

REVIEW

Pancreas artificiale: rassegna dei sistemi attualmente disponibili in Italia per la cura del diabete mellito di tipo 1

Advanced hybrid closed-loop: review of the current systems available in Italy for the treatment of type 1 diabetes mellitus

Mariarosaria De Luca^{1,2}, Michele Modestino^{1,2}, Olimpia Iacono^{1,2}, Anna De Simone^{2,3}, Vincenzo Guardasole^{1,2}, Angelo Foglia^{2,4}

¹Dipartimento di scienze mediche traslazionali, Università Federico II, Napoli. ²AMD (Associazione Medici Diabetologi) Campania. ³UOC TIGUCAV, AORN Cardarelli, Napoli. ⁴UOC Medicina Interna, DH Diabetologia, PO dei Pellegrini, Asl Na1 Centro, Napoli.

Corresponding author: guardaso@unina.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation De Luca M, Modestino M, Iacono O, De Simone A, Guardasole V, Foglia A. Pancreas artificiale: rassegna dei sistemi attualmente disponibili in Italia per la cura del diabete mellito di tipo 1. JAMD 25: 2022.

DOI 10.36171/jamd22.25.2.1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received January, 2022

Accepted March, 2022

Published May, 2022

Copyright © 2022 M. De Luca. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

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

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

ABSTRACT

AIM Pump therapy is recommended in people with DMT1 to achieve glycemic goals and a better quality of life. Aim of the study is to describe and compare Hybrid Closed-loop systems currently available in Italy.

MATERIAL AND METHODS Three different Hybrid Closed-loop systems currently used in Italy have been analyzed in literature and in their respective datasheets: MiniMed™ 780G with CGM Guardian and SmartGuard algorithm, Tandem t:slimX2 with CGM Dexcom G6 and Control IQ algorithm e Accu-Check Insight with CGM Dexcom G6 and DBLG1 algorithm. The main Hybrid Closed-loop open-source systems (Do It Yourself - Artificial Pancreas System) have been also considered.

RESULTS The Medtronic 780G system uses the Guardian 4 sensor, while the Tandem and Accu-check Insight systems use the Dexcom G6 sensor. Their algorithms (PID for Medtronic and MPC for Tandem and Accu-check Insight) are integrated into the insulin pump. During pivotal studies, depending on the study population and baseline HbA1c, these systems achieve a % of time in target between 65% and 76% with a low risk of hypoglycaemia. OpenAPS is the first open-source system developed to automate glycaemic control, whose algorithm was created and subsequently updated by the users themselves.

CONCLUSION This review summarizes the main features of Hybrid Closed-loop systems and should be considered as a consultation tool for an appropriate use of this technology.

KEY WORDS diabetes; insulin pump; hybrid closed loop.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO La terapia con microinfusore è raccomandata nelle persone con DMT1 per il raggiungimento degli obiettivi glicemici e di una migliore qualità di vita. Lo studio si propone di confrontare i diversi sistemi ibridi ad ansa chiusa attualmente disponibili in Italia al fine di valutare le caratteristiche di ognuno di essi, riconoscere il profilo del paziente a cui destinarli e prendere decisioni terapeutiche informate e consapevoli.

DISEGNO E METODI È stata analizzata la letteratura e le schede tecniche relative a 3 diversi sistemi ibridi ad ansa chiusa attualmente commercializzati in Italia: MiniMed™ 780G associato al CGM Guardian e algoritmo SmartGuard, Tandem t:slimX2 associato al CGM Dexcom G6 con algoritmo Control IQ e Accu-Check Insight associato al CGM Dexcom G6 con algoritmo DBLG1. Sono stati inoltre analizzati i principali sistemi Hybrid Closed-loop open-source (Do It Yourself – Artificial Pancreas System).

RISULTATI Il sistema Medtronic 780G utilizza il sensore Guardian 4, mentre i sistemi Tandem e Accu-check Insight utilizzano il sensore Dexcom G6. I loro algoritmi (PID per Medtronic ed MPC per Tandem ed Accu-check Insight) sono integrati alla pompa insulinica. Durante gli studi pivotal, a seconda della popolazione dello studio e dell'HbA1c di base, questi sistemi raggiungono una percentuale di tempo trascorsa nell'intervallo target tra il 65% ed il 76% con un basso rischio di ipoglicemia. OpenAPS è il primo sistema open source sviluppato per automatizzare il controllo glicemico, il cui algoritmo è stato creato e successivamente aggiornato dagli utenti stessi.

CONCLUSIONI Una conoscenza approfondita e aggiornata delle più recenti tecnologie è fondamentale affinché il team diabetologico possa guidare i propri pazienti, fornendo loro l'educazione ed il supporto necessari ad una scelta di cura condivisa e consapevole. Questa rassegna riassume in modo pragmatico le principali caratteristiche dei sistemi Hybrid Closed-loop e si pone come strumento di consultazione per un utilizzo più appropriato di questa tecnologia.

PAROLE CHIAVE diabete mellito; microinfusori; hybrid closed loop.

Introduzione

Negli ultimi anni si è assistito ad una vera e propria rivoluzione nella cura delle persone con diabete

mellito di tipo 1 (DMT1) grazie al numero crescente di tecnologie disponibili per il monitoraggio glicemico e per la somministrazione di insulina e al progressivo perfezionamento delle stesse.

