

ARTICOLO ORIGINALE

Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale

New horizons for insulin therapy with a pump: the artificial pancreas

G. Papa¹, M.P. Iurato¹, C. Licciardello¹, D. Moretti¹, C. Finocchiaro¹

¹Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Unità Funzionale di Malattie Endocrine e Di-smetaboliche, Catania.

Corresponding author: gpapa_98@yahoo.com

Abstract

The monitoring and treatment of type 1 diabetes (T1D) are undergoing profound changes today. Notable steps include the improvement and widespread adoption of glucose sensors which are now extremely reliable and furthermore are used with insulin pumps in an integrated manner. Over the last 2 to 3 years these systems have evolved rapidly with the development and use of algorithms which permit the autonomous regulation of basal insulin. Correct control and administration of basal insulin is often the greatest stumbling block in multiple daily injection therapy as basal insulins cannot replicate the physiological rhythms of basal insulin secretion. Hypoglycemia is another critical point in standard insulin pen therapy as it does not permit dosage modulation in the same way as with an insulin pump. In this article we cover the fundamental steps in this revolution of insulin therapy which promises, in the not too distant future, the ultimate achievement of the artificial pancreas and thus the complete closure of the loop. All those working in diabetes care must be adequately trained and familiar with this technology as it should no longer be considered a niche treatment reserved for carefully selected patients and managed in only a few centers of excellence. In order to choose the best treatment, tailored to each individual patient's needs, medical staff involved in the treatment of T1D require a thorough knowledge of standalone glucose sensors, insulin pumps and integrated systems with control algorithms. Once the critical issues (costs, psychological aspects, system management difficulties, alarm fatigue, etc.) still related to their use have been resolved, new Hybrid Closed Loop and Advanced Hybrid Closed Loop systems could become the new standard in the treatment of T1D.

KEY WORDS type 1 Diabetes; insulin pump; decision-making algorithms; integrated system.

Riassunto

Il monitoraggio e la cura del diabete tipo 1 (DT1) sono oggi caratterizzati da significativi cambiamenti che hanno visto come tappe fondamentali



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation G. Papa, M.P. Iurato, C. Licciardello, D. Moretti, C. Finocchiaro (2021). Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale. JAMD Vol. 24/2

DOI 10.36171/jamd21.24.2.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2021

Accepted March, 2021

Published July, 2021

Copyright © 2021 Papa et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

da una parte il miglioramento e la diffusione dei sensori glicemici e dall'altra l'integrazione di questi ultimi con i microinfusori insulinici. Negli ultimi 2-3 anni l'evoluzione di questi sistemi ha conosciuto una rapida accelerazione che ha portato allo sviluppo e utilizzo di algoritmi che riescono in autonomia a controllare la secrezione insulinica basale. La corretta insulinizzazione basale è spesso il limite più importante della terapia insulinica multi-iniettiva visto che le insuline basali non riescono a ricreare un profilo che si adatti perfettamente ai ritmi fisiologici della secrezione basale. L'ipoglicemia è l'altra criticità della terapia standard con le penne che non offrono la possibilità di modulare in corsa l'erogazione stessa. In questo articolo abbiamo rivisto le tappe fondamentali di questo percorso che vedrà in un futuro forse neanche troppo lontano come punto di arrivo il pancreas artificiale con la completa chiusura del *loop*. La sfida che oggi pone la tecnologia investe tutto il mondo della diabetologia e non può essere più considerata come una nicchia da riservare solo a pazienti altamente selezionati e gestiti da pochi centri di eccellenza. In realtà tutti coloro che si occupano di DT1 dovrebbero avere familiarità con le nuove tecnologie, siano essi sensori *stand-alone*, microinfusori o sistemi integrati con algoritmi di controllo, per scegliere sempre una terapia quanto più possibile sartoriale. I nuovi sistemi *Hybrid Closed Loop* e *Advanced Hybrid Closed Loop* potrebbero diventare i nuovi standard di cura nel trattamento del DT1, una volta risolte le criticità ancora legate al loro utilizzo (costi, aspetti psicologici, difficoltà di gestione del sistema, stress derivati dagli avvisi/allarmi, etc.).

PAROLE CHIAVE diabete tipo 1; microinfusori insulinici; algoritmi decisionali; sistemi integrati.

Introduzione

La sfida che da sempre pone la gestione del paziente con diabete mellito tipo 1 (DT1) è, da una parte il raggiungimento di un compenso glicemico ottimale per evitare l'insorgenza delle complicanze a lungo termine, dall'altra la riduzione degli eventi ipoglicemici, gravati anch'essi da elevato rischio in acuto, ma anche da morbilità/mortalità in cronico.

I due grandi trial diventati punti di riferimento in letteratura (DCCT ed EDIC) hanno dimostrato in maniera conclusiva i benefici a lungo termine di un precoce e intensivo controllo glicemico sullo sviluppo delle complicanze croniche, soprattutto micro-, ma anche macroangiopatiche⁽¹⁻²⁾.

Da almeno trent'anni lo standard di cura del DT1 è

rappresentato dalla terapia multiiniettiva basal-bolus che mira a ricreare la secrezione insulinica fisiologica con l'utilizzo di insuline rapide ai pasti e di una basale giornaliera. Lo sviluppo e la commercializzazione d'insuline ultrarapide e d'insuline lente con caratteristiche cinetiche caratterizzate da curve piatte e riproducibili hanno permesso di ottenere profili glicemici molto più stabili rispetto all'uso delle insuline più datate e di ridurre significativamente il rischio ipoglicemico interprandiale e notturno.

Sul fronte del monitoraggio lo standard è invece ancora considerato il *Self Monitoring Blood Glucose* (SMBG) attraverso l'utilizzo di glucometri con i quali rilevare la glicemia capillare in qualsiasi momento; la digitalizzazione di tali strumenti e la possibilità oggi di connetterli ad appositi applicativi (APPs) che scaricano direttamente sulla propria piattaforma web (*Cloud*) hanno reso particolarmente semplice la conservazione di tali dati e facilmente comprensibile la loro presentazione in formati di immediata interpretazione da parte del diabetologo/ internista curante.

I progressi tecnologici sia sul versante terapeutico che nell'ambito del monitoraggio sono stati molto rapidi negli ultimi anni registrando una significativa accelerazione soprattutto nell'ultimo quinquennio.

Per tale motivo si stanno oggi imponendo come nuovi standard di monitoraggio e di cura da una parte i sensori glicemici che garantiscono un *Continuous Glucose Monitoring* (CGM), dall'altra la *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* (CSII) con i moderni microinfusori, piccoli, sicuri, affidabili e multifunzione. Il principale motivo dell'avanzamento terapeutico è stato probabilmente l'integrazione delle due tecnologie, che ha cercato di realizzare quello che in diabetologia probabilmente ancora rappresenta il Santo Graal, il pancreas artificiale.

