

# il Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023



## – RASSEGNE

Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future

Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk

Il Counselor nel team diabetologico

## – EDITORIALI

Trent'anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi

Screening e diagnosi del diabete gestazionale

## – AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA

Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria

## – JOURNAL CLUB

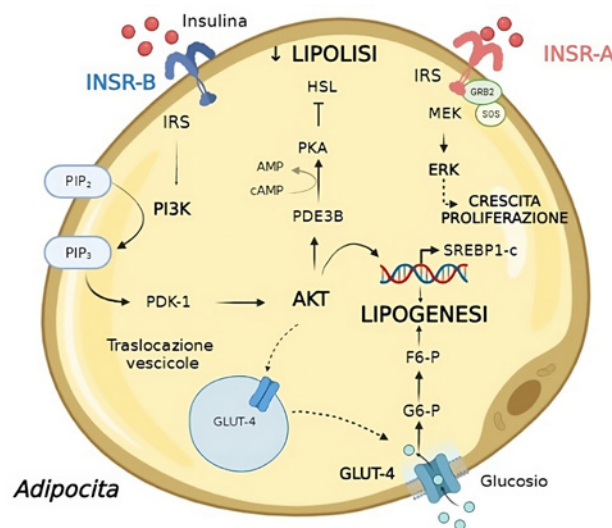
## – MEDICINA TRASLAZIONALE

Ruolo dell'insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo

## – AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE

Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?

## – LA VITA DELLA SID



# il Diabete

Organo ufficiale della  
Società Italiana di Diabetologia

## Direttore Scientifico

Sebastiano Squatrito (Catania)

## Co-direttori

Massimiliano Cavallo (Terni, YoSID)

Carla Greco (Modena, YoSID)

Giuseppe Defeudis (Roma)

Gloria Formoso (Chieti)

Lucia Frittitta (Catania)

Simona Frontoni (Roma)

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

## Comitato di Redazione

Benedetta Bonora (Padova)

Fabio Broglio (Torino)

Stefano Ciardullo (Milano)

Francesca Cinti (Roma-Cattolica)

Giuseppe Daniele (Pisa)

Angela Dardano (Pisa)

Ilaria Dicembrini (Firenze)

Antonio Di Pino (Catania)

Francesca Fiory (Napoli)

Luigi Laviola (Bari)

Anna Leonardini (Bari)

Roberta Lupoli (Napoli-Federico II)

Ernesto Maddaloni (Roma-Sapienza)

Daria Maggi (Roma-Campus)

Alessandro Mantovani (Verona)

Lorella Marselli (Pisa)

Matteo Monami (Firenze)

Mario Luca Morieri (Padova)

Antonio Nicolucci (Pescara)

Emanuela Orsi (Milano)

Pia Clara Pafundi (Napoli-Vanvitelli)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Francesca Porcellati (Perugia)

Ivana Rabbone (Torino)

Elena Succurro (Catanzaro)

Dario Tuccinardi (Roma-Campus)

## Responsabili di Redazione

Andrea Tumminia (Catania)

Agostino Milluzzo (Catania)

Rosario Le Moli (Catania)

## CONSIGLIO DIRETTIVO SID

### Presidente

Angelo Avogaro (Padova)

### Presidente Eletto

Raffaella Buzzetti (Roma)

### Tesoriere

Marta Letizia Hribal (Catanzaro)

### Segretario

Saula Vigili de Kreutzenberg (Padova)

### Consiglieri

Gloria Formoso (Chieti)

Mariangela Ghiani (Cagliari)

Luigi Laviola (Bari)

Giuseppe Lepore (Bergamo)

Maria Ida Maiorino (Napoli)

Raffaele Napoli (Napoli)

Andrea Natali (Pisa)

Lorenzo Piemonti (Milano)

Salvatore Piro (Catania)

Sabrina Prudente (Roma)

Elena Succurro (Catanzaro)

## UFFICIO DI PRESIDENZA SID 2022-2024

Angelo Avogaro (Padova)

Agostino Consoli (Chieti)

Raffaella Buzzetti (Roma)

## Sommario

– **RASSEGNE** A CURA DI LUCIA FRITTITTA E SEBASTIANO SQUATRITO

**CROSS-TALK INTERORGANO: QUANDO LA COMUNICAZIONE CELLULA-CELLULA È “WIRELESS”**

63 **Le citochine organo-specifiche nel diabete: aggiornamenti e prospettive future**

*Francesca Cinti, Andrea Giaccari*

70 **Irisina: un singolo ormone, molti cross-talk**

*Annalisa Natalicchio, Nicola Marrano, Francesco Giorgino*

77 **Il Counselor nel team diabetologico**

*Livio Luzi, Mery Azman*

– **EDITORIALI** A CURA DI SIMONA FRONTONI

84 **Trent’anni fa i risultati del DCCT: cosa significarono allora e cosa rappresentano oggi**

*Geremia B. Bolli, Francesca Porcellati, Paola Lucidi, Carmine G. Fanelli*

94 **Screening e diagnosi del diabete gestazionale**

*a cura del Gruppo di Studio interassociativo AMD-SID Diabete e Gravidanza: Maria Angela Sculli, Cristina Bianchi, Silvia Burlina, Gloria Formoso, Elisa Manicardi, Veronica Resi, Laura Sciacca*

98 – **AGGIORNAMENTO DALLA LETTERATURA** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

**Gli interventi di prevenzione del diabete gestazionale sono convenienti anche da un punto di vista di economia sanitaria**

99 – **JOURNAL CLUB** A CURA DI MARTA LETIZIA HRIBAL

102 – **MEDICINA TRASLAZIONALE: APPLICAZIONI CLINICHE DELLA RICERCA DI BASE**

A CURA DI CARLA GRECO E MASSIMILIANO CAVALLO

**Ruolo dell’insulina e del recettore insulinico nel tessuto adiposo**

*Valentina Annamaria Genchi, Celeste Lauriola, Angelo Cignarelli, Francesco Giorgino*

– **AGGIORNAMENTO IN TEMA DI TECNOLOGIE** A CURA DI GLORIA FORMOSO

123 **Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo?**

*Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì*

## **- LA VITA DELLA SID**

- 133 **Congresso Regionale AMD-SID Toscana, Pisa, 10 giugno 2023**  
**L'impatto e i rischi delle complicanze del diabete: dalle complicanze tradizionali alle complicanze emergenti**
  
