

**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“PANCREAS ARTIFICIALE: UNA SOLUZIONE TECNOLOGICA PER
IL DIABETE DI TIPO 1”**

Relatore: Prof. / Dott Del Favero Simone

Laureando/a: Mazzella Benedetta

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 22/07/2022

ABSTRACT

Nell'elaborato vengono presentati gli sviluppi nel campo della tecnologia del pancreas artificiale. Sono analizzati i significativi progressi ingegneristici e i sostanziali progressi della bioelettronica nel rilevamento dei livelli di glucosio nel sangue, nella somministrazione di insulina e nella progettazione del controllo. Lo scopo ultimo dell'elaborato è presentare il pancreas artificiale come la soluzione efficace a sostegno della cura del diabete mellito in quanto soddisfa il tre principali obiettivi della terapia del diabete: il controllo glicemico continuo per prevenire le complicanze a lungo termine, il mantenimento dei livelli di glucosio in un intervallo di sicurezza necessario ad evitare escursioni glicemiche acute e la riduzione del carico di lavoro del paziente grazie alla presenza di un sistema innovativo.

Indice

1. INTRODUZIONE	1
2. DIABETE ED IL SUO TRATTAMENTO	3
3. TRATTAMENTI DEL DIABETE DI TIPO 1	4
4. PANCREAS ARTIFICIALE	7
5. SISTEMI DI CONTROLLO: LOSED LOOP SYSTEM	9
6. ALGORITMI	10
7. ESPERIMENTI IN SILICO IN SOSTITUZIONE ALLA PROVE SUGLI ANIMALI / TRIAL IN SILICO	12
8. BARRIERE ALLO SVILUPPO DEL PANCREAS ARTIFICIALE	14
8.1 LIMITI DEL SISTEMA PER LA LETTURA IN CONTINUO DELLA GLICEMIA ...	14
8.2 LIMITI DELLA SOMMINISTRAZIONE INSULINICA PER VIA SOTTOCUTANEA	14
9. SFIDE DEL PANCREAS ARTIFICIALE	15
9.1 PASTI	15
9.2 ESERCIZIO	16
10. PANCREAS ARTIFICIALE BIORMONALE	16
11. PANCREAS ARTIFICIALE IN AMBIENTE EXTRAOSPEDALIERO	17
12. FUTURO	19
13. CONCLUSIONI	22
14. BIBLIOGRAFIA	23

1. INTRODUZIONE

Il diabete di tipo 1 è una patologia autoimmune causata dall'anomala produzione di anticorpi che, attaccando le cellule beta del pancreas, compromettono la normale produzione insulinica.^[1] Si tratta di una patologia, che negli ultimi 30 anni, ha visto raddoppiare la sua incidenza. La terapia del diabete di tipo 1 si basa sulla somministrazione di insulina in diverse formulazioni, attraverso iniezioni sottocutanee dirette o tramite un microinfusore automatico, capace di rilasciare in modo programmato piccole quantità di insulina durante le 24 ore.^[2] Si tratta di soluzioni abbastanza efficaci ma che non eliminano del tutto il rischio di complicanze causate da un errato dosaggio del farmaco o da un'imprecisa programmazione della sua somministrazione, in quanto ogni giorno le diverse attività individuali possono variare in modo tale da non essere in grado di gestire il controllo dei livelli glicemici. È per questo che è necessario trovare una nuova soluzione tecnologica che consenta un controllo glicemico ancora più raffinato e sicuro. Il pancreas artificiale, un sistema di infusione a catena chiusa, è costituito da una pompa di infusione che somministra insulina sottocute grazie alla presenza di un algoritmo che sulla base di informazioni provenienti da un sensore che misura la glicemia in modo continuo e l'annuncio di eventi quali il pasto, dosa l'insulina. I limiti allo sviluppo di questa nuova tecnologia derivano principalmente dai sensori attualmente disponibili e dai ritardi legati alla somministrazione sottocutanea di insulina.^[8] Tuttavia, con i recenti studi è stato dimostrato che il pancreas artificiale è sicuro e ha una performance superiore alla terapia convenzionale con microinfusore.^[3] In futuro l'obiettivo sarà migliorare i punti deboli attuali per sviluppare un pancreas artificiale sempre più alla portata del paziente.

