

a cura di Gloria Formoso

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

La terapia con microinfusore: stato dell'arte • *Insulin Pump Therapy: The State of the Art*

Daniela Bruttomesso

Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2201g>

ABSTRACT

Insulin pumps, or systems for Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII), have changed from rudimentary devices with limited dosing flexibility to "smart" systems able to modulate insulin administration with greater flexibility and accuracy.

The combination of insulin pump, continuous glucose monitoring and control algorithm now allows the automatic administration of insulin with an efficacy in glucose control never achieved previously. We review here the evolution in technology that has made possible this big advance in the care of diabetes.

KEYWORDS

Type 1 diabetes, insulin pump, hybrid closed loop system, artificial pancreas.

INTRODUZIONE

I primi 50 anni dalla scoperta dell'insulina sono stati impiegati, al fronte delle conoscenze nella chimica delle proteine, a migliorare la formulazione dell'insulina, aumentando la purezza e modificando la farmacocinetica. L'inizio degli anni Settanta è stato segnato dall'introduzione di metodi rapidi per la misura della glicemia. Alla fine degli anni Settanta sono stati introdotti apparati per l'infusione continua di insulina, che sono stati progressivamente miniaturizzati ed arricchiti di nuove funzioni. Si sono così creati i presupposti per il controllo intensivo dei valori glicemici, apparso indispensabile

dopo il completamento del fondamentale Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Negli anni successivi, l'introduzione di insuline ad azione ultra-rapida, lo sviluppo di sistemi per il controllo continuo del glucosio (Continuous Glucose Monitoring, CGM) e l'introduzione di algoritmi per il controllo della glicemia ha reso possibile una gestione sempre più automatizzata del diabete e appare non lontano il giorno in cui la gestione del controllo glicemico potrebbe essere del tutto automatizzata. In questo articolo sarà ripercorsa la storia del microinfusore e della sua evoluzione nel tempo. Saranno riesaminate le caratteristiche principali degli attuali microinfusori e dei sistemi di infusione insulinica automatizzata e l'impatto che queste tecnologie possono avere sul controllo glicemico nel diabete di tipo 1 dell'adulto.

IL MICROINFUSORE

Caratteristiche e funzionamento

Il dispositivo per la somministrazione sottocutanea continua di insulina (CSII), detto anche microinfusore, micropompa o pompa, ha subito nel tempo importanti modifiche che hanno portato ad una flessibilità sempre maggiore nella terapia insulinica.

Rispetto alla terapia multiiniezione (MDI) il microinfusore permette di somministrare insulina ad azione rapida o ultrarapida a velocità "basale" preprogrammata con l'aggiunta di "boli" ai pasti o per correggere iperglicemia

Tabella 1 ◆ Modelli di microinfusore con catetere presenti attualmente in Italia

CARATTERISTICHE	MINIMED 640 G, 670 G, 780 G	TSLIM:X2	ACCUCHEK SPIRIT COMBO	ACCUCHEK IN- SIGHT	MYLIFEYPSO- PUMP
Peso (gr)	96	112	110	122	83
Incremento minimo di basale (U)	0.025	0.001	0.01	0.01	0.01
Velocità basali/die (n)	48	16	24	24	24
Profili basali di 24 ore ciascuno (n)	8	6	5	5	2
Frequenza con cui vengono somministrati i boletti di basale (U o min)	Non disponibile	5 min	3 min	3 min	0.01 u
Target glicemico (target a cui porta il bolo correttivo)	Range: corretto al limite massimo o minimo	Target singolo personalizzabile	Range: correzione alla metà	Range: correzione alla metà	Target singolo personalizzabile
Incremento minimo del bolo (U)	0.025-0.05-0.1	0.01	0.1	0.05	0.1
Allarme di occlusione (h) (1 U/h)	2-3.8	2	<2	2.2	4
Volume di insulina (U)	300	300	300	160	160

mie intercorrenti. Inoltre la velocità di infusione basale può essere preimpostata in modo variabile nell'arco della giornata a seconda delle esigenze del paziente. È anche possibile programmare profili di infusione basale multipli da usarsi per esempio nei week-end rispetto ai giorni lavorativi o durante il ciclo mestruale, ecc. o impostare velocità basali temporanee da usarsi in caso di riduzione del fabbisogno insulinico, per esempio in caso di attività fisica o di aumento del fabbisogno come per esempio in situazioni di stress/malattia.

Diverse tipologie di bolo permettono una somministrazione immediata, prolungata o combinata della dose prandiale a seconda della composizione in macronutrienti del pasto e della loro velocità di assorbimento. Calcolatori di bolo integrati nel microinfusore o incorporati in un telecomando vengono usati dal paziente per calcolare la dose appropriata di bolo di insulina prandiale inserendo la glicemia del momento e i grammi di carboidrati del pasto. Il calcolatore di bolo fornisce la dose di bolo raccomandata sulla base di parametri individuali preinseriti (rapporto

insulina/carboidrati, fattore di sensibilità individuale all'insulina, obiettivo glicemico, durata d'azione dell'insulina). Allarmi avvisano il paziente in caso di occlusione del catetere o di altri malfunzionamenti tecnici.

I microinfusori convenzionali somministrano insulina nel sottocute tramite un catetere in plastica che termina con una cannula in teflon/acciaio inserita nel sottocute che va sostituita ogni 2-3 giorni. Oggi sono disponibili microinfusori "patch" o "senza catetere", dotati di un serbatoio, con integrato un ago molto corto, che viene applicato direttamente al corpo con un cerotto adesivo. Un dispositivo esterno permette la programmazione/gestione della quantità di insulina da somministrare e, in alcuni dispositivi, consente anche la misurazione della glicemia e il calcolo del bolo (Tab. 1 e 2).