Tutto ciò sta comportando un radicale cambiamento anche nell'approccio terapeutico degli specialisti del settore che hanno visto ampliarsi significativamente il loro armamentario di monitoraggio e terapeutico. La pandemia da COVID-19 ha tristemente amplificato l'importanza del monitoraggio da remoto mettendo in risalto i grandi vantaggi che l'evoluzione tecnologica oggi offre.

L'evoluzione della terapia insulinica con microinfusore

Perché un microinfusore

Attualmente nel mondo si stima che oltre un milione di soggetti con DT1 utilizzino un microinfusore⁽³⁾. Negli ultimi annali AMD (2020) è stato evidenziato

che in Italia circa il 18% dei pazienti con DT1 sono trattati con microinfusore, con un significativo aumento rispetto al report precedente, anche se la media rimane bassa rispetto ad aree geografiche come l'America e il Nord Europa dove le percentuali superano abbondantemente il 20%⁽⁴⁾. I microinfusori sono piccoli dispositivi che erogano in maniera continua insulina ad azione rapida attraverso cateteri (a meno che non si tratti di *patch pumps*, dispositivi che vengono applicati direttamente sulla cute) e cannule sottocutanee che lo stesso paziente cambia periodicamente (usualmente ogni tre giorni). Il vantaggio più ovvio e immediato è che il paziente non deve più pungersi tante volte al giorno. Dietro il semplice meccanismo di funzionamento della pompa che eroga continuamente insulina rapida con ritmi diversi e programmabili nelle 24 ore, si cela la più grande risorsa rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva: riuscire a mimare in maniera più fisiologica la secrezione insulinica "basale" delle β -cellule pancreatiche che immettono l'ormone in circolo in maniera continua e pulsatile, con ritmi differenti nei vari segmenti temporali. L'insulinizzazione basale rappresenta circa il 30-50% del dosaggio insulinico giornaliero per i soggetti con DT1, a tutte le età. Comune regola esemplificativa usata spesso in clinica è quella di programmare come basale il 50% della dose insulinica totale⁽⁵⁻⁶⁾. Il fabbisogno insulinico basale tuttavia non si distribuisce in maniera uniforme nelle 24 ore ma varia nell'arco della giornata, sia nei soggetti sani che nei pazienti diabetici. Le insuline basali che utilizziamo oggi sono caratterizzate da un profilo piatto con emivita intorno alle 24 ore che offre il vantaggio di avere cinetiche riproducibili e assenza di picco, cosa che si traduce in un basso rischio ipoglicemico, interprandiale e notturno⁽⁷⁾; il risvolto della medaglia tuttavia è certamente il fatto che spesso l'insulinizzazione basale risulta non adeguata al risveglio e spesso nel segmento temporale pomeridiano/serale.

Il rispetto del ritmo circadiano della secrezione insulinica basale è di grande importanza poiché consentirebbe di ottenere un buon profilo glicemico notturno ed evitare il picco glicemico al risveglio, il cosiddetto "fenomeno alba" che spesso condiziona il compenso glicemico nel paziente con DT1⁽⁸⁾. I pattern secretori cambiano nelle diverse decadi di età ma il più elevato fabbisogno insulinico si verifica tipicamente nella prime ore del mattino (di solito dalle 4.00 alle 8.00 a.m.) ed è legato all'aumento della secrezione degli ormoni contro-regolatori (glucagone, adrenalina, cortisolo) che riducono la sensibilità insulinica⁽⁹⁾. Nei soggetti con DT1 giovani-adulti al-

trettanto importante è evitare il "fenomeno tramonto" non meno frequente e critico dell'iperglicemia del mattino: in questa popolazione è tipica la distribuzione circadiana bimodale dell'insulina basale (Figura 1A)⁽¹⁰⁾.

Risulta evidente come questo pattern non possa essere sostituito accuratamente da un profilo insulinico piatto come quello fornito dalle moderne insuline basali (Figura 1B)⁽¹¹⁾ ma piuttosto da un andamento a "scalini" che può essere ricreato solo attraverso un microinfusore (Figura 1C).

La secrezione insulinica basale varia poi in base a modifiche comportamentali, attività fisica, pasti, alternanza tra attività lavorativa e riposo, stress⁽¹²⁾.

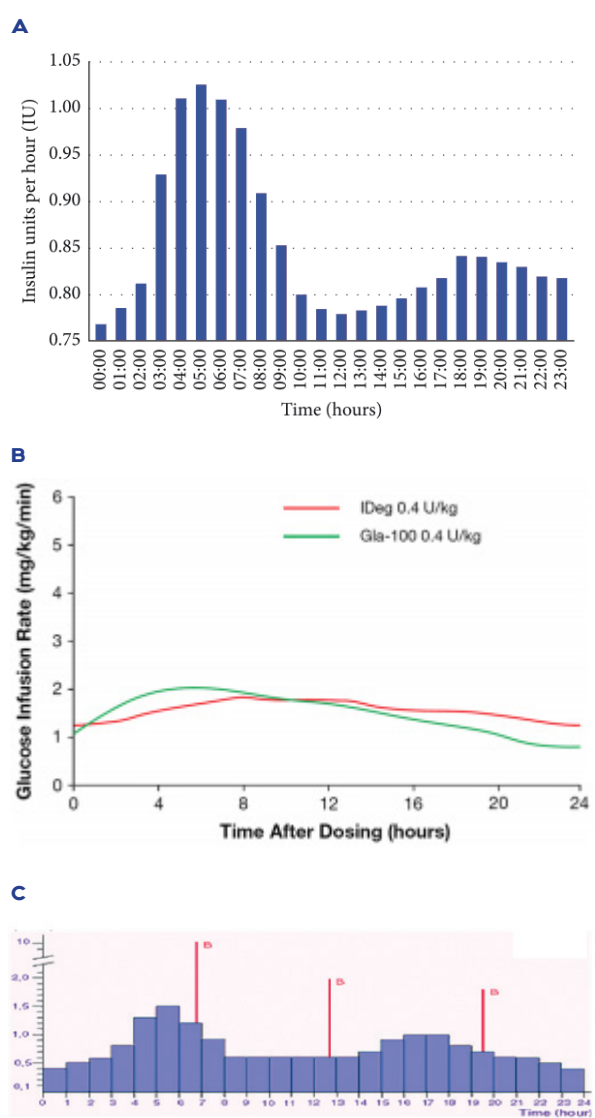


Figura 1 | A. Distribuzione circadiana dell'insulina basale in una coorte di pazienti adulti con diabete tipo 1. B. Profilo di infusione di glucosio di I-Deg (Degludec) e Gla-300 (Glargine U300) (profili farmacocinetici). C. Esempio di profilo insulinico basale con microinfusore.