- 146 **È nato EUDF Italia, network indipendente di discussione e proposta, a livello nazionale nell'ambito dell'European Diabetes Forum**
  
- 148 **SID: la prima società scientifica di diabetologia nella World Obesity Federation**
  
- 149 **Firmato protocollo d'intesa tra il CONI, l'Intergruppo parlamentare Obesità e Diabete, FeSDI, SID e AMD per la tutela della pratica sportiva degli atleti con diabete e per la promozione di corretti stili di vita attraverso lo sport**
  
- 151 **Aumenta il diabete nelle città: firmato il Protocollo d'intesa tra FeSDI, Intergruppi Parlamentari 'Obesità e Diabete' - 'Qualità di Vita nelle Città' e Sport e Salute per la promozione dell'attività fisica e sportiva come strumento di prevenzione**

GOLDEN CIRCLE



# il Diabete

---

Vol. 35, N. 2, luglio 2023

**Direzione Scientifica**

Sebastiano Squatrito, Catania

**Direttore Responsabile**

Stefano Melloni

Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana



Copyright © 2023 SID

Società Italiana di Diabetologia

CC BY 4.0 License

ISBN online 979-12-5477-316-1

ISSN online 1720-8335

DOI 10.30682/ildia2302

Nessuna parte può essere duplicata o riprodotta senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

**Fondazione Bologna University Press**

Via Saragozza 10, 40123 Bologna

tel. (+39) 051 232 882; fax (+39) 051 221 019

e-mail: [info@buponline.com](mailto:info@buponline.com)

[www.buponline.com](http://www.buponline.com)

*Periodico riconosciuto "di elevato valore culturale" dal Ministero per i Beni e le Attività Culturali*

Autorizzazione Tribunale di Milano

n. 706 del 2/11/1988

*Avvertenza ai lettori*

L'Editore declina ogni responsabilità derivante da errori od omissioni in merito a dosaggio e impiego di prodotti eventualmente citati negli articoli, e invita il lettore a controllarne personalmente l'esattezza, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

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

## Sistemi di somministrazione insulinica automatizzata open source: a che punto siamo? ♦ *The Open-source automated insulin delivery system: where are we now?*

Daniela Bruttomesso, Federico Boscarì

UOC Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedale Università di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2302h>

### ABSTRACT

*The artificial pancreas or automated insulin delivery (AID) system is an important step forward in the treatment of diabetes. Besides commercial AID systems, open-source automated insulin delivery systems (opensource-AID), known more colloquially as “Do-it-Yourself Artificial Pancreas Systems” (DIY APS) have become available. They couple algorithms developed by patients with diabetes, with commercially available and regulatory-approved insulin pumps and continuous glucose monitoring (CGM) sensors. These closed loop systems, are categorized by the technology and algorithm they incorporate (OpenAPS, Android APS or Loop). Until now only one open source algorithm has been approved by Food and Drug Administration.*

*Different studies, observational, real time and randomized-controlled have shown that AID open-source systems can improve metabolic control and quality of life in patients with diabetes, while decreasing the burden of diabetes management.*

*Aim of this paper is to summarize data from the literature and to reason about the implications that the arrival of this new technique will have for patients and caregivers.*

### KEYWORDS

*Type 1 diabetes, Automated Insulin Delivery (AID), Open-source automated insulin delivery, Do-it yourself artificial pancreas system.*

### INTRODUZIONE

Continui progressi nella terapia, basati sulla miglior conoscenza della malattia e sugli avanzamenti della tecnologia per la cura del diabete, hanno portato a grandi miglioramenti per i pazienti. Tuttavia una frazione importante della popolazione diabetica non raggiunge i target raccomandati e trascorre la propria vita con valori glicemici inaccettabili, esponendosi al rischio di incorrere in futuro in complicanze che compromettono irreversibilmente la qualità della vita.

Lo sviluppo di sistemi di somministrazione automatica dell'insulina (AID), chiamati anche “closed-loop” o “pancreas artificiali”, rappresenta un passo importante per migliorare la gestione del diabete.

Un sistema di somministrazione insulinica automatizzata (AID) è composto da un sensore per la lettura in continuo del glucosio e un microinfusore (o pompa) per la somministrazione di insulina ed è controllato da un algoritmo, integrato con il microinfusore stesso o associato ad un'unità separata (ad esempio un telefono cellulare) che automaticamente aggiusta la velocità di infusione di insulina, aumentandola o riducendola, sulla base dei livelli di glucosio rilevati dal sensore.

I sistemi AID sono sicuri ed efficaci, aumentando, indipendentemente dall'età del paziente e dalle condizioni di

vita, il tempo in range, minimizzando la variabilità glicemica e riducendo il rischio di ipoglicemia (1).

Tuttavia, nonostante le favorevoli evidenze scientifiche ed i possibili profitti collegati alla introduzione di queste nuove tecnologie, i sistemi AID approvati per l'uso sono ancora pochi o non universalmente disponibili. Questo accade per diversi motivi: la lunghezza dei processi di approvazione, incertezze legislative ed assicurative, costi proibitivi per una parte della società, differenze nella legislazione fra paese e paese.

Sulla base di questi fattori limitanti è sorto in rete un movimento ("WeAreNotWaiting"), formato da pazienti con diabete esperti di tecnologia, per promuovere lo sviluppo di sistemi "AID open-source", noti anche come "Do-It-Yourself Artificial Pancreas System, DIY APS" o "sistema di pancreas artificiale fai da te". Questi sistemi collegano pompe per insulina e sistemi CGM disponibili in commercio ad un algoritmo open source, contenuto in un'applicazione per smartphone o hardware personalizzato. Le diverse componenti sono assemblate e fatte funzionare dal paziente stesso secondo istruzioni disponibili in rete. Nonostante l'aumento dei sistemi AID commerciali, in alcuni paesi, le soluzioni open source sono ancora le uniche opzioni disponibili per i pazienti; in altri casi, rappresentano una delle opzioni più convenienti (2). Si ritiene che oltre 10.000 persone nel mondo stiano usando sistemi AID open-source (3). E il numero sta aumentando.

