



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ANALISI DEI DISPOSITIVI DI CONTROLLO E SOMMINISTRAZIONE
AUTOMATICA DI INSULINA PER PAZIENTI DIABETICI ”**

Relatore: Prof. DEL FAVERO SIMONE

Laureando/a: RAMPIN MATTIA

ANNO ACCADEMICO 2024 – 2025

Data di laurea 10/03/2025

ABSTRACT

Quest'elaborato vuole andare ad analizzare come è possibile trattare il diabete, capendo innanzitutto la natura di questa patologia per poi analizzare le varie tipologie di trattamento, concentrandosi principalmente sui vari dispositivi medici esistenti. Inizialmente tratteremo i vari tipi di diabete, le loro implicazioni a livello biologico e soprattutto sociale. Capiremo come negli anni è stato possibile, attraverso l'analisi del sistema glucosio-insulina, trovare le possibili alternative per poter affrontare la patologia, tramite la modellizzazione matematica di questo meccanismo biologico. Approfondiremo i vari presidi medico sanitari che attenuano le condizioni dei pazienti afflitti dal diabete, facendo un excursus sulle nuove tecnologie disponibili e proponendo quella che potrebbe essere la soluzione finale: il pancreas artificiale.

INDICE

INTRODUZIONE

CAPITOLO I

- 1.1 Il Diabete
- 1.2 Sintomi, Diagnosi e complicanze
- 1.3 Interventi Terapeutici e Farmaci

CAPITOLO II

- 2.1 Sistema glucosio-insulina
- 2.2 Modellazione Matematica
 - 2.2a Minimal Model
 - 2.2b Maximal Model

CAPITOLO III

- 3.1 Presidi Medici
- 3.2 Pancreas Artificiale

CONCLUSIONI

INTRODUZIONE

L'International Diabetes Federation (IDF) [1], stima che nel mondo 536,6 milioni di persone tra i 20 e i 79 anni, ovvero il 9,8% degli adulti mondiali, siano affetti da diabete e oltre ad essi, 1,2 milioni di bambini e adolescenti (tra gli 0 e i 19 anni), abbiano il diabete di tipo I [2]. Questo per mettere in luce quanto il diabete sia una patologia presente nelle nostre vite. Molti di noi hanno almeno un parente o un conoscente con questa patologia, ed è per questo motivo che in questo elaborato andremo ad analizzare i principi matematici alla base dei vari metodi di autoregolazione per pazienti con diabete.

Nel primo capitolo andremo a capire nel dettaglio cosa è il diabete, spiegando le problematiche che lo causano e come sia possibile diagnosticarlo. Faremo poi un piccolo excursus sulle patologie che causa, per poi arrivare a quelli che sono i trattamenti farmacologici più utilizzati.

Il secondo capitolo tratteremo invece del modello glucosio-insulina, ovvero del sistema di regolazione del nostro corpo che permette di produrre l'ormone in grado di metabolizzare il glucosio. Da qui poi andremo a introdurre un modello matematico che riesca a esprimere al meglio quello biologico, permettendoci di andare ad analizzare matematicamente le varie componenti per poter realizzare sistemi di controllo automatici per i pazienti diabetici.

Nel terzo capitolo andremo a spiegare i principi matematici che stanno alla base della nostra modellizzazione e di come l'automatizzazione permetta di facilitare le varie terapie per il controllo del diabete

Infine, nel quarto ed ultimo capitolo andremo ad analizzare i vari presidi medici attualmente disponibili per il trattamento della malattia, analizzandoli sia dal punto di vista matematico, quindi parlando del loro sistema di funzionamento, sia da un punto di vista più umano e dunque di costi ed interferenza nella vita dei pazienti

In conclusione, cercheremo di identificare quali sono i dispositivi più redditizi in termini di risultati ma soprattutto di qualità della vita.

CAPITOLO I

Il Diabete

Il diabete mellito è una malattia cronica che si contraddistingue per gli alti valori di glucosio nel sangue, la glicemia. Tale condizione è dovuta ad un'alterazione della quantità e della funzionalità dell'ormone preposto all'utilizzo del glucosio per i processi energetici a livello cellulare. Questo ormone è l'insulina ed è prodotto dal pancreas. Quando questa produzione va in difetto, il glucosio si accumula nel flusso sanguigno portando all'insorgenza del diabete, che si divide in due tipologie, il diabete di tipo 1 e quello di tipo 2.

Il diabete di tipo 1 riguarda il 10% degli affetti da diabete e insorge generalmente durante l'infanzia o l'adolescenza. In questa tipologia, il pancreas è privo delle cellule β presenti negli isolotti di Langerhans, distrutte proprio a causa della malattia, questo impedisce la produzione e la successiva secrezione di insulina che sarà dunque necessario introdurre artificialmente giornalmente. La causa del diabete tipo 1 è ancora sconosciuta, tuttavia è caratteristica la presenza di anticorpi diretti verso gli antigeni localizzati sulle cellule adibite alla produzione di insulina. Questo danno potrebbe essere legato a fattori ambientali (in particolare i fattori dietetici) oppure a fattori genetici. Quest'ultima ipotesi nasce dal fatto che studi eseguiti su gemelli monozigoti hanno permesso di dimostrare che la probabilità che abbiano entrambi diabete tipo 1 è del 30-40%, questi dati scendono al 5-10% se stiamo parlando di fratelli non gemelli e al 2-5% nei figli. Si potrebbe quindi parlare di "predisposizione alla malattia" mediante la trasmissione di geni che riguardano la risposta immunitaria e che, nel mezzo di una risposta del sistema immunitario ad agenti infettivi, causano una reazione anche verso le β cellule del pancreas con la produzione di anticorpi dirette contro quest'ultime. Ecco perché il diabete tipo 1 viene considerato una malattia autoimmune.

Il diabete tipo 2 è invece la forma più comune rappresenta infatti il 90% dei casi. In questo caso il pancreas produce insulina in quantità non adeguata all'organismo, questo porta a livelli eccessivi di glucosio nel sangue. La malattia generalmente si manifesta tra i 30 e i 40 anni ed ha come maggiori fattori di rischio la familiarità, lo scarso esercizio fisico, il sovrappeso e l'etnia. Per quello che riguarda la familiarità il 40% delle persone affette hanno parenti di primo grado con la stessa patologia. La concordanza per i gemelli

monozigoti è del 100% e ciò conferma l'ereditarietà della malattia dovuta alla componente genetica.

Sintomi, Diagnosi e Complicanze

La sintomatologia di insorgenza del diabete dipende dalla tipologia. Nel caso di tipo 1 spesso si incorre ad un esordio acuto che solitamente è legato ad un episodio febbrile con polidipsia, poliuria, astenia perdita di peso, secchezza della pelle e un aumento di infezioni. Nel caso di tipo 2 invece la sintomatologia è molto più sfumata e non consente una rapida diagnosi, l'indice della malattia è sicuramente l'elevata glicemia. Quest'ultima assume diversi valori limite al variare della misurazione:

- glicemia casuale, ovvero indipendente dal momento della giornata, $\geq 200\text{mg/dl}$
- glicemia a digiuno, definito come 8 ore senza assunzione cibi, $\geq 120\text{mg/dl}$
- glicemia sotto curva di carico, ovvero dopo la somministrazione di 75g di glucosio, $\geq 200\text{mg/dl}$

Ci sono poi situazioni in cui, nonostante la glicemia non superi i livelli stabiliti per la definizione di diabete, non si possono considerare di normalità. Si parla quindi di Alterata Glicemia a Digiuno per valori di glicemia compresi tra 100 e 125 mg/dl e di Alterata Tolleranza al Glucosio quando la glicemia dopo due ore il carico di glucosio è tra 140 e 200 mg/dl. Si tratta di situazioni che indicano un rischio elevato di sviluppare la patologia. Tali situazioni sono associate a sovrappeso, dislipidemia, ipertensione e si accompagnano nella maggioranza dei casi ad un elevato rischio di patologie cardiovascolari.

Il diabete oltre al deficit nella produzione e assimilazione di insulina porta a numerose complicanze acute e/o croniche. Le acute sono per la maggioranza nei pazienti con diabete tipo 1 e sono relative alla totale assenza di insulina, in questi casi il paziente può andare incontro a chetoacidosi, una condizione caratterizzata all'accumulo di prodotti del metabolismo alterato ovvero i chetoni che causano perdita di coscienza, disidratazione e gravi alterazioni ematiche. Le complicanze croniche sono invece associate al diabete di tipo 2 e riguardano un numero considerevole di organi e tessuti, tra cui occhi, reni, cuore, vasi sanguinei e nervi periferici.

Nel dettaglio le patologie più comuni associate al diabete tipo 2 sono:

- Retinopatia diabetica, un danno a carico dei piccoli vasi sanguinei che irrorano la retina, ciò comporta la perdita della vista. È inoltre maggiorata la probabilità di sviluppare patologie oculari quali glaucoma e cataratta;

- Nefropatia diabetica, una progressiva riduzione della funzionalità renale che può condurre ad insufficienza renale fino alla necessità di dialisi o addirittura di trapianto di reni;
- Malattie cardiovascolari, il rischio è da 2 a 4 volte più alto per la popolazione diabetica, causano infatti la morte del 50% dei diabetici;
- Neuropatia diabetica, secondo i dati dell'OMS è la patologia più frequente e si presenta a diversi livelli nel 50% dei diabetici. Provoca perdita di sensibilità, dolori e danni agli arti con necessità di amputazione nei casi più gravi. Comporta inoltre disfunzioni di cuore occhi e stomaco oltre ad impotenza maschile;
- Piede diabetico, la modifica nella struttura dei vasi sanguigni e dei nervi portano alla creazione di ulcere e problemi agli arti inferiori, in particolare del piede, a causa del carico supportato. Può essere necessaria l'amputazione nei casi più gravi. Questa statisticamente è la prima causa non traumatica di amputazione.