Lo sviluppo di sensori per il monitoraggio in continuo del glucosio nello spazio interstiziale (CGM) ha reso possibile la combinazione di pompa + sensore (Sensor Augmented Pump, SAP). Il glucosio interstiziale viene misurato ogni 1-5 min e il valore inviato direttamente alla pompa (dati

Tabella 2 ◆ Modelli di microinfusore “patch” presenti attualmente in Italia

CARATTERISTICHE	OMNIPOD	ACCUCHEK SOLO	A 6 TOUCHCARE	MEDISAFE WITH
Peso (gr)	26	29	21,5	34
Incremento minimo di basale (U)	0,05	0.01	0.05	0,05 U/h
Velocità basali/die (n)	24	24	48	48
Profili basali di 24 ore ciascuno (n)	7	5	5	3
Frequenza con cui vengono somministrati i boletti di basale (U o min)	0.05 U	3 min	0.05 U	0,05 U
Target BG (target a cui porta il bolo correttivo)	Target singolo + soglia	Range: correzione alla metà	Range: correzione alla metà	Range: corretto al limite massimo o minimo
Incremento minimo del bolo (U)	0.05	0.05	0.05	0,1
Allarme di occlusione (h) (1 U/h)	1.5-5.5	5	<3	4,24
Volume di insulina (U)	200	200	200	100-200 unità/1-2 ml

visibili sullo schermo del microinfusore) o a un dispositivo esterno per CGM.

Nella SAP convenzionale è tuttavia necessario l'intervento del paziente per aggiustare manualmente la somministrazione di insulina sulla base del valore di glucosio letto dal sensore.

Evidenze cliniche in supporto dell'uso del microinfusore

Numerosi studi hanno dimostrato che il passaggio da terapia multiiniettiva (MDI) al microinfusore riduce l'emoglobina glicata di 0,3-0,6% (pur in presenza di una riduzione del fabbisogno insulinico) e che l'effetto è massimo nei pazienti che iniziano con il controllo glicemico peggiore (riduzione del 1.5% con glicata al baseline di 9%) (1-2). La maggior parte degli studi ha anche rivelato che il rischio di ipoglicemia si riduce passando da MDI a microinfusore, con beneficio massimo nei pazienti a più alto rischio di ipoglicemia ove l'incidenza di ipo può ridursi di oltre 10 volte (1). L'uso del microinfusore riduce inoltre la variabilità glicemica, con ulteriore possibile beneficio sul rischio ipoglicemico (3-4). Infine non vi è dubbio che il microinfusore è preferibile alla MDI se si considerano gli effetti sulla qualità della vita (3-4).

Considerando le complicanze, uno studio su adolescenti ha dimostrato che l'uso di CSII si associa a una minor frequenza di retinopatia e neuropatia diabetica rispetto alla MDI (5). Uno studio su pazienti adulti seguiti per 6 anni, ha dimostrato che l'uso della CSII si associava ad una riduzione significativa del rischio per mortalità cardiovascolare o per tutte le cause (6).

L'introduzione della SAP ha portato ad un ulteriore miglioramento del controllo glicemico. Nello studio STAR 3 (7) condotto su 485 pazienti (adulti e bambini) con diabete di tipo 1 non adeguatamente controllato con MDI, il passaggio a SAP ha portato dopo un anno ad una significativa riduzione dell'emoglobina glicata (-0.6%, $p < .001$) senza differenze nella incidenza di ipoglicemia grave. Molti altri studi, sia in pazienti adulti sia pediatrici, hanno confermato la superiorità della SAP verso pompa + autocontrollo glicemico domiciliare (SMBG) (8).

Infusione intraperitoneale continua

Rispetto alla via sottocutanea, la somministrazione di insulina per via intraperitoneale ha alcuni vantaggi dal punto di vista farmacocinetico: un assorbimento più rapido e la costituzione di un fisiologico gradiente por-

to/sistemico nella concentrazione di insulina. L'utilizzo di questa via di somministrazione dell'insulina ha una lunga storia, con l'introduzione a partire dagli anni Settanta di pompe impiantabili da parte di diverse ditte (Infusaid, Siemens-Elerna, Minimed). Dopo la fusione con Medtronic, la pompa iniettabile Minimed 2007 rimane ad oggi la sola pompa impiantabile sul mercato, certificata per impiego clinico in EU e limitata in pratica ai mercati olandese, belga, svedese e francese. L'uso limitato di questa tecnologia è dovuto a problemi correlati con la sicurezza del sistema, la complessità delle operazioni di mantenimento, il costo elevato, la necessità di un rapporto costante con lo specialista, la scarsità di centri pratici nell'uso di questo tipo di device, il piccolo numero di lavori dedicati a questo soggetto e la necessità di usare insuline concentrate (U-400), la cui stabilità resta ancora da essere del tutto definita (9).

Il sistema Accu-Check Diaport (Roche Diabetes) che usa un accesso percutaneo, è il meno invasivo. Comprende un catetere inserito nel cavo peritoneale connesso ad un terminale metallico impiantato nella cute e fornito di un port distante 2-3 mm dalla cute, a sua volta connesso ad una pompa esterna (Accu-Check Spirit Combo). L'insulina utilizzata è la regolare insulina U-100 (gli analoghi rapidi dell'insulina non hanno ancora ricevuto l'autorizzazione all'uso per via peritoneale). In uno studio multicentrico cross-over durato 12 mesi per accertare il rischio di ipoglicemia in cui Diaport era confrontato con CSII (basata su lispro), si è visto che con Diaport l'incidenza di ipoglicemia era comparabile a quello con CSII, ma l'incidenza di ipoglicemie gravi si dimezzava. Il numero di drop-out dallo studio era tuttavia doppio tra quanti usavano Diaport, attribuita dagli autori a paura delle complicanze, la più frequente delle quali era l'infezione attorno al port percutaneo (10). Successivamente il Diaport è stato ridisegnato con l'introduzione di una cuffia di Dacron attorno al port che ha portato a una sicurezza maggiore per i pazienti (11).

