Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes: A Single-Centre Study in Central Pennsylvania. *Endocrinology, diabetes & metabolism.* 2021; 4(3): e00235.

- [130] Ludvigsson J. Effect of COVID-19 pandemic on treatment of Type 1 diabetes in children. *Acta paediatrica (Oslo)*. 2021; 110(3): 933-934.
- [131] Garnett ER, Recio B, Jung J, et al. Pandemic-Associated Trends in Measurement of HbA1c in Children with Diabetes Mellitus and Validation of Dried Blood Spot as an Alternative Sample Matrix. *Annals of clinical and laboratory science*. 2021; 51(4): 535-539.
- [132] Odeh R, Gharaibeh L, Daher A, et al. Caring for a child with type 1 diabetes during COVID-19 lockdown in a developing country: Challenges and parents' perspectives on the use of telemedicine. *Diabetes research and clinical practice*. 2020; 168: 108393.
- [133] Hatun Ş, Yeşiltepe-Mutlu G, Gökçe T, et al. The My Friend Diabetes Camp was Held Online in Turkey This Year Due to the COVID-19 Pandemic. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2021; 13(2): 245-247.
- [134] Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes care*. 2020; 43(3): e40-e42.
- [135] Nwosu BU, Al-Halbouni L, Parajuli S, et al. COVID-19 Pandemic and Pediatric Type 1 Diabetes: No Significant Change in Glycemic Control During The Pandemic Lockdown of 2020. *Frontiers in endocrinology*. 2021; 12: 703905.
- [136] Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017; 318(14): 1358-1366.
- [137] Predieri B, Leo F, Candia F, et al. Glycemic Control Improvement in Italian Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Followed Through Telemedicine During Lockdown Due to the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in endocrinology*. 2020; 11: 595735.
- [138] Rachmiel M, Lebenthal Y, Mazor-Aronovitch K, et al. Glycaemic control in the paediatric and young adult population with type 1 diabetes following a single telehealth visit - what have we learned from the COVID-19 lockdown? *Acta diabetologica*. 2021; 58(6): 697-705.
- [139] Christoforidis A, Kavoura E, Nemtsa A, et al. Coronavirus lockdown effect on type 1 diabetes management in children wearing insulin pump equipped with continuous glucose monitoring system. *Diabetes research and clinical practice* 2020; 166: 108307.
- [140] Beck RW, Bocchino LE, Lum JW, et al. An Evaluation of Two Capillary Sample Collection Kits for Laboratory Measurement of HbA1c. *Diabetes technology & therapeutics*. 2021; 23(8): 537-545.
- [141] Roberts AJ, Malik F, Pihoker C, et al. Adapting to telemedicine in the COVID-19 era: Feasibility of dried blood spot testing for hemoglobin A1c. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2021; 15(1): 433-437.
- [142] Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, et al. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Ther*. 2020; 11(6): 1-11.
- [143] Khandelwal S, Sengar GS, Sharma M, et al. Psychosocial Illness in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Prevalence, Pattern and Risk Factors. *Journal of clinical and diagnostic research JCDR*. 2016; 10(9): SC05-SC08.
- [144] Al Agha AE, Alharbi RS, Almohammadi OA, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in children and adolescents. *Saudi medical journal*. 2021; 42(1): 44-48.
- [145] Cheng HP, Wong JSL, Selveindran NM, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glycaemic control and lifestyle changes in children and adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2021; 73(3): 499-506.
- [146] Cognigni M, D'Agostin M, Schiulaz I, et al. HbA1c and BMI after lockdown for COVID-19 in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta paediatrica (Oslo)*. 2021; 110(7): 2206-2207.
- [147] Di Riso D, Bertini S, Spaggiari S, et al. Short-Term Effects of COVID-19 Lockdown in Italian Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: The Role of Separation Anxiety. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18(11).
- [148] Shah N, Karguppikar M, Bhor S, et al. Impact of lockdown for COVID-19 pandemic in Indian children and youth with type 1 diabetes from different socio-economic classes. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism JPEM*. 2021; 34(2): 217-223.
- [149] Ceconi V, Barbi E, Tornese G. Glycemic control in type 1 diabetes mellitus and COVID-19 lockdown: What comes after a "quarantine"? *Journal of diabetes*. 2020; 12(12): 946-948.
- [150] Brener A, Mazor-Aronovitch K, Rachmiel M, et al. Lessons learned from the continuous glucose monitoring metrics in pediatric patients with type 1 diabetes under COVID-19 lockdown. *Acta diabetologica*. 2020; 57(12): 1511-1517.
- [151] Di Dalmazi G, Maltoni G, Bongiorno C, et al. Comparison of the effects of lockdown due to COVID-19 on glucose patterns among children, adolescents, and adults with type 1 diabetes: CGM study. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2020; 8: e001664.
- [152] Cusinato M, Martino M, Sartori A, et al. Anxiety, depression, and glycemic control during Covid-19 pandemic in youths with type 1 diabetes. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism JPEM*. 2021; 34(9): 1089-1093.
- [153] Alessi J, Oliveira GB de, Feiden G, et al. Caring for caregivers: the impact of the COVID-19 pandemic on those responsible for children and adolescents with type 1 diabetes. *Scientific reports*. 2021; 11(1): 6812.
- [154] Avari P, Unsworth R, Rilstone S, et al. Improved glycaemia during the Covid-19 pandemic lockdown is sustained post-lockdown and during the "Eat Out to Help Out" Government Scheme, in adults with Type 1 diabetes in the United Kingdom. *PloS one*. 2021; 16(7): e0254951.
- [155] Rohit Jaswane, Jessica P. Cerdeña. COVID-19 School Closures: Implications for Pediatric Diabetes Management - A Commentary. *Health Behav Policy Rev*. 2020; 7(4).