Tutte le linee guida nazionali ed internazionali raccomandano la terapia con microinfusore nei soggetti con DMT1 per favorire il raggiungimento degli obiettivi glicemici e di una migliore qualità di vita⁽¹⁾. In Italia, le Linee Guida AMD-SID e il documento del gruppo di studio intersocietario AMD-SID-SIEDP “Tecnologia e Diabete” raccomandano l'uso del microinfusore in persone con diabete mellito di tipo 1 che, nonostante terapia multiiniettiva intensiva e ottimizzata, presentino livelli di HbA1c superiori al target desiderabile e/o presentino un elevato numero di episodi di ipoglicemia ricorrente, grave o notturna⁽²⁻⁵⁾.

Il panorama dei dispositivi in commercio è molto ampio e la ricerca prosegue con l'obiettivo finale di “chiudere l'ansa”, ovvero rendere la somministrazione di insulina completamente automatica, senza alcun input da parte del paziente, creando così un vero e proprio pancreas artificiale. Il primo passo verso tale obiettivo è stato creare un collegamento tra sensore e microinfusore finalizzato a prevenire l'ipoglicemia. È stata così introdotta la funzione LGS (Low Glucose Suspend), utilizzata per la prima volta nel 2009 da Medtronic (Minimed Medtronic, Northridge USA) in Minimed™ Paradigm Veo, che sospende l'erogazione di insulina basale al raggiungimento di una preimpostata soglia di ipoglicemia. Nel 2015, con Minimed™ 640G, è stata introdotta la funzione PLGS (Predictive Low Glucose Suspend), che sospende l'erogazione di insulina basale in previsione del raggiungimento, entro 30 minuti, di un evento ipoglicemico. In entrambi tali sistemi, l'erogazione di insulina basale dipende dalle impostazioni inserite dall'utente. Il primo tentativo di automatizzare l'erogazione di insulina basale è stato rappresentato dal Minimed™ 670G, sistema HCL (Hybrid closed loop), cioè ad ansa chiusa in quanto l'erogazione di insulina basale è automatizzata e regolata sulla base delle glicemie rilevate dal sensore, ed ibrido poiché per l'erogazione di boli prandiali e correttivi è necessario l'intervento del paziente.

L'ultima evoluzione è rappresentata dall'AHCL (Advanced Hybrid Closed Loop), in cui il sistema è avanzato in quanto capace di controllare la glicemia anche attraverso boli correttivi automatici. Tutti i sistemi AHCL attualmente disponibili sono composti da componenti fisici simili e differiscono per la

tipologia e l'implementazione di un algoritmo di intelligenza artificiale che permetta lo svolgimento di queste funzioni. Le componenti fisiche del sistema sono: un sensore CGM (Continuous Glucose Monitoring) che effettua la misurazione in continuo della glicemia, un microinfusore che eroga l'insulina e un algoritmo che può essere contenuto nel microinfusore stesso o in un dispositivo esterno. Gli algoritmi presenti nei sistemi attualmente commercializzati sono basati su due modelli: il modello PID (Proporzionale-Integrale-Derivativo) che tenta di raggiungere il target glicemico basandosi sulle glicemie pregresse e la velocità con cui la glicemia si modifica, senza effettuare una previsione della glicemia in senso stretto, oppure il modello MPC (Model Predictive Control) che modifica la somministrazione di insulina in modo che la glicemia predetta si avvicini quanto più possibile alla glicemia target.

In questo contesto, i sistemi AHCL rappresentano il passaggio tecnologico più recente che integra i dati provenienti dal CGM e dal microinfusore per automatizzare la somministrazione di insulina, lasciando all'utente la sola necessità di inserire i carboidrati assunti con i pasti.

In questo scenario, i sistemi ad ansia chiusa rappresentano il modello di tecnologia ad oggi più avanzata che integra il monitoraggio glicemico continuo con la pompa per l'insulina, attraverso un algoritmo informatico che consente l'erogazione almeno in parte (ibrida) automatizzata.

L'obiettivo di questo documento è quello di confrontare i sistemi commerciali a circuito chiuso attualmente disponibili in Italia, al fine di raccogliere le principali caratteristiche di ciascuno di essi, riconoscere il profilo del paziente cui destinarli e prendere decisioni terapeutiche informate e consapevoli in un mercato in così rapida evoluzione.

Descrizione dei sistemi closed-loop attualmente disponibili in Italia

Medtronic 780G

Il sistema MiniMed 780G (Minimed Medtronic, Northridge) USA) è un sistema Advanced Hybrid-Closed-Loop (AHCL) (con la possibilità di erogare non solo insulina basale ma anche boli correttivi ogni 5 minuti), caratterizzato dalla coesistenza di una duplice modalità di erogazione di insulina: quella automatica (grazie all'algoritmo SmartGuard – Me-

dtronic, installato all'interno del microinfusore), regolata in base ai valori di glucosio del sensore e quella manuale, quando la funzione SmartGuard non è attiva (sovrapponibile a quella del microinfusore con funzione LGS/PLGS). Il sistema è composto da un microinfusore che comunica con il sensore Guardian, di cui l'ultima versione è il Guardian 4, e con il trasmettitore Guardian link, che, applicato al sensore, raccoglie i dati misurati e li trasmette in modo wireless ai dispositivi di monitoraggio. Fanno parte del sistema, inoltre, il glucometro Accucheck Guide Link, le cui rilevazioni vengono inviate automaticamente al microinfusore per la gestione delle calibrazioni del sensore e la piattaforma Carelink, ovvero il software per la gestione e l'analisi dei dati di infusione sottocutanea di insulina e/o di monitoraggio continuo del glucosio.