Limiti della terapia con microinfusore

I limiti della CSII includono costi elevati, possibili reazioni cutanee, potenziale guasto del dispositivo o occlusione del set di infusione con rischio di insorgenza rapida di chetoacidosi.

A tal proposito è necessario che i pazienti siano adeguatamente educati. Una recente review ha rivelato che l'in-

sorgenza di chetoacidosi nei portatori di microinfusore, educati a gestire la terapia, è minore rispetto ai pazienti in terapia con MDI (12).

SISTEMI DI SOMMINISTRAZIONE AUTOMATIZZATA DI INSULINA

Microinfusori con funzione di "sospensione" della somministrazione di insulina

La SAP porta a un miglioramento significativo nella gestione del diabete perché permette al paziente di impostare allarmi personalizzati. Tuttavia, i pazienti non sempre intraprendono le azioni appropriate dopo aver ricevuto un allarme. Per ridurre il rischio di ipoglicemia i microinfusori oltre a essere integrati con un dispositivo per CGM, sono stati dotati di algoritmi di controllo in grado di sospendere automaticamente la somministrazione di insulina. Il microinfusore si è trasformato così da semplice strumento di infusione a strumento decisionale.

La funzione Low Glucose Suspend (LGS) permette di sospendere automaticamente la somministrazione di insulina quando il sensore rileva livelli di glucosio inferiori a una soglia preimpostata, con ripresa automatica dell'infusione dopo 2 ore, indipendentemente dal livello di glucosio, o prima delle 2 ore, su input del paziente.

Diversi studi su bambini, adolescenti e adulti in contesti di vita reale hanno dimostrato che LGS è sicuro ed efficace nel ridurre sia la frequenza che la durata degli eventi ipoglicemici, anche in soggetti con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia (8).

Nel tentativo di ridurre ulteriormente il rischio di ipoglicemia sono stati sviluppati microinfusori dotati della funzione "Predictive-LGS (PLGS)" che permette di sospendere la somministrazione di insulina quando è prevista una ipoglicemia entro i 30 minuti successivi. La somministrazione riprende automaticamente non appena il rischio di ipoglicemia è stato superato.

Studi randomizzati controllati su adulti, bambini e adolescenti, hanno dimostrato che la tecnologia PLGS riduce la frequenza e la durata dell'ipoglicemia in generale e dell'ipoglicemia notturna. Inoltre, la funzione PLGS riduce il rischio complessivo di ipoglicemia moderata e grave negli individui ad alto rischio di ipoglicemia. Questi benefici sono stati raggiunti al prezzo di livelli legger-

mente elevati di glucosio durante la notte e al mattino e di un aumento del tempo in iperglicemia moderata (8).

Pancreas artificiale o Closed Loop

I microinfusori dotati delle funzioni LGS e PLGS sono in grado di ridurre l'ipoglicemia, ma non affrontano il problema dell'iperglicemia.

Il pancreas artificiale (PA) o sistema a circuito chiuso (Closed Loop, CL), costituito da un microinfusore, un sensore per CGM e un algoritmo di controllo, rappresenta un progresso rispetto ai sistemi precedenti perché possiede un algoritmo più sofisticato, in grado di regolare automaticamente la somministrazione di insulina, aumentandola o riducendola in tempo reale, sulla base dei livelli di glucosio misurati dal sensore.

L'algoritmo di controllo può essere incorporato nella pompa o inserito in un dispositivo separato, ad es. uno smartphone. Esistono tre tipi di algoritmo di controllo: Proportional Integral Derivative (PID), Model Predictive Control (MPC) e Fuzzy Logic.

L'algoritmo PID determina la dose di insulina sulla base 1) della differenza tra target glicemico e glucosio misurato (componente proporzionale), 2) della velocità di cambiamento della glicemia (componente derivata) e 3) della differenza tra le aree sottese alle curve descritte da glicemia target e glicemia misurata, tenendo conto della insulina somministrata (componente integrale). Le tre componenti sono quindi combinate per il computo finale della dose di insulina da somministrare. La maggior parte degli algoritmi PID include anche il computo in continuo dell'insulina somministrata ("insulin on board") in modo da ridurre il rischio di ipoglicemia.

L'algoritmo MPC predice i valori glicemici e simultaneamente aggiusta la velocità di infusione di insulina, tenendo conto del tempo necessario all'assorbimento della insulina somministrata sottocute, dell'insulina presente (on board) e delle variazioni giornaliere e postprandiali della glicemia. È così costruita una previsione cui è legata la dose di insulina da somministrare. Il processo è ripetuto ogni 5-15 minuti tenendo conto anche di altre informazioni disponibili, quali l'introito di carboidrati o l'esercizio fisico. Anche questo algoritmo possiede strategie per prevenire variazioni inappropriate della glicemia (sia ipo che iper).

L'algoritmo funzionante secondo la "Fuzzy Logic" aggiusta la dose di insulina sulla base delle glicemie misurate e

della direzione e velocità di cambiamento dei valori glicemici, imitando la logica seguita dai medici che trattano il diabete.

Tutti i modelli di pancreas artificiale attualmente in uso sono sistemi ibridi, dove l'insulina è somministrata in modo totalmente automatico di notte e tra i pasti, mentre è richiesto l'intervento del paziente al momento del pasto e in caso di attività fisica.

L'uso di pancreas artificiali completamente automatici (Fully Closed Loop) è per il momento limitato dalla farmacocinetica e farmacodinamica degli analoghi dell'insulina attualmente disponibili e dalla minor accuratezza dei sensori durante l'esercizio fisico e nei range estremi di ipo-iperglicemia.