Ricareare uno o più profili secretori basali che si adattino il più possibile al soggetto che stiamo curando nei suoi diversi ritmi di vita che cambiano anche all'interno di una stessa settimana (es. giorni lavorativi e week-end, ciclo mestruale, turni di notte, attività fisica, etc.) è la sfida più grande ma anche quella più stimolante che i microinfusori ci permettono di superare.

L'altra componente della terapia con microinfusore è il bolo insulinico effettuato prima del pasto o per correggere una eventuale iperglicemia. In questo caso la somministrazione ricorda molto il bolo effettuato con la tradizionale penna pre-riempita con la differenza non secondaria di non doversi pungere ogni volta che si mangia, ma erogare l'insulina programmando la dose sul *display* della pompa o attraverso un *controller* remoto. Anche in questo caso abbiamo a disposizione elementi aggiuntivi che possono migliorare l'efficacia e la sicurezza di questa somministrazione. Innanzitutto la maggioranza degli strumenti moderni è dotato di un calcolatore del bolo, attraverso il quale, con la sola introduzione della glicemia attuale e della stima dei carboidrati in grammi che saranno consumati, il sistema consiglia il bolo da erogare (precedentemente impostati il fattore di sensibilità insulinica, *ISF*, e il rapporto insulina/carboidrati, *I/CHO*). L'altro elemento è il poter usufruire dei cosiddetti "boli speciali", i "boli onda doppia" e "onda quadra" attraverso i quali possiamo suddividere il bolo in momenti differenti, allo scopo di ottimizzare e far collimare, in rapporto ai costituenti del pasto e del tempo in cui esso sarà consumato, assorbimento insulinico con assorbimento dei carboidrati.

L'accuratezza di erogazione anche di basse quantità d'insulina (da 0,01 fino a 0,025 U/h) ottenibile solo con questi strumenti è un altro vantaggio particolarmente importante per chi necessita di dosaggi estremamente bassi (come i pazienti pediatrici)⁽¹³⁾.

Microinfusori e sensori glicemici

La letteratura è piena di studi che, anche se non tutti univocamente concordanti, hanno per lo più dimostrato che l'utilizzo di un microinfusore anche in assenza di sensore glicemico porta con sé molteplici benefici come un miglior controllo glicemico, una riduzione della variabilità glicemica, una minor frequenza di ipoglicemie severe, una riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero e un miglioramento della qualità della vita attraverso una maggiore flessibilità nello stile di vita⁽¹⁴⁻¹⁸⁾.

Tuttavia proprio i CGM hanno garantito l'evoluzione di tale terapia attraverso la *Sensor-Augmented Pump (SAP) therapy* che ha rappresentato il primo tentativo di connessione tra sensore e microinfusore. Il sensore infatti ha iniziato ad affiancare il microinfusore, tuttavia qualsiasi decisione terapeutica era ancora demandata all'utilizzatore. In questo contesto i pazienti hanno iniziato a prendere decisioni estemporanee in accordo al monitoraggio glicemico in continuo. Evidenti benefici sono stati registrati rispetto a terapia multi-iniettiva sia sul fronte del compenso glicemico sia sulla riduzione degli eventi ipoglicemici⁽¹⁹⁻²⁰⁾. L'associazione del monitoraggio in continuo della glicemia ha quindi reso la terapia con microinfusore maggiormente efficace e sicura⁽²¹⁾.

Il primo e importante passo nella rivoluzione tecnologica che sta oggi caratterizzando la terapia insulinica con pompa è stato l'introduzione degli algoritmi decisionali automatici. Dalla semplice associazione del sensore al microinfusore si è passati alla totale integrazione dello stesso nel sistema. La prima a essere utilizzata è stata la funzione *Low Glucose Suspend (LGS)* (*Minimed™ Paradigm Veo*, 2009). Per la prima volta i pazienti potevano osservare la lettura glicemica e le tendenze sul display del microinfusore e con modalità on-off arrestare la terapia insulinica basale al raggiungimento del sensore di una soglia ipoglicemica precedentemente impostata (Figura 2A). Questo avanzamento tecnologico ha dato prova di ridurre la durata dell'ipoglicemia notturna, di ridurre gli eventi ipoglicemici severi e in generale tutti gli episodi ipoglicemici⁽²²⁻²⁵⁾.

La tappa successiva è stata l'introduzione della funzione *Predictive Low Glucose Suspend (PLGS)* (*Sistema Minimed™ 640G*, 2015): essa ha rappresentato una novità rispetto al passato poiché ha introdotto il concetto della predittività. L'algoritmo del sistema, infatti, su una base previsionale della glicemia a trenta minuti, si assume la decisione terapeutica di interrompere l'infusione insulinica basale qualora fosse stata predetta un'ipoglicemia. Sia gli studi RCT che quelli Real-World hanno dimostrato come questa tecnologia abbia permesso di ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia senza peggiorare né il *Time in Range (TIR)* ovvero la % glicemie nel range compreso tra 70 e 180 mg/dl, né l'emoglobina glicata (anzi spesso migliorandoli)⁽²⁶⁾ (Figura 2B).

Nel 2018 è stato approvato da FDA e successivamente da EMA un altro dispositivo con funzione *PLGS* (*Tandem t:slim X2™ con Tecnologia Basal-IQ™*)⁽²⁷⁾.

Tra il 2016 (approvazione FDA) e il 2018 (approvazione EMA) è stato introdotto per la prima volta un sistema ibrido (perché non è totalmente automatico,

ha ancora bisogno dell'intervento dell'utilizzatore) ad ansa chiusa (perché l'algoritmo riesce a controllare in autonomia l'erogazione insulinica basale) o *Hybrid Closed Loop* (HCL) (*Sistema Minimed™ 670G*) che rappresenta il primo tentativo di pancreas artificiale commercializzato e oggi utilizzato in molti Paesi del mondo. Per la prima volta abbiamo visto all'opera un sistema che riesce ad adattare l'infusione insulinica basale alla glicemia rilevata dal sensore con un algoritmo di tipo *PID* (*Proportional Integrate Derivative*). La velocità insulinica basale viene calcolata sulla base di quanto la glicemia del momento sia distante dall'obiettivo glicemico (fisso a 120 mg/dl, ma temporaneamente modificabile a 150 mg/dl come durante attività fisica) (componente *Propor-*

tional), per quanto tempo sia stata lontana da questo obiettivo (componente *Integral*) e sulla base di quanto rapidamente si stia modificando la glicemia (componente *Derivative*)⁽²⁸⁾ (Figura 3A).