Il sistema utilizza l'algoritmo Smart-Guard. L'algoritmo combina elementi di tipo PID (Proporzionale-Integrale-Derivativo) ad altri legati ad una logica di adattamento predittivo. L'algoritmo PID gestisce la basalizzazione automatica: regola l'infusione di insulina sulla base della deviazione tra la glicemia effettiva e il target glicemico (componente proporzionale), sulla base della differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target" (componente integrale) e sulla base dell'entità e direzione della variazione istantanea della glicemia (componente derivativa). Sistemi di Safe Correction regolano le correzioni manuali e i microboli di correzione automatica basandosi su simulazioni degli andamenti glicemici futuri nelle 2 ore successive (riduce l'erogazione della correzione per glicemie ≤ 80 mg/dL nelle 2 ore successive). Analogamente, l'algoritmo utilizza per il bolo ai pasti sistemi di Safe Meal Bolus, basati su simulazioni degli andamenti glicemici futuri nelle 4 ore successive (riduce l'erogazione del bolo per glicemie ≤ 50 mg/dL) nelle 4 ore successive⁽⁶⁾. In altre parole, la funzione SmartGuard utilizza le informazioni sui pasti, i valori di glucosio del sensore e i valori target SmartGuard per controllare l'erogazione di insulina basale. Consente inoltre di erogare automaticamente un bolo di correzione al fine di correggere un valore alto di glucosio. Quando la funzione SmartGuard è attiva, l'insulina basale, somministrata sotto forma di microboli ogni 5 minuti, viene aumentata o ridotta in modo automatico sulla base delle concentrazioni di glucosio interstiziali rilevate dal sensore. Il microinfusore può erogare automaticamente un bolo correttivo quando la funzione SmartGuard stabilisce la necessità di una

correzione, in modo da massimizzare il periodo di tempo speso entro il range compreso tra 70 mg/dL e 180 mg/dL. Trattandosi di un bolo automatico, non è necessaria alcuna azione del paziente. Il sistema consente di scegliere tra 3 differenti valori di target glicemico (100, 110 e 120 mg/dL), e ciò lo differenzia dal modello precedente, che prevedeva un unico valore target (120 mg/dL). È possibile impostare un target temporaneo a 150 mg/dL per eventi quali l'attività fisica o altre circostanze in cui è necessaria una minore quantità di insulina. In questo modo verranno anche inibiti i boli di correzione automatici.

Il sistema MiniMed 780G (AHCL) rappresenta un avanzamento rispetto al MiniMed 670G (HCL), già dotato di automazione. Il trial clinico randomizzato FLAIR ha paragonato l'utilizzo per 12 settimane di Minimed 670G (HCL) con Minimed 780 (AHCL) in adolescenti e giovani adulti, dimostrando una riduzione di HbA1c da 7.9% a 7.6% con HCL e a 7.4% con AHCL versus baseline; si è inoltre osservato un aumento del Time In Range (TIR) da 57%, a 63% e a 67% rispettivamente. Il tempo trascorso in iperglicemia (> 180 mg/dl) si è significativamente ridotto da HCL a AHCL (37% vs 34% rispettivamente⁽⁷⁾). In uno studio pilota condotto su adolescenti e adulti con diabete di tipo 1 che utilizzano sistemi AHCL, Carlson AL et al hanno dimostrato un aumento del time-in-range e una riduzione di HbA1c, con valori medi di 74.5±6.9% e 7.0±0.5% rispettivamente. Un ulteriore incremento di TIR (>81%) è stato osservato nel periodo notturno. È stata inoltre osservata una riduzione del Time Below Range (TBR) < 70 mg/dl totale, giornaliera o notturna e del Time Above Range (TAR) > 180 mg/dl per tutti i gruppi d'età⁽⁸⁾. In uno studio randomizzato e controllato sul sistema AHCL in bambini, adolescenti e adulti, la percentuale di utenti che hanno raggiunto TIR >70% è aumentata dal 12% al basale al 51% durante l'uso di AHCL⁽⁹⁾. In un recente studio real world che ha coinvolto oltre 4000 utilizzatori si è osservata una glicata media del 6,8±0,3%, TIR del 76,2±9,1%, TBR<70 del 2,5±2,1% e TAR>180 del 21,3±9,4%. Il 77,3% e il 79,0% degli utenti ha raggiunto un TIR >70% e una glicata <7,0%, rispettivamente⁽¹⁰⁾.

Tandem t:slimX2

Il Tandem t:slim X2 (Tandem Diabetes Care, Inc. San Diego, USA) è un sistema ibrido a circuito chiuso avanzato, caratterizzato dalla coesistenza di una duplice modalità di erogazione di insulina: quella automatica e quella manuale. Autorizzato al com-