Evidenze a favore della sicurezza ed efficacia del Closed Loop

Gli studi clinici che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia dei sistemi Closed Loop sono stati dapprima eseguiti in ambiente ospedaliero supercontrollato e condotti di notte o nell'arco di 24 ore, quindi vi è stata una fase di transizione durante la quale gli studi sono stati eseguiti in ambiente extraospedaliero (hotel, campi scuola), con monitoraggio da parte dei ricercatori che erano nelle vicinanze per poi gradualmente passare a studi randomizzati controllati di più lunga durata, nella vita reale e senza supervisione. Sono state pubblicate molte reviews che descrivono gli studi in dettaglio (13).

La più ampia metanalisi (14) basata su 40 studi randomizzati controllati condotti in ambiente extraospedaliero (1027 partecipanti tra bambini e adulti) ha dimostrato che il CL, rispetto a CSII, SAP o SAP+PLGS, aumentava il tempo in range (70-180 mg/dl) del 9,6% e riduceva del 1,5% il tempo in ipoglicemia (<70 mg/dl).

Studi con durata oltre le 8 settimane hanno evidenziato con CL una riduzione di 0,3% della glicata. Seppur modesta la riduzione è importante, considerando la concomitante riduzione dell'ipoglicemia e il buon livello di glicata di partenza. Il CL è anche in grado di ridurre l'ipoglicemia nei pazienti con ipoglicemia "unawareness" e durante l'esercizio (15-16).

Una recente "network meta-analysis" e studi randomizzati controllati che hanno valutato l'efficacia delle tecnologie più recenti usate nel diabete di tipo 1, hanno confermato che il CL aumenta il tempo in range e riduce l'emoglobina glicata più delle altre strategie terapeutiche (17-18).

Impatto del Closed Loop nella vita di tutti i giorni

Studi qualitativi condotti su diabetici di tipo 1 hanno dimostrato che l'uso del Closed Loop si associa a maggior flessibilità dei pasti, la sensazione di essere più "normale", la possibilità di partecipare ad un maggior numero di attività, una miglior qualità del sonno e una riduzione del "peso" connesso alla condizione diabetica. D'altro canto sono emersi aspetti negativi, quali l'impegno di portare una "macchina", problemi di connettività, i troppi allarmi e la mancata "comunicazione" tra i diversi strumenti presenti nel commercio (19-21). La maggior parte degli studi qualitativi sono stati condotti su pazienti che partecipavano a studi clinici e quindi i risultati sono generalizzabili con prudenza.

Con il diffondersi della tecnologia sono aumentati gli studi condotti durante la vita di ogni giorno. Tali studi hanno confermato alcuni dei risultati degli studi eseguiti in condizioni controllate. Due studi prospettici osservazionali su pazienti adulti e pediatrici che usavano il primo sistema CL hanno rivelato un progressivo abbandono, specialmente da parte di bambini e adolescenti, che indicavano come problemi le troppe calibrizioni e la frequente necessità di uscire dalla modalità Closed Loop (22-23). Tuttavia trials più recenti su adolescenti e adulti con sistemi CL più avanzati hanno dimostrato che la modalità automatica viene usata per più del 90% del tempo e che il giudizio dei pazienti sulla qualità della vita è nettamente favorevole (24-25).

L'uso di sistemi Closed Loop nella vita reale ha ancora dei limiti in caso di stress, malattie, esercizio fisico e nella correzione degli effetti della mancata somministrazione di boli ai pasti. Molti sistemi sono in grado di fronteggiare periodi di stress o lievi malattie. L'atteggiamento consigliato è peraltro di interrompere la modalità Closed Loop e di ritornare alla modalità manuale in presenza di iperglicemia prolungata con aumento dei corpi chetonici. Per quanto concerne l'esercizio fisico, la maggior parte dei sistemi Closed Loop attualmente in commercio ha una funzione "esercizio fisico" in base alla quale i pazienti annunciano l'esercizio fisico e l'algoritmo risponde riducendo la somministrazione di insulina e/o innalzando il target glicemico (26). Tuttavia i pazienti devono pianificare l'esercizio e, talvolta, assumere piccole quantità di carboidrati durante l'esercizio stesso per prevenire una eccessiva caduta della glicemia (13). Inoltre, in occasione del pasto, restano ancora imperativi la conta dei carboi-

drati e la somministrazione del bolo pre-prandiale. Una *défaillance* del sensore o la perdita della connessione comportano il ritorno alla modalità manuale. Può accadere che i parametri della pompa pre-programmati possano non essere appropriati per la situazione del paziente in quel momento. Al paziente va quindi ricordato di aggiustare tali parametri periodicamente.

La pompa resta la parte più "fragile" del Closed Loop, per cui è necessario che il paziente abbia degli schemi predefiniti per far fronte ad eventuali problemi tecnici della stessa (il più frequente è l'occlusione del catetere).

Pancreas artificiali in commercio

Attualmente sono in commercio diversi sistemi Closed Loop le cui caratteristiche principali sono descritte in tabella 3.

Medtronic Minimed 670

Il dispositivo Minimed 670G (Medtronic, Northridge, CA, USA) è stato il primo sistema di pancreas artificiale ibrido disponibile in commercio negli Stati Uniti e in Europa, ed è autorizzato per l'uso dall'età di 7 anni. Comprende il microinfusore per insulina 670G con un algoritmo PID integrato, comunicante in modalità wireless con il sensore Guardian 3, che richiede un minimo di 4-6 calibrizioni con glicemia capillare al giorno per rimanere in modalità automatica.