Tali complicanze possono essere prevenute tramite uno stretto controllo dei fattori di rischio correlati, che possiamo riassumere nei tre seguenti:

- Glicemia ed emoglobina glicata. Un buon controllo metabolico può prevenire l'insorgenza di complicanze. La misurazione dell'emoglobina glicata permette di stabilire i livelli medi di glicemia durante un periodo di circa tre mesi. L'emoglobina, trasportata dai globuli rossi può legare il glucosio in proporzione alla sua quantità nel sangue. Nei soggetti non diabetici il valore è attorno al 4-7%, affinché si possa parlare di un "buon controllo metabolico" deve stare sotto il 7% nel caso di paziente diabetico;
- Pressione sanguigna. Nei diabetici il controllo di quest'ultima è fondamentale, dato che sono a rischio di malattie cardiovascolari. Un'elevata pressione può essere portatore ad infarti o ictus;
- Controllo dei lipidi nel sangue. Il controllo di colesterolo e trigliceridi è anch'esso fondamentale per prevenire complicanze cardiovascolari specialmente in pazienti che hanno già avuto eventi.

L'OMS stima che 180 milioni di persone al mondo sono affette da diabete [3], e predice che raddoppierà nel 2030. Nel 2005 si stima che 1.1 milioni di persone siano morte di diabete, ed è stato classificato come la 5° causa di morte al mondo.

Interventi Terapeutici e Farmaci

La possibilità di uno stile di vita adeguato è al primo posto per quello che riguarda la terapia della malattia, il che vuol dire astensione dal fumo, buone abitudini alimentari e attività fisica. Per prima cosa si fa seguire una dieta, che possiamo definire una terapia medica nutrizionale che ha l'obiettivo di far diminuire le complicanze del diabete e delle malattie cardiovascolari, tutto ciò tramite il mantenimento di valori normali di glucosio, lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa. La dieta più consigliata è quella che prevede carboidrati provenienti da frutta e vegetali che stiano però sotto i 130 grammi giornalieri. Caldamente sconsigliato è l'uso di saccarosio. L'apporto dei grassi deve essere meno del 7% delle calorie giornaliere, limitando soprattutto grassi saturi e cibi che portino ad un aumento del colesterolo. Si consiglia inoltre un'attività fisica di tipo aerobico di grado moderato per almeno 150 minuti a settimana in modo da tener controllata glicemia e peso corporeo. Per i diabetici di tipo 1 è inoltre necessaria una stretta terapia insulinica in rapporto a dieta ed attività fisica. Per il trattamento del tipo 2, che solitamente riguarda pazienti sovrappeso, assume maggior importanza lo stile di vita.

Oltre a tutte queste accortezze è tuttavia necessario l'utilizzo di farmaci, i più comuni sono:

- Metformina, che agisce riducendo la quantità di glucosio che il fegato rilascia nel sangue rendendo le cellule corporee più sensibili all'azione insulinica;
- Sulfaniluree, stimola la liberazione di insulina da parte delle cellule β e sensibilizza i tessuti periferici all'assunzione di insulina;
- Gliptine, impediscono la metabolizzazione del GLP-1 un ormone che stimola la produzione di insulina in risposta ad elevati livelli di glicemia, in questo modo si evita il rischio di ipoglicemia;
- Inibitori SGLT2, recentemente inseriti nella terapia del diabete tipo 2, favoriscono l'eliminazione del glucosio con le urine;
- Megletinidi, stimolano il pancreas a rilasciare insulina. Avendo effetti immediati ma non duraturi vengono utilizzati in caso di pasti ad orari irregolari;
- Insulina, per il trattamento del tipo 1 si utilizzano regolari iniezioni di insulina, mentre per il tipo 2 questa può essere aggiunta in caso di inefficacia dei farmaci;

CAPITOLO II

Il sistema Glucosio-Insulina

La concentrazione di glucosio è strettamente regolata da un complesso sistema di controllo neuro-ormonale, come mostrato nella figura 1a. Il nostro corpo ricava glucosio dall'assunzione di cibi contenenti carboidrati e una minima quantità la produce da sé in particolar modo tramite il fegato. Questo viene distribuito ed utilizzato sia da apparati insulino-indipendenti (sistema nervoso centrale e globuli rossi) che da quelli insulino-dipendenti (muscoli e tessuto adiposo). L'omeostasi del glucosio è regolata dall'insulina secreta dalle β -cellule del pancreas, che promuove l'utilizzo di glucosio e ne inibisce la produzione. Quest'ultima entra in circolo dopo la degradazione epatica per poi essere eliminata perifericamente dai reni. Il sistema glucosio-insulina è regolato da segnali di controllo a feedback, ad esempio, se si verifica una perturbazione del glucosio (solitamente dopo un pasto), in risposta all'aumento della concentrazione plasmatica di glucosio le cellule β secernono più insulina, e questo a sua volta promuove l'utilizzo di quest'ultimo inibendone la produzione da parte del corpo in maniera tale da ripristinare rapidamente i livelli glicemici nel sangue al livello pre-perturbazione. Questo controllo è tipicamente definito come insulino-sensibile e dunque legato alla responsabilità delle β -cellule.

Nei pazienti affetti da diabete tipo 1, dove la secrezione di insulina è praticamente assente, rimane la secrezione di glucagone da parte delle α -cellule. Non esistono quindi le vie insulino-dipendenti e quindi impedito l'abbassamento dei livelli glicemici, la glicemia può solo aumentare, figura 1b. È dunque obbligatoria l'assunzione di insulina per vie esterne. Oltre a questo, sono presenti una serie di ormoni contro regolatori quali glucagone, epinefrina, cortisolo e ormone della crescita che fanno in modo che l'organismo non vada in contro a ipoglicemia; queste difese possono fallire in caso di terapia insulinica.

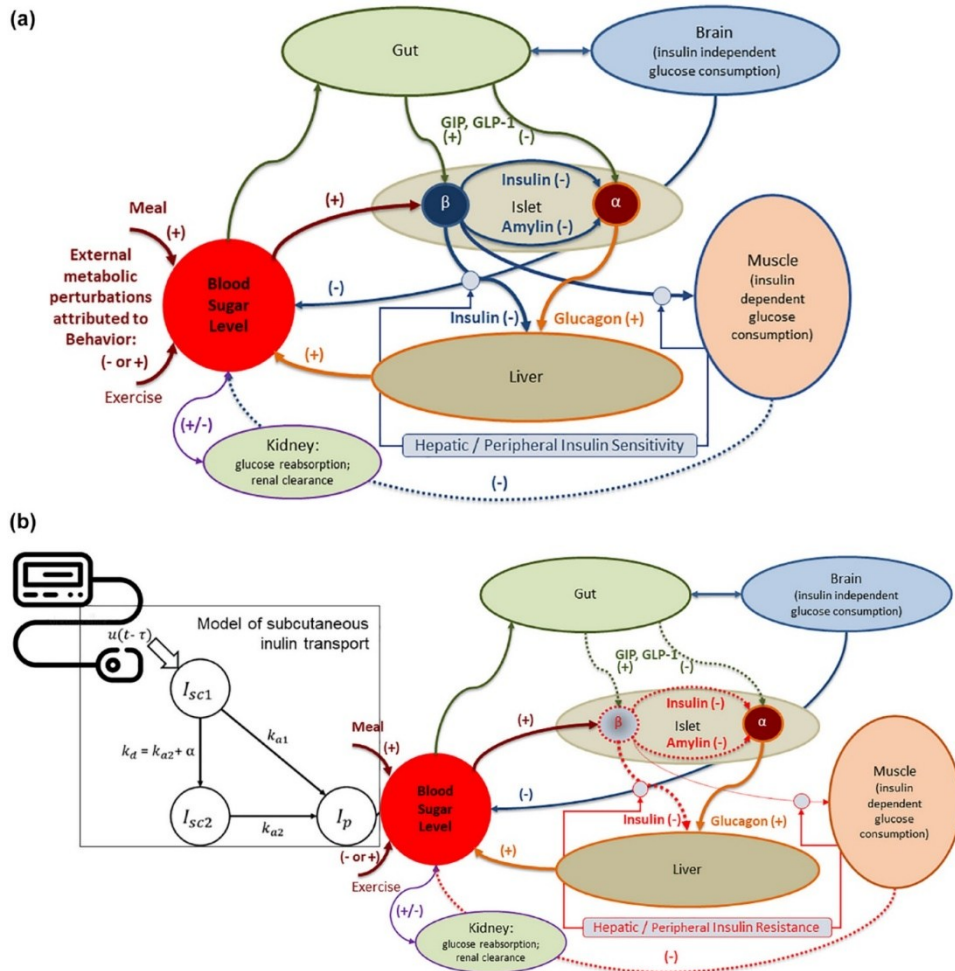


Figura 1

Risposta ormonale ai disturbi metabolici della salute (a) e interruzione della risposta ormonale ai disturbi metabolici nel diabete di tipo 1, a causa dell'assenza di secrezione di insulina dalla cellula β e della necessit  di sostituzione esterna dell'insulina (b). Abbreviazioni: GIP, polipeptide inibitorio gastrico; GLP-1, peptide 1 simile al glucagone. Tratta da [4]

Le persone affette da Diabete tipo 1 avranno davanti a s , per tutta la loro vita, un problema di controllo. Dovranno infatti mantenere uno stretto controllo glicemico e ridurre l'iperglicemia senza per  incorrere nell'ipoglicemia. I livelli di glucosio sanguinei sono sia i risultati misurabili della terapia sia il segnale di feedback per il paziente. La modellizzazione matematica del sistema glucosio-insulina ha avuto un impatto rilevante per quello che riguarda la ricerca e la terapia, uno schema a grandi linee di questo modello   mostrato nella figura 2.