mercio da gennaio 2020, esso utilizza una tecnologia innovativa denominata Basal/Control-IQ, di proprietà della Tandem Diabetes Care, basata su un algoritmo di controllo sviluppato de novo da un gruppo di studio dell'Università della Virginia. Il sistema nel complesso comprende il microinfusore per insulina t:slimX2, contenente l'algoritmo basato su modello incorporato (l'unico algoritmo che, ad oggi, può essere aggiornato mediante reinstallazione del software sul medesimo dispositivo) e un sistema CGM Dexcom G6 (Dexcom Inc. San Diego, USA) integrato. La tecnologia Control-IQ deve essere attivata e programmata. Essa utilizza i dati del CGM e l'insulina erogata per prevedere i livelli di glucosio con un anticipo di 30 minuti, regolando di conseguenza la somministrazione di insulina e offrendo la possibilità di correzione automatica con boli. Nell'impostazione del profilo personale viene richiesto di definire: la Velocità Basale, il Fattore di Sensibilità (FSI), il Rapporto Insulina Carboidrati (I:C) e, impostando l'opzione carboidrati ON, permette il calcolo dei carboidrati. In questo caso sarà necessario impostare il peso (range accettato 25-140Kg) e la Dose Totale Giornaliera (DTG) di insulina (DTG: 10-100U). Il target BG per i boli di correzione è di default 110mg/dL. Grazie alla tecnologia presente il sistema analizza i dati correnti e prevede l'andamento dei prossimi 30 minuti: se prevede che i valori glicemici del sensore diminuiranno al di sotto di un valore target (di default 112,5 mg/dL), nei successivi 30 minuti l'erogazione di insulina basale viene ridotta, mentre quando è previsto che la glicemia possa essere <70 mg/dL entro tale lasso di tempo, allora la somministrazione basale viene interrotta. Al contrario se prevede che i valori glicemici saranno >160 mg/dL, l'insulina basale viene aumentata. Inoltre, se i valori glicemici attesi supereranno 180 mg/dL, Control-IQ calcola una correzione automatica tramite un bolo valutando la sensibilità insulinica e un target di 110 mg/dL ed erogando il 60% del valore calcolato per restare in sicurezza. Le correzioni automatiche sono consentite fino a una volta all'ora, se necessario. Obiettivi diversi di trattamento si applicano quando viene abilitata la modalità sonno od attività fisica. Ad esempio, durante il sonno l'intervallo target è ridotto a 120 mg/dL, data la minore influenza di variabili esterne ed è inoltre bloccata l'erogazione di boli di correzione automatici; tale opzione si può attivare in automatico o manualmente e prevede almeno 5h di sonno. Se la connessione al CGM viene persa o interrotta per 20 min o più il sistema Control-IQ

smetterà di regolare automaticamente l'erogazione dell'insulina e il microinfusore tornerà al Profilo Personale attivo impostato fino al ripristino della connessione. Una volta restaurata la connessione, Control-IQ riprenderà automaticamente. Il device t:slimX2 è dotato di connessione bluetooth grazie alla quale comunica al sensore, porta USB per ricarica, aggiornamento e scarico dati su piattaforma online Diasend Glooko (Mountain View, USA).

Il sistema è stato testato in due grandi studi randomizzati controllati (RCT) che hanno confrontato Control-IQ con un microinfusore potenziato dal sensore (SAP). Entrambi gli studi facevano parte dell'International Diabetes Closed Loop (iDCL) Trials sponsorizzati dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Lo studio di Brown et al ha arruolato 168 partecipanti di età pari o superiore a 14 anni con sistema Control-IQ versus SAP. Tutti i pazienti arruolati hanno completato la prova di 6 mesi. Lo studio ha soddisfatto tutti i suoi outcomes primari e secondari predefiniti, con aumento dell'11% del tempo nel range di glicemia 70-180 mg/dL, riduzione del tempo con glicemie <70 mg/dL dello 0,9% senza alcun episodio ipoglicemico grave, e riduzione di HbA1c dello 0,3% con Control-IQ rispetto a SAP⁽¹¹⁾. Un ulteriore studio randomizzato che ha arruolato 101 partecipanti di età compresa tra 6 e 13 anni ha raggiunto risultati simili a quelli ottenuti con la popolazione adulta: control-Q a confronto con SAP ha comportato un aumento dell'11% del tempo entro 70-180 mg/dL, riduzione dello 0,4% del tempo <70 mg/dL senza episodi ipoglicemici gravi e riduzione di HbA1c di 0,4%. Questi studi hanno portato all'autorizzazione della FDA di questo sistema per uso clinico negli adulti e nei bambini dai 6 anni in su⁽¹²⁾. In un ulteriore studio è stata eseguita un'analisi retrospettiva di pazienti con tecnologia Control-IQ che hanno caricato i dati del sistema sulla piattaforma t:connect web di Tandem. Sono stati esaminati 9451 pazienti con età superiore ai 6 anni, valutando 2 settimane di dati di monitoraggio CGM prima e 12 mesi dopo l'inizio dell'uso della tecnologia Control-IQ. In totale 9451 utenti hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi utenti, 9010 (96,8%) avevano >75% dei loro dati CGM disponibili, ovvero dati sufficienti per un calcolo affidabile degli esiti glicemici. Al basale il TIR (70-180 mg/dL) è stato di 63,6% ed è risultato aumentato al 73,6% per i 12 mesi di utilizzo della tecnologia Control-IQ. Il tempo percentuale mediano <70 mg/dL è rimasto circa l'1%⁽¹³⁾.

Accu-Chek Insight

Il DBLG1 System è un sistema hybrid closed loop caratterizzato dall'omonimo algoritmo, sviluppato da Diabeloop (Grenoble, Francia) e basato su un modello predittivo di controllo (MPC), installato su un dispositivo mobile (simile a *smartphone*) che in Italia comunica con microinfusore Accu-check Insight (Roche Diabetes Care, Basel, Svizzera) ed un sensore Dexcom G6 per il monitoraggio in continuo della glicemia⁽¹⁴⁾. L'algoritmo MPC sfrutta elementi di machine learning integrando le misurazioni del CGM, le quantità di insulina somministrata ed i pasti per prevedere le variazioni della glicemia in un arco temporale di tre ore e modificare la terapia per massimizzare il tempo trascorso in normoglicemia. L'algoritmo, nel caso preveda un'ipoglicemia, tenta prima di ridurre o sospendere la somministrazione di insulina basale, ma, se questo non dovesse essere sufficiente, consiglia al paziente la quantità di carboidrati a rapido assorbimento da assumere per riportare la glicemia nel target impostato.

L'algoritmo DBLG1 permette di automatizzare la somministrazione di insulina senza necessità di effettuare calibrazioni, richiedendo all'utente di inserire unicamente i carboidrati assunti con i pasti ed il tipo e durata di esercizio fisico eventualmente svolto. L'algoritmo è dotato di capacità self-learning e presenta dei moduli specifici per la prevenzione dell'ipoglicemia e la gestione dell'attività fisica preannunciata.