Sia i trial clinici che gli studi Real-World hanno documentato un miglioramento del compenso glicemico (in termini di TIR e di HbA1c) ed una riduzione significativa del *TBR* (*Time Below Range*, % glicemie <70 mg/dl) con questa tecnologia⁽²⁹⁾. È stato evidenziato come il tempo di utilizzo del sensore, che è un prerequisito per godere dell'automatismo, sia strettamente legato all'aumento del TIR con contestuale riduzione del TBR e del TAR (*Time Above Range*, % glicemie >180 mg/dl)⁽³⁰⁾.

A breve verrà commercializzato anche un sistema *patch HCL* (*Omnipod Five™*)^(31,32).

L'ultima evoluzione del sistema HCL è l'*Advanced Hybrid Closed Loop* (AHCL), con un algoritmo capace non solo di controllare automaticamente l'erogazione dell'insulina basale ma anche in grado di erogare boli correttivi in automatico alla predizione di glicemie superiori a determinati obiettivi o se la glicemia permanesse elevata a dispetto di una velocità insulinica basale massimale (Figura 3B).

Il primo sistema di tal genere che ha ricevuto l'approvazione da parte di FDA è stato il *Tandem t:slim X2™* con *Tecnologia Control-IQ™*, in Europa invece il *Sistema Minimed™ 780G*. Il primo utilizza il sensore *Dexcom G6* con un algoritmo di tipo MPC (Modello Predittivo di Controllo) che in maniera predittiva riesce a controllare la glicemia minimizzando la diffe-

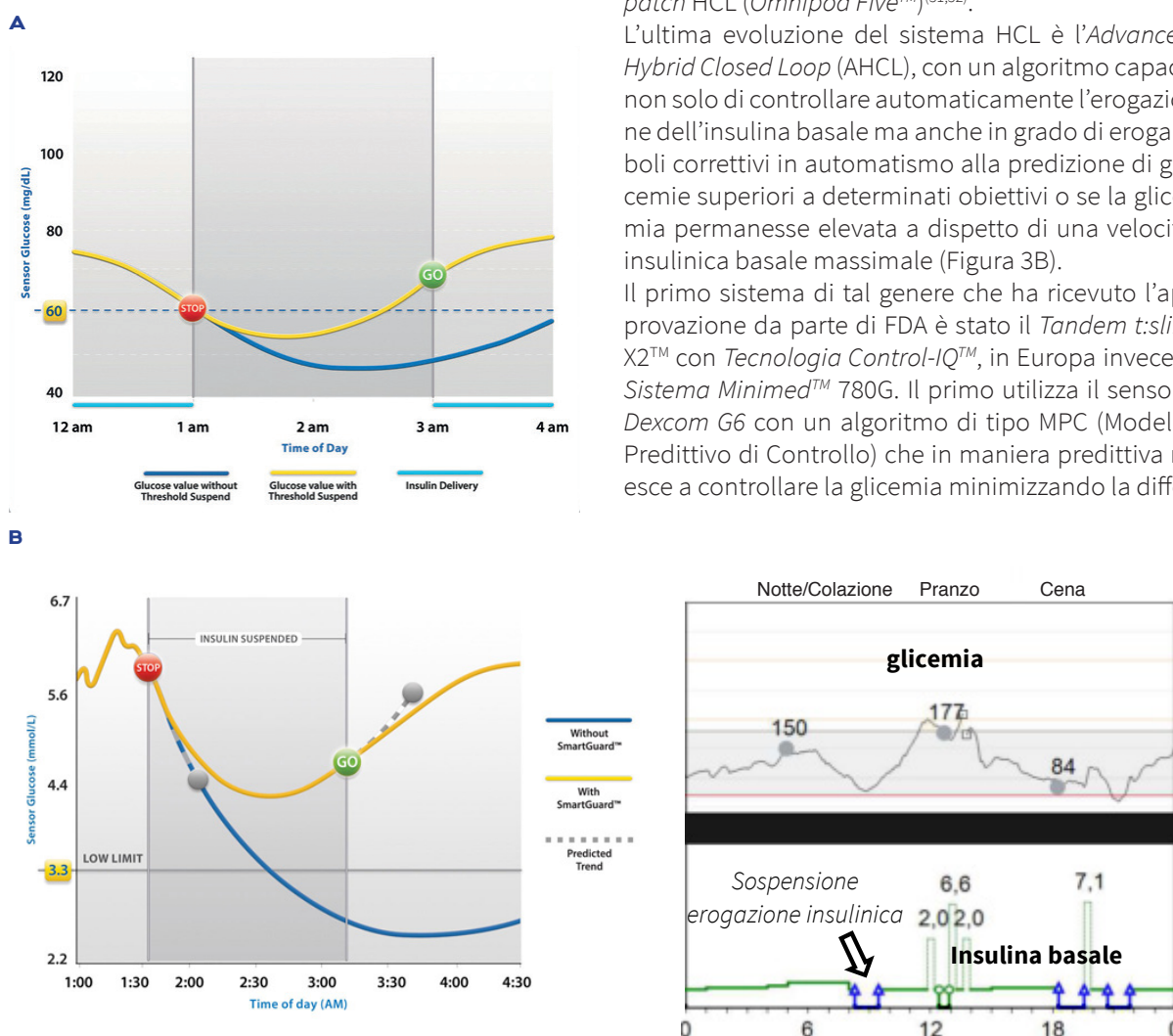


Figura 2 | A. La funzione LGS sospende l'infusione di insulina basale al raggiungimento del target ipoglicemico rilevato dal sensore. La somministrazione di insulina riparte dopo 2 ore indipendentemente dal valore glicemico o può essere riattivata dal paziente. B. La funzione PLGS sospende automaticamente la somministrazione di insulina in previsione di un evento ipoglicemico. La somministrazione di insulina riparte automaticamente dopo 120 minuti indipendentemente dal valore glicemico o già dopo 30 minuti se la glicemia del paziente rilevata dal sensore intanto aumenta oltre un valore soglia definito.