2. DIABETE ED IL SUO TRATTAMENTO

Il diabete mellito è una malattia cronica caratterizzata da un eccesso di zuccheri (glucosio) nel sangue, nota come iperglicemia. Quest'ultima può essere causata da un'insufficiente produzione di insulina (ossia l'ormone che regola il livello di glucosio nel sangue) o da una sua inadeguata azione^[4]. Il diabete di tipo 1 è una forma di diabete che si manifesta prevalentemente nel periodo dell'infanzia e nell'adolescenza e questo motivo fino a poco tempo fa veniva denominato diabete infantile. L'insulina è una piccola molecola proteica che svolge importanti azioni sul metabolismo di carboidrati, lipidi e proteine, tra cui: aumento del metabolismo del glucosio, abbassamento della glicemia, aumento della riserva di glicogeno nei tessuti; in assenza di insulina ben poco del glucosio assorbito a livello intestinale può essere trasportato nei tessuti, con conseguente notevole aumento della glicemia. Questa patologia viene definita autoimmune perché è causata dalla produzione di autoanticorpi (anticorpi che distruggono tessuti e organi propri non riconoscendoli come appartenenti al corpo ma come organi esterni), che attaccano le cellule Beta, cioè quelle cellule che all'interno del pancreas sono deputate alla produzione di insulina. Come conseguenza, si riduce, fino ad azzerarsi completamente, la produzione di questo ormone il cui compito è quello di regolare l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule. La mancanza o la scarsità di insulina non consente al corpo di utilizzare gli zuccheri introdotti normalmente attraverso l'alimentazione che vengono così eliminati con le urine. In questa situazione l'organismo è costretto a produrre energia in altri modi, principalmente attraverso il metabolismo dei grassi, il che comporta la produzione dei cosiddetti corpi chetonici. L'accumulo di corpi chetonici nell'organismo, se non si interviene in tempo, può portare a conseguenze molto pericolose. La malattia diabetica comporta dunque un grave scompenso nel sistema di regolazione glucosio-insulina e nel metabolismo di tutti i nutrienti.

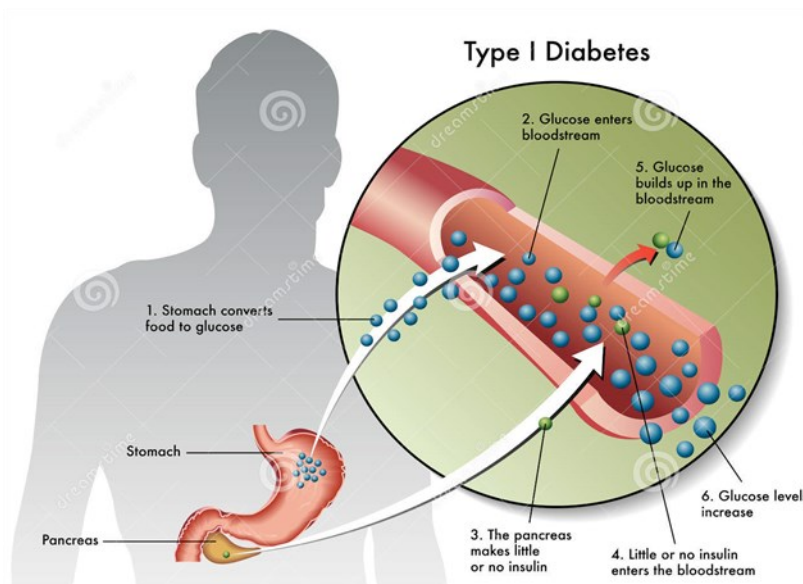


Figura 1 – raffigurazione del diabete di tipo 1. Tratto da <https://www.alamy.it/>, consultato in data 12/07/2022

3. TRATTAMENTI DEL DIABETE DI TIPO 1

3.1 TERAPIA INSULINICA TRADIZIONALE

Lo scopo della terapia nel diabete di tipo 1 è il mantenimento di una glicemia il più possibile normale per prevenire l'insorgenza o ritardare l'evoluzione delle complicanze croniche. La terapia insulinica può essere considerata come salva-vita nel soggetto con diabete tipo 1. È indispensabile questa terapia sostitutiva per riprodurre e mimare concentrazioni insulinemiche fisiologiche sia nelle fasi interprandiali e notturne che nelle fasi postprandiali e quindi realizzare un profilo glicemico il più vicino possibile al soggetto normale. Tale modello di terapia è realizzabile sia con un trattamento multiiniettivo che con l'infusione continua mediante microinfusore. La terapia insulinica multiiniettiva (MDI) prevede la somministrazione di boli di insulina ad azione rapida o ultrarapida ai pasti per rispondere al fabbisogno insulinico prandiale e la somministrazione di singole o multiple iniezioni di insulina ad azione intermedia-lenta per rimpiazzare il fabbisogno insulinico-basale.^[4]