Durante la fase di inizializzazione è necessario l'inserimento di quattro parametri:

- peso del paziente: l'algoritmo utilizza questo parametro per stimare il fattore di sensibilità insulinica e la quantità di carboidrati di emergenza;
- carboidrati medi assunti ad ogni pasto: l'algoritmo utilizza questo parametro per stimare il rapporto insulina/carboidrati medio del paziente;
- dose totale di insulina di un periodo rappresentativo;
- profilo basale di sicurezza: la quantità di insulina basale, divisa per fasce orarie, somministrata abitualmente. L'algoritmo utilizza questo parametro come parametro di sicurezza.

Il sistema presenta altri parametri liberamente accessibili e modificabili per meglio adattarsi alle necessità del singolo paziente:

- valore target della glicemia;
- soglia di ipoglicemia;
- aggressività nel range di iperglicemia: indica la velocità con cui l'algoritmo tenterà di risol-

vere l'iperglicemia attuale tramite boli di correzione:

- aggressività nel range di normoglicemia: indica la velocità con cui l'algoritmo tenterà di risolvere l'iperglicemia prevista tramite modifiche della velocità basale;
- aggressività durante i pasti: permette di modificare la dose di insulina prandiale in maniera percentuale rispetto a quella calcolata dall'algoritmo.

La sicurezza e l'efficacia di questo sistema è stata valutata da numerosi studi clinici, sia in condizioni sperimentali che di real life. Hanaire et al. hanno valutato la capacità del sistema di rispondere ad un pasto abbondante ed all'esercizio fisico comparandolo con una terapia con un sistema in SAP. I pazienti in trattamento con il sistema DBLG1 presentavano TIR maggiore rispetto ai pazienti in trattamento con SAP, mentre il tempo trascorso in ipoglicemia risultava di breve durata e non differente tra i due gruppi⁽¹⁵⁾.

Amadou et al. hanno analizzato i dati di 25 pazienti, precedentemente trattati con SAP, dopo 6 mesi di terapia con DBLG1. I risultati hanno evidenziato un miglioramento sia del TIR (tempo trascorso in TIR aumentato del 33%, mentre la percentuale di pazienti con TIR>70% è aumentata da 8% a 58%) che del TBR (tempo trascorso in TBR ridotto dal 2.4% al 1.3% e percentuale di pazienti con TBR<4% da 80% a 100%). Nessun evento avverso è stato riportato⁽¹⁶⁾.

Nel trial randomizzato e controllato di Benhamou et al, condotto su 63 pazienti con diabete mellito di tipo 1, sono stati riportati cinque episodi ipoglicemici nel gruppo in trattamento con DBLG1: di questi, nessuno è stato dovuto ad un errore diretto dell'algoritmo, bensì a problemi tecnici (i.e. malfunzionamento della pompa), errori in fase di inizializzazione (errore nell'associare il trasmettitore alla pompa giusta) oppure a negligenza nei confronti delle indicazioni dell'algoritmo⁽¹⁷⁾.

Confronto tra sistemi closed-loop

Le principali caratteristiche dei sistemi Hybrid Closed-loop attualmente commercializzati in Italia sono presentate in tabella 1.

Open source closed loop systems

mentre le principali case produttrici hanno commercializzato microinfusori collegati ai rispettivi sistemi

CGM (Continuous Glucose Monitoring) solo negli ultimi due anni, comunità di pazienti esperti hanno già da tempo sviluppato e messo a disposizione della comunità prototipi di pancreas artificiale, più comunemente noti come "do-it-yourself artificial pancreas system, *DIY APS*". Questi sistemi non sono attualmente approvati dagli organi regolatori ma gli autori hanno deciso di includerli nella presente revisione in quanto sono già utilizzati da numerosi soggetti con diabete mellito di tipo 1 in Italia. Riteniamo pertanto sia necessario includere informazioni dettagliate su questi sistemi.

OpenAPS è il primo sistema open source sviluppato per automatizzare il controllo glicemico, il cui algoritmo è stato creato e successivamente aggiornato dagli utenti stessi. Nello specifico, le caratteristiche dell'algoritmo possono essere modificate da ciascun utilizzatore continuamente, accedendo ad una piattaforma web. Non si tratta, quindi, di una forma di machine learning auto-apprendente, in quanto ogni modifica all'algoritmo è aggiunta e revisionata dagli utenti. L'algoritmo automatizza l'erogazione di insulina di una pompa insulinica monitorando i dati di un dispositivo CGM. Ci sono tre sistemi disponibili: OpenAPS (2015, in esecuzione su un piccolo computer Linux); AndroidAPS (2017, stesso algoritmo di OpenAPS ma su telefono Android) e Loop (2016, in esecuzione su iPhone con RileyLink per interfacciarsi con le pompe). L'applicazione software più utilizzata è AndroidAPS e può comunicare con numerose pompe per insulina disponibili in commercio dotate di Bluetooth (ad esempio, Dana RS, Roche Spirit Combo o Insight) e anche le pompe Medtronic 512-554 con un RileyLink. Tutti gli APS "fai da te" utilizzano sistemi CGM esistenti (per esempio Free style con adattatore MiaoMiao o Dexcom⁽¹⁸⁻²¹⁾).

Vari studi retrospettivi hanno dimostrato che l'uso di questi sistemi è associato alla riduzione significativa di HbA1c e ad aumento del Time In Range (TIR) e che il beneficio glicemico è ottenuto senza l'incremento del rischio di ipoglicemie.