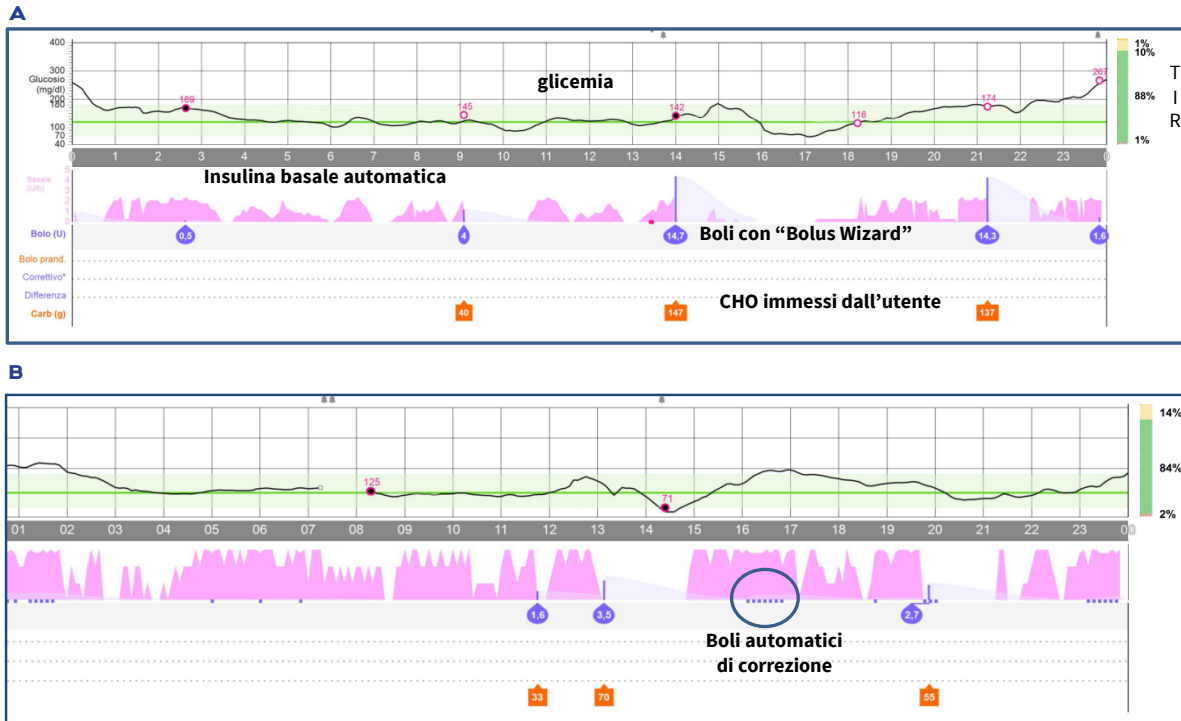


Figura 3 | A. La velocità di erogazione dell’insulina basale viene totalmente controllata dall’algoritmo in funzione nel sistema (PID, nel Sistema Minimed™ 670G). In viola è rappresentata l’insulina basale e la sua “magnitudo” che varia in funzione della glicemia. Al paziente viene richiesto di eseguire i boli con il calcolatore del bolo inserendo i carboidrati che verranno consumati ai pasti. B. Rispetto al grafico precedente si possono vedere in aggiunta i micro-boli di correzione automatica che vengono erogati quando il sistema raggiunge la massima velocità basale (Sistema Minimed™ 780G).

renza tra glicemia prevista e quella target. Il sistema in modalità normale aumenta la basale se il valore a 30 minuti è previsto essere superiore a 160 mg/dl, esegue invece un bolo di correzione se tale valore sarà sopra i 180 mg/dl; interrompe invece l’erogazione se predirà un valore al di sotto dei 70 mg/dl, sempre a 30 minuti. È dotato di parametri che cambiano se il paziente imposta la modalità “sonno” (con riduzione della soglia glicemica per l’aumento della basale ma con il blocco delle correzioni automatiche) o “attività fisica” (con riduzione della basale per soglie più elevate di glicemia). Il sistema ha dimostrato di aumentare il TIR (specialmente quello notturno) con una media glicemica vicino al target senza incrementare gli eventi ipoglicemici e il TBR⁽³³⁾. Il sistema Minimed™ 780G è stato invece lanciato sul mercato italiano in ottobre 2020 e rispetto al modello precedente (Minimed™ 670G) è in grado di erogare microboli insulini quando la funzione SmartGuard® stabilisce la necessità di una correzione in maniera da massimizzare il TIR. Ciò può essere utile per compensare imprecisioni nella stima dei carboidrati e correggere così glicemie elevate; in aggiunta è dotato di connettività Bluetooth® tramite la quale i

pazienti possono visualizzare in tempo reale i dati sull’andamento del glucosio direttamente sul loro smartphone, ricevendo notifiche su iper e ipoglicemie e condividendoli con i caregiver e gli operatori sanitari tramite CareLink Connect App⁽³⁴⁻³⁵⁾ (Figura 4). Problemi comuni che portano una discontinuità non trascurabile (fino al 30%) nell’uso della pompa, del CGM o di entrambi i devices, sono rappresentati dal dover indossare due diversi dispositivi e dallo stress di dover fronteggiare molteplici allarmi nell’arco della stessa giornata (“alarm fatigue”)⁽³⁶⁾. In tabella 1 vengono riportati i sistemi attualmente disponibili in commercio con algoritmi integrati (PLGS, HCL, AHCL). Accanto ai dispositivi “ufficiali” è doveroso citare anche il fenomeno definito “DIY APS” (“Do It Yourself Artificial Pancreas System”), un vero e proprio fai-da-te utilizzato da pazienti con DT1 e loro familiari di solito particolarmente esperti in informatica: in questo caso vengono utilizzati microinfusori per lo più di vecchia generazione, un CGM ed un algoritmo gratuitamente scaricato dal web (appunto Open APS) sullo smartphone o su un micro-computer, che controlla la pompa in

Tabella 1 | Sistemi attualmente disponibili in commercio con algoritmi integrati (PLGS, HCL, AHCL).

Funzione	Microinfusore	Sensore	Piattaforma Web Cloud	Età di utilizzo
PLGS	Tandem t:slim X2™ con Tecnologia Basal-IQ™	Dexcom® G6	Diasend®	Dai 6 anni
	Sistema Minimed™ 640G	Enlite™ Sensor e Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Nessun limite di età
HCL	Sistema Minimed™ 670G	Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Dai 7 anni
AHCL	Tandem t:slimX2™ con Tecnologia Control-IQ™	Dexcom® G6	Diasend®	Dai 6 anni
	Sistema Minimed™780G	Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Dai 7 anni

PLGS: Predictive Low Glucose Suspend. HCL: Hybrid Close Loop. AHCL: Advanced Hybrid Close Loop

base al dato del CGM⁽³⁷⁾. L'algoritmo di controllo è inserito su un applicativo che può essere costruito direttamente dal paziente. Sono sistemi HCL di solito molto performanti ma privi dei controlli di sicurezza propri dei sistemi tradizionali. Si tratta quindi di un sistema non riconosciuto dalle società scientifiche poiché il collegamento microinfusore-CGM avviene tra strumenti non studiati né progettati per comunicare tra loro con aspetti anche medico-legali particolarmente critici e non esistono (e non potrebbero) trial clinici che li abbiano testati⁽³⁸⁾.