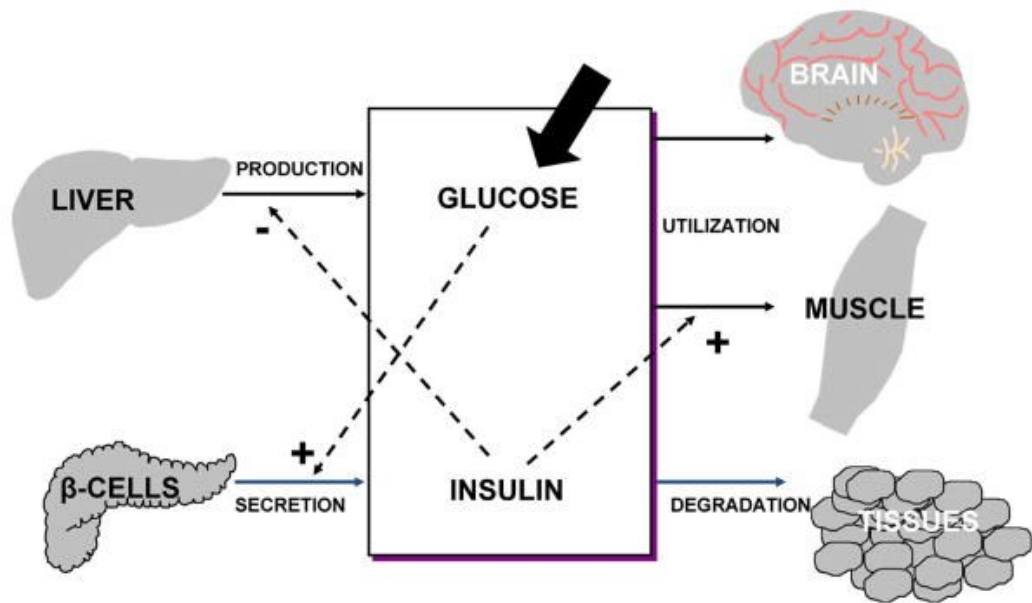


Figura 2
 Schema del sistema glucosio-insulina. Tratta da [5]

Modellazione Matematica

Alla base delle nuove tecnologie, che permettono l'autoregolazione dell'insulina ma in primis delle terapie mediche per pazienti diabetici, vi è una modellizzazione matematica del metabolismo umano. Vi sono due tipi di modelli che vengono utilizzati, il Minimal Model e il Maximal Model. Il Minimal Model of Glucose Kinetics, figura 3, definisce che la cinetica del glucosio possa essere descritta con un compartimento e che l'insulina remota (non quella presente nel plasma) controlli il bilancio glicemico epatico e lo smaltimento del glucosio. La caratteristica innovativa rispetto ai precedenti modelli proposti è che l'azione dell'insulina avvenga in un compartimento diverso da quello contenente l'insulina plasmatica.

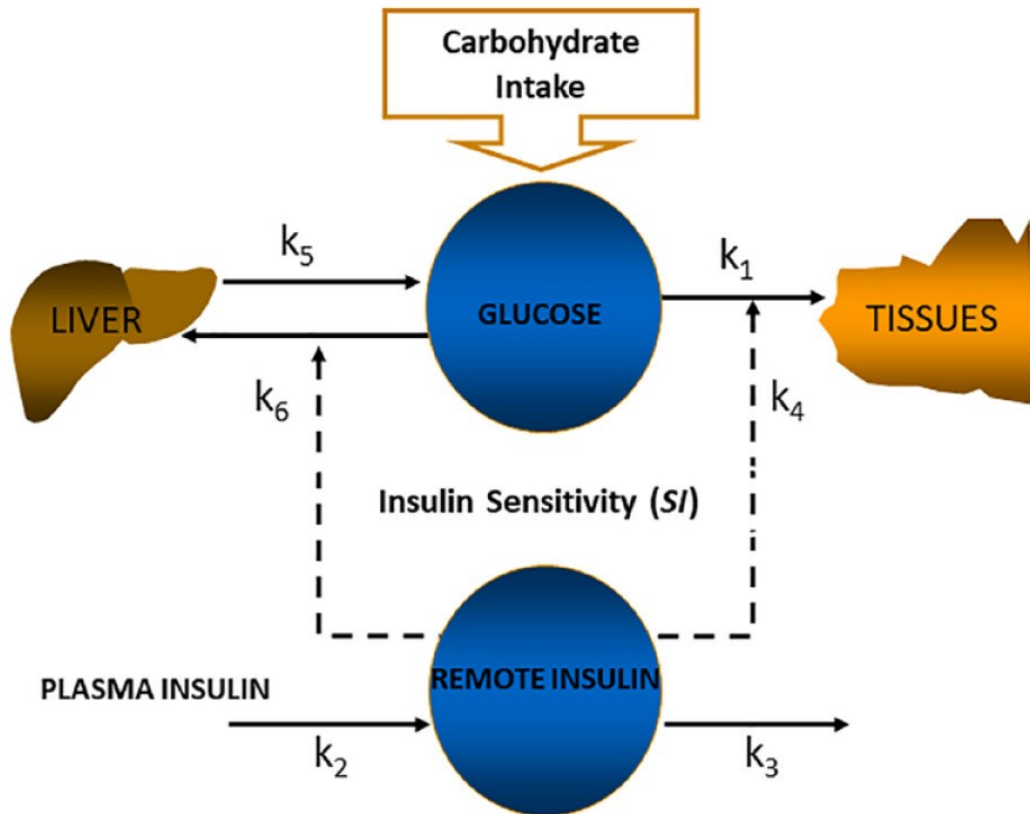


Figura 3
Il Minimal Model of Glucose Kinetics. Tratta da [4]

La tecnologia del modello minimo si è evoluta in un'elaborata comprensione quantitativa del sistema metabolico umano, ciò ne permette una completa descrizione, implementando le conoscenze sulla regolazione metabolica [4]. Questi sofisticati modelli sono possibili grazie a dati fenotipici del metabolismo dei carboidrati ottenuti su studi condotti tramite la Tecnica del Tracciante Triplo per derivare gli indici e i parametri metabolici chiave. Il Triple Tracer Mixed Meal e il Test di Tolleranza al Glucosio Orale Marcato hanno fornito importanti stime dei parametri del turnover dei carboidrati nell'uomo. In particolare, tra questi troviamo i tassi di produzione endogena di glucosio (EGP), la scomparsa del glucosio in tutto il corpo (Rd) e l'aspetto sistemico dei carboidrati del pasto (MRa). Inoltre, questi test consentono di valutare gli indici di azione dell'insulina alla periferia (SI) e sul fegato (SIL) nonché l'efficacia del glucosio (SG), la secrezione di insulina e la funzione delle cellule β (indice di disposizione). L'esecuzione di questi test sugli adolescenti favorisce un'ulteriore stima sui parametri, dato che l'attività fisica modula il controllo glicemico e le escursioni glicemiche postprandiali.

Il Maximal Model si basa su traccianti che permettono la simulazione del sistema metabolico al computer. Il tutto consiste in due fasi, la prima è quella fisiologica ovvero la comprensione del sistema metabolico e la sua successiva conversione in un modello compartimentale; la seconda invece consiste nel descrivere i flussi intercompartimentali con sistemi di equazioni differenziali parametrizzate. Tali parametri sono più di 30 e sono le costanti di portata tra i vari compartimenti. Nei prossimi paragrafi andremo ad analizzare dopo questo breve excursus i due modelli più approfonditamente.

Minimal Model

I modelli minimi per essere tali devono descrivere i componenti principali della funzionalità del sistema, il tutto in maniera precisa e moderata [5]. Di conseguenza un buon modello minimo non sarà valido su larga scala. Una solida metodologia di modellazione deve essere tale da selezionare un modello che soddisfi lo scopo per cui è stato formulato, non serve quindi includere tutti i substrati e gli ormoni in quanto la risposta a livello macroscopico sarebbe in parte insensibile a molte relazioni a livello microscopico. Dunque, le caratteristiche desiderabili per un buon modello minimo devono essere:

- 1) basate sulla fisiologia;
- 2) parametri facilmente stimabili da singole risposte dinamiche del sistema;
- 3) parametri che variano in intervalli fisiologicamente plausibili;
- 4) la capacità di descrivere la dinamica con il minor numero di parametri identificabili.

Per la scelta di un modello minimo si procede solitamente proponendo una serie di modelli di sistema, partendo dal più semplice e aumentando la complessità con l'inclusione di dettagli fisiologici noti a priori, si procede poi a testare per l'identificabilità a priori e successivamente si identifica numericamente tramite dati sperimentali [5]. Per la selezione dei modelli sono disponibili numerosi strumenti quantitativi tra cui: la verifica dei residui, la precisione dei parametri, i criteri di parsimonia, la plausibilità dei parametri e la convalida delle misure derivate dal modello rispetto a quelle fornite da tecnica indipendente.

Andiamo ora a discutere i modelli da utilizzare per il metabolismo del glucosio e il controllo insulinico e quello per la secrezione di insulina e il controllo del glucosio. Per la comprensione della cinetica di glucosio si necessita di un tracciante e di un modello

compartimentale; la teoria del tracciante mostra che i modelli compartimentali lineari con variabili temporali sono accurati e ciò consente l'uso di somma di modelli esponenziali(input-output) per la comprensione del numero di compartimenti da utilizzare per la descrizione del sistema. Insel et al e successivamente Cobelli et al, confermano l'utilizzo di un modello a tre compartimenti per la descrizione della cinetica basale del glucosio [5]. Tuttavia, è stato creato un diverso modello, (fig.4) la cui compartimentazione è stata validata da esperimenti sugli animali. Dagli studi risulta che la cinematica di scambio tra i compartimenti 1 e 2 sia più veloce di quella tra 1 e 3. Ciò porta ad una semplificazione del modello (fig.4 ultimo modello) con i compartimenti 1 e 2 integrati in uno stesso compartimento.