Melmer et al. hanno analizzato i dati CGM di 80 utenti OpenAPS: il controllo glicemico utilizzando OpenAPS è stato paragonabile ai risultati di sistemi più rigorosamente sviluppati e testati⁽²²⁾. Tuttavia, OpenAPS era stato utilizzato da una coorte altamente selezionata, motivata e tecnologicamente avanzata. Uno studio italiano condotto su 30 persone con DM 1 che hanno condiviso e autoriportato i loro dati e le esperienze derivanti dall'utilizzo di questo sistema con CGM Dexcom G5 e microinfusore Dana Diabeca-

Tabella 1 | Principali caratteristiche dei sistemi Hybrid Closed-loop attualmente commercializzati in Italia.

	Medtronic 780g	Tandem t:slimx2	Accu-chek insight
Microinfusore	Medtronic 780g	Tandem t:slimx2	Accu-chek insight
Sensore	Guardian sensor	Dexcom g6	Dexcom g6
Durata del sensore	7 Giorni	10 Giorni	10 Giorni
Numero di calibrazioni	Nessuna	Nessuna	Nessuna
Algoritmo utilizzato	Pid	Mpc	Mpc
Target glicemici personalizzabili	100, 110, 120 Mg/dl, target temporaneo 150 mg/dl	112.5-160 Mg/dl (veglia); 112.5-120 Mg/dl (sonno) 140-160 mg/dl (esercizio)	Tra 100 e 130 mg/dl
Intervallo tasso basale (u/h)	0 - 35 U/h	0.1 - 15 U/h	0.02 - 25 U/h
Incremento tasso basale (u/h)	<ul style="list-style-type: none"> • 0,025 U/h per quantità basali comprese tra 0 e 0,975 unità • 0,05 U/h per quantità basali comprese tra 1 e 9,95 unità • 0,1 U/h per quantità basali comprese tra 10 e 35 unità 	0.001 U/h	0,01 (Da 0,02 u/h a 5,00 u/h) 0,1 (da 5,00 u/h a 25,0 u/h)
Intervallo del bolo (u)	0-25	0.05-25	0-50
Incremento bolo (u)	0,025 / 0,05 / 0,1	0,01	0,1 / 0,2 / 0,5 / 1,0 / 2,0
Profili basali alternativi*	8	6	5
Durata basale temporanea*	30 Min - 24 h	15 -72 H	15 Min - 24 h
Boli alternativi*	Normale, onda quadra, onda doppia	Bolo prolungato	Bolo prolungato e bolo multiwave
Software compatibili per lo scarico	Carelinktm system	Clarity (sensore) Diasend Download pompa manuale	Yourloops
Durability reservoir (giorni)	3 Giorni	3 Giorni	3 Giorni
Dimensioni (mm)	97 × 54 × 25	79.5 × 50 × 15	84 × 52 × 19
Peso (gr)	106	112	122
Temperatura di esercizio (c°)	5-40	5-37	5-40
Pressione di esercizio (hpa)	700-1060	400-3000	550-1060
Volume serbatoio (u)	300 (Minimed mmt-332a) o 180 (minimed mmt-326°) u	300 U	Novorapid pumpcart 160u (preimpiata) Fiasp pumpcart 160 U (preimpiata)
Resistenza all'acqua	Fino a 3,6 metri	Fino a 1 metro per 30 minuti	Fino a 1,3 metri per 60 minuti

* Funzioni utilizzabili soltanto in modalità manuale.

re (Sooil, Seoul, Corea del Sud) ha evidenziato una significativa diminuzione di HbA1c (da 7.17% a 6.61%) e del tempo in ipoglicemia (da 8.55% a 2.48%). In aggiunta si è osservata una riduzione del tempo in iperglicemia e un aumento del TIR, ma le differenze

non sono state statisticamente significative. Nessun evento avverso è stato registrato (chetoacidosi diabetica, ipoglicemia severa)⁽²³⁾. I risultati glicemici di 22 bambini che utilizzavano i sistemi AndroidAPS o Smartguard durante un campo di sci invernale di tre

giorni hanno mostrato che Android APS è un'alternativa sicura rispetto alla "tecnologia Smartguard" durante e dopo attività fisica sostenuta⁽²⁴⁾.

I sistemi di pancreas artificiale OpenAPS offrono il vantaggio di potersi adattare costantemente ai cambiamenti della fisiologia e delle attività dei pazienti che li utilizzano. Tuttavia, un sistema apparentemente così ben strutturato e personalizzabile potrebbe promuovere una minore attenzione alle pratiche di autogestione (glicemie capillari, inserimento dei carboidrati, etc). L'algoritmo di Open APS, nelle sue fasi iniziali, è stato sviluppato e diffuso senza il supporto di studi clinici opportunamente disegnati per garantire al paziente adeguati standard di sicurezza. Non solo bisogna considerare i rischi dell'algoritmo iniziale; ogni successiva modifica amplifica rischi ed errori che non sono stati valutati precedentemente se non dal creatore stesso della modifica. Inoltre, essendo completamente modificabile dall'utente, ogni sistema OpenAPS può essere unico rendendo ancora più complessa una valutazione globale della sua sicurezza.

