



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**PANCREAS ARTIFICIALE
Evidenze cliniche di efficacia e sicurezza**

Relatore: Prof. Del Favero Simone

Laureanda: Mazzoni Maria Elena

**ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023
Data di laurea 19/07/2023**

«Scrivi il tuo nome
Su qualcosa che vale
Mostra a te stesso
Che non sei un vegetale
E per provare che si può cambiare
Sposta il confine di ciò che è normale»

Lucio Battisti, *Scrivi il tuo nome*

Abstract

Il diabete di tipo 1 (T1D) rappresenta una malattia autoimmune estremamente invalidante, la cui rilevanza sociale è significativa sia per l'ampia diffusione che per la gravità delle sue complicanze, nonché per l'impatto che esercita sui sistemi sanitari nazionali. Negli ultimi anni, grazie agli sforzi congiunti della comunità scientifica e all'apporto fondamentale dell'Università di Padova, si è assistito a importanti e rapidi progressi nella gestione e nel trattamento di questa malattia.

L'obiettivo di questa tesi è analizzare in modo approfondito un argomento complesso, partendo da una disamina del pancreas, delle sue funzioni fisiologiche, delle alterazioni che conducono alla condizione patologica del T1D e dei disagi direttamente correlati a questa malattia.

Successivamente, si procederà con una descrizione dettagliata dell'architettura dei sistemi AP, *Artificial Pancreas*, approfondendo la loro evoluzione storica e analizzando due studi condotti presso il centro di ricerca *University of Virginia Center for Diabetes Technology*, situato a Charlottesville, negli Stati Uniti.

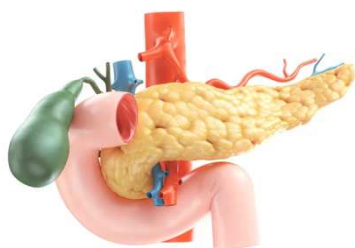
Indice

1. Introduzione	9
1.1 Pancreas	9
1.2 Diabete	9
1.3 Terapia	10
2. Pancreas artificiale	13
2.1 Architettura del pancreas artificiale	14
2.2 Telemonitoraggio	15
3. Storia e sviluppo dei sistemi di pancreas artificiale	17
3.1 Novecento e primi approcci alla somministrazione di insulina	17
3.2 Primi approcci ai sistemi di controllo in ambienti ospedalieri.....	17
3.3 Commercializzazione dei sistemi AP.....	18
3.4 Dual-Hormone artificial pancreas	19
3.5 Sistemi “fai da te”	20
4. Trial clinici, University of Virginia.....	21
4.1 Studio su pazienti adulti	21
4.1.1 Progettazione dello studio	21
4.1.2 Risultati	21
4.1.3 Osservazioni conclusive.....	23
4.2 Studio su pazienti pediatrici.....	25
4.2.1 Progettazione dello studio	25
4.2.2 Risultati	26
4.2.3 Osservazioni conclusive.....	27
5. Conclusioni	29
Bibliografia	31

1. Introduzione

In questo capitolo verranno introdotti i concetti base necessari a comprendere la trattazione, quindi il pancreas e il suo funzionamento, il diabete e la condizione patologica che ne deriva e la differenza fra le terapie attualmente in commercio.

1.1 Pancreas



Schematizzazione del pancreas in giallo.

Il pancreas è una ghiandola di forma allungata collocata nell'addome, posizionata fra l'ansa duodenale e la milza. È deputata alla secrezione esocrina del succo pancreatico, un liquido enzimatico indispensabile per la digestione, e alla secrezione endocrina di diversi ormoni che contribuiscono alla regolazione dei livelli glicemici nel sangue. Il pancreas endocrino è costituito dalle isole di Langerhans, degli agglomerati cellulari altamente vascolarizzati separati dal pancreas esocrino da porzioni di tessuto connettivo. Queste cellule svolgono un importante ruolo di regolazione metabolica del glucosio, sono responsabili infatti della secrezione di diversi ormoni, fra cui il glucagone, un ormone ad attività iperglicemizzante prodotto dalle cellule α , e l'insulina, un ormone ad attività ipoglicemizzante la cui produzione è deputata alle cellule β [1].

1.2 Diabete

Il T1D è una patologia cronica caratterizzata da un disturbo del metabolismo glucidico, che si manifesta principalmente attraverso l'iperglicemia cronica. Questo tipo di diabete è di natura autoimmune e dipende da un'alterazione del sistema immunitario che porta alla distruzione delle cellule β del pancreas, riconosciute come estranee dall'organismo e attaccate dagli autoanticorpi. La mancanza di queste cellule compromette la corretta produzione di insulina, il cui ruolo fondamentale è quello di regolare l'assorbimento del glucosio da parte dell'organismo. Di conseguenza, si verificano squilibri nella glicemia a causa dell'incapacità del corpo di utilizzare correttamente i carboidrati introdotti attraverso l'alimentazione.

Facendo riferimento alle due forme principali di diabete, il tipo 1 e il tipo 2, queste presentano una serie di caratteristiche distintive che in passato hanno portato a discussione sulla loro classificazione come una stessa malattia. Le persone affette da T1D presentano un deficit assoluto di insulina e sono costretti a terapia costante, i pazienti affetti da T2D invece mostrano insulino-resistenza e carenza insulinica relativa e tendenzialmente riescono a gestire la patologia attraverso buona alimentazione ed esercizio fisico, almeno nel primo periodo [2]. Nel corso degli anni, tuttavia, sono stati identificati una serie di tratti comuni che hanno permesso di considerare questi disturbi come due forme diverse di una sola malattia. Le principali differenze riguardano l'età di insorgenza, che è molto più precoce nei pazienti con T1DM, il peso corporeo, che rimane

costante nel diabete di tipo 1, i livelli di insulina, significativamente ridotti nei pazienti diabetici di tipo 1, e la presenza di chetoacidosi¹, che è molto più frequente nel T1D [3].

Le condizioni patologiche più frequenti che si presentano nei pazienti T1D sono ipo e iperglicemia che verranno spiegate in breve ai fini della trattazione.

L'ipoglicemia è associata a valori di glicemia bassi (la quota presa comunemente come soglia è < 70 mg/dl) e a sintomi come sudorazione, tachicardia, cefalea, tremori, stanchezza fino a perdita di coscienza. Si manifesta spesso nei pazienti diabetici a causa di errori di sovradosaggio nella terapia insulinica [4].

L'iperglicemia è il riscontro di valori elevati di glicemia nel sangue. La sintomatologia è soggettiva e può comparire per valori superiori a 180 mg/dl di glicemia. L'origine può essere ricondotta a un'insufficiente produzione dell'ormone insulina o a una sua inadeguata azione. Altre cause possono essere: una mancata o inadeguata assunzione della terapia in soggetti diabetici, un aumentato fabbisogno di terapia per una malattia acuta concomitante, un'eccessiva assunzione di carboidrati in soggetti predisposti o assunzione di farmaci diabetogeni. Altra causa di iperglicemia può essere da ricercare in patologie del pancreas (pancreatiti, patologie oncologiche) o in rare malattie dell'apparato endocrino [5].

1.3 Terapia

Essendo il T1D una malattia particolarmente diffusa e invalidante sono stati sperimentati molti trattamenti: per esempio l'utilizzo di Teplizumab (farmaco che ne rallenta l'insorgenza), che però ha azione preventiva e non curativa, oppure il trapianto di pancreas, che implica però svariati rischi legati alle terapie immunosoppressive [6].

Comunemente i pazienti diabetici ancora regolano i loro livelli glicemici tramite terapia open loop, ovvero con somministrazioni insuliniche giornaliere pre-pasto. La terapia closed-loop nasce per agevolare la condizione patologica dei pazienti tentando di studiare una corretta somministrazione, automatica e controllata, di insulina. Il monitoraggio continuo del glucosio nel sangue e lo studio di apparecchi che regolino la somministrazione controllata di insulina è dunque essenziale per il controllo glicemico.

