

Primo Meeting Gruppo di Studio Italiano Tecnologie e Diabete

Ravenna 29–31 gennaio 2009

Si è svolto a Ravenna, a fine gennaio di quest'anno, il primo meeting nazionale sull'applicazione delle tecnologie in diabetologia. L'evento è stato il primo momento di incontro organizzato dal Gruppo di Studio Italiano Tecnologie e Diabete. Il Gruppo è nato nel maggio del 2006 come Gruppo di Studio intersocietario per la volontà della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) di focalizzare la propria attenzione su una tematica sempre più "calda" in diabetologia. SID e AMD hanno avuto il merito di essere state le prime società scientifiche ad aver voluto la nascita di un gruppo di studio a valenza nazionale sull'argomento. Si partiva dalla considerazione di come il diabetologo, sempre più frequentemente negli ultimi anni, sia nella pratica clinica quotidiana sia nella attività di ricerca, avesse la possibilità di applicazione delle tecnologie emergenti. Ciò testimoniato dal numero crescente di dati presenti in letteratura e dalla brusca accelerazione che la corsa verso la realizzazione del pancreas artificiale aveva registrato.

Il Gruppo di Studio Tecnologie e Diabete nasceva, quindi, con la *mission* di: "promuovere l'uso appropriato nella pratica clinica e nella ricerca diabetologica delle nuove tecnologie".

Gli ambiti di competenza individuati furono:

- tecnologie per il raggiungimento e mantenimento del buon controllo glicemico;
- algoritmi di controllo dell'infusione insulinica dai dati ottenuti dal monitoraggio continuo della glicemia;
- utilizzo e promozione di internet e della telefonia mobile: telemedicina;
- accuratezza e affidabilità dei sistemi di supporto decisionale per i pazienti insulino-trattati;
- accuratezza e affidabilità dei sistemi per l'autocontrollo glicemico domiciliare (glucometri);
- nuove tecnologie per il follow-up delle complicanze

- o delle condizioni associate al diabete;
- aggiornamento degli aspetti normativi relativi alle tecnologie di nuova introduzione.

Il gruppo ha espletato il mandato assegnato da SID e AMD attraverso:

- realizzazione di un sito internet dedicato alle tecnologie e il diabete (www.tecnodiabete.org);
- formulazione di raccomandazioni d'appropriatezza per l'utilizzo della monitorizzazione continua della glicemia;
- organizzazione di incontri scientifici su tecnologie e diabete;
- sostegno delle società scientifiche nel corso dei Convegni annuali, nella programmazione di simposi, sessioni di comunicazioni e poster rivolti alle *new technologies*;
- collaborazione con altri gruppi di studio Gruppo Italiano di Studio per l'Educazione sul Diabete (GISED);
- collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) e con gli Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (OSDI) per la creazioni di *panel* comuni;
- collaborazioni e supporto delle aziende impegnate nella promozione delle tecnologie.

Il primo meeting su tecnologie e diabete ha registrato la presenza di oltre 350 delegati e oltre 50 accreditati in rappresentanza di 12 aziende del farmaco e dei *devices* coinvolte.

Sessantasei fra relatori e moderatori, provenienti da 10 nazioni, hanno dato il loro contributo articolato in 10 sessioni con 38 relazioni, 2 letture magistrali e un simposio internazionale dal titolo: "*Do we really need an artificial pancreas?*"

Il meeting è stato oltre che un momento di formazione scientifica, anche un momento per ricordare un giovane ricercatore pioniere in questa tematica, scomparso prematuramente, il Dr. Vincenzo Saibene e asse-

gnare un premio dedicato a questo illuminato clinico a uno dei "maestri" della diabetologia italiana, il Prof. Guido Pozza.

Il compito che il gruppo di coordinamento del Gruppo di Studio Tecnologia e Diabete si era assegnato nel momento della progettazione di questo primo meeting era quello di far crescere l'interesse sulle tecnologie in diabetologia e accelerare e stimolare lo sviluppo dei prodotti necessari per le persone con il diabete. Gettare lo sguardo, quindi, verso il futuro ma non dimenticare il presente, il presente delle persone che non hanno futuro, ovvero quello di quei bambini che ancora oggi muoiono di diabete per l'impossibilità di ricevere quanto necessario per la terapia insulinica.

Per questo motivo, sentito il parere positivo dei Presidenti di SID e AMD, il Gruppo ha deciso di devolvere quanto raccolto con il primo meeting al progetto dell'*International Diabetes Federation (IDF) "Life for a Child"*.