Microinfusori e fenotipizzazione del paziente

Nel nostro lavoro abbiamo descritto le caratteristiche dei sistemi di somministrazione dell'insulina Hybrid Closed-loop attualmente commercializzati in Italia. Essi rappresentano i sistemi di tecnologia più avanzata attualmente disponibili per la cura del diabete di tipo 1 e la loro "intelligenza" consente l'ottimizzazione della cura simulando un'erogazione più fisiologica dell'insulina. Tuttavia, l'impiego di questi dispositivi necessita sempre di un ruolo attivo e partecipe della persona con diabete per una gestione ottimale ed efficiente del sistema, che richiede un tempo di utilizzo del CGM > 70% e consolidate competenze tecniche e gestionali⁽²⁵⁾. Per questi motivi, è fondamentale la selezione del paziente da avviare all'uso di tecnologie più avanzate e la scelta sia dello strumento che delle strategie educative al suo utilizzo più adeguate alla persona e allo stile di vita.

Nel 2018 un gruppo di ricerca guidato da Tanenbaum ha studiato 1498 persone con diabete di tipo 1, identificando cinque "personas", ovvero cinque diversi profili di paziente con differente disponibilità a usare le nuove tecnologie per la gestione del diabete⁽²⁶⁾. Tra questi i "d-Embracer" sono i pazienti

con una predisposizione più positiva nei confronti di queste tecnologie. La loro età media è maggiore (38 anni; SD=15), l'emoglobina glicata più bassa e lamentano meno problemi e preoccupazioni rispetto al diabete. Grazie al loro interesse e all'apertura alle nuove tecnologie, i "d-Embracers" rappresentano i migliori candidati all'impiego dei dispositivi più avanzati e ai loro aggiornamenti. Anche i "Data Minimalist", di età simile, accolgono favorevolmente l'uso di questi dispositivi ma un limite al loro impiego è rappresentato dalla scarsa predisposizione ad ampliare le informazioni sulla propria condizione nella vita quotidiana e a ricevere una grande mole di dati circa la propria glicemia. In questi pazienti un breve intervento focalizzato sull'interpretazione dei dati può essere utile per sperimentare i benefici della tecnologia, come gli avvisi urgenti di ipoglicemia. I "Free Ranger" hanno la peggiore attitudine nei confronti dei dispositivi per il diabete, ma sono comunque disposti a utilizzarli. L'approccio a queste persone deve esplorare i sentimenti nei confronti della tecnologia e l'apertura a imparare le opzioni della tecnologia per il diabete. I "Wary Wearer" hanno bassa predisposizione a utilizzare i dispositivi per il diabete. Tendenzialmente giovani, con breve durata di malattia e con valori di HbA1c elevati, rifiutano l'uso delle tecnologie soprattutto per non attirare l'attenzione altrui. I "Wary Wearer" possono beneficiare di colloqui volti a superare le barriere sociali all'uso dei dispositivi. Gli "High Distress" presentano età, durata di malattia e livelli di glicata analoghi ai "Wary Wearer" ma sono ancor più restii a usare le tecnologie per il diabete, nonché i più preoccupati per la propria patologia, per cui possono necessitare di specifici interventi psicosociali.

Questa classificazione rappresenta un'estrema semplificazione delle possibili personalità cui la tecnologia può essere destinata e degli interventi da adottare. Scopo di questa descrizione è sottolineare che potenzialmente tutti i pazienti possono essere candidati all'uso di sistemi Hybrid Closed Loop laddove vengano instaurati percorsi educativi adeguati, studiati dal team diabetologico e rivolti specificamente a quella persona con diabete.

Prospettive future

I sistemi a circuito chiuso potrebbero in futuro giocare un ruolo significativo nella gestione di pazienti in particolari condizioni cliniche, come in quelli ospe-

dalizzati. La possibilità di modificare in automatico rapidamente la quantità di insulina erogata senza sottoporre il paziente ad un trattamento con insulina per via endovenosa potrebbe migliorare la cura del diabete in regime di ricovero. A tale riguardo, uno studio recente ha mostrato un aumento significativo del TIR con l'uso di un sistema Hybrid Closed Loop in pazienti ricoverati in setting non critico⁽²⁷⁾.

L'uso di questi sistemi potrebbe giovare anche la cura di pazienti affetti da insufficienza renale cronica, condizione che altera la clearance dell'insulina. Uno studio condotto su una piccola popolazione di pazienti dializzati ha mostrato un miglioramento del TIR con un sistema di somministrazione a circuito chiuso⁽²⁸⁾.

I "sistemi di pancreas artificiale" hanno dimostrato di migliorare il controllo della glicemia rispetto alla terapia convenzionale. Tuttavia, episodi ipoglicemici e iperglicemici clinicamente significativi si verificano anche con i sistemi più performanti. A questo proposito, sono stati sviluppati sistemi di pancreas artificiale a doppio ormone che erogano altri ormoni oltre all'insulina (glucagone o amilina) e possono riprodurre meglio la fisiologia del pancreas endocrino. La somministrazione del glucagone, quando si verifica o si prevede l'ipoglicemia, può offrire una strategia più efficace di prevenzione rispetto alla sola sospensione dell'insulina sottocutanea in particolare in circostanze di rapido calo dei livelli di glucosio, come durante l'esercizio aerobico. Piccole dosi di glucagone sottocutaneo determinano un rapido e notevole aumento dei livelli di glicemia nel sangue in modo dose-dipendente⁽²⁹⁾. Questi sistemi non sono stati ancora approvati ma rappresentano un'interessante prospettiva per la cura del diabete di tipo 1.

Conclusioni

Le tecnologie per i sistemi di somministrazione automatizzata dell'insulina sono in continua evoluzione e rappresentano per la persona con diabete l'opportunità di ottenere un compenso glicemico ottimale nonché un miglioramento della qualità di vita. Il Servizio di Diabetologia ha il dovere di "stare al passo" con i tempi allo scopo di guidare, fornire l'educazione e il supporto necessari ad una scelta condivisa e consapevole più appropriata per i propri pazienti.