In tutte le categorie di pazienti con T1D il trattamento standard è la terapia multi-iniettiva di insulina, secondo lo schema *basal-bolus* utilizzando analoghi rapidi e analoghi lenti. L'insulina basale, a effetto più lento, viene somministrata circa 2 volte al giorno per coprire il fabbisogno di base, l'insulina bolo è invece ad azione rapida e viene iniettata ai pasti per correggere le variazioni immediate dei valori glicemici [7]. L'automonitoraggio glicemico quotidiano è parte integrante della strategia terapeutica e viene effettuato dalle 2 alle 6 volte al giorno, con misurazione raccomandata prima dei pasti principali. Esso consiste nel prelievo di una goccia di sangue a livello capillare - solitamente da un dito

¹ Chetoacidosi. Si sviluppa quando i livelli di insulina sono insufficienti a soddisfare le richieste metaboliche fondamentali dell'organismo che quindi è costretto a produrre energia in altri modi, principalmente attraverso il metabolismo dei grassi. Il che comporta la produzione dei cosiddetti corpi chetonici. La chetoacidosi diabetica è il primo segno d'esordio del diabete di tipo 1 in una minoranza di pazienti [2].

della mano - e nella valutazione quantitativa della glicemia da parte di un analizzatore (glucometro) in pochi istanti [8].

La diffusione del T1D sta aumentando in molti paesi. In Italia, in base ai dati ISTAT del 2020, il 5,9% della popolazione riferisce una diagnosi di diabete con un trend in lento aumento negli ultimi anni. Questa percentuale corrisponde a oltre 3,5 milioni di persone. La prevalenza di diabetici cresce con l'età, è più diffusa fra gli uomini e aumenta nelle fasce socio-economicamente svantaggiate [9]. Il T1D, oltre a registrare alti tassi di mortalità -nel 2019 con 1,5 milioni di decessi è stata la nona causa di morte nel mondo [10]- rappresenta l'origine di importanti difficoltà fisiche, psicologiche ed economiche. Nel corso degli anni sono state sperimentate numerose terapie e la somministrazione controllata di insulina è stata dimostrata essere la migliore in termini di efficienza. La rapida evoluzione tecnologica e le numerose ricerche svolte in questo ambito, che coinvolgono l'importante contributo dell'Università di Padova, lasciano sperare in un futuro in cui i sistemi di infusione controllata di insulina siano automatici, portatili e accessibili.

2. Pancreas artificiale

Il Pancreas Artificiale è un sistema a catena chiusa, che agisce quindi tramite retroazione, composto da un sensore in grado di misurare sistematicamente il livello del glucosio nel liquido interstiziale (*Continuous Glucose Monitoring System* - CMG), da un sistema di iniezione dell'insulina nei tessuti sottocutanei (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* - CSII) e un algoritmo che leghi il funzionamento di queste due componenti [11].

I CMG consistono in apparecchi dotati di un ago posizionato sottocute in grado di fornire, in maniera poco invasiva, una misura della concentrazione del glucosio ogni 1-5 minuti. La maggior parte di questi dispositivi utilizza un sensore in grado di misurare la corrente elettrica generata dall'ossidazione del glucosio, reazione esoergonica svolta dall'enzima glucosio-ossidasi per soddisfare il fabbisogno energetico delle cellule. Oltre alla misura dei livelli di glucosio se il CMG viene collegato a smartphone permette al paziente di visualizzare il suo andamento glicemico e impostare allarmi che lo informino circa un'imminente ipo o iperglicemia [12].



A sinistra un'immagine del collegamento fra sensore e monitor.

A destra un'immagine del CGM.

I sistemi di iniezione di insulina possono essere di tre tipi: intraperitoneale, per via endovenosa e per via sottocutanea. La somministrazione intraperitoneale e per via endovenosa mostrano svariati vantaggi in termini di velocità di assorbimento e controllo delle dosi somministrate ma allo stesso tempo presentano ancora molti limiti per cui, ad oggi, il metodo di iniezione ottimale risulta essere per via sottocutanea. I microinfusori odierni consentono la programmazione di profili di infusione basali, aiutano il paziente nel calcolo dei boli e monitorano l'*insulin on board*, la quantità di insulina presente nell'organismo che ancora non ha influenzato il livello di glucosio [13].



Immagine del collegamento fra CGM e CSII.

I tre principali algoritmi di controllo attualmente in uso nell'AP sono di tipo *Proportional-Integrative-Derivative* (PID), *Model Predictive Control* (MPC) e di logica *fuzzy*.

La tecnica PID basa il suo funzionamento sull'azione simultanea delle tre componenti: la proporzionale interviene aumentando la somministrazione di insulina quando l'errore

registrato aumenta, ovvero quando la differenza tra la glicemia misurata e la glicemia target cresce; la componente derivativa compensa rapidamente le variazioni del segnale d'errore e agisce dunque in maniera immediata quando il trend della glicemia aumenta; la componente integrale invece ha memoria dei valori passati del segnale d'errore e interviene quando l'area della differenza tra il profilo glicemico attuale e il target aumenta.

L'algoritmo di controllo MPC si basa sulla previsione della dinamica del glucosio utilizzando un modello del sistema metabolico del paziente e, di conseguenza, sembra il più adatto per mitigare i ritardi temporali dovuti alla misurazione sottocutanea del glucosio e all'infusione di insulina. Di fatto agisce cercando di determinare l'infusione ottimale che dev'essere somministrata considerando i suoi possibili effetti sulla glicemia futura. Con intervalli di 5-15 minuti l'algoritmo può intervenire con un'azione di controllo, ovvero aumentando o diminuendo la basale. Con questa cadenza viene quindi calcolata la sequenza di azioni ottimale per il raggiungimento dei livelli target di glucosio e si procede eseguendo solo il primo step di questa sequenza. In questo modo l'azione in corso di svolgimento tiene sempre conto del margine d'errore della precedente.

La logica fuzzy è invece un algoritmo di controllo ispirato alla pratica clinica che tenta dunque di emulare le deduzioni e i comportamenti di un diabetologo [14].

2.1 Architettura del pancreas artificiale

Un'architettura a strati per lo sviluppo del pancreas artificiale è stata recentemente presentata con l'obiettivo di suddividere il software in più livelli in grado di interagire tra loro tramite interfacce di comunicazione [15,16] (Figura 1).

In ognuno di questi livelli un insieme di moduli svolge specifiche funzioni. Alla base si trova il livello fisico che contiene i componenti hardware che agiscono sul paziente ovvero CSII e CGM, sopra di esso c'è il livello di interfaccia fisica che contiene il software di gestione delle componenti situate nel livello precedente.

Più in alto si trova il livello di sicurezza, un modulo software interamente dedicato a prevenire le situazioni di maggiore rischio, ovvero le ipoglicemie, che si occupa quindi di ridurre le sovra iniezioni di insulina. Il modulo di supervisione della sicurezza (SSM) tiene conto dello stato metabolico del paziente, valutato dai dati del CGM, della quantità di insulina in infusione e delle stime dell'*insulin on board*. Esso agisce attenuando le infusioni insuliniche proporzionalmente al livello di rischio ipo o iperglicemico previsto.

Al di sopra c'è il livello di controllo, questo contiene il software dedicato al calcolo dinamico della quantità di insulina da iniettare per mantenere i livelli glicemici nel target 70-180 mg/dl. Attualmente la maggior parte dei sistemi di pancreas artificiale utilizza, in questo livello, il controllo modulare MPC

All'apice si trova la terapia standard fornita dal medico curante che può essere ulteriormente perfezionata dall'aggiunta di un livello di adattamento, in grado di regolare i parametri della terapia convenzionale in base a cambiamenti in tempo reale. Questo modulo aggiuntivo implementa una strategia *run-to-run* (R2R) strettamente dedicata alla

variabilità intra-giornaliera, si tratta infatti di un algoritmo di correzione dell'insulina basale che compensa le oscillazioni nel breve periodo.