A raccogliere la donazione di \$ 50.000 del Gruppo di Studio in una cerimonia dedicata, combinata con un concerto di beneficenza organizzato dalla città di Ravenna per lo stessa missione, sono venuti il Presidente dell'IDF, Prof. Martin Silink e il Vice Presidente Europeo dell'IDF, Prof. Massi Benedetti.

Il meeting ha toccato subito i temi chiave con una messa a fuoco del diabete tipo 1 (DMT1) in Italia condotta da Marco Songini e sulle tecnologie in diabetologia di Paolo Di Bartolo; di seguito la lettura di Massimo Massi Benedetti sul tema dell'autocontrollo, centrale per quanto riguarda gli aspetti tecnologici della cura del diabete e paradigma del dibattito sul ruolo della *evidence based medicine (EBM)* nell'orientare il diabetologo su modalità di controllo con elevato utilizzo di risorse.

La telemedicina e internet

Ampi dati in letteratura evidenziano come la tecnologia informatica, in particolare la telemedicina, può contribuire a migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria e a ottimizzare l'impiego delle risorse disponibili. Non si tratta più di esperienze isolate e aneddotiche ma di estese e consolidate applicazioni in vari ambiti sanitari. Nel 2001 sono stati censiti più di 450 sistemi di telemedicina in tutto il mondo, di cui 360 negli USA. In ambito diabetologico le tecnologie informatiche

possono migliorare i processi di cura, ritardare le complicanze e ridurre la spesa sanitaria (*Davis Bu et al. Diabetes Care, 2007*). Il possibile ruolo centrale dell'informatica nel mondo della diabetologia italiana è stata illustrato dal Dr. Vespasiani. Egli ha sottolineato i principali obiettivi della telemedicina in diabetologia: miglioramento degli *outcomes* sanitari, della soddisfazione del paziente; riduzione dei costi; miglioramento costo/efficacia.

Angela Girelli ha poi mostrato in una dettagliata relazione l'utilizzo della telemedicina in ambito di terapia con microinfusore e Marianna Galetta ha illustrato gli aspetti normativi e amministrativi della telemedicina ricordando come di recente la comunità europea si è espressa a favore del suo utilizzo, invitando gli stati membri a implementarla più estesamente nell'assistenza sanitaria di base, con la diabetologia come uno dei campi di applicazione primari di impiego.

Diabete in gravidanza: monitoraggio glicemico continuo e infusione sottocutanea continua di insulina

La sessione ha affrontato alcune possibili applicazioni della tecnologia nel campo del diabete in gravidanza.

Nel primo intervento della Prof.ssa Lapolla è stato posto l'accento sull'importanza dell'autocontrollo glicemico nel raggiungimento e nel mantenimento di una reale ottimizzazione metabolica in tutte le fasi della gestazione. È stato rilevato come negli ultimi anni proprio studi basati su un serrato monitoraggio capillare abbiano contribuito per primi a ridefinire su basi nuove il concetto di euglicemia in gravidanza. Procedendo verso una intensificazione dell'approccio terapeutico è significativo che gli studi inizino a proporre in questo ambito la tecnica del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) nel liquido interstiziale.

L'utilizzo di questa metodica in corso di gravidanza è stato al centro dell'intervento di M. Hod. Da un lato puramente diagnostico, i tracciati di monitoraggio hanno fornito indicazioni di grande utilità per una migliore conoscenza sia dell'equilibrio glicometabolico durante la gestazione in condizioni di normalità, sia delle modificazioni che intervengono nella gravida diabetica. Da un punto di vista terapeutico, invece, i primi studi-pilota effettuati, utilizzando i dati del monitoraggio, hanno fornito risultati incoraggianti, con effetti

positivi su vari parametri del controllo metabolico materno. Nessuno studio, tuttavia, ha avuto finora sufficiente potenza statistica per dimostrare effetti significativi sull'*outcome* fetale e neonatale.