## SISTEMI AID

Esistono diversi modelli di DIY APS (4-6) caratterizzati da diversi algoritmi di controllo, dalla possibilità di utilizzare diversi microinfusori e sensori per il monitoraggio glicemico e dal modo con il quale questi 3 dispositivi interagiscono tra loro (Tab. 1).

Il primo sistema ad essere diffuso è stato OpenAPS (<https://openaps.readthedocs.io>). Il sistema è in grado di comunicare con i microinfusori Medtronic (i vecchi modelli, tra cui 515/715 e 554/754) tramite un microcomputer e diversi modelli di sensore. Il sistema valuta l'andamento del glucosio degli ultimi 15 minuti per apportare modifiche a carico dell'insulina basale erogata tramite microinfusore ed è in grado sulla base dell'andamento glicemico pregresso di suggerire cambiamenti a carico del rapporto insulina carboidrati e del fattore di sensibilità insulinica.

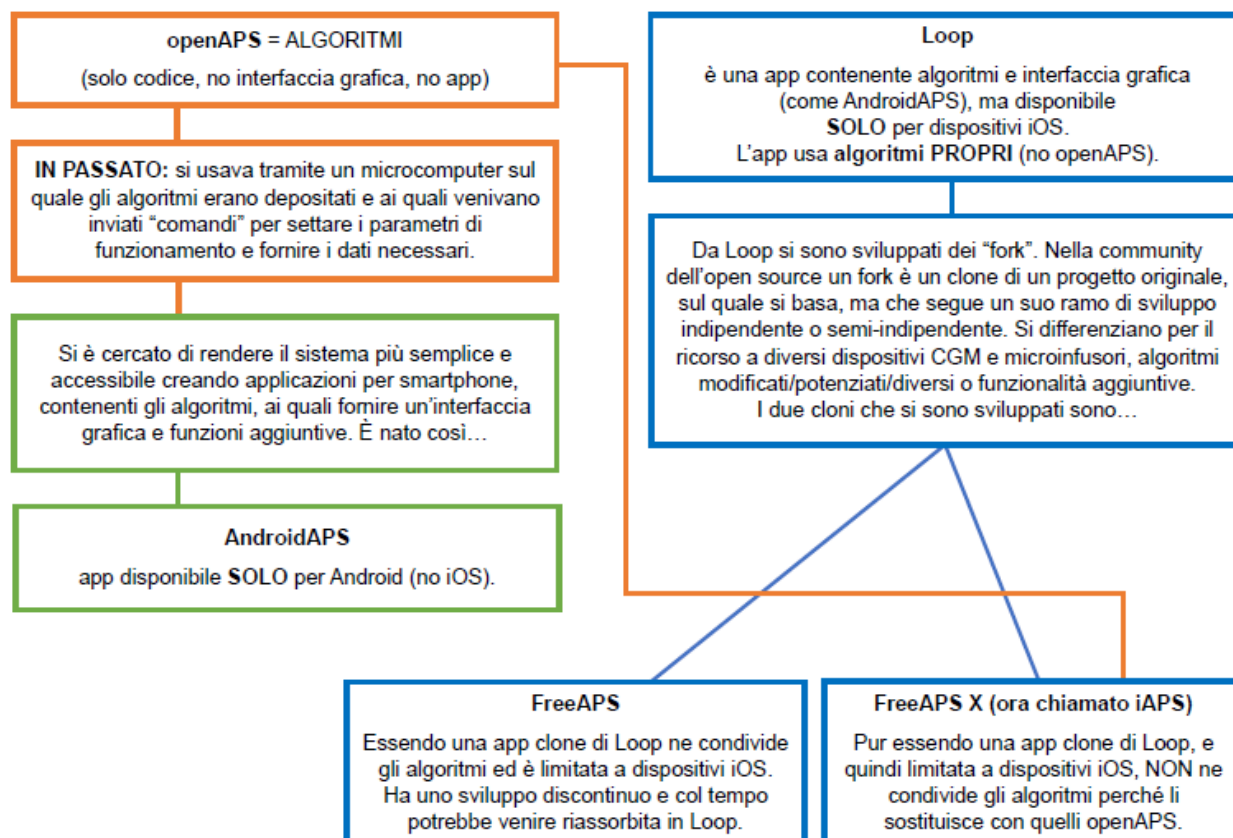
L'evoluzione di questo primo sistema prende il nome di AndroidAPS (<https://androidaps.readthedocs.io/>) ed è in grado di comunicare con un numero maggiore di microinfusori permettendo (per alcuni di essi) una comunicazione diretta algoritmo-microinfusore senza la necessità di utilizzare un ulteriore device di collegamento come avveniva per OpenAPS. Il sistema è installabile su dispositivi android.

**Tabella 1** ♦ Sistemi AID open-source disponibili e loro caratteristiche. Mod da (6)

	INTERFACCIA	HARDWARE	MICROINFUSORE	SENSORE	ALGORITMO
DIY OpenAPS	Smartwatch Microinfusore	Collegamento tramite microcomputer	Medtronic (512/712, 515/715, 522/722, 523/723, 554/754)	Dexcom G4, G5, o G6; Medtronic Real-Time Revel ed Enlite; altri sistemi CGM (es. FreeStyle Libre con MiaoMiao o BluCon)	Euristico (algoritmo Orefo-Orefi): esegue una serie di predizioni e sceglie quella più vantaggiosa, considera variazioni del glucosio degli ultimi 15 minuti
Android APS	Android smartphone e watch	Collegamento diretto micro-interfaccia o tramite Rileylink per alcuni microinfusori (Medtronic/Omnipod EROS)	Dana R, Dana RS, Roche Combo/Insight, Omnipod EROS/Dash, Medtronic	Dexcom G4, G5, G6, Freestyle Libre (2 o tramite Miao Miao o Blucon), Eversense, MedtrumA6	Stesso Algoritmo OpenAPS
Loop e Free APS	IOS smartphone e watch	RileyLink per collegare interfaccia-micro (non per Omnipod Dash)	Medtronic, Omnipod EROS/Dash	DG4-G5-G6/ Medtronic Enlite, Freestyle Libre (via spike)	MPC (modello predittivo) sulla base dell'andamento degli ultimi 30 minuti



**Figura 1** ♦ Evoluzione dei sistemi AID open-source (la figura è stata creata grazie all'aiuto di Marco, utilizzatore di un sistema OPEN APS, e sulla base di quanto riportato ai seguenti link: <https://androidaps.readthedocs.io/>; <https://www.loopnlearn.org/compare-branches/>).