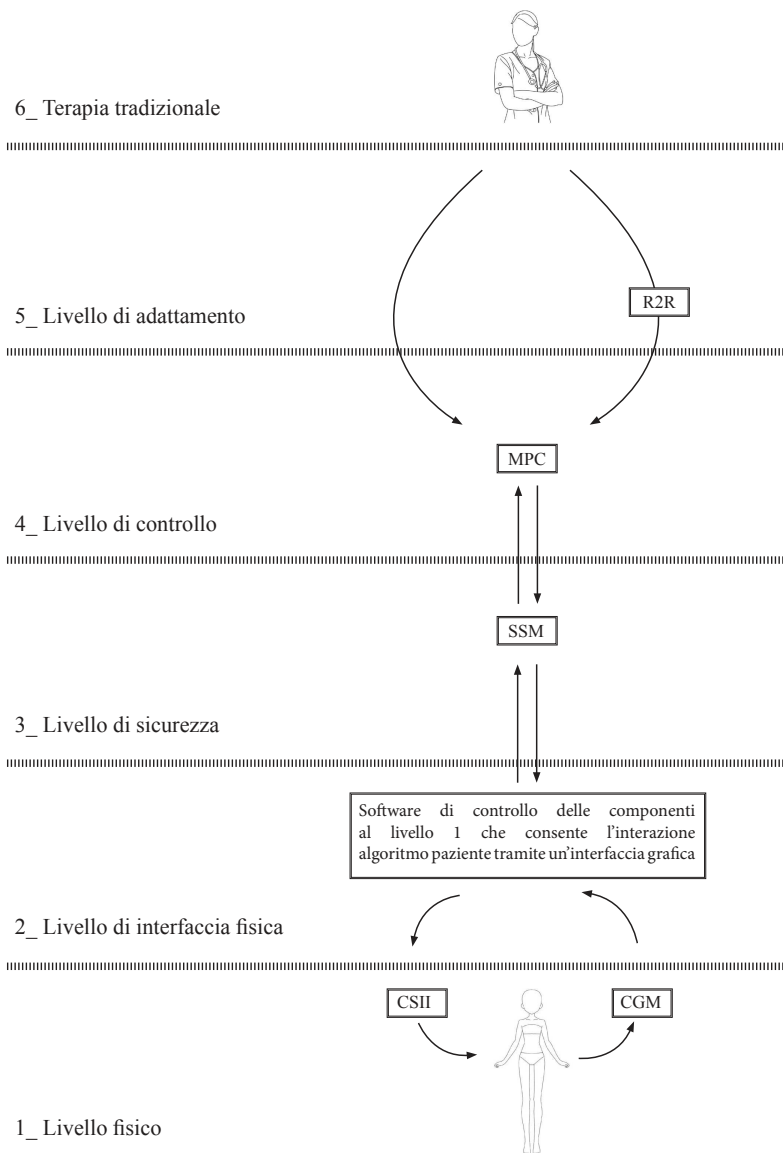


FIGURA 1
Mostra una rappresentazione grafica dell'architettura a strati che illustra l'interazione fra le componenti hardware e i livelli contenenti i software

2.2 Telemonitoraggio

Uno dei problemi critici da affrontare durante il passaggio dagli studi ospedalieri alla vita reale riguarda la sicurezza del paziente, un requisito fondamentale per ottenere l'approvazione delle autorità regolatorie. Mentre in ospedale è possibile tutelare il paziente mediante la presenza di personale medico che lo osserva direttamente, tale

soluzione non è realizzabile nell'ambiente della vita reale né adatta agli studi esterni, in quanto interferirebbe con il normale svolgimento dello studio.

Per garantire la sicurezza del paziente negli studi esterni e nella vita reale, il sistema trasmette in tempo reale i dati e le informazioni sul proprio funzionamento a un sito di telemonitoraggio, sfruttando la connettività 3G dello smartphone.

Attraverso l'accesso a questo sito tramite un computer il team di studio è in grado di monitorare a distanza lo stato dei pazienti e verificare il corretto funzionamento della tecnologia durante lo studio, senza interferire o interagire con l'esperimento, a meno che non sia richiesto dalle misure di sicurezza del protocollo o per la risoluzione dei problemi dell'AP [17,18].

Tuttavia, l'inclusione di queste importanti misure di sicurezza comporta inevitabilmente il rischio di sovrastimare l'effetto del sistema di somministrazione automatica dell'insulina rispetto a una configurazione non monitorata. È stato infatti dimostrato che il solo telemonitoraggio accurato ha il potenziale per migliorare il controllo del glucosio, almeno quando seguito da un intervento tempestivo del gruppo di studio [19].

3. Storia e sviluppo dei sistemi di pancreas artificiale

3.1 Novecento e primi approcci alla somministrazione di insulina

Già molto tempo prima della scoperta dell'insulina si era ipotizzata l'esistenza di una sostanza secreta dal pancreas in grado di controllare il metabolismo dei carboidrati. È nel 1921 che due medici canadesi, Frederick Grant Banting e Charles Herbert Best, con la collaborazione del biochimico Bertram Collip, hanno isolato per la prima volta l'ormone "isletina", oggi noto come insulina [20].

Durante il corso del XX secolo, sono state avviate ricerche approfondite sulla produzione sintetica dell'insulina e sugli effetti benefici della sua somministrazione sistemica. Questo ha segnato un momento di svolta nella gestione del diabete mellito, poiché l'insulina sintetica ha consentito ai pazienti di mantenere livelli di glicemia più stabili e di gestire meglio la loro condizione patologica. Così, l'importanza dello sviluppo tecnologico in questo campo è diventata sempre più evidente.

Nel 1999, è stato sviluppato il primo sistema di monitoraggio continuo del glucosio non invasivo ma solo nel 2006 viene registrata la prima evidenza storica di un collegamento fra CMG e un sistema di iniezione di insulina, chiamato SAP, *Sensor Augmented Pump*. La pompa per insulina all'interno di un sistema SAP offre un dosaggio continuo di insulina basale che viene somministrata in piccole quantità e che copre il fabbisogno insulinico di base del paziente. L'obiettivo principale di un sistema SAP è minimizzare le MDI, *Multiple Daily Injections*, e ottimizzare il controllo glicemico del paziente, riducendo le oscillazioni dei livelli di glucosio nel sangue tramite la programmazione di profili di infusione basale multipli giornalieri e l'impostazione di allarmi personalizzati.

Successivamente viene testata, e poi commercializzata da parte di Medtronic, una SAP con funzione LGS, *Low Glucose Suspension*, ovvero in grado di sospendere la somministrazione nel caso in cui il CGM rilevi un calo dei livelli glicemici al di sotto di una soglia target, con ripresa automatica dell'infusione dopo 2 ore, indipendentemente dal livello di glucosio, o prima delle 2 ore, su input del paziente.

Per prevenire ulteriormente l'insorgenza di episodi di ipoglicemia sono stati sviluppati microinfusori dotati della funzione "*Predictive-LGS*" (PLGS) che permette di sospendere la somministrazione di insulina quando è previsto un evento ipoglicemico entro i 30 minuti successivi. La somministrazione riprende automaticamente non appena il rischio di ipoglicemia è stato superato. Questo sistema si dimostrò particolarmente efficiente nella regolazione glicemica notturna, quando le funzioni vitali sono ridotte al minimo e la richiesta insulinica non presenta variazioni dinamiche [21,22].

3.2 Primi approcci ai sistemi di controllo in ambienti ospedalieri

I sistemi fino ad ora descritti richiedono però ancora l'intervento umano; l'obiettivo a quel punto era realizzare un sistema a catena chiusa in cui l'algoritmo di controllo fosse in grado di stabilire le dosi necessarie per regolare autonomamente la somministrazione di insulina, aumentandola o riducendola in tempo reale, sulla base dei

livelli di glucosio misurati dal sensore. Gli studi clinici che hanno valutato la sicurezza e l'efficienza dei sistemi closed-loop sono stati condotti inizialmente in ambito ospedaliero altamente controllato e durante la fase notturna o nel corso di periodi di durata massima di 24 ore. In questa fase la necessità di un accesso venoso aperto per la raccolta frequente di campioni di sangue e il telemonitoraggio da parte del personale medico influenzavano fortemente la normale routine del paziente. I trial su pazienti ospedalizzati hanno però consentito una validazione graduale dei vari componenti del sistema che ha registrato miglioramenti significativi in termini di TIR (*Time In Range*) ovvero tempo in cui la glicemia varia all'interno di un intervallo standard 70-180 mg/dl, e TBR (*Time Below Range*) cioè il tempo in ipoglicemia <70mg/dl [21,22].

3.3 Commercializzazione dei sistemi AP

Nel 2013 la ricerca è stata estesa al di fuori degli ambienti ospedalieri (alberghi, *diabet camps*); durante questa fase, i pazienti sono stati monitorati da ricercatori che si trovavano nelle vicinanze, al fine di valutare l'efficacia del sistema in condizioni di vita quotidiana più realistiche.

Successivamente, si è proceduto gradualmente ad effettuare studi controllati di più lunga durata. Questi trial hanno contribuito ad affinare l'algoritmo di controllo fornendo importanti informazioni sui benefici e le limitazioni del sistema a catena chiusa in situazioni reali, al di fuori dell'ambiente controllato degli studi ospedalieri.

Nel 2016 il Minimed 670G (Medtronic, Northridge, CA, USA) viene approvato dalla FDA, *Food and Drug Administration*, e commercializzato come primo pancreas artificiale ibrido. Questo sistema utilizza un algoritmo PID con valutazione del parametro *insulin on board* ed è definito HCL, *Hybrid Closed Loop*, poiché ancora sprovvisto di boli di correzione automatici in caso di iperglicemia [23].