L'infusione insulinica continua con microinfusore (CSII) rimane il modello di terapia che più si avvicina alla secrezione fisiologica. Il microinfusore è un piccolo dispositivo elettrico, contenente una siringa e collegata al tessuto addominale attraverso un catetere che termina con un ago. Il microinfusore eroga l'insulina, in modo continuo nelle 24 ore, con una velocità differenziabile nell'arco della giornata secondo le esigenze individuali.^[5]

La CSII è preferita dai pazienti, ma l'elevato costo della terapia limita la diffusione della stessa. Il fabbisogno insulinico e i diversi schemi di terapia insulinica sono condizionati da una corretta alimentazione e dall'attività fisica che favorisce l'azione dell'insulina. Per mantenere la glicemia nel range desiderato, ovvero senza ipoglicemie (all'incirca al di sotto di 70 mg/dl) o di picchi iperglicemici (superiori all'incirca ai 180 mg/dl) durante e dopo l'esercizio, il paziente deve imparare ad aggiustare la dieta e l'insulina in modo appropriato, monitorando frequentemente la glicemia. Il paziente deve necessariamente imparare a misurare la glicemia, a somministrarsi l'insulina, ma anche ad aggiustare le dosi in base ai valori glicemici riscontrati, al contenuto in carboidrati dei pasti, all'attività fisica.^[5]

Generalmente il paziente quotidianamente attua quattro somministrazioni per poter mantenere quanto più normale possibili i livelli di glucosio. Si calcola che un paziente con questa malattia deve imporsi da 100 a 500.000 azioni terapeutiche. Notiamo quindi come la terapia tradizionale presenti, tuttavia, alcuni difetti che portano ad un inevitabile peggioramento della qualità di vita e danno la percezione di una terapia non flessibile. Le soluzioni a queste barriere risiedono in un approccio centrato sul paziente, dove la flessibilità della terapia abbia un ruolo centrale e dove la terapia sia adattata, per quanto possibile, alla vita ed alle preferenze del paziente e non viceversa^[6]. Grazie alla ricerca scientifica si sono aperti nuovi scenari terapeutici, attraverso soluzioni tecnologiche, una di queste il pancreas artificiale.