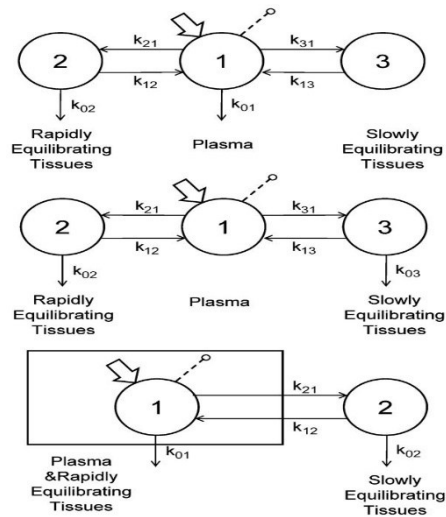


Figura 4
Modello compartimentale del glucosio in regime stazionario. Tratta da [5]

I primi studi sull'effetto dell'insulina e sulla cinetica del glucosio sono stati fatti mediante l'introduzione di uno stato stazionario di insulina, questo perché lo stato stazionario consente un uso sicuro delle strategie di modellizzazione. La figura riportata qua sotto mostra le rappresentazioni parametriche derivate dal modello dello stato basale e dell'elevata insulina, identificando il modello della figura 5.

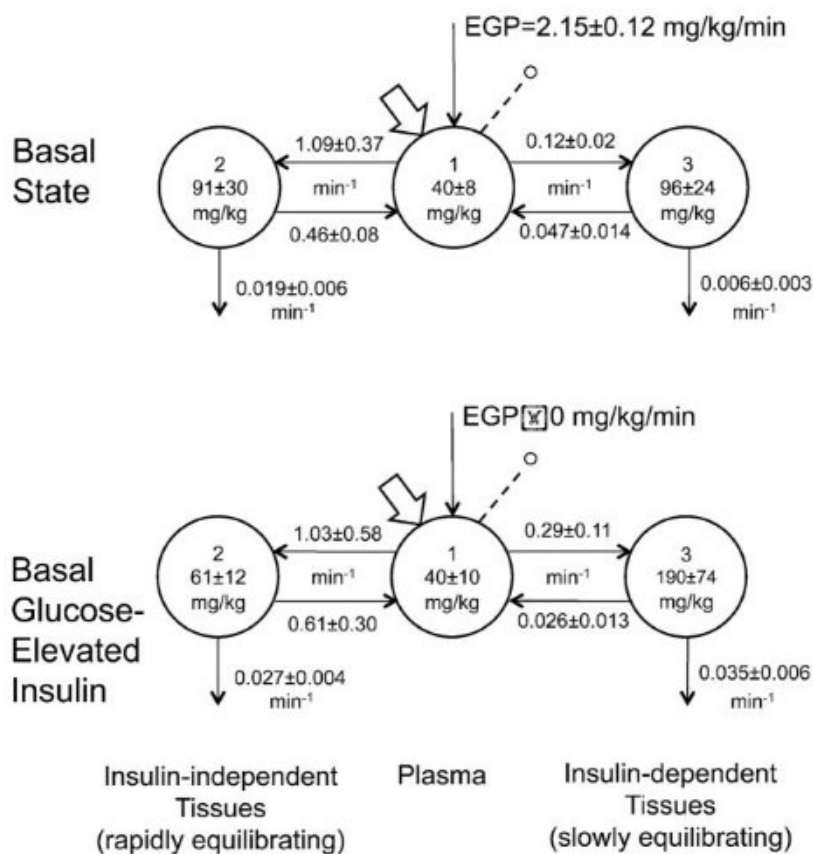


Figura 5
Modello della cinetica del glucosio allo stato stazionario. Tratta da [5]

Gli studi sui traccianti allo stato stazionario nonostante molto utili si sono rilevati alquanto complessi. Si è cercato quindi di studiare un modello sfruttando il contenuto informativo delle concentrazioni plasmatiche di glucosio e insulina misurate dopo la perturbazione (fig.6)

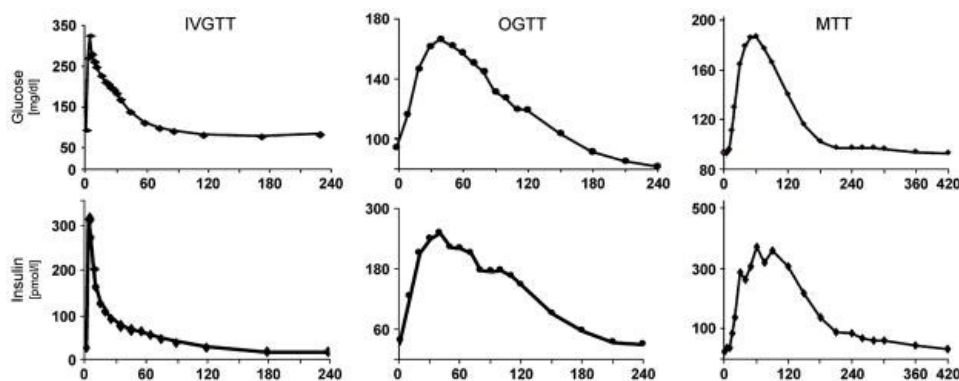


Figura 6
Concentrazioni plasmatiche di glucosio (superiore) e insulina (inferiore) misurate durante IVGTT (a destra), OGTT (al centro) e MTT (a sinistra, pannello). Tratta da [5]

Per quello che riguarda lo studio sulla cinematica dell'insulina, questo viene condotto mediante iniezione o infusione ad impulsi. Ci sono tuttavia due effetti indesiderati che posso portare le nostre misurazioni fuori strada; la prima è legata al fatto che iniettando insulina si può incorrere in ipoglicemia che dunque innescerebbe una risposta contro regolatoria della cinetica insulinica la seconda è che viene inibita la secrezione di insulina quindi la concentrazione misurata contiene una componente endogena variabile nel tempo. Questi effetti indesiderati possono essere facilmente risolti tramite l'infusione di glucosio (per contrastare l'ipoglicemia) e di somatostatine per sopprimere la secrezione endogena di insulina. Nel caso di livelli di concentrazione fisiologica (fino a 100-150 $\mu\text{U/ml}$), la cinematica dell'insulina è approssimativamente lineare e sulla base del modello di Sherwin [5] sono stati proposti vari modelli compartimentali lineari, uno è quello proposto in figura 6. La struttura a due compartimenti è derivata dal fatto che i compartimenti 1 e 2 sono in rapido equilibrio mentre SR_{post} è il tasso di secrezione insulinica postepatica, ovvero il flusso di insulina appena secreta che raggiunge il plasma tramite il fegato. I due modelli differiscono in termini di sito di perdita irreversibile (plasma o tessuto periferico). Nel caso in cui i dati non permettano la modellizzazione a due compartimenti si può utilizzare il modello nell'ultimo pannello della figura 7[5].

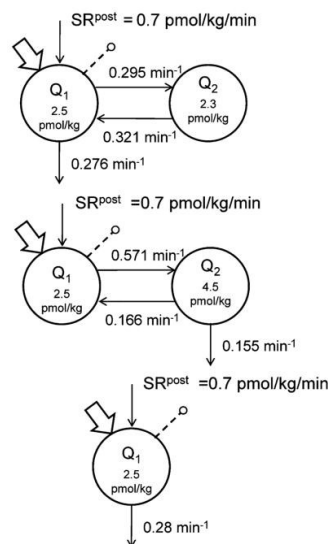


Figura 7

Modelli compartimentali della cinetica dell'insulina. Pannello superiore: modello a due scomparti con degradazione dell'insulina nel compartimento accessibile; Pannello superiore: modello a due scomparti con degradazione dell'insulina nel compartimento remoto; Pannello superiore: modello a uno scomparto.

Tratta da [5]

Nell'intervallo sovra fisiologico, il modello cinetico dell'insulina non lineare o lineare variabile nel tempo è il più appropriato. Un modello a due compartimenti non lineare semplice come quello in figura 6 è stato proposto da Frost, con velocità di trasferimento lineare ma perdita irreversibile non lineare descritta dalla relazione di Michealis-Menten¹. Tuttavia, l'elevato numero di parametri ne pone difficile la stima, si potrebbe dunque utilizzare il modello di Hovorka et al (5 parametri) [5] che incorpora una descrizione della cinematica dell'insulina a livelli del recettore, altrimenti si può utilizzare quello di Morishima e collaboratori [5] che assume velocità di trasferimento costante e perdita irreversibile variabile nel tempo. Per misurare invece la secrezione di insulina dopo uno stimolo glicemico in maniera indipendente dal modello viene utilizzata la deconvoluzione. Questa misurazione in funzione della concentrazione plasmatica di glucosio consente di fornire indici quantitativi sulla funzionalità delle cellule beta. Il modello simile a quello utilizzato precedentemente per il glucosio composto da due sottoinsiemi considera il glucosio plasmatico come input e il peptide C come output. Durante l'IVGTT² il modello caratteristico è il seguente in figura 8.