Nel 2019 avviene la commercializzazione del Tandem t:slim X2 con tecnologia Control-IQ (Tandem Diabetes Care, San Diego, CA, USA) che modula l'erogazione di insulina basale in base alla previsione glicemica a 30 minuti basata sui valori CGM del sistema Dexcom G6, sul FSI (fattore di insulino-sensibilità) e sulla *insulin on board* e fornisce boli automatici di correzione [24]. Questo sistema è dunque tarato sulle esigenze dell'utilizzatore, riesce ad aumentare, diminuire o sospendere le basali programmate in un target range compreso tra 112,5-160 mg/dl. In questo modo il controllo si fa sempre più accurato e garantisce una parziale correzione automatica, 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.

Nel 2020 viene commercializzato CamAPS FX (CamDiab; Cambridge, UK), un algoritmo utilizzabile tramite un'app di uno smartphone Android che comunica con una serie di microinfusori e CGM compatibili. Questo sistema non prevede boli di correzione automatici ma soltanto modulazione della velocità di infusione basale tramite algoritmo MPC. CamAPS FX 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 [25].

Nello stesso anno viene approvato e commercializzato il primo sistema AHCL, *Advanced HCL*, progettato per raggiungere obiettivi glicemici personalizzabili. Il Minimed 780G (Medtronic) utilizza bolus correttivi automatici in caso di iperglicemia, mantenendo al contempo parametri meno rigidi per rimanere nella modalità automatica [26]. Nei precedenti studi era infatti stato riscontrato un limite nel dispositivo Minimed 670G il cui funzionamento era ostacolato da frequenti uscite dall'*auto-mode*. Analogamente al modello precedente, il Minimed 780G può operare sia in modalità manuale, consentendo la funzione PLGS, che in modalità automatica, in cui l'algoritmo controlla autonomamente la somministrazione di insulina. Questa flessibilità permette ai pazienti di adattare il sistema alle loro preferenze e alle necessità specifiche del loro controllo glicemico [19,20].

3.4 *Dual-Hormone artificial pancreas*

Fino ad ora abbiamo esaminato i sistemi a ciclo chiuso monoormonali in grado di mitigare l'ipoglicemia attraverso la sospensione della somministrazione di insulina o la riduzione del tasso di insulina basale. Tuttavia, a causa della latenza tra l'inizio dell'azione dell'insulina e l'effetto sull'aumento della glicemia, gli utenti dei sistemi AP monoormonali rimangono ad elevato rischio di sviluppare ipoglicemia dopo i pasti, soprattutto se svolgono attività fisica. Un altro dei possibili fattori che possono contribuire al rischio di ipoglicemia dopo i pasti è una sovrastima della quantità di carboidrati consumati. Se il sistema closed-loop ricevesse informazioni errate o inaccurate sulla quantità di carboidrati introdotti durante un pasto, potrebbe somministrare un'eccessiva quantità di insulina, portando a una riduzione eccessiva dei livelli di glucosio nel sangue e, di conseguenza, a un episodio di ipoglicemia. Inoltre, la velocità di assorbimento dei carboidrati può variare da individuo a individuo e anche da pasto a pasto. Se il pancreas artificiale non riesce a tenere pienamente conto di queste variazioni nell'assorbimento dei carboidrati, potrebbe verificarsi un eccesso di insulina rispetto alla quantità di glucosio presente nel sangue dopo il pasto, portando ancora una volta a un rischio di ipoglicemia. Un altro fattore che può influenzare il rischio di ipoglicemia dopo i pasti è l'attività fisica proprio perché genera un consumo rapido e immediato di zuccheri, abbassando quindi i livelli glicemici nel sangue [1].

Di conseguenza, sono stati sviluppati i sistemi a doppio ormone in grado di fornire dosi di glucagone² minime quando si prevede un'ipoglicemia, oltre a sospendere la somministrazione di insulina.

I primi studi di breve durata in ambito ospedaliero condotti sui *dual-hormone AP* hanno avuto inizio nel 2010 grazie ai gruppi Beta Bionics, Inreda, IRCM e Oregon. Nel corso degli anni, l'algoritmo è stato affinato, l'efficacia del sistema si è consolidata e i test clinici si sono progressivamente spostati in contesti extraospedalieri e successivamente domiciliari [20].

A causa delle limitazioni nell'uso di due pompe o due camere e dell'instabilità del glucagone, non sono ancora stati condotti studi su larga scala o a lungo termine sul

² Il glucagone è un ormone iperglicemizzante e quindi antagonista dell'insulina [1].

sistema *dual hormone*. Nonostante l'APS Inreda (Inreda Diabetic, Paesi Bassi) abbia ottenuto il marchio CE, nessun prodotto è stato ancora commercializzato. Ciò è dovuto alla presenza di difetti logistici significativi nel sistema: la pompa del glucagone richiede una sostituzione giornaliera e il set per l'infusione deve essere cambiato ogni 24 ore a causa dell'instabilità del glucagone stesso nei dispositivi medici per l'infusione dopo una sola giornata. Per ottenere risultati più accurati, potrebbe essere necessario condurre studi sul dual hormone su una scala più ampia e utilizzare un analogo stabile del glucagone, che è attualmente in fase di sviluppo. Inoltre, sono ancora in corso studi per valutare i possibili effetti collaterali a lungo termine dell'assunzione del glucagone, i quali sono ancora sconosciuti. Di conseguenza, i pazienti sottoposti a studi di lunga durata devono essere costantemente monitorati per valutare le possibili conseguenze sul sistema cardiovascolare, renale, epatico e sui livelli di lipoproteine [21]. Al di là delle attuali complicazioni i sistemi *dual hormone* rappresentano comunque un ampio e ottimista fronte di ricerca per la realizzazione di un FCL, *Fully Closed Loop System*.

3.5 Sistemi “fai da te”

Come già menzionato in precedenza, gli AP sono di fondamentale importanza per consentire ai pazienti diabetici di gestire la propria malattia. Tuttavia, a causa del progresso lento nello sviluppo di tali sistemi e delle sfide di accessibilità che riguardano soprattutto le fasce socioeconomiche svantaggiate, questa tecnologia rimane limitata a specifici settori.

Nel 2013, alcuni pazienti diabetici, insoddisfatti del progresso dei sistemi APS, hanno avviato un movimento attraverso l'hashtag *#WeAreNotWaiting*, diffondendolo su Internet. Inizialmente composto da pochi utenti, il movimento ha rapidamente ottenuto un ampio seguito. I pazienti diabetici hanno iniziato a sviluppare autonomamente e a condividere programmi di gestione del CGM.

I tre principali sistemi software DIY (*Do It Yourself*) a circuito chiuso attualmente utilizzati sono OpenAPS, Loop e AndroidAPS. Nessuno di essi ha ricevuto l'approvazione regolamentare poiché non sono stati oggetto di studi clinici, sebbene attualmente siano in corso ricerche in tal senso. I sistemi "fai-da-te" presentano diversi vantaggi come cicli di sviluppo rapidi e flessibilità in termini di personalizzazione. Secondo le recensioni online, sembrano avere un impatto positivo sulla qualità della vita dei pazienti, tuttavia i dati attualmente disponibili presentano limitazioni in termini di dimensione del campione e approccio metodologico [22]. Dato che questi sistemi a circuito chiuso "fai-da-te" non hanno l'approvazione normativa e le informazioni sulla loro sicurezza sono insufficienti, il loro utilizzo è considerato rischioso. In caso di problemi con un sistema "fai-da-te", può risultare difficile risolverli e in caso di incidenti medici diventa incerto chi ne sia responsabile. Questo argomento riveste pertanto una complessità significativa, sia in termini di impatto sulla salute degli individui coinvolti, sia dal punto di vista legale ed etico [20].

4. Trial clinici, University of Virginia

Verranno illustrati in seguito due studi di lunga durata, multicentrici e randomizzati realizzati su adulti nel 2019 [23] e bambini nel 2020 [24], condotti dalla *University of Virginia*.

4.1 Studio su pazienti adulti

Sono stati condotti studi in parallelo in sette centri universitari negli USA tramite finanziamento del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. Tandem Diabets Care ha partecipato fornendo i sistemi a circuito chiuso sperimentali e le competenze tecniche necessarie per la gestione dei problemi con i dispositivi. Di seguito si riportano i dettagli del trial alla *University of Virginia* [23].