Il sistema aggiusta automaticamente la somministrazione di insulina basale ogni 5 minuti sulla base del valore di glucosio misurato dal sensore avendo come obiettivo un valore di glucosio pari a 120 mg/dl, non modificabile. Il sistema ha delle caratteristiche di sicurezza aggiuntive che comportano la fuoriuscita dalla modalità automatica se la somministrazione massima/minima di insulina è in atto da 4/2,5 ore rispettivamente, se non sono disponibili dati del CGM, o se il sistema considera che i dati del CGM non siano accurati (questo comporta la richiesta di aggiuntive misure della glicemia capillare).

L'approvazione del sistema si è basata su uno studio che comparava, rispetto al baseline, l'uso a domicilio del 670 per 3 mesi in 30 adolescenti e 94 adulti. Lo studio ha dimostrato una riduzione significativa della glicata, del tempo trascorso con glicemia <70 mg/dl ed un aumento del 5-7% del tempo in range (da 60% a 67% negli adolescenti; da 69 a 74% negli adulti) senza eventi avversi significativi (27).

Tabella 3 ◆ **Confronto tra i sistemi di pancreas artificiali attualmente disponibili in commercio**

	MINIMED 670 G	MINIMED 780 G	CONTROL-IQ	DBLG1	CAMAPS FX
Età	≥7 anni (non in gravidanza)	≥7 anni (non in gravidanza)	≥6 anni (non in gravidanza)	≥18 anni (non in gravidanza)	≥1 anno (anche in gravidanza)
Algoritmo	PID con "insulin on board"	PID con "insulin on board" e licenza di usare Fuzzy Logic	Predittivo	MPC con Machine Learning	MPC
Configurazione dell'algoritmo	Nella pompa	Nella pompa	Nella pompa	Nel palmare	Cell Android
Microinfusore	MiniMed 670 g	MiniMed 780 g	T: Slim X:2	AccuChek Insight	Dana R/S, Dana-i
Sensore del glucosio (durata del sensore)	Guardian 3 (7 giorni)	Guardian 3 (7 giorni) Guardian 4 (7 giorni)	Dexcom G6 (10 giorni)	Dexcom G6 (10 giorni)	Dexcom G6 (10 giorni)
Calibrazione con glicemia capillare	Min 4-6 die	Min 2/die (opzionale con Guardian 4)	Precalibrato in fabbrica, calibrazione opzionale	Precalibrato in fabbrica, calibrazione opzionale	Precalibrato in fabbrica, calibrazione opzionale
Target di glucosio	Target fisso: 120 mg/dl	Target: 100 mg/dl (default) o 110 o 120 mg/dl	Target range fisso: 112.5-160 mg/dl	Target: 110 mg/ dl (default), ma personalizzabile: 100-130 mg/dl	Target 105mg/dl, personalizzabile tra 80-200 mg/dl
Caratteristiche aggiuntive	Target temporaneo per attività fisica: 150 mg/dl Target di correzione 150 mg/dl	Target temporaneo per attività fisica: 150 mg/dl	Modalità sonno: target range 112.5- 120 mg/dl Modalità esercizio fisico: 140-160 mg/ dl	Modalità ZEN (aumenta il target di +20 mg/dl per 3 ore; modificabili entrambi) Modalità attività fisica: - soglie e target di +70 mg/dl per la durata dell'attività fisica - aggressività aumentata per 10 ore	Target opzionale per attività fisica "Boost": somministrazione più aggressiva di insulina "Ease off": aumento del target e somministrazione di insulina meno aggressiva
Inizializzazione	Velocità di infusione basale	Velocità di infusione basale	Dose giornaliera di insulina Peso corporeo	Dose giornaliera di insulina Peso corporeo Quantità media di CHO ai pasti	Dose giornaliera di insulina Peso corporeo
Parametri MODIFICABILI che influenzano il controllo glicemico	Rapporto I:CHO Tempo di insulina attiva	Rapporto I:CHO Tempo di insulina attiva Target glicemico	Velocità di infusione basale Rapporto I:CHO, Fattore di correzione	CHO medi ai pasti Dose giornaliera di insulina Peso corporeo Fattore di aggressività Valore soglia di Ipoglicemia	Rapporto I:CHO Target di glucosio

	MINIMED 670 G	MINIMED 780 G	CONTROL-IQ	DBLG1	CAMAPS FX
Parametri NON MODIFICABILI	Velocità di infusione basale Fattore di correzione	Velocità di infusione basale Fattore di correzione	Tempo di insulina attiva (5 ore)	Fattore di correzione Rapporto pasto Tempo di insulina attiva (4 ore) Soglia di iperglicemia (180 mg/dl)	Velocità di infusione basale Fattore di correzione Tempo di insulina attiva
Boli di correzione	Manuali (target 150 mg/dl)	Automatici se il glucosio è >120 mg/dl con basale massima in erogazione	Automatici (60% della dose calcolata per un target di 110 mg/dl) Manuali opzionali	Automatici se il glucosio è previsto aumentare >180 mg/dl	Boli automatici di correzione somministrati come modulazione della velocità di infusione basale Manuali opzionali

Medtronic MiniMed 780

Il sistema Medtronic MiniMed 780 G è la generazione successiva. Il sistema utilizza l'algoritmo avanzato Medtronic's Advanced Hybrid Closed-Loop (AHCL), integrato con una componente fuzzy logic. L'algoritmo AHCL mira a obiettivi glicemici personalizzabili, utilizza boli correttivi automatici in caso di iperglicemia e parametri meno rigidi per rimanere in modalità automatica. Come il modello 670 G può funzionare sia in modalità manuale (con funzione LGS/PLGS) che automatica.

Lo studio FLAIR, uno studio randomizzato crossover di 3 mesi che ha confrontato il sistema 780 G con il sistema 670 G in 113 adolescenti e giovani adulti con diabete di tipo 1 (28), ha evidenziato un tempo in range migliore con il sistema 780 G (tempo in range: 67% vs 63%), ma con un tempo in ipoglicemia simile tra i due sistemi (2.1% vs 2.1%). È importante sottolineare che l'utilizzo del sistema era maggiore con il sistema avanzato 780 G. In effetti l'uso del 670 nella vita reale è ostacolato da frequenti uscite dalla modalità automatica (22).

Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ

Il sistema Control-IQ di Tandem (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, USA), è validato per l'uso dall'età di 6 anni. Esso comprende il microinfusore per insulina t:slim X2 con algoritmo MPC integrato, abbinato al dispositivo CGM Dexcom G6 (Dexcom, San Diego, CA, USA) il cui sensore, precalibrato in fabbrica, può essere utilizzato per decisioni terapeutiche.

L'algoritmo aggiusta l'insulina basale aumentando, diminuendo, sospendendo le basali preprogrammate, aven-

do come obiettivo glicemico un target range compreso tra 112,5-160 mg/dl. Se perde dati del CGM per 20 minuti il sistema torna automaticamente in modalità manuale e in questo caso funziona come SAP senza funzione PLGS.

Lo studio pivotal ha coinvolto 168 partecipanti di età compresa tra 14 e 71 anni con diabete di tipo 1, randomizzati ad usare per 6 mesi o il sistema Control-IQ o terapia con SAP (29). Rispetto ai pazienti in SAP, i pazienti che hanno usato il Control-IQ hanno trascorso 2,6 ore in più al giorno nell'intervallo glicemico target (71% vs 59% del tempo), meno tempo in iperglicemia, e in ipoglicemia, con riduzione della HbA_{1c} e senza che si verificassero eventi di ipoglicemia severa o di chetoacidosi diabetica.

Diabeloop

Il sistema Diabeloop utilizza un algoritmo MPC noto come DBLG1 (Diabeloop, Grenoble, Francia), che risiede su un telefono dedicato, ed è commercializzato in Europa solo per adulti. Il sistema è interoperabile, ed è attualmente utilizzato in Italia con il microinfusore per insulina Accu-Check Insight (Roche Diabetes Care, Basilea, Svizzera) e il dispositivo per CGM Dexcom G6, ma è stato utilizzato anche con la pompa patch Kaleido (ViCentra, Utrecht, Paesi Bassi) ed è probabile che in futuro comunicherà con altre pompe e altri sistemi CGM.

L'impostazione del sistema richiede solo la dose giornaliera di insulina, peso corporeo e quantità media di carboidrati ai pasti. L'algoritmo è adattativo e include 5 parametri aggiustabili: target di glucosio (personalizzabile), soglia di ipoglicemia, aggressività in normo e iperglicemia e ai pasti. C'è anche una modalità opzionale (moda-

lità zen) che aumenta temporaneamente il target di glucosio.

Nello studio pivotal, randomizzato crossover, il sistema DBLG1 è stato confrontato per 3 mesi con SAP in 68 adulti. È risultato che con il sistema DBLG1 il tempo in range era del 9% maggiore rispetto a SAP (69 vs 59%) e il tempo in ipoglicemia era più che dimezzato (2,0% con DBLG1 vs 4,3% con SAP) (30).

CamAPS FX

CamAPS FX è il primo CL ibrido interoperabile che utilizza un algoritmo di controllo sviluppato presso l'Università di Cambridge (CamDiab; Cambridge, UK) ospitato su una app di uno smartphone Android dedicato e che comunica con la Pompa Dana RS, Dana-i e MyLifeYpso-pump e il sensore Dexcom G6, ma è probabile che in futuro comunicherà con altre pompe e altri sistemi CGM. L'impostazione del sistema richiede la dose giornaliera di insulina, il peso e il rapporto insulina: carboidrati.

Il tempo di insulina attiva e il fattore di correzione vengono calcolati e aggiustati automaticamente. L'algoritmo è adattativo, mira ad un target di glucosio fisso, personalizzabile. Ha modalità opzionali che rendono l'algoritmo più o meno aggressivo per un periodo definito.

Lo studio pivotal, parallelo randomizzato, della durata di 12 settimane, ha confrontato l'efficacia del sistema, rispetto a SAP, in bambini, adolescenti e adulti con controllo glicemico non ottimale (HbA1c >7,5%). Con CL il tempo in range era più alto (65% vs 54% mentre il tempo in ipo e l'HbA1c erano significativamente ridotti (31). Il CL di Cambridge è risultato efficace anche in bambini molto piccoli e nelle gravide tanto da essere l'unico sistema permesso in gravidanza e nei bambini a partire da 1 anno di età.

Educazione e training

Per ottenere nella pratica clinica i benefici dimostrati nei trial clinici, è necessaria una adeguata educazione sia degli operatori sanitari che dei pazienti. I sistemi di PA differiscono significativamente dalla tradizionale terapia con microinfusore per cui anche la formazione del paziente e la gestione del sistema differiscono.

Inoltre i sistemi stessi presentano significative differenze tra loro che il curante deve conoscere per supportare il paziente nella scelta dello strumento che meglio risponde alle sue esigenze. Caratteristiche come numero e di-

mensioni dei devices, tipo di CGM (con o senza richiesta di calibrazione), parametri modificabili e non, possibilità di monitoraggio da remoto vanno considerate su base individuale.

Messer e coll. (32) hanno sviluppato un approccio strutturato che aiuta il curante a comprendere le differenze chiave tra i vari sistemi disponibili. L'approccio considera 5 aspetti: il modo con cui l'algoritmo calcola la dose di insulina da somministrare, quali parametri possono essere aggiustati per influenzare la somministrazione di insulina, in quali situazioni il paziente deve ritornare in modalità manuale e quando lo fa il sistema per default, quali sono i punti chiave dell'educazione, quali sono le caratteristiche principali del sensore e le capacità del sistema di condividere i dati su cloud.