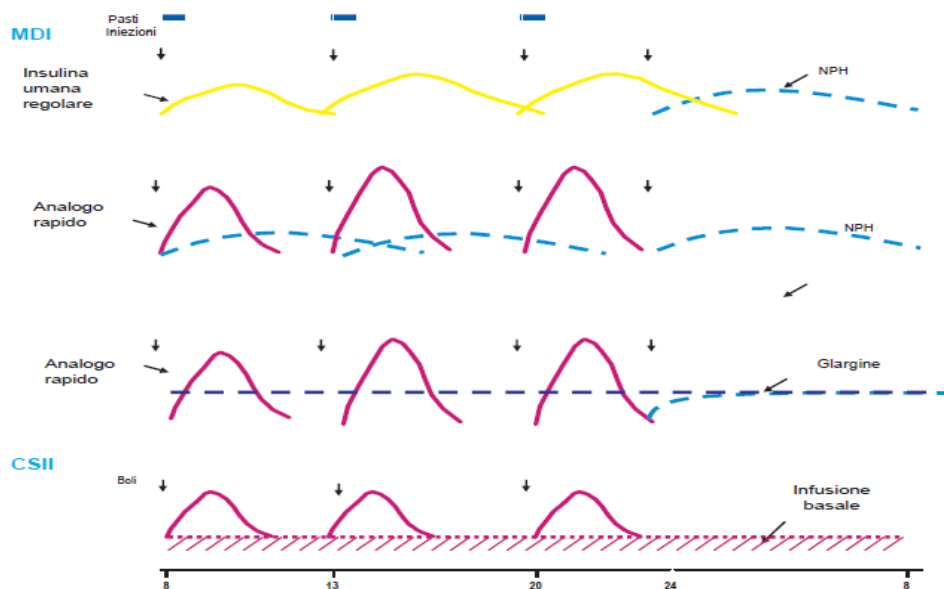


Figura 2 – Schemi di terapia insulinica frequentemente utilizzati. Si nota che l'insulina umana regolare genera un picco insulinemico ad ascesa lenta e di durata prolungata esponendo così il paziente al rischio di iperglicemia in fase immediatamente postprandiale e di ipoglicemia in fase postprandiale tardiva. Gli analoghi di insulina, vengono assorbiti più velocemente dell'insulina umana, producendo un picco insulinemico che inizia prima, raggiunge valori più elevati e cessa più rapidamente. Nella CSII i boli insulinici prandiali vengono somministrati dal paziente al momento dei pasti o per correggere iperglicemie intercorrenti.

Tratto da Tiengo A, Bruttomesso D. Trattamento del diabete di tipo 1

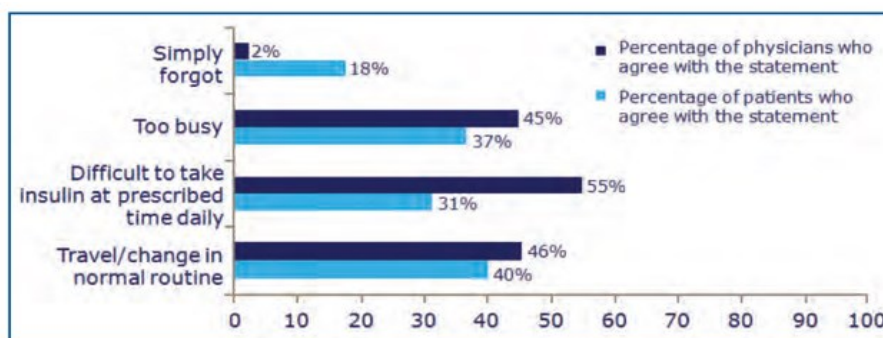


Figura 3 – Cause più comuni che portano a saltare la somministrazione di insulina
 Tratto da Bossi A. Le sfide della terapia con insulina: obiettivi e limiti. Il Giornale di AMD
 2012;15; S3: 3-9

4. *PANCREAS ARTIFICIALE*

Il Pancreas Artificiale è il frutto di una ricerca interdisciplinare tra medicina e bioingegneria che ha riscosso una serie di risultati che hanno portato ad importanti trasferimenti tecnologici. Prima però di entrare nel merito dell'oggi, è importante dare uno sguardo al passato, in modo particolare ad alcuni eventi molto significativi accaduti tra il 1922 e 2000: la scoperta dell'insulina nel 1922, il primo misuratore portatile di glucosio, la prima siringa meccanica per iniettare insulina e il primo pancreas artificiale da ospedale. Gli sviluppi del pancreas artificiale risalgono a cinquanta anni fa, quando la possibilità di una regolazione esterna della glicemia fu stabilita da studi, su soggetti con diabete di tipo 1, utilizzando una misurazione della glicemia per via endovenosa e l'infusione di insulina e glucosio.^[7]