4.1.1 Progettazione dello studio

In totale 168 pazienti, metà di sesso femminile e metà maschile, sono stati sottoposti a randomizzazione: 112 sono stati assegnati al gruppo a catena chiusa contro i 56 inseriti nel gruppo di controllo. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano appartenere alla fascia d'età 14-71, avere una diagnosi di diabete di tipo 1 ed essere trattati con iniezioni insuliniche da almeno un anno, indifferentemente con una pompa o con iniezioni multiple giornaliere. Il risultato primario per le valutazioni era la percentuale di tempo in cui il glucosio stava nell'intervallo target 70-180 mg/dl, inoltre sarebbero state valutate evidenze secondarie come percentuale di tempo in iperglicemia (>180 mg/dl), livello medio di glucosio, livello di emoglobina glicata e percentuale di tempo in ipoglicemia o ipoglicemia grave (<70 mg/dl, <54 mg/dl).

Questo studio, di durata di 6 mesi, è iniziato con una fase di rodaggio dalle 2 alle 8 settimane (la cui durata dipendeva dalle abitudini terapeutiche del paziente, ovvero se avesse precedentemente utilizzato una pompa o un CGM) che poteva essere saltata dai pazienti che già avevano dimestichezza con il monitor Dexcom e una pompa per insulina. Infatti, l'obiettivo dello studio era testare il funzionamento di un sistema a catena chiusa sviluppato dai ricercatori della *University of Virginia* e implementato come inControl dal gruppo TypeZero Technologies. Il processo è stato condotto senza monitoraggio remoto, per determinare l'usabilità del mondo reale. I pazienti di entrambi i gruppi hanno ricevuto in dotazione misuratori di glicemia e di chetoni. Sono state realizzate per tutti i pazienti visite di follow up a 2, 6, 13 e 26 settimane con ulteriori check-up telefonici a 1, 4, 9, 17 e 21 settimane, durante questi controlli i dati dei dispositivi sono stati scaricati e analizzati dai medici. È stata sollecitata la segnalazione di eventi avversi come problemi in associazione con un dispositivo o una procedura di prova, ipoglicemia grave, chetoacidosi o iperglicemia con chetonemia.

4.1.2 Risultati

Durante marzo 2019 l'utilizzo di Control-IQ, utilizzato dal gruppo a catena chiusa, è stato temporaneamente sospeso per precauzione dopo che era stato rilevato un errore nel software. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi ma a causa di queste

interruzioni di sono verificate delle errate somministrazioni insuliniche. I pazienti hanno continuato a utilizzare il sistema in modalità open-loop fino a quando non è stato disponibile un aggiornamento per il software (in media per 14 giorni). Le analisi riportate di seguito tengono conto anche dei dati registrati durante questo periodo, anche se la modalità closed-loop non era attiva.

La percentuale di tempo in cui il glucosio era nell'intervallo target da 70 a 180 mg/dl nel periodo di 6 mesi, come misurato dal monitoraggio continuo del glucosio, è stato di 11 punti percentuali più alto tra i pazienti con sistema a catena chiusa rispetto a quelli con SAP, un vantaggio che ammontava a 2,6 ore al giorno (aumentata dal $61\pm 17\%$ al $71\pm 12\%$ nel gruppo con sistema a catena chiusa e rimasta invariata a $59\pm 14\%$ nel gruppo di controllo). La differenza più grande nella percentuale mediana di tempo nel target obiettivo si è presentata alle 5 a.m. (89% nel gruppo a catena chiusa contro il 62% nel gruppo di controllo) e le differenze più grandi nel livello medio del glucosio sono state registrate alle 5 a.m. e alle 6 a.m. (139 mg/dl nel gruppo a catena chiusa vs. 166 mg/dl nel gruppo di controllo) (Figura 2).

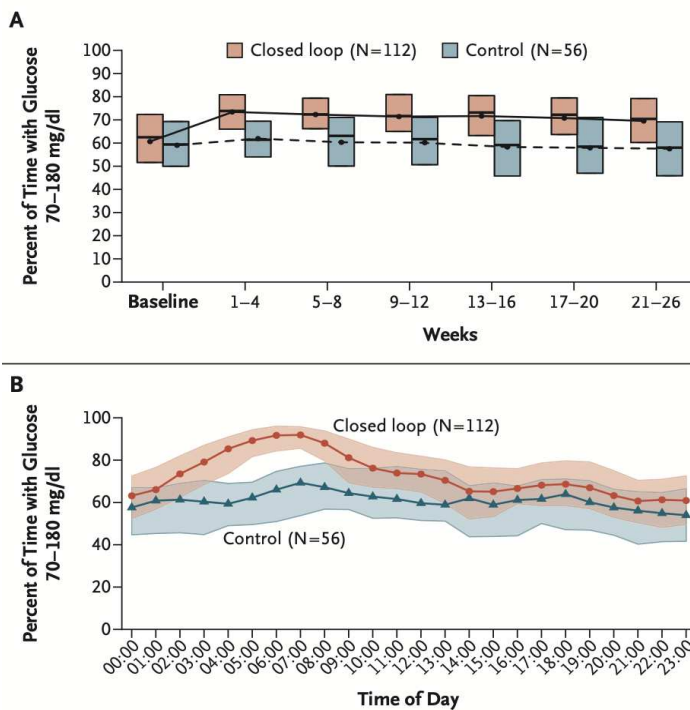


FIGURA 2, grafico di [23]

Grafico A: indica la percentuale di tempo nel quale i livelli di glucosio sono stati all'interno del range target 70-180 mg/dl, dati graficati a intervalli di 4 settimane. I punti neri indicano i valori medi, le barre orizzontali indicano le mediane e il fondo e la parte superiore di ogni box rappresentano rispettivamente il 25° e il 75° percentile.

Grafico B: indica lo stesso risultato in base all'ora del giorno. I simboli indicano i valori mediani orari e le regioni ombreggiate sono definite dal 25° e 75° percentile.

In arancione i dati del gruppo che utilizza un sistema a catena chiusa e in azzurro quelli del gruppo di controllo.

La differenza media (*closed loop group* - *control group*) nel livello di emoglobina glicata a 26 settimane era di $-0,33$ punti percentuali (Figura 3.A); la differenza media nella percentuale di tempo in iperglicemia (>180 mg/dl) era di -10 punti percentuali, una differenza che ammontava a $2,4$ ore al giorno; la differenza media nella percentuale di

tempo in ipoglicemia (<70 mg/dl) era di -0.88 punti, una differenza pari a 13 minuti al giorno (Figura 3.B). Tutte le evidenze riportate hanno valenza significativa.

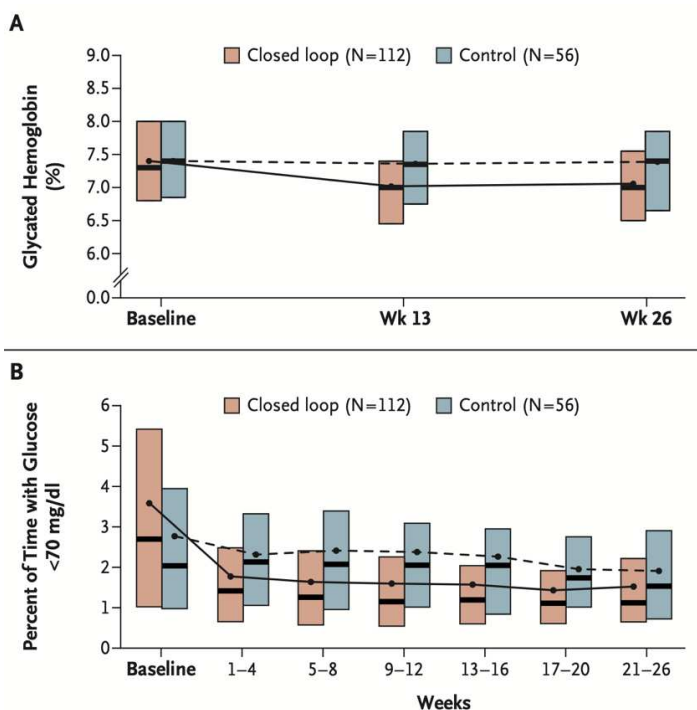


FIGURA 3, grafico di [23]

Grafico A: mostra un box plot del livello di emoglobina glicata alla basale, alla settimana 13 e alla settimana 26. Un paziente nel gruppo di controllo e un paziente nel gruppo a circuito chiuso hanno completato la visita di follow-up di 26 settimane al di fuori della finestra predefinita e i valori corrispondenti sono stati esclusi.

Grafico B: mostra un box plot della percentuale di tempo in cui il livello di glucosio è stato inferiore a 70 mg/dl, durante periodi di 4 settimane nel corso di 6 mesi in ciascun gruppo di trattamento.