Il terzo sistema è Loop (<https://loopdocs.org>) nel quale l'algoritmo viene installato su sistemi IOS e necessita, almeno per alcuni microinfusori, di un dispositivo ulteriore per permettere la comunicazione tra microinfusore e l'algoritmo. Il sistema esegue una predizione dell'andamento glicemico sulla base dei valori rilevati nei 30 minuti precedenti. Da Loop sono nate delle app clone che, in alcuni casi, si differenziano per alcuni aspetti (<https://www.loopnlearn.org/compare-branches/>) (Tab. 1 e Fig. 1).

Ad oggi solo l'algoritmo Loop ha ricevuto l'approvazione da parte della Food and Drug Administration (23 gennaio 2023) per la somministrazione automatizzata di insulina open source (7-9). L'uso di un sistema AID con algoritmo Loop interoperabile richiederà una pompa abilitata a interagire con l'algoritmo e a ricevere comandi per regolare l'erogazione di insulina (alternate controller enabled, ACE) e un sistema CGM integrato (iCGM).

## EVIDENZE DELLA LETTERATURA

Le evidenze attualmente disponibili sui sistemi AID open-source si basano soprattutto su dati "real world", ottenuti con sistemi basati su differenti tipi di software e hardware. I dati disponibili mostrano che i sistemi AID open-source hanno effetti positivi sul controllo glicemico, sulla qualità della vita, la paura della ipoglicemia ed altri aspetti della vita di ogni giorno. Motivazioni quasi universali alla base della implementazione di un sistema AID open-source da parte dei pazienti includono il miglioramento del controllo glicemico, la riduzione della preoccupazione legata al controllo del diabete (specie durante la notte), l'impossibilità di accedere al pancreas artificiale commerciale o l'insoddisfazione con gli strumenti esistenti (10). Favoriscono l'approccio ad un sistema open source, sia sul piano pratico che emotivo, l'incoraggiamento e l'assistenza da parte di altri pazienti. Il contatto con personale medico o paramedico è percepito

da questi pazienti come avente effetto neutro o positivo, nonostante sia chiaro che i sanitari hanno ben presenti i problemi legali connessi con questa pratica.

Gli algoritmi usati nei sistemi AID open-source sono stati testati in silico con il simulatore UVA/Padova per il diabete di tipo 1 in vari scenari (sopra- o sottostima del bolo, anticipo o ritardo del bolo, differenti target glicemici, differenti caratteristiche dell'algoritmo) con il risultato che i sistemi AID open-source assicurano un buon controllo glicemico ed agiscono in sicurezza nelle condizioni testate (11). I differenti algoritmi sono anche stati testati uno contro l'altro nei maiali. Ad esempio l'algoritmo Android APS e Loop sono stati confrontati nella situazione in cui il pasto non è annunciato. Tale confronto ha rivelato che Android APS, attraverso l'uso di microboli, assicura un maggior time in range con comparabile rischio di ipoglicemia rispetto a Loop con correzione integrale retrospettiva (12). In generale è risultato che i sistemi AID open-source portano a valori di time in range confrontabili a quelli ottenuti con i sistemi in commercio.

I primi articoli pubblicati sono stati soprattutto case report e studi di coorte che raccoglievano esperienze di gruppi di pazienti, con lo scopo di dimostrare la fattibilità di utilizzo dei sistemi DIY e l'efficacia in particolari contesti. Erano studi caratterizzati da una grande disomogeneità, in termini di pazienti arruolati e di outcomes analizzati. Tuttavia, questi studi in real-world hanno dimostrato che i sistemi AID open-source sono usati in varie parti del mondo, anche in sedi dove ottenere i sistemi commerciali è problematico. Essi hanno dimostrato miglioramenti del tempo in range e dei livelli di glicata e una riduzione del tempo in iper o ipoglicemia in tutti i gruppi di età, inclusi bambini, adolescenti e anziani (6, 13). Tali studi hanno tuttavia svariati limiti, in quanto non hanno un gruppo di controllo ed hanno un bias di selezione, con la possibilità che la popolazione rappresentata abbia un eccesso di persone con istruzione superiore, più avanzate tecnologicamente e più sicure delle proprie possibilità, come peraltro emerso da uno studio retrospettivo.

A tutt'oggi non esiste alcun studio randomizzato e controllato che confronti i sistemi open source con i sistemi in commercio.

Uno studio in parallelo è stato condotto confrontando soggetti utilizzatori di DIY (n=35) e soggetti in terapia con microinfusore e sistema di monitoraggio in continuo

della glicemia intermittente Free Style Libre (n=149). Gli utilizzatori di sistema DIY ottenevano risultati migliori in termine di time in range ( $73\pm 21$  vs  $53\pm 17$ ,  $p<0.001$ ) e di emoglobina glicata, in assenza di eventi avversi in entrambi i gruppi (14).

È stato invece di recente pubblicato uno studio randomizzato controllato che ha valutato efficacia e sicurezza di un sistema AID open-source, rispetto alla terapia con sensor-augmented pump in bambini e adulti (15). Si tratta di uno studio multicentrico in cui 97 soggetti, di età compresa tra i 7 e i 70 anni, sono stati randomizzati a seguire per 24 settimane o terapia con pancreas artificiale fai da te (AID open-source) o con sensor augmented pump (SAP) senza alcuna funzione di automazione. Il sistema pancreas artificiale utilizzava l'algoritmo OpenAPS in una versione modificata di Android APS abbinata a una pompa per insulina DANA e al dispositivo per CGM Dexcom G6 CGM. L'interfaccia per l'utente era un'applicazione per smartphone Android. L'obiettivo primario era il tempo trascorso in range  $70-180$  mg/dl alla 24 settimana. Lo studio ha dimostrato che l'uso di un pancreas fai da te in bambini e adulti ha determinato un aumento di circa il 14% in più del tempo in range rispetto a quanto riscontrato utilizzando la terapia con SAP (con AID: da  $61.2\pm 12.3\%$  a  $71.2\pm 12.1\%$ ; con SAP da  $57.7\pm 14.3\%$  a  $54.5\pm 16.0\%$ ). In nessun gruppo si sono verificati episodi di ipoglicemia severa o chetoacidosi. Al termine di queste prime 24 settimane, lo studio è proseguito per altre 24 settimane al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questo sistema. I pazienti che in precedenza erano trattati con SAP sono passati ad AID. Durante la fase di proseguimento, la maggior parte dei partecipanti (69/94) ha utilizzato un microinfusore per insulina YpsoPump. Lo studio ha confermato che l'AID open-source è efficace e sicuro con diverse pompe per insulina e che il miglior controllo glicemico viene mantenuto nel tempo senza ulteriori problemi di sicurezza (16).