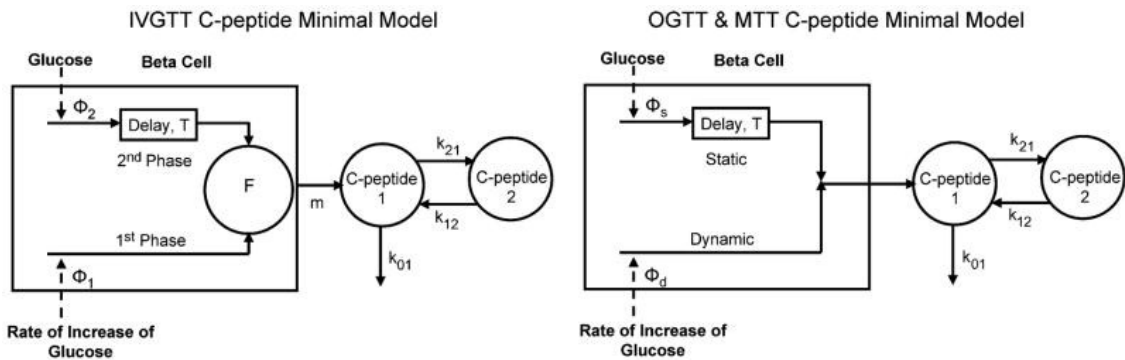


Figura 8
 Pannello di sinistra: modello minimale IVGTT C-peptide. Pannello di destra: modello minimo di peptide C OGTT. Tratta [5]

Un altro modo per valutare la funzionalità delle beta cellule può essere tramite un test orale quale un pasto o un OGTT. Quest'ultimo differisce dall'IVGTT dalla via di somministrazione di glucosio, dalla secrezione di incretina associata e dai cambiamenti più fisiologici e più fluidi nelle concentrazioni di glucosio, insulina e peptide-C. I vari modelli

¹L'equazione di Michaelis-Menten ci permette di calcolare la velocità della reazione in base alla concentrazione del substrato

²Un test di tolleranza al glucosio per via endovenosa (IVGTT) è un test non fisiologico utilizzato per valutare la tolleranza al glucosio e la risposta all'insulina iniettando un bolo di glucosio nel corpo.

proposti condividono la cinematica del peptide C proposta sopra ma non condividono il fatto che il glucosio controlli la secrezione. In seguito ai dati registrati si necessita di un tasso di variazione della componente glicemica, della secrezione di insulina non che un ritardo tra stimolo glicemico e risposta delle cellule beta, affinché il modello sia più preciso (modello di Breda [5]). Questo modello utilizzato durante numerosi test che ne comportano la validità, richiede la presenza di una componente di secrezione proporzionale al tasso di variazione del glucosio e di una componente di insulina proporzionale al glucosio caratterizzata da tempo di ritardo. Questi due parametri sono indici dei diversi aspetti della via secretoria dell'insulina. Nei vari modelli esistenti non sempre coesistono tutti questi parametri, vengo dunque fatti degli accorgimenti per 'correggere' queste mancanze. In particolare, gli autori di 'Diabetes: Models, Signals, and Control' [5] utilizzano un fattore di potenziamento, un correttore variabile nel tempo che compensa matematicamente il deficit di proporzionale più derivata. Esiste però un altro modo per valutare la funzionalità delle beta cellule, ovvero tramite la prevalente sensibilità all'insulina. Questo può essere fatto tramite l'uso del paradigma dell'indice di disposizione dove la funzione delle cellule beta è moltiplicata per la sensibilità all'insulina; la tolleranza al glucosio è correlata proprio a questo prodotto e viene rappresentata mediante varie iperboli. Se le beta-cellule di un individuo ad una minor sensibilità all'insulina rispondono con un aumento della sua produzione, la tolleranza al glucosio rimane inalterata, al contrario se questo non avviene si sviluppa un'intolleranza. Da ciò nasce la necessita di individuare la causa dell'intolleranza in modo da agire in maniera diretta sulla natura del problema. Come si può notare nella figura sottostante (figura 9) i vettori terapeutici saranno opposti nel caso di due soggetti, uno con scarsa funzionalità delle cellule beta e l'altro con insulino-resistenza.

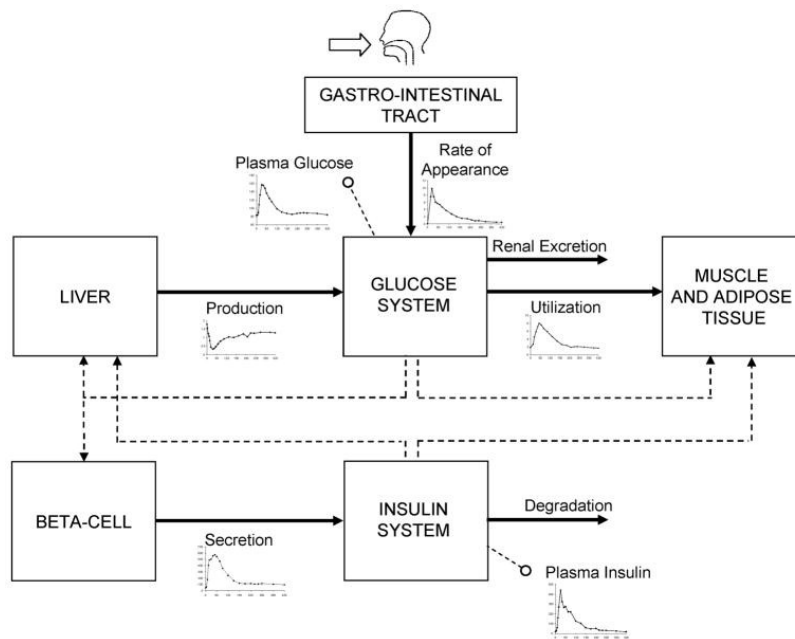


Figura 9
 Schema del sistema di controllo glucosio-insulina che mette in relazione le concentrazioni plasmatiche misurate, cioè glucosio e insulina, con i flussi di glucosio, cioè il tasso di comparsa, la produzione, l'utilizzo, l'estrazione renale e i flussi di insulina, cioè la secrezione e la degradazione. Tratta da [5]

Va da sé che la relazione glucosio-insulina è molto più complessa del paradigma dell'iperbole sopra citato, si necessita quindi di inserire nuovi parametri come l'estrazione epatica dell'insulina³ che può fornire dati supplementari alla relazione, ciò nonostante, questo ci permette in primis di poter iniziare a trattare i vari pazienti con metodologie più mirate.

Maximal Model

I modelli massimali (fine-grain) a differenza di quelli minimali sono complete descrizioni che tentano di raggiungere una più ampia conoscenza sulla regolazione metabolica in un modello ampio con un elevato numero di parametri. Per essere identificato necessita di una massiccia indagine sperimentale sul singolo individuo. Per questo l'utilità dei modelli massimali risiede nella possibilità di simulazione di sistema e non di quantificazione di specifiche relazioni metaboliche. Nel metabolismo e nel diabete la finalità dei modelli su larga scala è stata quella di fungere da strumenti di ricerca per validare o meno le varie teorie. Altrettanto importante è il loro utilizzo come banchi di prova per

³ Mediante i modelli minimi di cinetica e secrezione del peptide C identificato dal C-peptide e dal glucosio misurati durante IVGTT o pasto o OGTT, si possono ricavare i tassi di secrezione di insulina pre- e post-epatica per stabilire il decorso temporale dell'estrazione epatica dell'insulina.

esaminare empiricamente la validità di modelli destinati ad applicazioni cliniche, ad esempio il modello minimo a compartimento singolo è stato formulato in seguito ad uno studio di un modello di simulazione glucosio-insulina a due compartimenti più esteso. Anche in ambito didattico si sono dimostrati alquanto utili poiché forniscono risposte facili ma soprattutto rapide. I modelli di simulazione vengono utilizzati per esaminare vari aspetti del controllo del diabete, come la valutazione di diversi algoritmi di controllo e le diverse vie di infusione di insulina. Per aumentare la validità di questi modelli è necessario disporre di simulatori di diabete dotati di coorti di soggetti in silicio che copra la maggior parte dei parametri metabolici chiave nella popolazione diabetica, in quanto la loro affidabilità è limitata alle previsioni medie delle popolazioni osservate durante i test clinici. Andremo ora ad analizzare un simulatore di glucosio-insulina, prima su pazienti sani poi su pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2.

Per identificare un modello di simulazione del pasto glucosio-insulina, si necessita di un pool di individui, i quali sottoposti a protocollo di pasto a triplo tracciante forniscono dati sul tasso di comparsa nel plasma del glucosio ingerito, della produzione di glucosio, sull'utilizzo di quest'ultimo e sulla secrezione di insulina. Queste informazioni sono fondamentali per sviluppare con sicurezza un modello massimo su larga scala. La figura 10 mostra il database di dati ricavati dagli autori di 'Diabetes: Models, Signals, and Control' [5] e consente di apprezzare la rilevanza della variabilità individuale. Utilizzano un modello a due compartimenti per la cinetica del glucosio mostrato in figura 11.

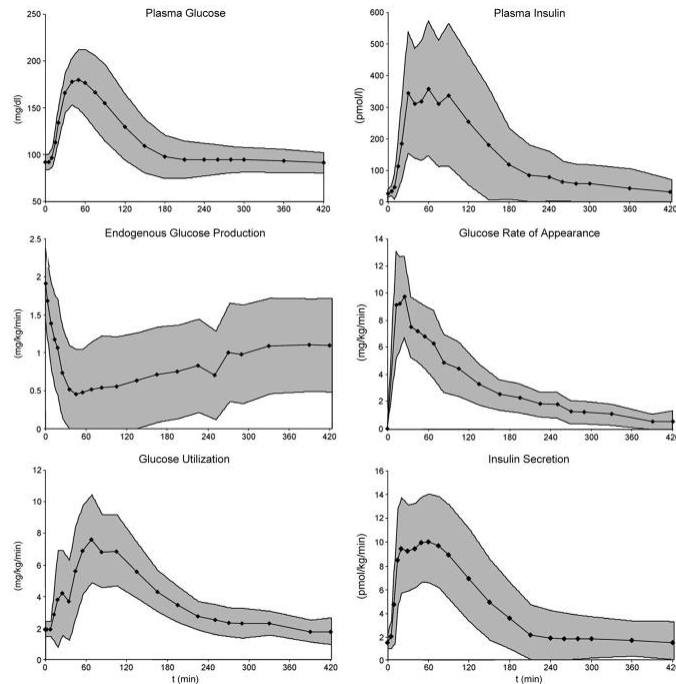


Figura 10

Banca dati di pasti misti (media di 204 soggetti non diabetici, l'area grigia rappresenta la media \pm intervallo 1SD). Pannello superiore: concentrazioni di glucosio (a sinistra) e insulina (a destra). Pannello centrale: produzione endogena di glucosio (a sinistra) e velocità di comparsa del glucosio (a destra). Pannello inferiore: utilizzo del glucosio (a sinistra) e secrezione di insulina (a destra). Tratta da [5]