In entrambi i pannelli, i punti neri indicano i valori medi, le barre orizzontali nelle scatole indicano le mediane e il fondo e la parte superiore di ogni scatola rappresentano rispettivamente il 25° e il 75° percentile.

Per quanto riguarda la segnalazione di eventi avversi, è avvenuta da parte di 16 pazienti appartenenti al gruppo a catena chiusa e 2 tra i pazienti del gruppo di controllo. Non è stato segnalato nessun evento di ipoglicemia da parte di nessuno dei due gruppi. In particolare, per quanto riguarda il gruppo di controllo sono stati registrati 13 eventi di iperglicemia o chetosi (che soddisfano i criteri per la segnalazione ma non quelli per la chetoacidosi diabetica) in 12 pazienti, una chetoacidosi diabetica causata da un guasto nel set di infusione e altri 3 eventi avversi (ricoveri per commozione cerebrale, otite e chirurgia di bypass cardiaco). I dati che riflettono i valori di chetoni³ nel sangue registrati sui pazienti dimostrano però incongruenze con le segnalazioni effettuate: i livelli chetonici erano superiori a 1,0 mmol/l per una percentuale di tempo di 9,8%, su 14 giorni, su 11 soggetti del gruppo a catena chiusa e per una percentuale di tempo maggiore pari a 14,3%, su 15 giorni, per 8 pazienti nel gruppo di controllo. Quasi tutti gli eventi avversi sembrano essere causati da problemi con i sistemi di infusione.

4.1.3 Osservazioni conclusive

In generale, gli effetti glicemici benefici associati al sistema a catena chiusa sono stati osservati sia durante il giorno che durante la notte ed erano particolarmente evidenti nella seconda metà della notte. I benefici glicemici associati al controllo a catena chiusa sono stati osservati nel primo mese dello studio e sono stati mantenuti per l'intero periodo di 6 mesi. Per quanto riguarda la segnalazione di eventi avversi, si ritiene che sia stata

³ La misura dei corpi chetonici nel sangue viene perlopiù utilizzata per rilevare e monitorare la chetoacidosi diabetica. Per valori di chetonuria >2+ o di chetonemia >3mmol/l, il centro diabetologico o il medico di riferimento deve essere immediatamente contattato [25].

favorita nel gruppo a catena chiusa poiché la pompa per insulina utilizzata faceva parte di un dispositivo sperimentale. Ciò sarebbe coerente con il fatto che un'analisi comparativa del numero di giorni in cui i pazienti hanno presentato livelli elevati di chetoni nel sangue non ha suggerito un aumento degli episodi di chetosi tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento a catena chiusa. Il 70% dei pazienti utilizzava un monitoraggio continuo del glucosio e il 79% utilizzava una pompa per insulina al momento dell'ingresso nello studio, percentuali che sono significativamente superiori rispetto all'utilizzo riportato nella popolazione generale di pazienti con diabete di tipo 1. Questi dati riflettono l'interesse e la volontà di adottare un sistema a catena chiusa tra i pazienti che stavano già utilizzando dispositivi come parte della gestione del diabete. Tuttavia, i risultati sono simili nei pazienti che non utilizzavano una pompa o un monitoraggio continuo del glucosio prima dello studio. In conclusione, nel corso di un periodo di 6 mesi, il sistema a catena chiusa utilizzato in questo studio ha portato a una maggiore percentuale di tempo in cui il livello di glucosio si manteneva all'interno dell'intervallo target, meno episodi di iperglicemia e ipoglicemia e livelli di emoglobina glicata migliori rispetto a una terapia con SAP.

4.2 Studio su pazienti pediatrici

Questo studio randomizzato è stato condotto parallelamente in quattro centri di diabete pediatrico negli Stati Uniti, finanziato da Tandem Diabet Care e dal *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. Di seguito si riportano i dettagli del trial alla *University of Virginia* [24].

4.2.1 Progettazione dello studio

Lo studio, di durata di 16 settimane, coinvolgeva 101 pazienti pediatrici di età compresa fra i 6 e i 13 anni di età sottoposti a randomizzazione, in un rapporto 3:1 ossia 78 assegnati al gruppo a catena chiusa e 23 al gruppo di controllo. I partecipanti reclutati per il presente studio sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di inclusione: essere stati diagnosticati con diabete di tipo 1 almeno un anno prima della loro ammissione allo studio, aver ricevuto un trattamento insulinico per un periodo continuativo di almeno sei mesi, presentare un intervallo di peso corporeo compreso tra 25 e 140 kg, mantenere una dose giornaliera totale di insulina pari o superiore a 10 unità e i livelli di emoglobina glicata compresi fra il 5,7% e il 10,1%.

Le valutazioni primarie erano le percentuali di tempo in cui il livello di glucosio era nell'intervallo obiettivo di 70-180 mg/dl; i principali risultati secondari, testati in modo gerarchico per mantenere l'errore di tipo 1 al 5% comprendevano la percentuale di tempo in cui il livello di glucosio superava i 180 mg/dl, la media del livello di glucosio, il livello di emoglobina glicata a 16 settimane, la percentuale di tempo in cui il livello di glucosio era inferiore a <70 mg/dl, <54 mg/dl, >250 mg/dl e il coefficiente di variazione nella misurazione del glucosio da parte del sensore.

I pazienti che prima dello studio non utilizzavano una pompa per insulina o un monitor di glucosio continuo Dexcom sono stati sottoposti a una fase di prova della durata di 2-4 settimane. La durata della prova è stata personalizzata in base all'uso pregresso di una pompa o di un monitor continuo del glucosio da parte del paziente. È stato quindi richiesto di utilizzare quotidianamente una pompa insulinica e un monitor glicemico continuo per almeno 11 dei 14 giorni durante la fase di rodaggio ai 33 pazienti che non ne facevano utilizzo pregresso. I 68 pazienti che stavano già utilizzando una pompa per insulina e un monitor continuo del glucosio Dexcom per almeno 11 dei 14 giorni precedenti allo studio non sono stati sottoposti alla fase di rodaggio. I pazienti appartenenti al gruppo a catena chiusa sono stati formati all'utilizzo della pompa insulinica t:slim X2 con tecnologia Control-IQ e del monitor continuo del glucosio Dexcom G6. I partecipanti assegnati al gruppo di controllo hanno utilizzato i sensori Dexcom G6, forniti dagli sperimentatori. Coloro che avevano precedentemente utilizzato una pompa per insulina hanno continuato ad utilizzare le proprie pompe personali, mentre coloro che avevano ricevuto iniezioni di insulina prima del trial sono stati forniti di una pompa t:slim X2 dotata di funzione di sospensione predittiva.

I pazienti di entrambi i gruppi sono stati sottoposti a follow-up a 2, 8, e 16 settimane e contattati per check-up telefonici a 1, 4, 6, 10, 12 e 14 settimane. È stato suggerito di segnalare eventi avversi quali: eventi avversi gravi, eventi avversi che si verificano in

associazione con un dispositivo o una procedura di prova, ipoglicemia grave, chetoacidosi diabetica e iperglicemia con chetonemia.

4.2.2 Risultati

Lo studio di 16 settimane è stato completato da tutti i pazienti del gruppo catena chiusa e da tutti i pazienti del gruppo di controllo ad eccezione di 1. Tra i 100 pazienti che hanno completato lo studio il 99,3% delle visite di prova e il 99,2% dei contatti telefonici sono stati portati a termine.

Le percentuali di utilizzo del CGM e del funzionamento del sistema in modalità closed-loop sono rispettivamente del 97% e 93% mentre nel gruppo di controllo la percentuale mediana dell'uso di monitor glicemici continui nelle 16 settimane diminuiva al 96% e tutti i pazienti (escluso il paziente che non ha completato lo studio) utilizzavano una SAP al termine del trial.

La percentuale media (\pm SD) di tempo in cui il livello di glucosio si manteneva nell'intervallo target di 70-180 mg/dl è aumentata dal $53 \pm 17\%$ all'inizio al $67 \pm 10\%$ (media su 16 settimane di trattamento) nel gruppo a catena chiusa. Nel gruppo di controllo, la percentuale è passata dal $51 \pm 16\%$ al $55 \pm 13\%$ (Figura 4.A).

La differenza media rettificata, ottenuta sottraendo il valore del gruppo di controllo dal valore del gruppo a catena chiusa, è dunque di 11 punti percentuali, corrispondenti a 2,6 ore di tempo in meno al giorno in uno stato iperglicemico. In particolare, si registra una più accurata regolazione glicemica nella fascia oraria 12:00 a.m. - 6:00 a.m. (Figura 4.B).