Recentemente è stato pubblicato un trial, randomizzato crossover, che ha valutato la fattibilità, la sicurezza e l'efficacia di un sistema Android APS utilizzato in soggetti adolescenti affetti da diabete di tipo 1 (17), in 3 diversi scenari: 1) modalità "ibrida" (Hybrid closed loop, HCL) ossia comunicando all'algoritmo l'entità dei carboidrati assunti al pasto, 2) modalità "solo annuncio del pasto" (Meal Announcement, MA), senza comunicare i grammi di carboidrati assunti al pasto e 3) modalità "Full Closed Loop"

(FCL), ossia senza comunicare al sistema l'assunzione del pasto. Il sistema si è dimostrato efficace anche nella modalità Full Closed Loop, dimostrando valori di tempo trascorso nel range (HCL=83.3%, MA=79.85%, FCL 81.03%,  $p=0.58$ ) e di glicemia media (HCL=120 mg/dl, MA=132 mg/dl, FCL=127 mg/dl,  $p=0.28$ ) sovrapponibili a quanto raggiunto con le altre due modalità di utilizzo. Per quanto riguarda l'aspetto psicologico, sebbene vi siano pochi dati al riguardo, vi è l'impressione che assemblare e mettere in uso un sistema AID open-source sia più dispendioso rispetto al trattamento usuale del diabete in termini di tempo, impegno intellettuale e risorse sociali. Tuttavia, anche con AID open-source è ragionevole pensare che il paziente ottenga gli stessi benefici psicologici riscontrati con i sistemi in commercio, come riduzione dell'ansia, migliore qualità del sonno, maggiore flessibilità nella vita quotidiana. L'impatto sulla qualità della vita è stato valutato fin dai primi studi osservazionali, tramite interviste ai soggetti utilizzatori dimostrando una buona accettazione del sistema DIY, pur con i limiti legati alla tipologia di pazienti intervistati e in assenza di questionari validati (18-19). Tuttavia Morrison nel 2022 (20), in pazienti che passavano all'utilizzo di Loop, oltre agli effetti sul controllo metabolico ha valutato anche gli effetti sulla qualità di vita tramite questionari validati. Parallelamente ad una riduzione dei valori di emoglobina glicata e ad un incremento del tempo trascorso nel range lo studio ha dimostrato da parte dei pazienti soddisfazione per il device utilizzato e una riduzione dell'impatto del diabete, con punteggi simili a quanto riscontrato con i sistemi attualmente approvati. Anche Wong et al. (21), somministrando questionari validati prima e durante l'utilizzo di Loop, ha dimostrato che a distanza di 3 e 6 mesi dall'inizio dell'utilizzo di tale sistema si assisteva ad una riduzione dello stress legato al diabete con minor paura legata alle ipoglicemie e miglior qualità del sonno. Tuttavia, servono ulteriori studi per confermare questi dati.

#### **VANTAGGI, SVANTAGGI DEI SISTEMI OPEN APS RISPETTO AI SISTEMI COMMERCIALI**

Rispetto ai sistemi AID commerciali, i sistemi fai da te presentano dei vantaggi e degli svantaggi (Tab. 2). Tra i vantaggi ricordiamo soprattutto la possibilità per il paziente di scegliere tra varie opzioni di pompe o sensori (real-time o intermittente, convertito a real-time con

hardware addizionale, es. Miao Miao) senza essere legato ad un unico produttore; vi sono minori costi di acquisto e gestione perché spesso vengono usate pompe vecchie e l'algoritmo è gratuito. In caso di problemi con un sistema open source non c'è nessuna compagnia da chiamare ma il paziente può fare affidamento sul supporto della comunità e può segnalare il problema al team di sviluppo. Per problemi che richiedono notevoli aggiustamenti del sistema, le nuove versioni vengono rilasciate per la distribuzione generale solo dopo approfonditi test da parte del team di sviluppatori.

I sistemi di pancreas fai da te vanno incontro ad aggiornamenti più frequenti. Sono sistemi che offrono migliore interoperabilità e impostazioni personalizzabili. Inoltre non sono sistemi che autoapprendono ma, sulla base della variazione dei livelli glicemici e delle previsioni fatte dall'algoritmo, aggiustano l'erogazione di insulina aumentando o riducendo il profilo di insulina basale preimpostato dal paziente. Il vantaggio di un tale sistema è che permette di cambiare il profilo di infusione basale, gli obiettivi glicemici da raggiungere, impostare più profili basali e passare da un profilo di infusione all'altro. Queste opzioni sono utili se i cambiamenti nel fabbisogno insulinico si verificano nel breve periodo di tempo, come per esempio durante il ciclo mestruale o per sporadici o differenti tipi di esercizio fisico. Al contrario, i sistemi di AID che autoapprendono imparano e si adattano sulla base di diverse variabili e aggiornano il profilo di infusione basale in base ai "bisogni" che percepiscono. Tuttavia, potrebbero non essere così rapidi nel rispondere ai cambiamenti del fabbisogno insulinico nel breve termine (22).

I sistemi AID fai da te permettono di condividere i dati in real time, l'uso di smartwatch come interfaccia per l'utente e opzioni di controllo da remoto, che possono essere particolarmente allettanti per gli operatori sanitari.

A differenza dei sistemi AID commerciali in cui i produttori non rivelano dettagli estesi su come funziona l'algoritmo per proteggerne la proprietà intellettuale, gli algoritmi AID open-source sono disponibili online e liberamente accessibili sulla piattaforma di sviluppo software e configurati su una ampia varietà di hardware. Le caratteristiche dell'algoritmo possono essere modificate e personalizzate da ciascun utilizzatore.