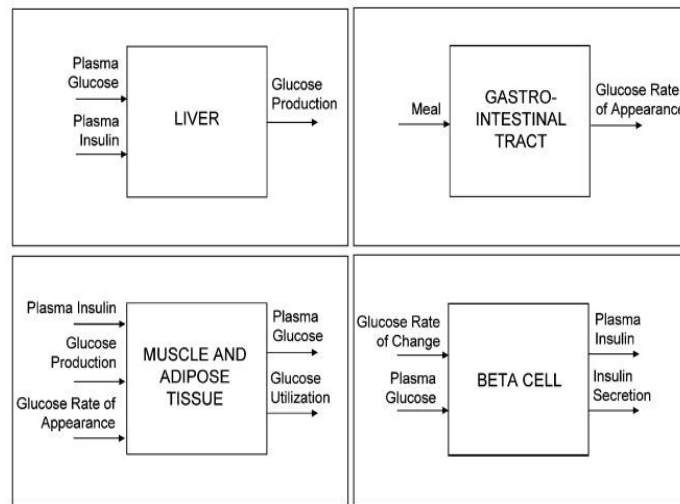


Figura 11

Modelli di processo unitario e strategia della funzione di forzatura: produzione endogena di glucosio (pannello in alto a sinistra); tasso di comparsa del glucosio (pannello in alto a destra); utilizzo del glucosio (pannello in basso a sinistra); secrezione di insulina (pannello in basso a destra). Le frecce di immissione rappresentano le variabili della funzione di forzatura, le frecce in uscita sono l'output del modello. Tratta da [5]

Per ciascuno dei soggetti analizzati sono stati identificati numericamente il modello di cinetica del glucosio servendosi, dell'utilizzo e della concentrazione di glucosio come output mentre come input dell'insulina plasmatica, della produzione endogena di glucosio e del tasso di comparsa del glucosio. Dagli individui sono stati riconosciuti invece i parametri di modello e la distribuzione di probabilità congiunta nella popolazione sana. Con la stessa tecnica gli autori di 'Diabetes: Models, Signals, and Control' [5] hanno creato un modello di simulazione di prediabete e diabete di tipo 2 in grado di generare coorti di soggetti virtuali, in modo da valutare rapidamente diversi trattamenti per il diabete in esperimenti economicamente vantaggiosi al fine di valutare l'efficacia di terapie farmacologiche prima della sperimentazione sull'uomo. Di maggiore importanza sarebbe un simulatore per diabete tipo 1 affinché si possano sperimentare strategie di controllo, specialmente per gli studi sul pancreas artificiale. Nel medesimo articolo sopracitato, vengo eseguite simulazioni con l'inserimento di un sistema di somministrazione di insulina esogeno. Questo simulatore è stato dotato di 100 adulti virtuali 100 adolescenti e 100 bambini che coprono la variabilità della popolazione affetta da diabete tipi 1. Questo modello nel 2008 è stato accettato dalla FDA come sostituto agli studi sugli animali per le sperimentazioni precliniche delle strategie di controllo sul pancreas artificiale. Gli autori, tuttavia, sottolineano che una buona prestazione dell'algoritmo non garantisce una prestazione in vivo e che la simulazione è solo un prerequisito dei test clinici non un suo sostituto. Gli autori, nonostante ciò, affermano che la modellizzazione in silicio predice risultati che potrebbero sostituire gli studi sugli animali, che questi risultati avvengono in minor tempo e soprattutto con minor costi richiesti per gli studi condotti sugli animali. Di seguito, figura 12 il modello utilizzato dagli autori.

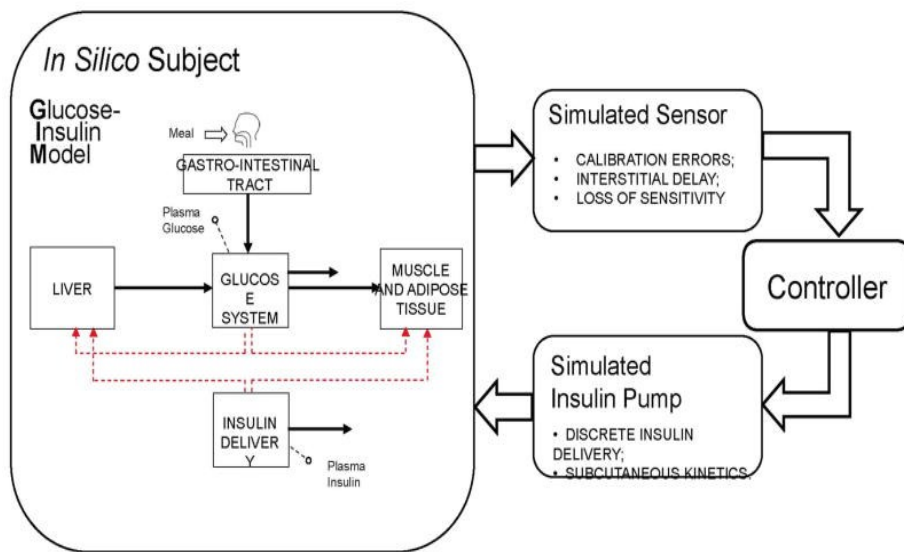


Figura 12
 Impiego del simulatore di diabete di tipo 1 per testare l'algoritmo di controllo a circuito chiuso per l'infusione di insulina. Tratta da [5]

Altro simulatore, con alla base il modello centrale glucosio-insulina viene utilizzato dall'Università di Cambridge [5] nel programma JDRF Artificial Pancreas Program. L'importanza di questo simulatore è il suo uso nella valutazione di rischio di ipoglicemia e iperglicemia durante la fase rem con il controllo predittivo del modello a circuito chiuso rispetto alla somministrazione insulinica a circuito aperto.

CAPITOLO III

Presidi Medici

Prima di illustrare i vari presidi medici per il trattamento del diabete ecco alcuni dati estratti da ‘Legge 16 marzo 1987, n. 115, recante “Disposizioni per la prevenzione e la cura del diabete mellito” Relazione 2021’ [2] riguardante dati e disposizioni nazionali in ambito della prevenzione del diabete. Secondo il Rapporto OsMed 2020 dell’AIFA⁴ il consumo dei farmaci si è mantenuto costante dal 2014 al 2020. Il costo per giornata, tuttavia, è aumentato del 5% ogni anno, ad indicare l’utilizzo di farmaci sempre più ad alto costo, solo nel 2020 la spesa pro-capite è stata pari a 18.36 euro in aumento dell’8.7% rispetto al 2019. Solo in Italia secondo dati ISTAT ci sono 3.5 milioni di diabetici [2].

Passiamo ora a parlare dei vari dispositivi medici per persone affette da diabete mellito. Per farlo però è necessario fare una precisazione, vi sono infatti due percorsi medici per il trattamento del diabete. Il primo tramite l’auto-monitoraggio e la successiva somministrazione di insulina e la seconda invece è automatica, dove misurazione e infusione sono regolamentate da dispositivi. Nel primo caso viene affidato al paziente un dispositivo per la misurazione della glicemia e una penna per l’infusione. Nel secondo caso invece, i microinfusori forniti sono progettati per l’aggiustamento automatico di infusione a seconda della necessità, monitorando il glucosio nel sangue in tempo reale e pilotando di conseguenza l’infusione di insulina [6].

L’autocontrollo glicemico è fondamentale per il raggiungimento del controllo metabolico ottimale e quindi per migliorare la qualità della vita del paziente. Come già menzionato il principale obiettivo del trattamento del diabete consiste nella prevenzione di complicanze acute e tardive, ciò avviene mediante un controllo glicemico accurato al fine di mantenere la glicemia più costante possibile ma soprattutto entro i limiti fisiologici.

Entrando ora nel dettaglio della terapia, per un paziente affetto da diabete tipo 1 indipendentemente dalla fascia di età il trattamento standard consiste nella terapia multi-iniettiva, con alla base di questa l’automonitoraggio (self-management blood glucose monitoring, SMBG). Questo consiste nel prelevare una goccia di sangue a livello capillare, solitamente da un dito della mano e nella sua valutazione della glicemia da parte di un glucometro. Questo viene effettuato almeno 3-4 volte a di. Per pazienti con diabete tipo 2

⁴ Agenzia Italiana del Farmaco

invece se la terapia orale non permette un buon controllo si può ricorrere ad una terapia insulinica mono o multi-iniettiva, anche in questo caso è fondamentale l'automonitoraggio. Sono dunque necessari al paziente due strumenti, un glucometro per il controllo ed una penna per infusione di insulina per la somministrazione [7].

Negli anni questi dispositivi, al fine di semplificare il processo terapeutico, sono stati sostituiti con apparecchi automatici:

- CGM, Continuous Glucose Monitoring, Sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia. Questi dispositivi in sostituzione dell'automonitoraggio quotidiano consentono di ottenere misurazioni frequenti del livello glicemico permettendo di ricostruire il profilo glicemico del paziente con risoluzione temporale in pochi minuti. I sensori misurano la glicemia nel fluido interstiziale sottocutaneo che circonda le cellule. Ogni dispositivo CGM è costituito da un monitor per la visualizzazione dei valori, un sensore sottocutaneo posto nell'addome o nel braccio ed un trasmettitore per inviare le informazioni dal sensore al monitor. Il limite principale dei sensori CGM è dovuto al deterioramento del sensore che può generare misurazioni con errori sistematici.[7]
- CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, Pompe per l'infusione continua di insulina. Questi dispositivi consentono la continua infusione di insulina nel tessuto sottocutaneo. Queste pompe hanno al loro interno una siringa riempita di insulina ad azione rapida, che viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione costituita da un catetere ed un ago-cannula solitamente applicato all'addome. Il dispositivo può erogare insulina in due modalità, continua o a richiesta.
- SAP, Sensor-Augmented Insulin Pump, Sistema semi-integrato per la gestione del diabete. Questo sistema accoppia due diverse tecnologie, il CSII e il CGM. In questo modo l'erogazione viene regolata sulla base delle misurazioni effettuate in maniera automatica. L'utilizzo di queste nuove tecnologie seppur comportino un costo aggiuntivo nella gestione del paziente a lungo termine, (dato il maggior controllo) favorirebbero la riduzione dei danni micro e macro-vascolari dovuti a iperglicemie.