La differenza media corretta tra i gruppi nel livello di emoglobina glicata a 16 settimane era di -0,4 punti percentuali ma non ha raggiunto la soglia di significatività statistica. Di conseguenza, gli altri risultati dell'analisi gerarchica non sono stati confrontati in modo formale tra i gruppi.

Nel gruppo a catena chiusa, il livello di emoglobina glicata inferiore al 7% (come raccomandato dall'American Diabetes Association) è stato raggiunto da 39 pazienti (51%). Nel gruppo di controllo, invece, solo 4 pazienti (18%) hanno raggiunto tale obiettivo glicemico. Nel gruppo a catena chiusa, sono stati segnalati un totale di 16 eventi avversi in 15 mentre nel gruppo di controllo ne sono stati segnalati 3 in 2 pazienti. Tuttavia, la differenza fra questi due gruppi non è risultata significativa. Non sono stati segnalati casi di ipoglicemia grave o chetoacidosi diabetica da parte di nessun paziente, nonostante nel gruppo a ciclo chiuso siano stati segnalati complessivamente 14 eventi di iperglicemia o iperchetosi che soddisfacevano i criteri di segnalazione del protocollo mentre nel gruppo di controllo è stato riportato un solo evento simile.

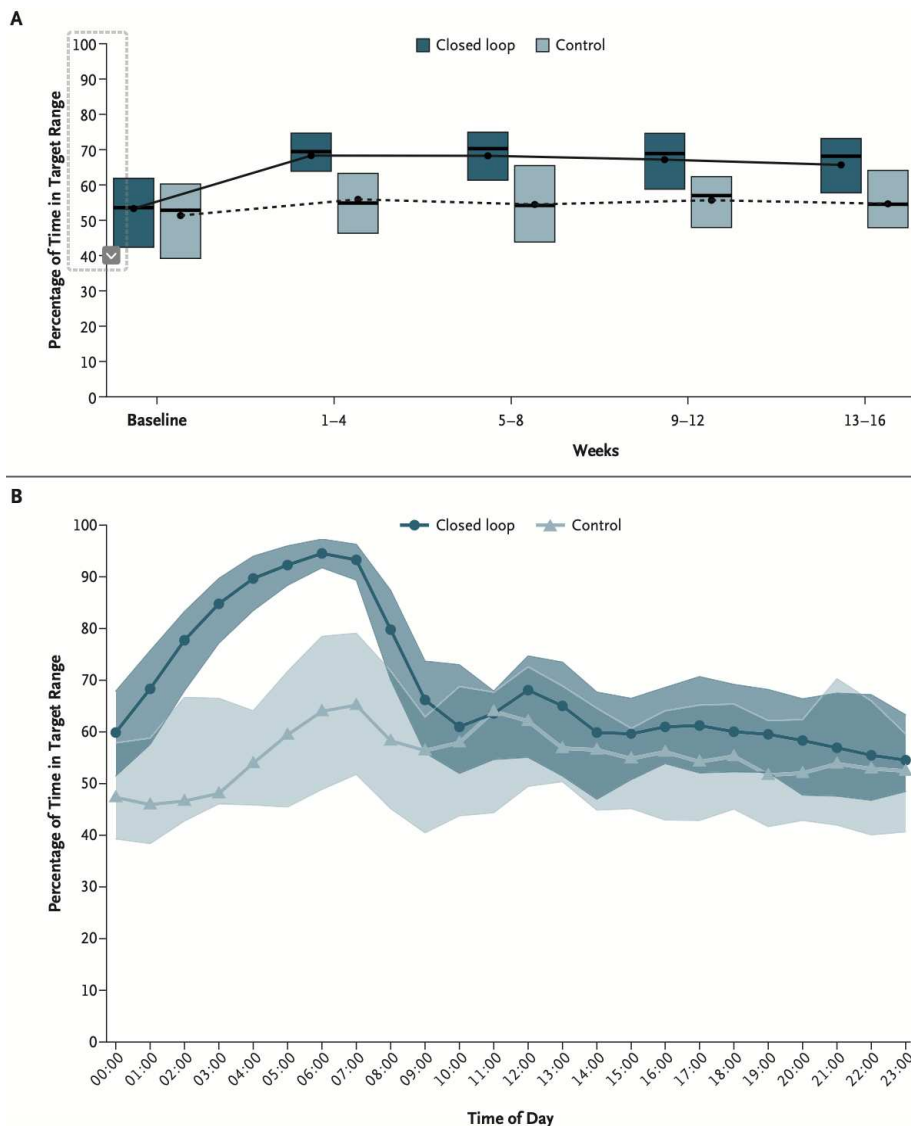


FIGURA 4, grafico di [24]

Grafico A: diagramma a scatola del percentuale di tempo in cui il livello di glucosio si trovava nell'intervallo target di 70-180 mg/dl, durante intervalli di 4 settimane nel corso di 4 mesi tra i pazienti a cui è stata assegnata la terapia con un sistema a catena chiusa (loop chiuso) o una pompa con sensore (controllo). I punti neri indicano i valori medi, le barre orizzontali indicano i valori mediani e i limiti inferiore e superiore di ogni box rappresentano rispettivamente il 25° e il 75° percentile.

Grafico B: mostra un diagramma che esprime stesso risultato in correlazione all'ora del giorno. I punti dati indicano i valori mediani orari e i limiti inferiore e superiore di ogni regione ombreggiata rappresentano rispettivamente il 25° e il 75° percentile.

In blu i dati del gruppo che ha utilizzato il sistema a catena chiusa e in azzurro il gruppo di controllo.

4.2.3 Osservazioni conclusive

I risultati ottenuti indicano che l'uso di un sistema a catena chiusa ha portato a una percentuale maggiore di tempo in cui il livello di glucosio si manteneva nell'intervallo target rispetto all'uso di una pompa SAP. Sia nel gruppo closed-loop che nel gruppo di

controllo, è stata osservata una bassa frequenza di ipoglicemia. Questa scoperta potrebbe essere correlata al fatto che circa due terzi dei pazienti nel gruppo di controllo utilizzavano una pompa per insulina con una funzione di sospensione predittiva a basso contenuto di glucosio. All'inizio dello studio, non è stata riscontrata una differenza significativa nel livello di emoglobina glicata tra i gruppi di trattamento. Tuttavia, i risultati hanno suggerito che una percentuale più elevata di pazienti nel gruppo a catena chiusa ha raggiunto un livello di emoglobina glicata inferiore al 7% rispetto al gruppo di controllo. Nel gruppo a closed-loop, sono stati segnalati più eventi avversi, principalmente associati ad iperglicemia e chetonemia causati da guasti del sistema di infusione della pompa, rispetto al gruppo di controllo. È importante notare che entrambi i gruppi utilizzavano principalmente la stessa pompa e lo stesso set di infusione. Pertanto, la differenza nella segnalazione degli eventi avversi probabilmente riflette una variazione nelle procedure di segnalazione, potenzialmente correlata alle istruzioni fornite ai pazienti che utilizzano il sistema a catena chiusa per contattare il personale presso il centro di prova per segnalare eventuali problemi con il dispositivo.

È importante porre attenzione non solo ai risultati che confermano l'efficacia del sistema testato, ma anche alle limitazioni dello studio, principalmente legate ai criteri di inclusione dei partecipanti. Nonostante questi criteri fossero ampi, la popolazione dello studio potrebbe non essere pienamente rappresentativa della popolazione generale in termini di stato socioeconomico, livelli di emoglobina glicata e l'uso pregresso di dispositivi come pompe e monitor di glucosio continuo nella gestione del diabete. Pertanto, ulteriori studi saranno necessari per valutare se l'efficacia del sistema a catena chiusa mostrata nello studio attuale sia simile in gruppi con uno status socioeconomico inferiore e con una minore familiarità con la tecnologia. Inoltre, all'inizio dello studio la frequenza di ipoglicemia era sorprendentemente bassa in entrambi i gruppi di trattamento, il che può essere attribuito al fatto che la maggior parte dei pazienti nel gruppo di controllo utilizzava una pompa con una funzione predittiva di sospensione del basso glucosio. Questo ha limitato la capacità dello studio di valutare in modo esaustivo l'effetto del sistema a catena chiusa sull'ipoglicemia. È importante sottolineare che il periodo di prova è stato di soli quattro mesi e non è noto se l'effetto del trattamento sarebbe stato sostenuto nel lungo termine. Ulteriori studi potrebbero essere necessari anche per esaminare l'effetto del sistema closed-loop sull'ipoglicemia in un periodo di tempo più prolungato.