Il Dott. M. Bonomo, prendendo in esame le indicazioni all'uso del microinfusore in gravidanza, ha messo in evidenza la discordanza fra l'orientamento clinico oggi molto diffuso a considerare l'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) come terapia di elezione nella donna diabetica in gravidanza e, ancora di più, nella fase di programmazione e la scarsità di evidenze a favore di questa scelta. I pochi studi clinici randomizzati e alcuni recenti studi retrospettivi pubblicati non sono, infatti, stati in grado di dimostrare alcun reale vantaggio, né sui parametri di controllo glicemico materno, né sui dati di *outcome* fetale. È tuttavia da notare che, prendendo in esame parametri diversi dai comuni indici glicemici, s'incontrano alcuni elementi positivi che sembrano effettivamente favorire la CSII nei confronti della terapia insulinica multi-iniettiva (MDI). Le prime esperienze su gravide trattate con i sistemi "integrati" microinfusore-sensore del glucosio, per il momento limitate a pochi casi, hanno fornito risultati molto incoraggianti. La possibilità di una maggiore aggressività terapeutica, grazie alla lettura in tempo reale, alla segnalazione del trend di variazione della glicemia e al sistema di allarmi, potrebbe consentire il raggiungimento di una vera ottimizzazione metabolica materna.

Simposio internazionale: *Do we really need an artificial pancreas?*

Il simposio è stato uno dei momenti centrali del meeting, partito da una visione storica nell'intervento di Lutze Heineman e con una messa a fuoco delle prospettive della terapia insulinica nel DMT1 condotta da Francesca Porcellati, ha visto poi il succedersi degli interventi a partire dallo stato dell'arte del trapianto di pancreas, trapianto di isole e sul futuro su *stem cell and gene therapy* per il DMT1 (Lorenzo Piemonti). Guidati da un momento di riflessione condotta da Valerio Miselli su come i fattori socio-economici possono influenzare il diabete e il successo nel suo trattamento e quindi debbano essere considerati negli investimenti fatti sulla tecnologia, si sono succeduti gli interventi relativi al cuore tecnologico della sessio-

ne, ovvero il pancreas artificiale (interventi di Eric Renard, Claudio Cobelli e Aaron Kovalski). Il Prof. Cobelli ha presentato i primi risultati sul controllo in catena chiusa del DMT1 ottenuti presso l'*University of Virginia* e l'Università di Padova nell'ambito del Progetto *JDRF Artificial Pancreas*. Il sistema realizzato si basa sul sensore sottocutaneo di glucosio *Abbott Navigator*, sulla pompa di infusione sottocutanea di insulina *Insulet Omnipod* e su un controllore basato sul *Model Predictive Control*. Ha sottolineato l'importanza degli studi in silico su un simulatore del DMT1 che hanno consentito alla *Food and Drug Administration* (FDA) di approvare gli esperimenti eseguiti nel progetto senza dover prima passare attraverso la sperimentazione animale. I risultati ottenuti su 12 soggetti, in un protocollo che ha previsto per ogni soggetto il controllo in catena aperta vs chiusa durante la notte e la colazione, sono decisamente a favore del controllo in catena chiusa nel periodo notturno, mentre esistono margini di miglioramento ulteriore nel periodo post-prandiale.

Il contributo delle tecnologie nella valutazione della variabilità glicemica

Nel simposio dedicato alla variabilità il Prof. Ceriello ha riproposto le ipotesi che correlano le escursioni glicemiche con il danno da iperglicemia.

Il Dr. Kovatchev ha discusso criticamente i metodi moderni per la quantificazione della variabilità glicemica (GV) da dati di *self monitoring* (SMBG) e CGM. Le due situazioni hanno risoluzioni temporali molto diverse e quindi devono anche essere differenti i metodi per la valutazione della GV. Per quanto riguarda il SMBG - risoluzione di ore/giorni - i metodi più accurati sono basati sugli indici di rischio ipo/iperglicemico e sulla loro combinazione nell'*average daily risk range* (ADRR). In contrasto, il CGM - risoluzione dell'ordine dei minuti - richiede metodi basati sull'analisi di serie temporali che consentano di predire la glicemia in tempi futuri, ad es. 30 o 60 minuti, per quanto riguarda sia eventi ipoglicemici sia iperglicemici, ad es. nel periodo post-prandiale. Giorgio Grassi ha poi esemplificato l'utilizzo clinico degli indici di variabilità partendo dai dati del *self monitoring* e il Prof. Meneghini ha ripreso il tema della GV in corso di terapia insulinica.