Per quanto riguarda gli svantaggi, l'assicurazione potrebbe non coprire i dispositivi necessari per costruire il

**Tabella 2** ♦ **Vantaggi e svantaggi dei sistemi AID commerciali e open-source. Mod da (22)**

	AID COMMERCIALI	AID OPEN-SOURCE
<b>Vantaggi</b>	Training da parte del curante e supporto da parte dell'industria	Più opzioni di pompe/dispositivi CGM
	Servizio clienti	Costo di acquisto e gestione inferiori
	Meno variabili/semplici	Aggiornamenti più frequenti
	Dispositivo in garanzia, possibilmente coperto da assicurazione	Maggiore interoperabilità
	Approvati da enti regolatori	Più variabili modificabili
		Più opzioni di interfaccia
		Maggiore visibilità di come il sistema lavora
		Smartwatch e opzioni di bolo remoto
	Disponibile per diverse piattaforme telefoniche	
<b>Svantaggi</b>	Limitate opzioni di pompe e dispositivi CGM	L'assicurazione potrebbe non coprire il costo dei devices
	Minore possibilità di personalizzare i parametri di somministrazione insulinica	Mancata approvazione da parte di enti regolatori (tranne per Loop)
	Potrebbe essere necessaria una nuova pompa	Impostazione tecnica e apprendimento iniziale più complessi
	I sistemi di "autoapprendimento" potrebbero non adattarsi a rapidi cambiamenti del fabbisogno insulinico	Possibile limitato supporto da parte dei curanti
	Richiede CGM in tempo reale	
	Mancanza di visibilità su come l'algoritmo funziona	

sistema, non vi è alcuna approvazione da parte di enti regolatori per il diabete (tranne che per Tidepool Loop), l'impostazione e l'apprendimento iniziale sono più complessi e il supporto da parte dei curante potrebbe essere limitato.

#### LIMITI E SFIDE

I sistemi AID hanno diversi aspetti problematici (6). Uno dei principali è come assemblare il sistema e come usarlo. Sebbene in rete esistano dettagliate istruzioni per assemblare un sistema DIY, alcuni pazienti preferiscono farsi aiutare da altri come un amico, una persona che ne abbia esperienza od un sanitario, ma va segnalato che i sistemi open source non hanno il supporto educativo fornito per i sistemi di pancreas in commercio. Va anche segnalato che le linee guida per assemblare il sistema, pur essendo disponibili in rete, richiedono un particola-

re livello di conoscenze ed una predisposizione che non tutte le persone possiedono. Per alcuni pazienti, tuttavia, il problema maggiore non è assemblare il sistema, ma configurarlo con i parametri individuali corretti e, a tal fine, molti vorrebbero un aiuto da parte dei sanitari. Aggiornamenti del sistema sono a carico di chi ne fa uso. La soluzione di tutti questi aspetti problematici resta un impegno del singolo, che può trovare supporto nella comunità o nel personale sanitario.

I sistemi di AID open-source hanno in genere più parametri da regolare rispetto ai sistemi in commercio. A tal proposito va segnalato che nel recente consensus di Braune K et al. (6), vengono dati suggerimenti per calcolare e aggiustare i diversi parametri di somministrazione insulinica come la dose basale di insulina, il rapporto insulina carboidrati ed il fattore di sensibilità.

I sistemi di AID in commercio sono costituiti da 3 componenti in connessione wireless. I sistemi AID open-source

sono costituiti da 3-4 componenti per cui la connessione tra i diversi componenti può risultare più problematica. L'assistenza in caso di malfunzionamento può presentare un problema per coloro che usano un AID open-source, a differenza di quanti usano un sistema commerciale dove è in atto da tempo una organizzazione capillare di supporto al prodotto e sono state sviluppate e ben testate linee guida per la risoluzione di problemi.

L'industria provvede al training del personale sanitario impossibile per l'open source (per il quale esistono invece varie risorse online e reti di sostegno tra pazienti nei canali social). D'altro canto i sistemi in commercio si basano sull'uso di algoritmi che il personale sanitario conosce in modo parziale, mentre il sistema open source si basa sulla attiva e più profonda conoscenza dell'algoritmo da parte di chi lo usa, che deve stare aggiornato su sviluppi e modifiche di ogni parte del sistema. E questo può essere un motivo di "distanziamento" tra l'utilizzatore del sistema open source e il personale sanitario.

Gli eventi avversi registrati durante l'uso di sistemi AID open-source possono essere comunicati attraverso le vie usuali e generalmente vengono riportati in rete. Va tuttavia segnalato che, al contrario di quanto avviene per i sistemi commerciali, non esiste un iter chiaro né un obbligo legale alla diffusione dell'evento.

## ASPETTI PRATICI GENERALI

I pazienti che decidono di passare ad AID open-source appartengono ad uno spettro esteso per età, stato ormonale, comorbidità, controllo glicemico, possibilità economiche, cultura, educazione scolastica, professione, dimestichezza con gli aspetti tecnici della nuova terapia. Per il paziente si tratta di un momento particolare sia perché accede ad una nuova filosofia di trattamento, sia perché deve acquistare pratica nell'uso di svariate componenti pertinenti all'hardware (smartphone, computer, RileyLink o Open APS rig) ed al software (Nightscout, xDrip+, OpenAPS, AndroidAPS, Loop). L'assistenza del curante può essere particolarmente utile in questa fase, sconsigliando l'uso di componenti di seconda mano o fuori garanzia e aiutando nella messa in atto del sistema, rivolgendosi, ove il caso alle ditte produttrici per chiarimenti o altre forme di assistenza. Il paziente può inoltre trarre vantaggio dalla consultazione di informazioni presenti in rete o dalla associazione a gruppi di sup-

porto con meeting periodici sia in presenza che virtuali. Persone che intendano usare il sistema AndroidAPS devono raggiungere preliminarmente una serie di obiettivi concernenti l'uso del sistema che possono prendere diverse settimane di impegno da parte del paziente.