5. Conclusioni

In conclusione, lo sviluppo della ricerca sul pancreas artificiale e la sua implementazione nel trattamento del T1D rivestono un ruolo di grande importanza sia dal punto di vista scientifico che sociale ed economico. Nel corso degli ultimi anni, si sono compiuti significativi progressi nella realizzazione di sistemi closed-loop che hanno dimostrato risultati promettenti.

Tuttavia, nonostante i successi raggiunti finora, vi sono ancora numerosi temi da esplorare e approfondire; è quindi fondamentale continuare a migliorare la tecnologia e gli algoritmi utilizzati nei sistemi closed-loop, nonché adattarli alle specifiche esigenze e caratteristiche dei pazienti con diabete di tipo 1. I risultati ottenuti finora rappresentano una base solida per il progresso futuro e fanno ben sperare per la realizzazione di un sistema di automazione in grado di compensare le carenze legate al T1D.

L'obiettivo auspicato è che, nel giro di pochi anni, questa tecnologia diventi non solo accessibile in ambito sperimentale, ma anche nella pratica clinica, consentendo ai pazienti di beneficiare dei vantaggi di un controllo glicemico più efficace e migliorando la loro qualità di vita complessiva.

In definitiva, il progresso nella ricerca sul pancreas artificiale rappresenta un importante traguardo nella gestione del diabete di tipo 1 e apre nuove prospettive per migliorare la salute e il benessere dei pazienti affetti da questa malattia cronica. L'obiettivo è quello di raggiungere una tecnologia avanzata e accessibile che possa contribuire a ridurre il peso della gestione quotidiana del T1D e consentire ai pazienti di vivere una vita più libera e attiva.

Bibliografia

- [1] G. Anastasi, G. Balboni e P. Motta, *Trattato di anatomia umana vol. I*, Edi. Ermes, 2006.
- [2] Diabet Research Institute, *Classificazione* (<https://dri.hsr.it/la-malattia/classificazione/>)
- [3] L. Altucci, G. Berton, L. A. Stivala, *Patologia generale. Vol. 2: Funzioni differenziate di organi e sistemi*, Idelson Gnocchi, 2018.
- [4] IRCCS, Humanitas Research Hospital (<https://www.humanitas.it/malattie/ipoglicemia/>)
- [5] IRCCS, Humanitas Research Hospital (<https://www.humanitas.it/malattie/iperglicemia-o-prediabete/>)
- [6] S. J. Moon, I. Jung, C. Y. Park, *Current Advances of Artificial Pancreas Systems: A Comprehensive Review of the Clinical Evidence* «Diabetes and Metabolism journal», 24 Ottobre 2021, pp. 813
- [7] C. Maffei, G. Marelli, *Insuline rapide - Attualità clinico pratiche*, Collana editoriale AMD, 2019
- [8] Regione Emilia-Romagna, *Automonitoraggio della glicemia e terapia insulinica iniettiva nel diabete mellito – sintesi comparativa delle linee guida internazionali*, 2014
- [9] Istituto Superiore di Sanità, *Diabete - Aspetti epidemiologici in Italia* (<https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia#>, 9 Giugno 2022).
- [10] Istituto Superiore di Sanità, *Diabete - Aspetti epidemiologici nel mondo* (<https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia>, 9 Giugno 2022).
- [11] S. J. Moon, I. Jung, C. Y. Park, *Current Advances of Artificial Pancreas Systems: A Comprehensive Review of the Clinical Evidence* «Diabetes and Metabolism journal», 24 Ottobre 2021, pp. 814-831
- [12def] V. A. Fonseca, G. Grunberger, H. Anhalt, T. Blevins, S.K. Garg, Y. Handelsman, I. B. Hirsch, E. A. Orzech, V. L. Roberts, W. Tamborlane, *Continuous Glucose Monitoring: A Consensus Conference of the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology*, Agosto 2016
- [13def] J. Pickup, H. Keen, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion at 25 Years: Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes*, 1 Marzo 2002
- [14] D. Bruttomesso, S. Del Favero, F. Boscari, S. Galasso, A. Avogaro, C. Cobelli, *Il pancreas artificiale: una grande idea messa alla prova.* (https://www.ildiabeteonline.it/wp-content/uploads/2014/04/PancreasArtificiale_Rassegna_Vol26_3_14.pdf, Settembre 2014).

- [15] S. Del Favero, C. Toffanin, L. Magni e C. Cobelli, *Deployment of Modular MPC for Type 1 Diabetes Control: the Italian experience 2008-2016*, 16 Ottobre 2018, pp. 6-12.
- [16] M. Forgione, *Pancreas Artificiale: identificazione di modelli a scatola nera del metabolismo glucosio-insulina*, pp. 54-58 (http://www.dcsc.tudelft.nl/~mforgione/docs/papers/forgione_master.pdf, 13 Ottobre 2009).
- [17] G. Lanzola, S. Scarpellini, F. Di Palma, C. Toffanin, S. Del Favero, L. Magni, and R. Bellazzi, "Monitoring Artificial Pancreas Trials Through Agent-based Technologies: A Case Report," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 8, no. 2, pp. 216–224, Marzo 2014.
- [18] J. Place, A. Robert, N. Ben Brahim, P. Keith-Hynes, A. Farret, A. Pelletier, B. Buckingham, M. Breton, B. Kovatchev, and E. Renard, "Dias web monitoring: A real-time remote monitoring system designed for artificial pancreas outpatient trials," *J Diabetes Sci Technol*, vol. 7, no. 6, pp. 1427–1435, Novembre 2013.
- [19] D. J. DeSalvo, P. Keith-Hynes, T. Peyser, J. Place, K. Caswell, D. M. Wilson, B. Harris, P. Clinton, B. Kovatchev, and B. A. Buckingham, "Remote glucose monitoring in camp setting reduces the risk of prolonged nocturnal hypoglycemia," *Diabetes technology & therapeutics*, vol. 16, no. 1, pp. 1–7, 2014.
- [20] Elisabetta Intini, *Quando è stata scoperta l'insulina?*, Focus, 1e4 Novembre 2020
- [21] D. Bruttomesso, *La terapia con microinfusore: stato dell'arte. Insulin Pump Therapy: The State of the Art*, pp. 67-68 (<https://www.ildiabetonline.it/wp-content/uploads/2022/05/dildiabete-2022-01-ildia2201g.pdf>, Maggio 2022).
- [22] S. J. Moon, I. Jung, C. Y. Park, *Current Advances of Artificial Pancreas Systems: A Comprehensive Review of the Clinical Evidence* «Diabetes and Metabolism journal», 24 Ottobre 2021, pp. 819-829.
- [23] Cristina Rizzuto, *Minimed 670G, il primo pancreas artificiale al mondo* (<https://biomedicalcue.it/minimed-670g-il-primo-pancreas-artificiale-al-mondo/14754/>, 29 Giugno 2019)
- [24] Tandem Diabetes Care, *Tecnologia IQ* (<https://www.tandemdiabetes.com/it-it/support/software-updates/control-iq-technology>, 2023)
- [25] L. Leelarathna, P. Choudhary, E. G. Wilmot, A. Lumb, T. Street, P. Kar, Sze M. Ng, *Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021?*, 2 Dicembre 2020
- [26] J. Da Silva, G. Lepore, T. Battelino, A. Arrieta, J. Castañeda, B. Grossman, J. Shin e O. Cohen, *Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System*, 31 Gennaio 2022.
- [27] T. M. Peters, A. Haidar, *Dual-hormone artificial pancreas: benefits and limitations compared with single-hormone systems*, 16 Gennaio 2018)

- [28] Walter Palmer, Siri Atma W Greeley, Rochelle Naylor *The Do-It-Yourself Artificial Pancreas*, 1 Luglio 2021.
- [29] S.A. Brown, B.P. Kovatchev, R.W. Beck, *Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes* «The new England journal of medicine», 16 Ottobre 2019.
- [30] M.D. Breton, R.W. Beck, R.P. Wadwa, *A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes*, «The new England journal of medicine», 27 Agosto 2020.
- [31] E. Brutsaert, *Chetoacidosi diabetica*, revisionato a settembre 2022).
- [32] M. Apicella, M. C. Campopiano, M. Mantuano, L. Mazoni, e S. Del Prato, *Guida pratica alla prevenzione e gestione dell'infezione da COVID-19 nelle persone con diabete*, 23 Ottobre 2020.