Grazie al lavoro quasi simultaneo di cinque squadre, tra il 1974 e 1978, si ottennero importanti risultati come la realizzazione del primo dispositivo commerciale: il Biostator^[7]. Sebbene quest'ultimo non fosse adatto per un uso esterno di ospedale, si dimostrò la fattibilità del controllo esterno di glucosio e si stimolò un ulteriore sviluppo tecnologico. Verso la fine degli anni Settanta, strumenti come il misuratore e la siringa iniziarono ad acquisire maggiore affidabilità. Nel 1979 si scoprì come la via sottocutanea fosse fattibile per la somministrazione continua di insulina e alla fine degli anni '80, venne introdotto un sistema impiantabile in grado di utilizzare il rilevamento del glucosio per via endovenosa e l'infusione intraperitoneale di insulina. Questo ha finalmente dato il via ad una accelerazione dello sforzo accademico e industriale per la ricerca di un sistema sottocutaneo^[7]. Oggi il progresso tecnologico continua ad aiutare il trattamento del diabete. Le vecchie insuline sono sempre più sostituite dai nuovi analoghi dell'insulina ad azione rapida e lenta e anche i sistemi di somministrazione insulinica sono diventati più fisiologici grazie alle "pompe intelligenti". Anche il monitoraggio della glicemia si è evoluto con l'arrivo di dispositivi che permettono il monitoraggio in continuo della glicemia (continuous glucose monitoring, CGM) e forniscono informazioni sia sui valori glicemici assoluti, ma anche sul trend glicemico, includendo la direzione verso cui la glicemia si sta modificando e la velocità di variazione.^[8] Nonostante i progressi, gli attuali schemi di terapia insulinica molto spesso non permettono di raggiungere e mantenere il buon controllo glicemico. Da qui nasce l'idea di rimpiazzare la funzione beta-cellulare deficitaria con il pancreas artificiale, ovvero un sistema automatico in grado di regolare la somministrazione di insulina in base ai valori glicemici, senza la supervisione del paziente^[8]. Il pancreas artificiale, noto anche come sistema di controllo della glicemia a catena chiusa "closed-loop", è un complesso di una pompa per l'infusione sottocutanea "automatica" di insulina sulla base della concentrazione di glucosio del momento, misurata in

continuo da un sensore nel fluido interstiziale. Il sistema è composto da tre elementi principali, connessi in modalità wireless: un sensore sottocutaneo per la lettura in continuo del glucosio, un microinfusore per la somministrazione di insulina, un algoritmo di controllo che può essere integrato con il microinfusore o essere associato ad un'unità separata, per esempio un telefono. L'algoritmo di controllo è l'elemento chiave per il funzionamento del pancreas artificiale in quanto determina la quantità di insulina da infondere sottocute in un paziente sulla base del valore di glucosio registrato dal sensore nel fluido interstiziale.

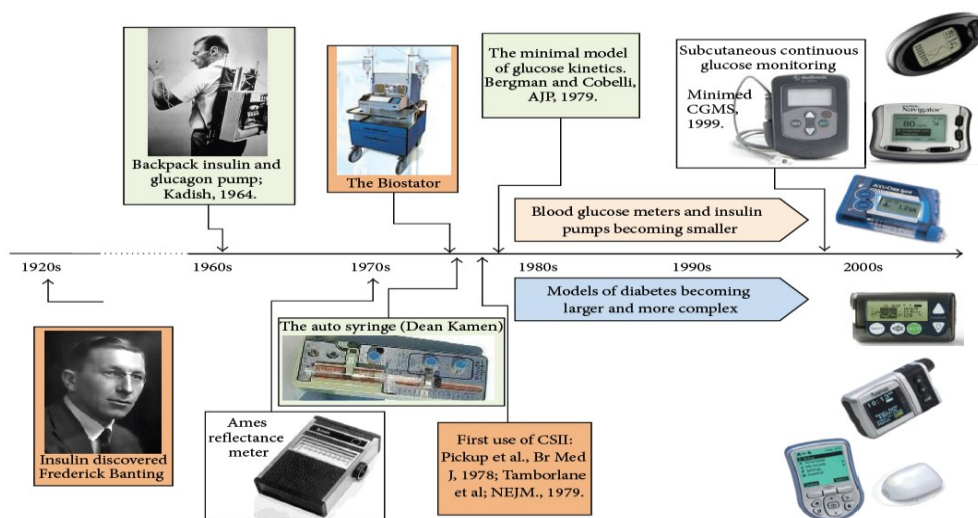


Figura 4 – Eventi chiave del progresso del pancreas artificiale nella linea del tempo.
 Tratto da Kovatchev B., Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas,
 Bioelectronic Medicine 2018, 4:14