Rimangono fondamentali le conoscenze di base del paziente: gestione competente del microinfusore (incluso cambio regolare del set di infusione e appropriata rotazione del sito di infusione), comprensione di come funziona il sistema CGM (comprese frecce di tendenza e calibrazione), conta accurata dei carboidrati e somministrazione del bolo preprandiale.

Al momento della scelta del sistema al paziente vanno fornite informazioni su come il sistema somministra l'insulina, quali adattamenti fa, se e come apprende, i parametri che possono essere regolati, come massimizzare il tempo in modalità automatica, cosa significano avvisi e allarmi specifici e come gestirli. Vanno anche fornite istruzioni sulle differenze rispetto alla terapia con microinfusore nella gestione dell'ipoglicemia/iper-glicemia, dell'esercizio fisico, di pasti ad alto contenuto di carboidrati/grassi, della malattia. All'inizio della terapia con PA è opportuno fornire un follow-up ravvicinato per supportare il paziente nell'ottimizzazione dei parametri modificabili. È necessario pertanto che i curanti siano in grado di leggere e interpretare i dati da tutte le diverse piattaforme di download dei dati e che siano in grado di supportare i pazienti nel fare lo stesso.

Sistemi Do It Yourself (DIY)

Nel 2013, in risposta a quanto era percepito come una lentezza delle industrie a sviluppare il pancreas artificiale una comunità di pazienti (alcune migliaia), connessi attraverso l'hashtag "#We Are Not Waiting", ha deciso di costruire un pancreas artificiale "fai da te" assemblando componenti ottenibili dal mercato in assenza di control-

li o di dati ottenuti da studi randomizzati controllati. I sistemi tendono a essere user-friendly, ottimizzati di frequente e a basso costo. L'efficacia di questi sistemi auto-realizzati, talora molto buoni, rimane al momento aneddotica. I risultati di uno studio randomizzato controllato sono attesi entro il 2022. Questa popolazione, costituita da una minoranza con attitudini e competenze particolari, pone problemi ai curanti che si trovano in una posizione non chiara verso l'uso di strumenti non approvati ufficialmente.

Sistemi Closed Loop in sviluppo

Nei prossimi anni è prevista l'immissione in commercio di altri pancreas artificiali.

Il sistema ibrido CL Omnipod 5 di Insulet (Insulet, Acton, MA, USA) è stato approvato in gennaio 2022 da FDA. È il primo sistema automatizzato di somministrazione di insulina senza catetere. È costituito da una pompa per insulina Omnipod e dal sensore Dexcom G6. L'algoritmo MPC risiede su ogni singolo pod, comunica in modalità wireless con il sensore e mira ad un target di glucosio che può variare da 110 a 150 mg/dL con incrementi di 10 mg/dL (programmabili 8 diversi target nell'arco della giornata). Nello studio pivotal a braccio singolo, non randomizzato, il controllo glicemico ottenuto in due settimane di terapia standard è stato confrontato a 3 mesi di terapia con il CL in 112 bambini (età 6-13,9 anni) e 128 adolescenti e adulti (14-70 anni) (33). Il tempo in range è aumentato (+15.6% nei bambini e +9.3% negli adulti) e la glicata si è ridotta.

Beta Bionics sta sviluppando il sistema CL iLet. Il sistema con sola insulina, basato su un algoritmo MPC, è nella fase di studio pivotal.

Sistema a due ormoni e terapie aggiuntive

Il recente sviluppo di una formulazione stabile di glucagone, il dasiglucagone (un analogo del glucagone, stabile per 7 giorni a temperatura ambiente) ha reso fattibile l'approccio con PA biormonale (infusione separata di insulina e glucagone) che può fornire una protezione aggiuntiva contro l'ipoglicemia. Uno studio che ha confrontato per 7 giorni in 10 pazienti un pancreas artificiale a insulina con un modello di pancreas biormonale a insulina e dasiglucagone ha dimostrato che il tempo trascorso con glicemia <54 mg/dl risultava significativamente ridotto con pancreas biormonale mentre aumentava il tempo in

range (79% vs 72% nel biormonale vs uniormonale rispettivamente) (34).

La pramlintide è un analogo dell'amilina, che è co-secreta con l'insulina dalle beta cellule in risposta all'aumento della glicemia tipicamente dopo i pasti ed è deficitaria nella persona con diabete di tipo 1. La pramlintide, somministrata ai pasti, ritarda lo svuotamento gastrico, riducendo le escursioni glicemiche postprandiali. Recentemente è stato valutato un sistema sperimentale di pancreas biormonale che somministrava pramlintide:insulina a rapporto fisso in soggetti adulti tipo 1 ospedalizzati per 24 ore. Il sistema biormonale ha migliorato il tempo in range rispetto al pancreas uniormonale (84% vs 74% rispettivamente), soprattutto nelle ore diurne (35) a spese però di maggiori sintomi gastrointestinali.

Lo sviluppo di un pancreas biormonale basato su insulina e pramlintide ha l'attraente possibilità di portare ad un pancreas artificiale totalmente automatico che non richiede la somministrazione di un bolo insulinico ai pasti.

Oltre a glucagone e pramlintide sono state provate o ipotizzate altre terapie aggiuntive all'insulina. Ad esempio si è provato ad aggiungere al pancreas il glucagone-like peptide-1, fisiologicamente secreto in risposta al pasto, che rallenta lo svuotamento gastrico, aumenta il senso di sazietà, sopprime la secrezione di glucagone e fa perdere peso. In una piccola serie di studi si è visto che la combinazione riduce le escursioni glicemiche post-prandiali, ma al costo di effetti collaterali gastro-intestinali.

Un'altra possibile aggiunta al Closed Loop è costituita dagli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio a livello tubulare (SLGT2). L'esperienza al riguardo è molto limitata e l'aumentato rischio di chetoacidosi legato all'uso di questi prodotti rimane motivo di preoccupazione.