Inoltre, questi dispositivi coinvolgono meno il paziente nell'aspetto terapeutico, coinvolgimento che invece è fondamentale con le terapie non automatiche. Basti pensare al semplice fatto che la misurazione della glicemia in media andrebbe fatta tre volte a giorno[7].

Pancreas Artificiale

Le numerose tecnologie per il trattamento del diabete rappresentano un cambiamento di paradigma nella cura del diabete di tipo 1.

Le pompe ad infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) e i monitor continui di glucosio (CGM) migliorano i livelli di emoglobina glicata nel tempo limitando l'ipoglicemia grave e riducendo il disagio del diabete. Il pancreas artificiale o sistema a circuito chiuso collega questi dispositivi mediante algoritmi di controllo prestabiliti per mantenere il glucosio sotto controllo, sollevando parzialmente la persona affetta da diabete da questa costante responsabilità. L'automatizzazione della somministrazione di insulina evita la necessità di input da parte di coloro che indossano il dispositivo portando così a migliori risultati fisiologici ma soprattutto psicologici.

I sistemi terapeutici ibridi a circuito chiuso, i quali richiedono dosi di insulina prandiale avviate dall'utente sono i più avanzati tra quelli disponibili in commercio. Quelli invece completamente chiusi non necessitano di invii di boli di insulina da parte dell'utente e i sistemi a doppio ormone sono invece quelli più sicuri ed efficaci nell'ambito della ricerca[8]. L'adozione clinica della terapia a circuito chiuso nonostante i recenti progressi tecnologici è solo agli inizi.

Come descritto nel primo capitolo, la distruzione autoimmune delle cellule beta pancreatiche fa sì che gli affetti da diabete di tipo 1 siano dipendenti dall'insulina per il resto della loro vita. L'uso della terapia convenzionale con microinfusore di insulina e il monitoraggio continuo di glucosio migliorano gli esiti glicemici e quelli psicosociali rispetto alla terapia tradizionale basata su iniezioni multiple di insulina giornaliera e al monitoraggio capillare di glucosio. Il collegamento tra microinfusore e sistema di monitoraggio ha permesso lo sviluppo della sospensione a basso contenuto di glucosio (sospensione automatizzata dell'infusione di insulina a una soglia di glucosio bassa impostata) e della terapia predittiva con microinfusore a basso contenuto di glucosio (sospensione dell'infusione di insulina in previsione di un basso livello previsto dall'algoritmo e riavvio una volta che il glucosio è nel target)[8]. Questi

primi sistemi automatizzati hanno ridotto il rischio di ipoglicemia ma non hanno purtroppo ancora affrontato quello di iperglicemia.

I sistemi a circuito chiuso imitano il rilascio endogeno di insulina attraverso la somministrazione di insulina responsiva al glucosio. Questi, costituiti da una pompa per insulina, un monitor continuo del glucosio (CGM) e un algoritmo di controllo (Figura 13), sono programmati per ottenere un miglior controllo glicemico. Il termine 'ibrido a circuito chiuso' sta ad indicare quando vi è una combinazione di somministrazione di insulina controllata da algoritmi e dosi di bolo prandiale avviate dal paziente, quest'ultima ottimale per il controllo post-prandiale. Sono in fase di ricerca dispositivi a circuito completamente chiuso che non richiedono input esterni e sistemi chiusi a doppio ormone che oltre alla somministrazione di insulina permettono infusione di glucagone o pramlitide.

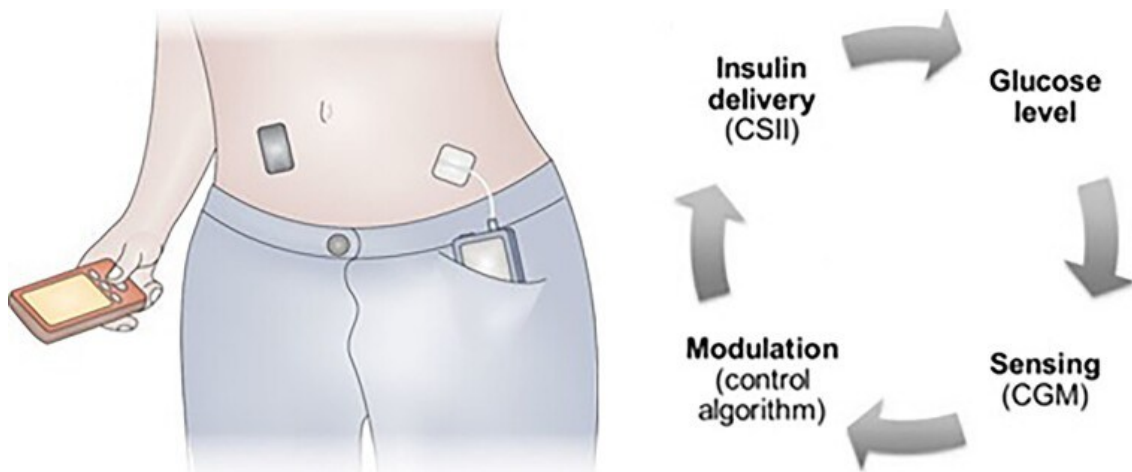


Figura 13

Sistema di somministrazione automatizzata di insulina a circuito chiuso. Il monitor continuo del glucosio (CGM), raffigurato come il rettangolo nero, misura le concentrazioni di glucosio interstiziale ogni 5-10 minuti e trasmette questi dati a un controller (dispositivo portatile rosso) in modalità wireless. Il controller ospita un algoritmo progettato per modulare l'erogazione del microinfusore di insulina (dispositivo blu in tasca) basato sui dati CGM. Questo altera il glucosio con l'obiettivo di mantenere un obiettivo prefissato. Il ciclo si ripete, da qui il termine "a circuito chiuso". Tratta da [8]

Le tecnologie a circuito chiuso attualmente disponibili sono di tre classi principali di algoritmo di controllo. Il controllo predittivo basato su modello (MPC), che applica un modello matematico del sistema glucoregolatore per determinare la velocità di infusione ottimale di insulina, utilizzando come input la misurazione di glucosio e la somministrazione di insulina per aggiornare i parametri del modello, inclusa la sensibilità a quest'ultima [8].

Esiste poi il controller proporzionale-integrale-derivato (PID) che calcola la somministrazione di insulina in base all'escursione dal glucosio target, alla differenza tra glucosio misurato e quello target e al tasso di variazione del glucosio. Infine, gli algoritmi fuzzy che approssimano il processo decisionale dei diabetologi. Il primo sistema ibrido a circuito chiuso disponibile in commercio è stato il Medtronic 670G (Minimed Medtronic, Northridge California), seguito dai modelli 770G e 780G. Quest'ultimo marcato CE è concesso in licenza per paziente dai 7 agli 80 anni. L'impostazione si basa sulla dose giornaliera totale di insulina, una di una stima di concentrazione a digiuno di glucosio e di insulina plasmatica. Negli studi effettuati da "McAuley et al"[8] e da "Choudhary et al"[8] messi a confronto questi dispositivi con la terapia convenzionale oltre a migliorie dal punto di vista fisiologico, sono stati riscontrati miglioramenti dal punto di vista psicologico e cito: *"e ha migliorato il benessere positivo specifico per il diabete (+1,2, $P < 0,0048$), senza differenze nel disagio del diabete, nella qualità del sonno percepita o nella cognizione."* [8] Qui a seguire troviamo alcune delle apparecchiature disponibili sul mercato con le loro specifiche.

Hybrid closed-loop system	Medtronic	CamAPS FX	Control IQ	Omnipod 5	Hybrid closed-loop system	Medtronic	CamAPS FX	Control IQ	Omnipod 5
Compatible pump	Medtronic 670G/770G/780G	Dana RS, Dana-i Ypsopump	Tandem t:slimX2	Omnipod 5	Bolus correction delivery	User-initiated correction boluses based on algorithm parameters. 780G: Automated correction boluses once at maximum basal.	Automated corrections via intensive basal rate adjustments. 'Boost' mode optional: increase insulin delivery by 35%. User-initiated correction boluses optional, based on pre-programmed bolus settings.	Automated correction boluses if glucose anticipated to rise above 10mmol/L, target 6.1mmol/L. User-initiated correction boluses optional.	Automated corrections via intensive basal rate adjustments. User-initiated correction boluses optional.
Compatible CGM (sensor duration)	Guardian 3/4 (7 days) Finger prick calibration required 780G: Optional calibration	Dexcom G6 (10 days) Optional calibration	Dexcom G6 (10 days) Optional calibration	Dexcom G6 (10 days) Optional calibration	Customisable pump settings	Insulin to carbohydrate ratio Active insulin Temporary target 780G: System glucose target	Insulin to carbohydrate ratio System glucose target Boost/Ease off	Insulin to carbohydrate ratio Insulin sensitivity factor Temporary target Sleep mode Basal settings	Insulin to carbohydrate ratio Insulin sensitivity factor Temporary target
Compatible insulin	Rapid	Rapid Ultra-rapid	Rapid	Rapid	Database storage	Carelink 670G: manual download 770G/780G: automatic download	Diasend/Glooko Automatic download	t:Connect Automatic download	Omnipod Connect Automatic download
License	670G Age 7+ 770G: Age 2+ Pregnancy excluded	Age 1+ Pregnancy approved	Age 6+ Pregnancy excluded	Age 6+ Pregnancy excluded	Benefits	Earliest commercially available hybrid closed-loop, extensive clinical experience (200,000+ users ⁵) 780G: no calibration required Robust training and support	RCT evidence base No calibration required Online training Approved in pregnancy and age 1+ Bolus from phone	RCT evidence base Extensive clinical experience (270,000+ users ⁵) No calibration Online training FDA approved bolus from t:Connect app	Only tubeless, patch pump closed-loop system available Online training
Algorithm	PID with insulin feedback and adaptive insulin restrictions. 780G: addition of MPC auto-corrections Embedded on pump Learning based on TDD, estimated fasting glucose and plasma insulin	Interoperable treat to target adaptive MPC App on Android smartphone Adapts daily to prandial and diurnal patterns. Pump bolus and basal settings have no impact.	Interoperable treat to range adaptive MPC Embedded on pump	Interoperable treat to target adaptive MPC Embedded on pump Learning based on TDD	Challenges	Limited RCT evidence to date 670G: finger prick calibration required; substantial auto mode discontinuation rates	App only available on Android smartphone	Cannot switch between closed-loop Control-IQ and Basal-IQ (basal suspend mode) Dependant on user bolus and basal settings	No RCT evidence to date
Target glucose	Fixed 6.7 mmol/L (120mg/dL) target; optional activity target 8.3 mmol/L (150mg/dL) 780G: 5.6mmol/L (100mg/dL) default, 6.1 or 6.7mmol/L (110 or 120mg/dL); optional activity target 8.3 mmol/L (150mg/dL)	Target 5.8 mmol/L (105mg/dL) default; customisable between 4.4 and 11.0 mmol/L (80 and 200mg/dL); Optional activity mode 'Ease-off' increases target by 2.5 and increases insulin sensitivity	Fixed range: 6.2 – 8.9mmol/L (112.5 – 160mg/dL) Overnight target 6.2 – 6.7mmol/L (112.5 – 120mg/dL), sleep mode Optional activity range 7.8 – 8.9mmol/L (140-160mg/dL)	Target customisable between 6.1 mmol/L and 8.3 mmol/L (110mg/dL and 150mg/dL). Optional activity target 8.3mmol/L (150mg/dL)	Basal insulin delivery	Algorithm controlled basal insulin delivery based on CGM glucose measurements. Adjusted every 5-10 minutes			