## USO DEL SISTEMA NEL QUOTIDIANO

Per creare e utilizzare con successo un AID open-source, oltre ad avere una buona alfabetizzazione tecnica e una profonda conoscenza della terapia con microinfusore e sistemi CGM, il paziente deve conoscere quali obiettivi glicemici raggiungere e quali parametri individuali impostare. Inoltre deve saper gestire situazioni speciali come l'esercizio, i giorni di malattia o il guasto tecnico, tutte situazioni che potrebbero richiedere un intervento manuale.

Al fine di ottimizzare il funzionamento e l'efficacia di un sistema fai da te, nel recente consensus di Braune K et al. (6) sono state fornite delle raccomandazioni di cui riportiamo le principali:

1. Il paziente deve comunicare al sistema ogni assunzione di carboidrati (inclusi quelli assunti per correggere l'ipoglicemia).
2. I boli prandiali devono essere somministrati prima del pasto. Boli somministrati tardivamente possono indurre il sistema ad aumentare inappropriatamente la basale o a somministrare un bolo di correzione con aumentato rischio di ipoglicemia.
3. Nel trattamento dell'ipoglicemia può essere opportuno assumere una quantità di carboidrati minore del previsto se la somministrazione di insulina è stata sospesa per un periodo prolungato.
4. Con i sistemi AID open-source la durata d'azione dell'insulina che viene solitamente usata è di circa 5-7 ore, quindi più lunga di quanto solitamente si utilizza con la maggior parte dei sistemi commerciali (2-5 per l'analogo rapido).
5. Il target glicemico va individualizzato. Un range di 110-120 mg/dl può essere un buon punto di partenza, a meno che non ci sia un rischio aumentato di ipoglicemia o che si tratti di paziente gravida.
6. In caso di malattie intercorrenti il sistema non deve essere disattivato. Il paziente può cambiare il proprio profilo di somministrazione insulinica impostando diversi profili di infusione basale, diversi rapporti insulina carboidrati e diversi fattori di correzione.

7. Esercizio aerobico protratto. Porre un target glicemico temporaneo (di almeno 126 mg/dl). Durante attività aerobica, settare lo strumento (basale, bolo, fattore di sensibilità all'insulina) in modo da ridurre del 50% la dose di insulina abituale. Fare queste modifiche un'ora prima di iniziare l'attività fisica. L'assunzione di carboidrati 5-90 minuti prima dell'attività fisica, anche senza un bolo associato, può aumentare il livello globale di insulina (insulin on board) con rischio di ipo durante l'esercizio. Piccole quantità di carboidrati pre-esercizio sono perciò preferibili ad un vero carico. In dipendenza dal tipo di esercizio, i parametri impostati temporaneamente potrebbero dover essere cancellati o modificati (aumentati o ridotti) nel periodo che segue alla fine dello stesso. Durante il nuoto la trasmissione dei dati con Bluetooth può non essere ottimale, specialmente se si pratica immersione.
8. Esercizio anaerobico. Target e profilo glicemico potrebbero non necessitare di modifiche. È giusto però farsi un'idea, dai dati del sensore, dell'andamento della glicemia durante e dopo l'esercizio. Se la correzione dell'iperglicemia post-esercizio è insufficiente, può convenire di abbassare il target glicemico e/o aumentare la dose di insulina (per es. del 20%) per le 3-4 ore che seguono la fine dell'esercizio. Peraltro, nel caso in cui l'esercizio termini tardi e vi sia un rischio elevato di ipoglicemia notturna, conviene non modificare alcun parametro.
9. Nel caso in cui un problema a carico del set di infusione comprometta la somministrazione di un bolo correttivo, il paziente deve somministrare autonomamente la quantità di insulina prevista dal sistema.
10. In caso di cheto-acidosi vanno applicate le regole generali di trattamento da seguire in caso di livelli elevati di chetoni che indicano la somministrazione di boli correttivi. Va cambiato il set di infusione, l'agocannula e il serbatoio (o il POD in caso di patch pump). I boli correttivi somministrati manualmente possono essere comunicati al sistema. Una volta cambiato set di infusione e serbatoio il paziente può aumentare il profilo di somministrazione basale del 30-200%, vista la resistenza all'insulina tipica di queste evenienze, fino a che il livello ematico dei chetoni non scende sotto 0.6 mmol/l.

Tutti i dati dei sistemi openAPS possono essere condivisi con i curanti attraverso la piattaforma Nightscout che fornisce in tempo reale dati del CGM, somministrazione di insulina, assunzione di carboidrati, parametri impostati. Gli utenti di Loop possono anche scaricare i propri dati sulla piattaforma Tidepool, tramite Apple Health. In alternativa, i dati di alcuni dispositivi CGM e pompe per insulina possono essere scaricati tramite il software di proprietà del produttore (ad es. Medtronic CareLink o Dexcom Clarity).

### CONSIDERAZIONI DI NATURA ETICA

Il paziente potrebbe giungere alla visita avendo già in uso un pancreas fai da te o potrebbe chiederne informazioni se desidera passare ad un sistema AID. Il fine ultimo del servizio sanitario è il bene del paziente. Il personale sanitario deve quindi assistere il paziente con diabete nella scelta della miglior forma di terapia aiutandolo a districarsi tra le diverse opportunità in modo realistico considerando costi, disponibilità sul mercato, evidenze circa efficacia e sicurezza, facilità e flessibilità d'uso, eventuali regole, disposizioni, leggi. La discussione dovrebbe includere come possibili opzioni sistemi approvati ufficialmente e non e nel corso della stessa dovrebbe emergere che, tranne un sistema open source, gli altri non hanno ricevuto approvazione ufficiale all'uso, e che, per questo, il curante non può assumersi nessuna responsabilità ad essi connessa e, inoltre, che il trattamento dei dati può non essere conforme alle regole. Il curante è tenuto a riportare eventuali effetti avversi. D'altronde, anche se il paziente intende ricorrere a sistemi open source, dovrebbe continuare ad avere la possibilità di accedere all'uso di microinfusori o dispositivi per monitoraggio in continuo per il glucosio ufficialmente approvati. Allo stesso modo il sanitario dovrebbe continuare ad assistere il paziente nel rivedere l'andamento glicemico e aggiustare la dose di insulina. Se ne ha cognizione il sanitario può intervenire con consigli su come ottimizzare i parametri impostati sul sistema AID open source e/o può indirizzare il paziente a persona più esperta.