Cosa prescrivono le attuali linee guida nazionali e internazionali

Nei nostri standard italiani per la cura del diabete mellito (2018) l'uso della terapia insulinica tramite CSII è indicata in soggetti selezionati che presentino livelli di emoglobina glicata persistentemente superiore al target desiderabile nonostante terapia multi-iniettiva intensiva e ottimizzata e/o con ipoglicemia ricorrente, ipoglicemia grave o notturna e dovrebbe essere prescritta da un team esperto nel suo utilizzo⁽³⁹⁾. In un più recente documento congiunto del gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e Diabete" (2019) sono state ribadite le stesse indicazioni, aggiungendo che i sistemi integrati con algoritmi LGS e PLGS sono utili in pazienti con episodi di ipoglicemia invalidante, ipoglicemia

grave e ipoglicemia inavvertita; il "paziente ideale" dovrebbe essere motivato, disponibile al cambiamento, avere aspettative realistiche, disposto a usare il CGM per un tempo superiore al 70% ed eseguire le calibrazioni se richieste, conoscere la conta dei carboidrati ed applicarla regolarmente, essere stato adeguatamente istruito sull'uso dello strumento e dovrebbe dimostrare stabilità emotiva⁽⁴⁰⁾. Nelle ultime linee guida American Diabetes Association (2021) viene chiaramente affermato che la terapia con pompa può essere considerata un'opzione terapeutica per tutti i pazienti con DT1 che sono in grado di maneggiare in sicurezza il dispositivo. I sistemi integrati con algoritmo PLGS sono utili per prevenire o ridurre gli episodi ipoglicemici, mentre i sistemi HCL possono ulteriormente migliorare il controllo glicemico senza aumentare il rischio ipoglicemico. I sistemi fai-da-te (DIY APS) non dovrebbero essere né incoraggiati né suggeriti⁽⁴¹⁾. Appare chiaro come sia essenziale un continuo aggiornamento delle linee guida nell'ambito della tecnologia, in un mondo che si evolve rapidamente. Come ribadito anche dalla posizione dell'ADA, il più importante componente del sistema tuttavia resta ancora il paziente: la tecnologia scelta deve essere appropriata per la persona che si ha di fronte. La scelta del microinfusore più evoluto non è ancora garanzia di successo, a meno che non si realizzi la corretta integrazione non solo sensore-microinfusore ma anche sistema-paziente. E perché questo accada il medico ha un ruolo chiave di educazione, training e monitoraggio.

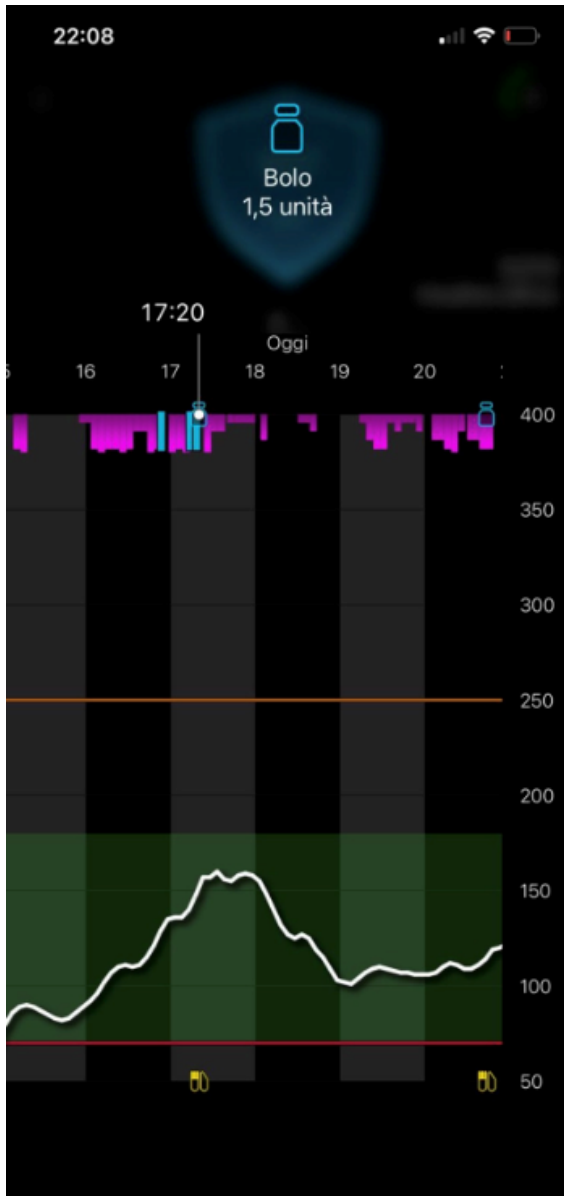


Figura 4 | Visualizzazione su smartphone del grafico del sensore e della terapia insulinica praticata con Sistema Minimed™ 780G (in collegamento Bluetooth®). Le colonnine viola esprimono i micro-boli della basale automatica controllata dall’algoritmo, le colonnine azzurre i boli di correzione automatica. I boli erogati dal paziente sono visualizzati come flaconcini azzurri (App Carelink™ Connect).

Discussione e conclusioni

Il sogno del pancreas artificiale, cullato per tanti anni, sembra oggi materializzarsi con i nuovi strumenti che lo sviluppo tecnologico ci ha portato. Osservare il microinfusore elaborare ed erogare, sotto il controllo dell’algoritmo utilizzato dal sistema, micro-boli insulinici (basale e/o correzione au-

tomatica) in accordo al CGM, allo scopo di condurre la glicemia del paziente sempre al target impostato, evitando nel contempo le ipoglicemie, è per tanti diabetologi, che hanno visto l’evoluzione di questi sistemi e la loro crescita passo dopo passo, un’esperienza eccitante. Anche se il sistema lavora in automatismo il medico deve sempre controllare, di volta in volta, che tutti i parametri impostati siano corretti per garantire un ottimale funzionamento dell’algoritmo; il paziente d’altra parte diventa veramente protagonista della terapia stessa poiché è chiamato ad eseguire in maniera più corretta possibile la conta dei carboidrati, gestire il sensore glicemico e rispondere prontamente alle richieste del microinfusore per garantire il mantenimento dell’automatismo.