Questa rassegna, raccogliendo e confrontando in maniera essenziale e pragmatica le principali ca-

ratteristiche dei sistemi Hybrid Closed Loop attualmente disponibili in Italia, può rappresentare uno strumento di consultazione per prendere decisioni informate sull'uso più appropriato di queste tecnologie.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 27:S110, 2004.
2. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID). Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. [Online]. Available: https://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20%20SID%202018_protetto2.pdf [Accessed 05 Marzo 2022].
3. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standard of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care* 43:S98-S110, 2020.
4. P. Commissariat, C. Boyle, K. Miller et al. Insulin Pump Use in Young Children with Type 1 Diabetes: Sociodemographic Factors and Parent-Reported Barriers. *Diabetes Technol Ther* 19:363-69, 2017.
5. AMD-SID-SIEDP. Documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIEDP Tecnologia e Diabete 2019 [Online]. Available: http://www.siedp.it/files/2019_GruppoIntersocietarioDiabTecnologie.pdf [Accessed 06 Marzo 2022].
6. Consoli A. Il Diabete - qual è la differenza tra microinfusore e pancreas artificiale? [Online]. Available: <https://www.ildiabeteonline.it/qual-e-la-differenza-fra-microinfusore-e-pancreas-artificiale> [Accessed 17 Marzo 2021].
7. Bergenstal R., Nimri R., Beck R., Criego A. et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescent and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicenter randomized crossover trial. *Lancet* 397:208-19, 2021.
8. Carlson A., Sherr J., Shulman D., Garg S. et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 16, 2021.
9. Collyns O., Meier R., Betts Z., Chan D. et al. Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 44:969-75, 2021.
10. Da Silva J., Lepore G., Battelino T., Arrietta A. et al. Real-world Performance of the Minimed 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther*. Epub ahead of print. 2021.
11. Brown S., Kovatchev B., Raghinaru D., Lum J. et al. Six-Month Randomized Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 381:1707-17, 2019.
12. Breton M., Kanapka L., Beck R., Ekhlaspour L. et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 383:836-45, 2020.
13. Breton M. and Kovatchev B. One Year real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther* 23:601-608, 2021.

14. Hovorka R., Canonico V., Chassin L., Haueter U. et al. Nonlinear model predictive control of glucose concentration in subjects with type 1 diabetes. *Physiol Meas* 25:905-20, 2004.
15. Hanaire H., Franc S., Borot S., Penfornis A. et al. Efficacy of the Diabeloop closed-loop system to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes exposed to gastronomic dinners or to sustained physical exercise. *Diabetes Obes Metab* 22:324-34, 2020.
16. Amadou C., Franc S., Benhamou P., Lablanche S. et al. Diabeloop DBLG1 Closed-Loop System Enables Patients With Type 1 Diabetes to Significantly Improve Their Glycemic Control in Real-Life Situations Without Serious Advers Events: 6-Month Follow-up. *Diabetes Care* 44:844-46, 2021.
17. Benhamou P., Franc S., Reznik Y., Thivolet C. et al. Closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes in real-life conditions: a 12-week multicentre, open-label randomized controlled crossover trial. *Lancet Digit Health* 1:e17-e25, 2019.
18. OpenAPS. For Clinicians - A General Introduction and Guide to OpenAPS [Online]. Available: <https://openaps.readthedocs.io/en/latest/docs/Resources/clinician-guide-to-OpenAPS.html>. [Accessed 30 Agosto 2019].
19. AndroidAPS. For Clinicians - A General Introduction and Guide to AndroidAPS [Online]. Available: <https://androidaps.readthedocs.io/en/latest/Resources/clinician-guide-to-AndroidAPS.html>. [Accessed 30 Agosto 2019].
20. Loop. Welcome to Loop [Online]. Available: <https://loopkit.github.io/loopdocs> [Accessed 30 Agosto 2019].
21. Kesavadev J., Srinivasan S., Saboo B., Krishna B.M. et al., "The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review", *Diabetes Ther* 11: 1217-35, 2020.
22. Melmer A., Zuger T., D. Lewis, S. Leibrand et al. Glycemic control in individuals with type 1 diabetes using an open-source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab* 11:1217-35, 2019.
23. Vincenzo P., Gustamacchia E., Brancato D., Cappiello G. et al. Closing the Loop with OpenAPS in People with Type 1 Diabetes -- Experience from Italy. *Diabetes* 67, 2018.
24. Petruzalkova L., Soupal J., Plasova V., Jiranova P. et al. Excellent glycemic control maintained by open-source hybrid closed-loop AndroidAPS during and after sustained physical activity. *Diabetes Technol Ther* 20:744-50, 2018.
25. Liberman A., Buckingham M. Phillip B. Diabetes technology and the human factor. *Diabetes Technol Ther* 16 Suppl 1:S110-S118, 2014.
26. Tanebaum M., Adams R., Iturralde E., Hanes S. et al. "From Wary Wearers to d-Embracers: Personas of Readiness to Use Diabetes Devices," *J. Diabetes Sci Technol* 12:1101-107, 2018.
27. Bally L., Thabit H., Hartnell S., Andereggen E. et al. Closed loop insulin delivery for glycemic control in noncritical care. *N Engl J Med* 379:547-56, 2018.
28. Bally L., Gubler P., Thabit H., Hartnell S. et al. Fully closed-loop insulin delivery improves glucose control of inpatients with type 2 diabetes receiving hemodialysis. *Kidney Int.* 96:593-96, 2019.
29. Infante M., Baidal D., Rickels M., Fabbri A. et al. Dual-hormone artificial pancreas for management of type 1 diabetes: Recent progress and future directions. *Artif. Organs.* 45:968-86, 2021.