### CONSIDERAZIONI DI NATURA LEGALE

A tutt'oggi solo un sistema AID open-source ha ricevuto l'approvazione da parte di organi regolatori competenti,

pertanto l'uso eventuale degli altri sistemi può esporre il personale sanitario che li utilizza a potenziali conseguenze legali dovute da una parte al seguire pazienti che utilizzano strumenti non regolarmente approvati, e dall'altra alla negligenza in caso di mancata assistenza al paziente. La situazione è resa ancora più confusa dalla incertezza circa la responsabilità legale in caso di eventi avversi che potenzialmente può riguardare le istituzioni regolatorie, i fabbricanti delle diverse componenti dell'AID, gli istituzioni cliniche, il personale sanitario, i programmatori di algoritmi, i pazienti e coloro che li assistono. È evidente che un grande sforzo deve essere fatto per cercare di ovviare a questa situazione.

## CONCLUSIONE

I sistemi automatizzati di somministrazione di insulina open source sono sicuri ed efficaci.

Data la loro crescente popolarità è probabile che molti degli operatori sanitari, pur non avendo ricevuto alcuna istruzione formale specifica per l'uso di questi sistemi, abbiano in cura pazienti che usano una qualche forma di DIY AID. Anche se devono ancora essere risolti vincoli educativi, etici e legali, gli operatori sanitari possono supportare i pazienti che utilizzano tale sistema assicurandosi che abbiano una buona conoscenza dello stesso, che sappiano come gestire in sicurezza il dispositivo per CGM e il microinfusore, come accedere al supporto della comunità in caso di dubbi e cosa fare se le cose falliscono. In definitiva, gli operatori sanitari hanno un ruolo nel supportare le persone che vivono con il diabete, indipendentemente dalla scelta della terapia.

Tuttavia, poiché le opzioni di sistemi commerciali disponibili e la loro performance sono in aumento, se i progressi previsti potranno soddisfare le esigenze dei pazienti potrebbe esserci la possibilità per il curante di supportare con maggiore forza la scelta di un sistema approvato dalle normative.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bruttomesso D. La terapia con microinfusore: stato dell'arte. *Il Diabete* 34(1): 61-72, 2022.
2. Jennings P, Hussain S. Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems: A Review of the Emerging Evidence and Insights for Healthcare Professionals. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Sep; 14(5): 868-877.
3. Lum J, Bailey R, Barnes-Lomen V, et al. A real-world prospective study of the safety and effectiveness of the loop open source automated insulin delivery system. *Diabetes Technol Ther* 23: 367-375, 2021.
4. Crabtree TSJ, McLay A, Wilmot E. DIY artificial pancreas systems: here to stay? *Practical Diabetes* 36(2): 63-68, 2019.
5. Morrison AE, Senior PA, Bubela T, et al. Do-It-Yourself and Commercial Automated Insulin Delivery Systems in Type 1 Diabetes: An Uncertain Area for Canadian Healthcare Providers. *Can J Diabetes*. 2022 Dec; 46(8): 863-870.
6. Braune K, Lal RA, Petruželková L, et al. OPEN International Healthcare Professional Network and OPEN Legal Advisory Group. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jan; 10(1): 58-74.
7. Braune K, Hussain S, Lal R. The First Regulatory Clearance of an Open-Source Automated Insulin Delivery Algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 2023 Apr Epub ahead of print.
8. Tidepool. <https://www.tidepool.org/tidepool-loop>. Accessed February 15, 2023.
9. Tidepool announces FDA clearance of Tidepool loop. <https://www.tidepool.org/blog/tidepool-loop-has-received-fda-clearance>. Published January 24, 2023. Accessed March 16, 2023.
10. Lewis D. History and Perspective on DIY Closed Looping. *Journal of Diabetes Science and Technology* 13(4): 790-793, 2019.
11. Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z, et al. In silico trials of an open-source android-based artificial pancreas: a new paradigm to test safety and efficacy of do-it-yourself systems. *Diabetes Technol Ther* 22(2): 112-120, 2020.
12. Lal RA, Maikawa CL, Lewis D, et al. Full closed loop open-source algorithm performance comparison in pigs with diabetes. *Clin Transl Med* 11(4): e387, 2021.
13. Morrison AE, Chong K, Senior PA, et al. A scoping review of Do-It-Yourself Automated Insulin Delivery system (DIY AID) use in people with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2022 Aug 11; 17(8).
14. Patel R, Crabtree TSJ, Taylor N, et al. Safety and effectiveness of do-it-yourself artificial pancreas system compared with continuous subcutaneous insulin infusions in combination with free style libre in people with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2022 May; 39(5).

15. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Sep 8; 387(10): 869-881.
16. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, et al. Extended Use of an Open-Source Automated Insulin Delivery System in Children and Adults with Type 1 Diabetes: The 24-Week Continuation Phase Following the CREATE Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Apr; 25(4): 250-259.
17. Petruzelkova L, Neuman V, Plachy L, et al. First Use of Open-Source Automated Insulin Delivery AndroidAPS in Full Closed-Loop Scenario; Pancreas4ALL Randomized Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. 2023 Mar 13. Epub ahead of print.
18. Wu Z, Luo S, Zheng X, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020 Aug 25; 11: 2042018820950146.
19. Braune K, Gajewska KA, Thieffry A, et al. Why #WeAreNotWaiting-motivations and self-reported outcomes among users of open-source automated insulin delivery systems: multinational survey. *J Med Internet Res* 2021 Jun 07; 23(6): e25409.
20. Morrison AE, Chong K, Lai V, et al. Improved Glycemia and Quality of Life Among Loop Users: Analysis of Real-world Data From a Single Center. *JMIR Diabetes*. 2022 Oct 24; 7(4): e40326.
21. Wong JJ, Hood KK, Hanes SJ, et al. Psychosocial Effects of the Loop Open-Source Automated Insulin Delivery System. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 Jun. Epub ahead of print.
22. Lewis DM, Hussain S. Practical Guidance on Open Source and Commercial Automated Insulin Delivery Systems: A Guide for Healthcare Professionals Supporting People with Insulin-Requiring Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022 Sep; 13(9): 1683-99.