La parte educativa e di training diventano cruciali per il successo terapeutico. Anche il follow-up è fondamentale per capire se il sistema stia facendo bene il suo lavoro e se il paziente lo utilizzi secondo protocollo. Certo abbiamo ancora un sistema “ibrido” in cui l’intervento umano è fondamentale ed è bene non dimenticarlo. Molti pazienti e perfino tanti medici potrebbero avere un concetto di pancreas artificiale che ancora non è realtà. Un sistema ad ansa totalmente chiusa ancora non c’è, qualcosa che possa realizzare il sogno di ottenere un TIR prossimo al 100% con episodi ipoglicemici totalmente assenti. I sistemi AHCL hanno recentemente introdotto anche la correzione automatica dei boli e la possibilità di abbassare il target glicemico fino a 100 mg/dl (come nel *Minimed™ 780G*). Certamente ancora situazioni per cui l’automatismo non può essere mantenuto accadono di frequente e il paziente è chiamato spesso a dover risolvere in prima persona criticità del sistema che vengono puntualmente segnalate e rappresentano la causa di quella “alarm fatigue” che spesso è alla base della rinuncia a questi dispositivi per tornare a terapie più semplici⁽⁴²⁾. L’accettazione da parte del paziente di una soluzione comunque “protesica” per una patologia altrimenti “invisibile”, l’impegno che ne deriva per la gestione del cambio del set d’infusione (di solito da praticare ogni tre giorni), per l’applicazione e, laddove richiesto, per la calibrazione del sensore, per la conta dei carboidrati e, come ricordato prima, per una rapida risposta ad innumerevoli allarmi e richieste da parte del microinfusore per poter mantenere attivo l’automatismo, sono tutte cause potenziali di abbandono di tale terapia. Bisogna quindi preventivamente affrontare con il paziente che si avvicina alle nuove tecnologie tutte queste criticità per fargli comprendere come solo la migliore gestione della tecnologia

può dare i risultati attesi. Non da meno la terapia con microinfusori e sistemi integrati pone anche per il clinico dei carichi assistenziali senz'altro più gravosi: la fase di educazione e training prevede di solito diversi incontri con i pazienti che devono apprendere la gestione ottimale dei sistemi proposti; anche il follow-up è più impegnativo perché prevede ad ogni visita la verifica dell'apprendimento da parte del paziente dei diversi argomenti e del corretto utilizzo del sistema e lo scarico dei dati sensore/microinfusore da analizzare attentamente per scoprire errori e manchevolezze. Non esistono linee guida codificate che definiscano le caratteristiche della struttura diabetologica e del team che si deve occupare di pazienti che utilizzano le tecnologie più evolute. Tuttavia sarebbe utile, come suggerisce anche il nostro ultimo documento del gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP "Tecnologia e Diabete", la presenza, oltre al diabetologo e l'infermiere, anche di un dietista e di uno psicologo esperto nel campo della terapia insulinica sottocutanea⁽⁴⁰⁾.

In questo momento storico caratterizzato dalla pandemia da COVID-19 altre modalità di training, come il *virtual training*, sono state implementate e supportate dalle stesse aziende produttrici con risultati estremamente lusinghieri⁽⁴³⁻⁴⁴⁾.

La sfida del futuro è proprio quella di rendere più semplice l'utilizzo di questa tecnologia riducendo al minimo l'occorrenza di situazioni per cui la modalità automatica non può essere mantenuta. Il CGM è una parte fondamentale del sistema poiché ogni algoritmo, per quanto valido, ha bisogno di letture glicemiche assolutamente affidabili. I sensori di ultima generazione hanno MARDs (*Mean Absolute Relative Differences*) molto basse (cioè elevata accuratezza), tuttavia alcuni hanno ancora bisogno di frequenti calibrazioni al dì (per es. da 2 a 4 il *Guardian Sensor 3*), altri invece già attualmente non ne richiedono (per es. *Dexcom G6*). La calibrazione è un elemento di particolare criticità poiché rappresenta, se non eseguita, la causa più importante per cui la modalità automatica non può essere mantenuta ed uno dei principali motivi di stress per il paziente. Attualmente i sistemi *HCL* e *AHCL* (come anche i *PLGS*) sono in grado di sospendere l'infusione insulinica alla predizione di una ipoglicemia; tuttavia nella vita reale tali sistemi non riescono a prevenire il 100% degli episodi ipoglicemici. Per questo l'infusione di glucagone, attualmente in corso di sperimentazione nei sistemi bi-ormonali, potrebbe potenzialmente risolvere quelle ipoglicemie che non sono state prevenute con la sospensione automatica di erogazione insulinica, senza dover somministrare zuccheri per

os⁽⁴⁵⁾. Un'altra criticità degli attuali sistemi è il bolo prandiale. I pazienti non sono sempre in grado di eseguire una conta dei carboidrati corretta cosa che si traduce in glicemie post-prandiali spesso superiori al target desiderato. Si stanno sperimentando algoritmi che riescano a fronteggiare anche pasti non annunciati al sistema e i risultati sembrano essere promettenti⁽⁴⁶⁾.

Tra le criticità delle nuove tecnologie non sono affatto trascurabili i costi, ancora sopportabili solo perché i pazienti con DT1 in terapia con microinfusore in Italia, seppure in costante aumento, rappresentano una percentuale relativamente bassa (18,1% in Italia rispetto al totale secondo l'ultimo report degli Annali di AMD). Il carico economico che deriva dall'utilizzo dei nuovi device è significativamente più elevato rispetto all'utilizzo della MDI o anche rispetto all'uso di CSII + SMBG. D'altra parte numerosi studi di farmaco-economia hanno dimostrato come la terapia con microinfusore e l'utilizzo dei sensori sia *cost-effective* specialmente in sottogruppi di pazienti con elevati valori di HbA1c e alto rischio ipoglicemico; i risultati di analoghi studi per l'utilizzo di tecnologia con sistemi integrati (con algoritmi PLGS, HCL e AHCL) sono meno robusti anche perché si tratta di strumenti più recentemente immessi sul mercato mondiale⁽⁴⁷⁾.

Considerato il ritmo di avanzamento tecnologico registrato negli ultimi 2-3 anni è verosimile che in un futuro prossimo possano vedere la luce sistemi *fully closed-loop* che richiedano al paziente solo una minima interazione. Ciò che sembrava una chimera soltanto pochi anni fa adesso sembra un obiettivo ormai prossimo. Tuttavia bisogna sempre considerare, nonostante il notevole e innegabile miglioramento degli strumenti oggi utilizzati, che sono ancora presenti numerosi limiti e controindicazioni che il personale sanitario dovrebbe considerare per scegliere opportunamente una terapia sartoriale e riuscire a essere efficacemente di supporto.

Bibliografia

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleaty P, et al. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
2. The DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-years follow-up. *Diabetes Care* 39:686-693, 2016.
3. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. *Am J Ther* 27:e30-e41, 2020.