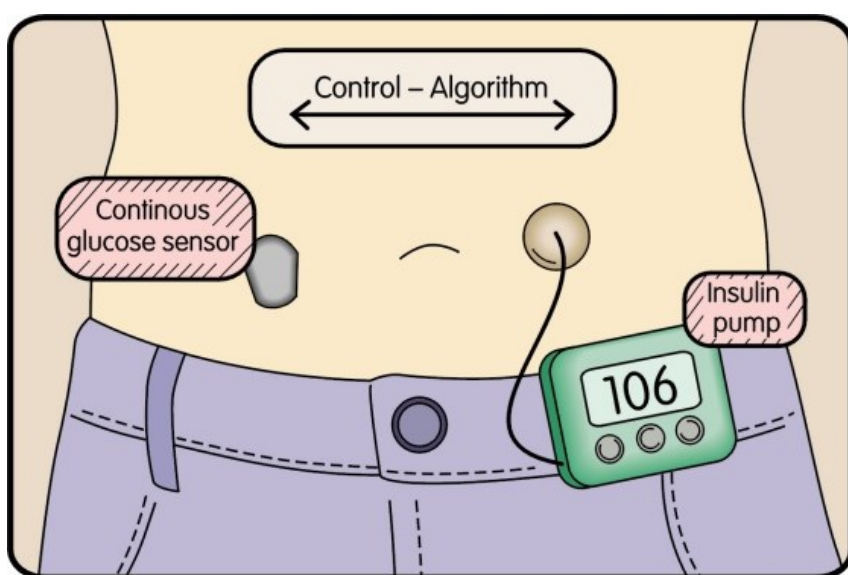


Figura 5 – Componenti del pancreas artificiale.
 Tratto da Bruttomesso D, Scotton R, Filippi A, Cipponeri E. La chiusura dell'ansa nel diabete di tipo 1. G It Diabetol Metab 2013;33:19-28.

5. SISTEMI DI CONTROLLO: LOSEED LOOP SYSTEM

Lo scopo del controllo è in generale quello di utilizzare ingressi disponibili per regolare le uscite in relazione a valori di riferimento assegnati, nonostante la presenza di possibili disturbi. Questo si ottiene scegliendo il controllo sulla base delle informazioni disponibili. Il primo tipo d'informazione permette di prevedere gli effetti che diversi ingressi di controllo avrebbero sul sistema, e quindi, in certa misura, di impostarli in modo da prefigurarne un corretto comportamento. Questo tipo d'azione di controllo è detta ad anello aperto. Nel secondo tipo di controllo invece la scelta degli ingressi è basata sulla misurazione continua dei valori di uscita e sul loro confronto istante per istante con gli andamenti desiderati. Questo tipo di azione di controllo viene detta in retroazione (feedback) oppure in anello chiuso. Le principali differenze tra le due strategie sono che, mentre l'efficacia dell'azione in avanti dipende dalla qualità delle informazioni sul modello del sistema e sui disturbi, la retroazione genera le azioni di controllo a partire dagli effetti che le cause di errore hanno sull'uscita, si basano quindi principalmente sulla qualità dei sensori utilizzati. Si nota inoltre che lo schema ad anello aperto, in presenza di disturbi o variazioni parametriche non previste, e quindi non misurate, non è in grado di modificare le azioni di controllo generate, mentre lo schema a catena chiusa è in grado di reagire ad esse poiché tali cause provocano effetti sulle grandezze di uscita che rilevate dal dispositivo di controllo, modificano le azioni di controllo già esistenti.

La retroazione è il meccanismo alla base del funzionamento di moltissimi sistemi, sia naturali sia artificiali ed è anche alla base del pancreas artificiale. È proprio l'uso di un sistema ad ansa chiusa (closed-loop) che consente al paziente con diabete di tipo 1 di delegare al sistema il compito di iniettarsi insulina ogni giorno regolando in autonomia il livello di zuccheri nel sangue.

6. ALGORITMI

La componente chiave del pancreas artificiale è l'algoritmo di controllo che stabilisce l'infusione di insulina in base ai livelli glicemici tenendo conto di possibili errori di misura e ritardi di cinetica. Nel tempo sono stati proposti diversi algoritmi ma sono due ad essere comunemente usati: il PID (Proportional-Integral-Derivative) e l'MPC (Model Predictive of Control).^[8]

Gli algoritmi PID aggiustano l'infusione di insulina basandosi contemporaneamente:

- a) sullo scarto tra la concentrazione glicemica rilevata in un dato momento e il valore ideale (componente proporzionale);
- b) sull'area ottenuta plottando nel tempo i valori di glucosio registrati e i valori ideali (componente integrale);
- c) sulla velocità di cambiamento dei valori di glucosio (componente derivata).^[8]