CONCLUSIONE

L'ultimo secolo ha assistito ad una evoluzione tumultuosa e spesso al fronte della scienza medica e biologica della cura del diabete. I progressi in campo tecnologico hanno rivoluzionato la gestione del diabete di tipo 1. La terapia con microinfusore ha migliorato il controllo glicemico soprattutto nei pazienti in controllo glicemico subottimale con MDI, con massimo effetto nei pazienti con valore di glicata più elevato.

Il CGM, soprattutto quando integrato a microinfusori con funzioni automatiche di sospensione dell'infusione in caso di ipoglicemia in atto/imminente, ha beneficiato soprattutto i pazienti con ipoglicemia "unawareness".

I sistemi Closed Loop hanno ulteriormente migliorato il controllo glicemico sia in studi clinici che nella vita di tutti i giorni, beneficiando popolazioni diverse, riducendo il peso della gestione del diabete e migliorando la qualità della vita.

È inoltre chiaro a tutti che la velocità con cui continue novità tecnologiche si succedono sta mettendo a dura prova i curanti, come mai successo in passato. La sfida futura sarà di acquisire le capacità per utilizzare al meglio gli sviluppi offerti dalla tecnologia, armonizzandoli con le richieste e le possibilità (anche economiche) del paziente. Sarà anche necessario pensare all'impatto delle nuove tecnologie sul piano ecologico.

BIBLIOGRAFIA

- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: metaanalysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 25: 765-74, 2008.
- Yeh HC, Brown TT, Maruthur N et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 157: 336-47, 2012.
- Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 99-111, 2009.
- Pozzilli P, Battelino T, Danne T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev* 32: 21-39, 2016.
- Zabeen B, Craig ME, Virk SA et al. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PLoS One* 11: 1-10, 2016.
- Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 350: h3234, 2015.
- Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al., STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363: 311-20, 2010.
- Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, et al. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 11: 50-58, 2017.
- Bally L, Thabit H, Hovorka R. Finding the right route for insulin delivery – an overview of implantable pump therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 14: 1103-11, 2017.
- Liebl A, Hoogma R, Renard E, et al. A reduction in severe hypoglycaemia in type 1 diabetes in a randomized crossover study of continuous intraperitoneal compared with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes. Metab* 11: 1001-08, 2009.
- Rieger C, Kurz K, Mueller-Hoffmann W, et al. New Design of a Percutaneous Port System for Continuous Intraperitoneal Insulin Infusion. *J Diabetes Sci Technol* 13: 1158-60, 2019.
- Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, et al. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open* 7(7): e016587, 2017.
- Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 64: 1007-15, 2021.
- Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 361: k1310, 2018.
- LeeMH, Vogrin S, Paldus B, et al. Glucose and counterregulatory responses to exercise in adults with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia using closed-loop insulin delivery: a randomized crossover study. *Diabetes Care* 43: 480-83, 2020.
- Burckhardt MA, Abraham MB, Dart J, et al. Impact of hybrid closed loop therapy on hypoglycemia awareness in individuals with type 1 diabetes and impaired hypoglycemia awareness. *Diabetes Technol Ther*. 23: 482-90, 2021.
- Pease AJ, Zomer E, Liew D, et al. Cost-effectiveness analysis of a hybrid closed-loop system versus multiple daily injections and capillary glucose testing for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 22(11): 812-21, 2020.
- Dovc K, Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol* 30: 1-10, 2021.
- Barnard KD, Wysocki T, Ully V, et al. Closing the loop in adults, children and adolescents with suboptimally controlled type 1 diabetes under free living conditions: a psychosocial substudy. *J Diabetes Sci Technol* 11: 1080-88, 2017.

20. Lawton J, Blackburn M, Rankin D, et al. Participants' experiences of, and views about, daytime use of a day-and-night hybrid closed-loop system in real life settings: longitudinal qualitative study. *Diabetes Technol Ther* 21: 119-27, 2019.
21. Rankin D, Kimbell B, Hovorka R, Lawton J. Adolescents' and their parents' experiences of using a closed-loop system to manage type 1 diabetes in everyday life: qualitative study. *Chronic Illn* 20: 1742395320985924, 2021.
22. Lal RA, Basina M, Maahs DM, et al. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care* 42(12): 2190-96, 2019.
23. Berget C, Messer LH, Vigers T, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatr Diabetes* 21: 310-18, 2020.
24. Breton MD, Kovatchev BP. One year real-world use of the Control-IQ advanced hybrid closed-loop technology. *Diabetes Technol Ther* 23: 601-08, 2021.
25. Silva JD, Lepore G, Battelino T, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther* 24: 113-19, 2022.
26. Leelarathna L, Choudhary P, Wilmot EG, et al. Hybrid closed loop therapy: where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab* 23: 655-60, 2021.
27. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 19: 155-63, 2017.
28. Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 397: 208-19, 2021.
29. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381: 1707-17, 2019.
30. Benhamou PY, Franc S, Reznik Y, et al. Closed loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Digit Health* 1: e17-25, 2019.
31. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 392: 1321-29, 2018.
32. Messer LH, Berget C, Forlenza GP. A Clinical Guide to Advanced Diabetes Devices and Closed-Loop Systems Using the CARES Paradigm. *Diabetes Technol Ther* 21: 462-69, 2019.
33. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, et al. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 44: 1630-40, 2021.
34. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS, et al. Performance of the Insulin-Only iLet Bionic Pancreas and the Bihormonal iLet Using Dasiglucagon in Adults With Type 1 Diabetes in a Home-Use Setting. *Diabetes Care* 44: e118-e120, 2021.
35. Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S et al. A novel dual-hormone insulin-and-pramlintide artificial pancreas for type 1 diabetes: A randomized controlled crossover trial. *Diabetes Care* 43: 597-606, 2020.