4. Gruppo Annali AMD 2020. Diabete tipo 1. Indicatori di intensità/ appropriatezza del trattamento farmacologico.
5. Walsh J, Roberts R. Setting and testing your basal rates. In "Pumping Insulin. Everything you need for success with an insulin pump". 3rd ed. Torrey Pines Press, San Diego, CA, pp. 89-104, 2000.
6. Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. Eco Ed. Internazionali, pp. 105-106, 2006.
7. Cheng AYY, Patel DK, Reid TS, Wyne K. Differentiating basal insulin preparations: understanding how they work explains why they are different. *Adv Ther* 36:1018-30, 2019.
8. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract* 11:55-64, 2005.
9. Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, et al. German/Austrian DPV Initiative; German Pediatric CSII Working Group; BMBF Competence Network Diabetes. Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepuberal children, adolescents, and young adults. *Pediatr Diabetes* 13:1-5, 2012.
10. Matejko B, Kukulka A, Kiec-Wilk B, Stapor A, et al. Basal insulin dose in adults with type 1 diabetes mellitus on insulin pumps in real-life clinical practice: a single-center experience. *Adv in Med* 2018 doi.org/10.1155/2018/1473160.
11. Becker RH, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, et al. Insulin glargine 300 units/mL provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units/mL. *Diabetes Care* 38:637-43, 2015.
12. Home PD. Plasma insulin profiles after subcutaneous injection: how close can we get to physiology in people with diabetes? *Diabetes Obes Metab* 17:1011-20, 2015.
13. Frohnert BI, Alonso GT. Challenges in delivering smaller doses on insulin. *Diabetes Technol Ther* 17:597-599, 2015.
14. Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14:1-181, 2010.
15. Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with type 1 diabetes: a comparison between continuous insulin infusion and multiple daily injections. Equality1 Study Group—Evaluation of QUALITY of life and costs in diabetes type 1. *Diabet Med* 25:213-220, 2008.
16. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, et al. CSII vs. multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 20:CD00503, 2010.
17. Pickup JC, Phil D. Insulin-pump therapy for type 1. *N Engl J Med* 366:1616-24, 2012.
18. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. CSII vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetologica* 56:973-80, 2019.
19. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB et al. STAR 3 Study Group. Sensor-augmented pump therapy for A1C reduction (STAR 3) study: results from the 6-month continuation phase. *Diabetes Care* 34:2403-05, 2011.
20. Schmidt S and Nargaard K. Sensor-Augmented Pump Therapy at 36 Months. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 14:1174-77, 2012.
21. Battellino T, Conget I, Olsen B, Schultz-Fuhrmann I, et al. Switch Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controller trial. *Diabetologia* 55:3155-62, 2012.
22. Danne T, Kordonouri O, Holder M, Haberland H, et al. Prevention of hypoglycaemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 13:1129-34, 2011.
23. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Ee Mun Lim et al. Effect of sensor-augmented pump therapy and automated insulin suspension vs. standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patient with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1240-47, 2013.
24. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW et al. ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369:224-32, 2013.
25. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B, Ashari S, et al. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* 5:1137-41, 2011.
26. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, Fairchild JM et al. 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.
27. Pinsker JE, Leas S, Muller L, Habif S. Real world improvements in hypoglycemia in an insulin-dependent cohort with diabetes mellitus pre/post Tandem Basal-IQ technology remote software update. *Endocr Pract*, 2020 doi:10.4158/EP-2019-0554.
28. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic Minimed 670G HCL System. *Clin Diabetes* 37:94-95, 2019.
29. Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of HCL insulin delivery system. *Endocr Pract* 25:477-84, 2019.
30. Stone MP, Agrawal P, Chen X, Liu M, et al. Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the minimed 670G system commercial launch. *Diabetes Technol Ther* 20:689-92, 2018.
31. Buckingham BA, Forlenza GP, Pinsker JE, Christiansen MP, et al. Safety and feasibility of the Omnipod Hybrid Closed-Loop System in adult, adolescent, and pediatric patients with type 1 diabetes using a personalized model predictive control algorithm. *Diabetes Technol Ther* 20:257-62, 2018.
32. Forlenza GP, Buckingham BA, Christiansen MP, Wadwa RP, et al. Performance of the Omnipod personalized model predictive control algorithm with moderate intensity exercise in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21:265-72, 2019.
33. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, Maahs DM, et al. Successful at-home use of the Tandem Control-IQ artificial pancreas system in young children during a RCT. *Diabetes Technol Ther* 21:159-69, 2019.
34. Nimri E, Grosman B, Roy A, Nir J, et al. Feasibility study of a HCL system with automated insulin correction boluses. *Diabetes Technol Ther* Doi: 10.1089/dia.2020.0448, 2020.
35. Lee MH, Vogrin S, Paldus B, Jones HM et al. Glucose control in adults with type 1 diabetes using a Medtronic prototype enhanced-hybrid closed-loop system: a feasibility study. *Diabetes Technol Ther* 21: 499-506, 2019.
36. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, et al. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care* 40:181-87, 2017.
37. <https://openaps.org/>

38. Hng TM and Burren D. Appearance of do-it-yourself closed-loop system to manage type 1 diabetes. *Intern Med J* 48:1400-04, 2018.
39. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, 2018.
40. Documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIE-DP "Tecnologia e Diabete", <https://www.siditalia.it/news/2315-30-04-2019-documento-del-gruppo-di-studio-intersocietario-amd-sid-siedp>, 2019.
41. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 44:S85-S99, 2021.
42. Pickup JC, Ford Holloway M, Samsi K. Real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a qualitative frame work analysis of patients narratives. *Diabetes Care* 38:544-50, 2015.
43. Vigersky RA, Velado K, Zhong A, Agrawal P et al. The Effectiveness of virtual training on the MiniMed™ 670G system in people with type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Technol Ther* 23, 2021.
44. Pinsker JE, Singh H, McElwee Malloy M, Constantin A, Leas S et al. A virtual training program for the Tandem t:slim X2 Insulin Pump: implementation and outcomes. *Diabetes Technol Ther* (doi: 10.1089/dia.2020.0602), 2021.
45. Payne FW, Ledden B, Lamps G. Capabilities of next-generation patch pump: improved precision, instant occlusion detection and dual-hormone therapy. *J Diabetes Sci Technol* 13:49-54, 2019.
46. Samadi S, Rashid M, Tursoy K, Feng J et al. Automatic detection and estimation of unannounced meals for multivariable artificial pancreas system. *Diabetes Technol Ther* 20:235-46, 2018.
47. Pease A, Zomer E, Liew D, Lo C et al. Cost-effectiveness of health technologies in adults with type 1 diabetes: a systematic review and narrative synthesis. *Syst Rev* 9:171, 2020.