Monitoraggio glicemico continuo

La sessione del CGM ha visto la presenza di numerosi esperti internazionali da tempo coinvolti nella ricerca su questo affascinante e innovativo campo di applicazione della tecnologia legata al monitoraggio glicemico. Dopo la presentazione del Prof. Fanelli sull'importanza del riconoscimento degli eventi ipoglicemici nel diabete, il Gruppo di Studio Tecnologie e Diabete ha presentato per la prima volta le raccomandazioni italiane sull'utilizzo clinico del CGM alla luce degli studi finora pubblicati. Basandosi sui livelli di prova e sulle forze delle raccomandazioni (Tabella 1), il Dr. Maran ha riassunto le applicazioni cliniche, basate sull'evidenza, del nuovo sistema di monitoraggio, sottolineando l'importanza del monitoraggio in *real time*, soprattutto nella popolazione adulta che utilizza in maniera continuativa il monitoraggio in continuo. L'importanza inoltre dei nuovi sensori in ambito clinico è stata sottolineata dal Dr. Kerr e dal Dr. De Vries, secondo i quali il monitoraggio glicemico rappresenta un importante *tool* educativo per il paziente che può essere utilizzato anche in condizioni di stretto controllo glicemico, come le unità di terapia intensiva. Altre importanti applicazioni cliniche sono state evidenziate in ambito pediatrico dalla Dr.ssa Sulli e, infine, l'utilizzo dei dati derivati dal monitoraggio in continuo ha consentito al Prof. Sparacino di descrivere le metodologie in fase di studio per la predizione della glicemia di eventi ipo-iper-glicemici. Infine, il Prof. Reach, pur riconoscendo i limiti attuali in termini di accuratezza clinica dei nuovi sistemi di monitoraggio glicemico, ha confermato l'importanza clinica del CGM.

Queste le proposte del gruppo di studio sulle indicazioni del CGM (grado di evidenza in analogia agli Standard di Cura Italiani per il Diabete) per arrivare poi a raccomandazioni condivise.

Infusione sottocutanea continua di insulina

La sessione sulla CSII è stata introdotta dall'intervento di un rappresentante storico, il Prof. John C. Pickup, sul percorso che ci ha portati a considerare la CSII uno strumento efficace di terapia del diabete.

Daniela Bruttomesso ha proposto una chiara disa-

mina delle evidenze nel confronto tra MDI e CSII. L'attenta analisi della letteratura porta a considerare come in realtà la CSII sia ancora la migliore opzione terapeutica per i pazienti che presentano episodi di ipoglicemia severa, elevati valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) o marcata variabilità glicemica, nonostante MDI con analoghi rapidi e lenti. In seguito, Antonio

Tabella 1 Indicazioni cliniche al monitoraggio glicemico continuo

Usò retrospettivo *Holter-like* (diagnostico puro)

- alterazioni glucidiche non diabetiche (s. ipoglicemiche, glicogenosi, fibrosi cistica) (VI B)
- sospetta gastroparesi diabetica (VI B)
- valutazione funzionalità dopo trapianto pancreatico (TX organo o insule) (VI B)

Usò retrospettivo *Holter-like* (diagnostico e terapeutico)

- utilizzazione come strumento nell'educazione terapeutica del paziente (VI B)
- valutazione profilo glicemico e conseguente adeguamento degli schemi terapeutici
- diabetici tipo 1 in compenso non ottimale (VI B)
- iperglicemia ricorrente al risveglio (VI B)
- sospetto di *hypoglycemia unawareness* (VI B)
- gravidanza (VI B)
- diabete tipo 2 instabile (VI B)
- ricerca di ipoglicemia in pazienti ad elevato rischio di incidenti vascolari (VI B)
- terapia steroidea intercorrente (VI B)

Usò *real time* (gestione prevalentemente specialistica)

- utilizzazione in programmi avanzati di educazione terapeutica (VI B)
- ottimizzazione metabolica con correzione estemporanea dello schema terapeutico in situazioni particolari (ospedalizzazione, malattie intercorrenti, attività sportiva) (VI B)
- regolazione algoritmi di infusione insulina in ICU (VI B)

Usò *real time* (gestione diretta da parte del paziente)

- ottimizzazione metabolica mediante correzione estemporanea dello schema terapeutico basata su valori glicemici e loro trend
 - uso continuativo nell'adulto (II B)
 - uso intermittente, con periodico riassetto dello schema terapeutico (VI B)

Nicolucci ha presentato i dati dello studio *Equality-1*, condotto in Italia, che ha confermato i riflessi positivi di questa modalità di terapia sulla qualità di vita dei pazienti.

Integrazione del CGM e della CSII: cosa è possibile oggi?

Andrea Laurenzi ha presentato un approfondimento sviluppato con Gabriella Galimberti sull'integrazione CGM e CSII. Questi sistemi sono definiti *sensor augmented pumps*; il primo ad essere disponibile è stato il sistema integrato *Paradigm Real Time*, un microinfusore in grado di ricevere in radiofrequenza i valori del glucosio misurati da un sensore ad ago inserito nel sottocute del paziente, consentendo così all'utilizzatore di visualizzare in tempo reale i valori glicemici.