Nonostante gli importanti sviluppi nella tecnologia dei sensori, il pancreas artificiale deve far fronte alle imprecisioni sia nel rilevamento di glucosio che nella somministrazione di insulina. Per questo motivo nella progettazione si deve considerare una risposta relativamente lenta, dando il tempo necessario affinché i ritardi svaniscano prima delle successive azioni di controllo; tuttavia, una risposta lenta non fornisce una buona attenuazione dei picchi glicemici postprandiali. Ecco, quindi, che sorge il principale dilemma del controllo del pancreas artificiale, ovvero quello di trovare un compromesso tra la regolazione del ritmo lento durante azioni di controllo applicabili allo stato quasi stazionario (ad esempio durante la notte) e la regolazione postprandiale che richiede correzioni tempestive.^[7]

Poiché il PID è puramente reattivo, risponde cioè ai cambiamenti nella concentrazione di glucosio dopo essersi verificati, è facilmente soggetto a questa tipologia di problemi. È necessario progettare un controllore che migliori le prestazioni del PID. Una possibilità consiste nell'aggiungere un'azione feed-forward (un bolo prepasto regolare), che aiuti con la compensazione del pasto. Gli algoritmi MPC si basano sulla previsione della dinamica del glucosio utilizzando un modello del sistema metabolico del paziente, di conseguenza, appaiono più adatti per attenuare i ritardi dovuti al rilevamento sottocutaneo del glucosio e all'infusione di insulina. Essi sono considerati proattivi, poiché anticipano l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina somministrata. L'algoritmo funziona come una strategia scacchistica: valuta tutte le possibili "mosse" e probabili risposte dell'avversario (corpo del paziente diabetico), sceglie quella che giudica migliore e aspetta la risposta dell'organismo.^[7]

L'obiettivo è mantenere il paziente per il maggior tempo possibile nel target glicemico ottimale (70-80 mg/dl) senza che questo debba continuamente controllare l'andamento del glucosio. Gli algoritmi MPC sono probabilmente più efficaci nel controllare gli effetti dei pasti e dell'attività fisica o nel compensare i problemi legati al fatto che la somministrazione di insulina è decisa sulla base di variazione del glucosio del liquido interstiziale.

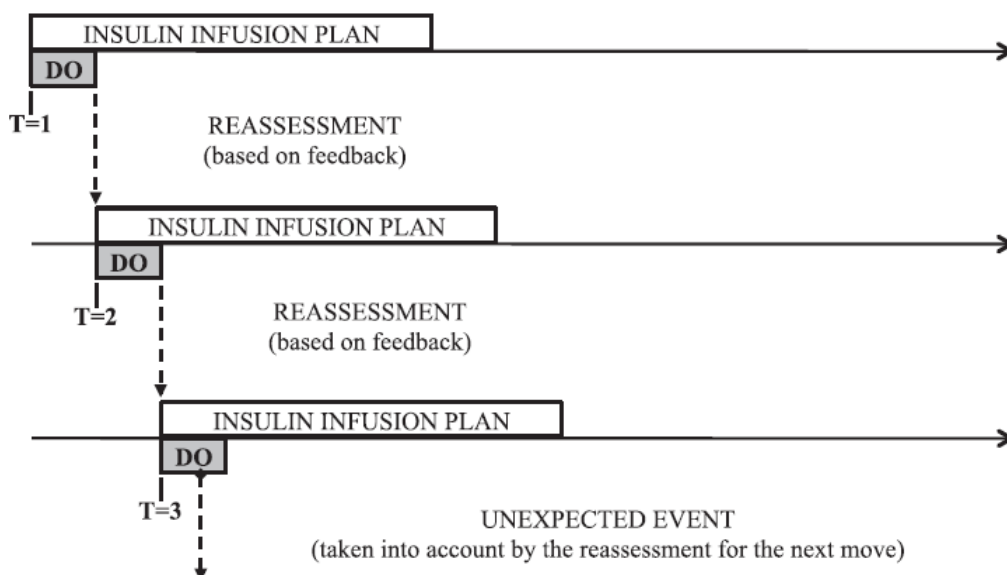


Figura 6 – Schema del concetto del MPC. Passo dopo passo sono previsti i livelli di glucosio futuri e la strategia di somministrazione dell'insulina viene mappata in anticipo. Una volta implementata la prima fase di somministrazione dell'insulina, la situazione viene rivalutata con nuovi dati sulla glicemia.

Tratto da Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. *Artificial Pancreas: Past, Present, Future.*

Diabetes 2011;60:2672-82.