Figura 14 e 15

Sistemi ibridi AID a circuito chiuso disponibili in commercio. Tratte da [8]

Altri sistemi a circuito chiuso in fase di sviluppo o di richiesta di approvazione, includono: “il pancreas bionico iLet (Beta Bionics, Concord, USA), che consiste in un algoritmo MPC adattivo incorporato nel dispositivo iLet più un CGM Dexcom G6.” [8] Questo richiede come input il peso corporeo e consente l’annuncio qualitativo del pasto, in base al quale l’utente dichiara il contenuto di carboidrati. Esistono poi sistemi pancreatici fai-da-te (DIY APS) progettati e costruiti da persone afflitte da diabete, che combinano la tecnologia della pompa e del CGM disponibili con algoritmi open source. Alcuni esempi di sistema sono DIY Loop, OpenAPS e Android APS [8]. L’efficacia dei sistemi a circuito chiuso è dimostrata da numerosi studi RTC⁵ e da dati osservazionali del mondo reale, senza però un gruppo di controllo è difficile valutare questa efficacia.

⁵ randomized controlled trial, o studio clinico controllato randomizzato è un tipo di studio clinico che mira a ridurre i bias durante la sperimentazione di un nuovo trattamento.

Gli RTC dimostrano che i sistemi a circuito chiuso riducono la glicemia media del sensore, aumentano il tempo trascorso nell'intervallo target e riducono l'emoglobina glicata rispetto alle terapie convenzionali [8].

Altre tipologie di sistemi a circuito chiuso di cui si parla in: "The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes" sono quelli a doppio ormone che combinano l'insulina con glucagone o pramlintide. Questi sembrano essere nella teoria i migliori ad imitare le risposte ormonali del pancreas rispetto ai sistemi ad ormone singolo. Recenti studi di Zeng et al [8] hanno dimostrato che vi è una riduzione nel tempo di intervallo, che tuttavia è accompagnato da sintomi gastrointestinali. È inoltre dimostrato che la variabilità del glucosio indotta dall'esercizio fisico, mette in difficoltà i sistemi a circuito chiuso portando potenzialmente all'ipoglicemia. Recenti studi [8] evidenziano tuttavia che non vi è differenza tra sistemi a singolo e a doppio ormone. Tuttavia, entrambi comportano un miglior controllo del glucosio rispetto alla terapia con pompa potenziata da sensori. L'approccio completamente automatizzato è la soluzione migliore, in quanto non richiede alcun input da parte del paziente. Alcuni degli algoritmi di input ora in studio [8] prevedono l'aggiunta frequenza cardiaca, sudore, movimento e conteggio dei passi come input oltre ai dati glicemici. Questo potrebbe risolvere le difficoltà riscontrate con la variabilità glicemica durante l'attività fisica.

Per quello che riguarda l'aspetto psicosociale uno studio condotto da Barnard et al riporta che 20 partecipanti su 24 consigliano il sistema a circuito chiuso, in quanto e cito: *"hanno ritenuto che i sistemi a circuito chiuso migliorassero il controllo della glicemia, riducesero la preoccupazione e migliorassero il controllo notturno portando a un migliore funzionamento quotidiano e a un sonno migliore"*. Tuttavia, hanno anche riportato che vi sono state numerose difficoltà tecniche legate all'invadenza degli allarmi e alle attrezzature ingombranti.[8] Sono molti gli studi effettuati sulla qualità della vita dei paziente affetti da diabete, alcuni di questi hanno evidenziato che la terapia con sistema a circuito chiuso rispetto a quella convenzionale migliori gli esiti psicosociali correlati al diabete come il disagio del diabete, la fiducia nell'ipoglicemia, la soddisfazione nella somministrazione di insulina e l'usabilità del sistema, non cambino in modo significativo i parametri del sonno. Al contrario invece altri studi mettendo a confronto i sistemi a circuito chiuso con altri trattamenti, tra cui la terapia con microinfusore potenziato da sensori e le iniezioni giornaliere multiple, hanno rilevato che non vi sono significative differenze sulla

qualità della vita tra le due. Una motivazione di questi esiti contrastanti potrebbe essere il fatto che un qualsiasi impatto positivo sulla qualità della vita o sulla riduzione del disagio potrebbe essere stato controbilanciato dalle sfide legate alla comprensione e all'utilizzo della tecnologia avanzata e del carico dei dispositivi.

La maggioranza di coloro che vivono con il diabete tipo 1 sono a rischio di complicanze macrovascolari e microvascolari, i sistemi a circuito chiuso hanno determinato un nuovo punto di riferimento per il tempo ottimale nell'intervallo e una corretta metrica glicemica, che dimostra essere correlata in primis alle complicanze del diabete e all'HbA1c. L'accesso ai dispositivi tuttavia dipende dalla disponibilità commerciale e dall'accessibilità economica, negli stati uniti si stima che il 68% degli adulti diabetici vivano con microinfusore contro i 5-19% in Europa[8].

Uno studio statunitense contando su 28.019 diabetici di tipo 1 riporta che il 7% utilizza sistemi a circuito chiuso rispetto al 44% di utilizzo di pompa e CGM (Continuous Glucose Monitoring) senza erogazione automatica e al 49% di MDI (Multiple Daily Injections) e CGM.

Tra coloro che utilizzano sistemi a circuito chiuso vi sono disuguaglianze di età, etnia, istruzione e stato assicurativi [8], il 58% ha meno di 18 anni l'8% appartengono alla popolazione bianca non ispanica e il 3% a quella nera. È evidente quindi che negli Stati Uniti l'accesso a questo tipo di terapia dipende interamente dallo stato assicurativo. In Europa invece dove la sanità è pubblica, il finanziamento pubblico è disponibile in base a criteri specifici [8]. Vi sono però ulteriori ostacoli all'adozione e alla continuazione di queste tecnologie. In particolare, le preoccupazioni relative all'uso dei dispositivi e alla stigma che ne deriva, le sfide tecniche invece, come il fabbisogno di dose giornaliera totale possono influire notevolmente sull'accuratezza del dispositivo: *“L'accesso e l'adozione equi si basano su un'efficace formazione degli operatori sanitari e su un'infrastruttura di servizi sanitari per fornire e sostenere l'uso di dispositivi avanzati per il diabete. I casi complessi dovrebbero essere discussi in un formato multidisciplinare con accesso a specialisti di tecnologie avanzate. L'assistenza ottimale per coloro che utilizzano tecnologie avanzate comprende anche processi standard di cura del diabete, tra cui lo screening della pressione sanguigna, dei reni e della retinopatia e la stratificazione del rischio del piede insieme al benessere e al supporto tecnico.”* [8]

CONCLUSIONI

Partendo dal fatto che il pancreas artificiale è la risposta definitiva per facilitare la vita dei pazienti diabetici, non sempre è una soluzione possibile, dato che si tratta di un dispositivo ancora in fase di sviluppo. Alternativamente alla terapia farmacologica che, pur permettendo un sano stile di vita è troppo invasiva e necessita di continui monitoraggi da parte del paziente, sono da preferirsi i sistemi di automonitoraggio, una buona via di mezzo che permette una vita più 'rilassata'. Sollevandoli dalla necessità di continuo monitoraggio ma rendendoli 'strani' agli occhi degli altri. Solo il tempo e la ricerca potranno darci una soluzione finale che, oltre a tener conto del benessere fisico sia in grado di dare una condizione di normalità psicosociale ai diabetici.

Bibliografia

- [1] <https://diabetesatlas.org>
- [2] [Relazione L115/87 2014 \(salute.gov.it\)](#)
- [3] [ARTICOLO VESPASIANI.qxd \(salute.gov.it\)](#)
- [4] Cobelli C, Kovatchev B. Developing the UVA/Padova Type 1 Diabetes Simulator: Modeling, Validation, Refinements, and Utility. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2023;17(6):1493-1505.
- [5] Cobelli C, Man CD, Sparacino G, Magni L, De Nicolao G, Kovatchev BP. Diabetes: Models, Signals, and Control. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2009 Jan 1; 2:54-96.
- [6] A. Ozzello, C. Suraci - *MeDia* 2011, 11:24-29
- [7] S. Maltoni, A. Negro, F. Trimaglio, L. Vignatelli, L. Ballini. Dispositivi medici innovativi nella gestione del diabete - Short Report n. 6 - Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale - Regione Emilia-Romagna. Bologna, ottobre 2012
- [8] The Artificial Pancreas and Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jun 16;108(7):1614-1623.