Il primo trial clinico randomizzato e controllato con gruppo di controllo, che manteneva CSII associata a monitoraggio glicemico tradizionale, ha mostrato un miglioramento simile del valore di HbA_{1c} significativo in entrambi i gruppi. L'analisi delle aree sotto la curva in ipoglicemia ha invece evidenziato come la sensor augmented pump abbia consentito di intensificare il trattamento in assenza di incremento delle ipoglicemie (*Hirsch IB, Diabetes Technol Ther, 2008*).

Un recente trial clinico randomizzato condotto su 28 pazienti, con gruppo di controllo che ha mantenuto MDI associata a monitoraggio glicemico tradizionale, ha evidenziato una non significativa maggiore riduzione di HbA_{1c} nel gruppo con sistema integrato (*Pevrot M, Diabetes Technol Ther, 2009*).

La sessione sulla CSII ha chiuso il meeting con una messa a punto degli aspetti normativi e organizzativi dell'assistenza ai pazienti con CSII proposta da Giuseppe Lepore che ha descritto una realtà nazionale con visioni diverse del percorso diagnostico-terapeutico verso la CSII.

La partecipazione dei pediatri al meeting

Al meeting su "Diabete e Tecnologia" di Ravenna è stata numerosa la partecipazione dei pediatri. Oltre alla Prof.ssa Renata Lorini, Presidente della SIEDP, moderatrice di sessione, ben sei pediatri si sono avvicinati sul palco. Il Dott. Dario Iafusco ha presentato,

nell'ambito della prima sessione del convegno dedicata alla telemedicina e a internet, una relazione dal titolo "L'isola pancreatica che non c'è!", per certi versi un po' fuori dagli schemi. Nei panni di un novello *Peter Pan*, infatti, ha spiegato come i suoi ragazzi con diabete dell'"Isola pancreatica che non c'è!", un sito internet di autogestione, si sono evoluti nel tempo e come, con l'utilizzo di sistemi comunicativi molto in voga tra ragazzi, si sia riusciti a favorire la compliance alla terapia del diabete in un'età difficile, quale l'adolescenza.

Molto interessante e ricco di notazioni bibliografiche è stato l'intervento di Nicoletta Sulli sull'utilizzo del monitoraggio glicemico continuo in pediatria.

La relazione di Andrea Scaramuzza ha preso in esame tutte le indicazioni delle società scientifiche internazionali (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)*, *European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)*, *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES)*, *European Association for the Study of Diabetes (EASD)* e *American Diabetes Association (ADA)* nel *Consensus Statement (Diabetes Care, 2007)* sull'utilizzo del microinfusore di insulina.

Ivana Rabbone ha presentato, invece, le recenti linee guida pediatriche italiane elaborate dal Gruppo di Studio sul diabete della SIEDP. Riprendendo infatti le linee guida internazionali, il Gruppo di Studio le ha adattate alla realtà nazionale apportando alcune modifiche che si sono rese necessarie per andare incontro alle specificità dell'alimentazione, del clima, dello stile di vita e della legislazione italiana.

Molto interessante è stata la difficile relazione di Valentino Cherubini dal titolo "*Quali insuline, in quali microinfusori, in quali pazienti*", esordita descrivendo come l'impiego dei microinfusori si è diffuso in modo significativo a partire dalla fine degli anni '90 con un ruolo rilevante nell'approccio moderno alla terapia. Ponendosi la domanda: quali insuline, in quali microinfusori, in quali pazienti, ha ricordato in primo luogo che è necessario centralizzare l'attenzione sul paziente e solo secondariamente sullo strumento e infine sull'insulina.

Una delle ultime relazioni del Convegno è stata quella di Sonia Toni che ha presentato ufficialmente una iniziativa SIEDP: la creazione di un registro prospettico dei pazienti di età inferiore ai 18 anni ai quali si prescrive il microinfusore di insulina.

Report a cura del coordinamento del Gruppo di Studio Tecnologie e Diabete:

Paolo Di Bartolo, Ravenna (Coordinatore)

Matteo Bonomo, Milano

Claudio Cobelli, Padova

Marianna Galetta, San Benedetto del Tronto

Gabriella Galimberti, Milano

Giorgio Grassi, Torino

Dario Iafusco, Napoli

Alberto Maran, Padova