7. ESPERIMENTI IN SILICO IN SOSTITUZIONE ALLA PROVE SUGLI ANIMALI / TRIAL IN SILICO

I modelli di simulazione possono essere di grande aiuto nello sviluppo di dispositivi medici e di farmaci. Nel caso del pancreas artificiale, il suo sviluppo è stato accelerato utilizzando una modellazione matematica e una simulazione computerizzata.

L'uso della modellistica e simulazione al computer nel singolo individuo per lo sviluppo di un medicinale, dispositivo medico o intervento medico è definito come *trial clinico in silico*.^[9]

La credibilità dei trial clinici in silico si basa sull'assunzione che gli studi in vivo, su soggetto umano, siano la fonte di informazione più affidabile, e che ogni approccio in silico debba essere validato contro questa informazione.

Il motivo per sostituire un trial clinico con uno in silico non è solo legato al rischio o al costo del trial clinico, ma alla capacità della simulazione di fornire una risposta affidabile sulla sicurezza e/o efficacia di un nuovo prodotto biomedicale.^[9]

Negli anni sono stati proposti numerosi modelli di simulatori in grado di simulare solo le dinamiche della popolazione media e non la variabilità interindividuale.

Questo e altri fattori hanno favorito lo sviluppo del simulatore Padova\Virginia del diabete di tipo 1.

Il simulatore è basato su un modello del sistema glucosio-insulina e un insieme di "pazienti virtuali" su cui eseguire gli esperimenti in silico. La particolarità del simulatore è la variabilità glicemica della popolazione virtuale che rispecchia quella osservata nella popolazione e questo permette di testare la sicurezza degli algoritmi di controllo. Proprio grazie a questa caratteristica il simulatore Padova\Virginia è diventato il primo caso di simulatore accettato da un'agenzia regolatoria, l'americana FDA (Food and Drug Administration), come sostituto di trial nell'animale.

Il modello è costituito da 13 equazioni differenziali e 35 parametri, 26 dei quali liberi e 9 derivati dalle condizioni di stato stazionario.

Attualmente il simulatore contiene 300 soggetti "virtuali": 100 adulti, 100 adolescenti e 100 bambini, che riproducono la variabilità della risposta glicemica in vivo nella popolazione diabetica di tipo 1.

Inoltre, il simulatore contiene un modello del sensore per il monitoraggio in continuo della glicemia e dell'iniezione sottocutanea di insulina. Con questa tecnologia è possibile testare in silico qualsiasi scenario con pasti e infusioni di insulina, prima dell'applicazione clinica^[7].

E' stato dimostrato che la modellazione in silico fornisce risultati preclinici credibili e può sostituire alcuni esperimenti negli animali, inoltre il test in silico fornisce i risultati in tempi

molto più rapidi e a costi minori di quelli richiesti dalla sperimentazione animale. Nel corso degli anni vi sono stati ulteriori sviluppi del simulatore. Nel 2014 nuovi dati sulle dinamiche in ipoglicemia e sulla contro-regolazione hanno permesso di aggiornare il modello di simulazione. Più recentemente, è stato introdotto un nuovo miglioramento, ovvero la presenza di pattern soggetto-specifici della variazione diurna della sensibilità insulinica, un parametro chiave che quantifica l'abilità dell'insulina nel sopprimere la produzione di glucosio nel fegato e di promuoverne l'utilizzazione da parte dei tessuti.

Inoltre, grazie ai continui miglioramenti tecnologici, è stato possibile testare la performance del pancreas artificiale in soggetti diabetici di tipo 1 in un contesto extra-ospedaliero, più simile alle condizioni di vita quotidiana^[9]. Grazie a questi esperimenti si ha ora a disposizione una grande quantità di dati che permetteranno di migliorare ulteriormente la performance delle simulazioni su periodi lunghi.

Osserviamo infine, come la sperimentazione in silico possa aiutare particolarmente nel caso di specifiche malattie per le quali una valutazione clinica è impossibile, come nel caso di malattie rare, dove è difficile trovare un numero sufficiente di pazienti necessari a trarre conclusioni significative sull'efficacia o meno del trattamento.

Quindi è raccomandabile iniziare ad utilizzare i trial in silico per la valutazione di tecnologie rivolte alle patologie rare o di guasti improbabili, dove non sarebbe comunque possibile progettare esperimenti statisticamente impossibili.^[9]

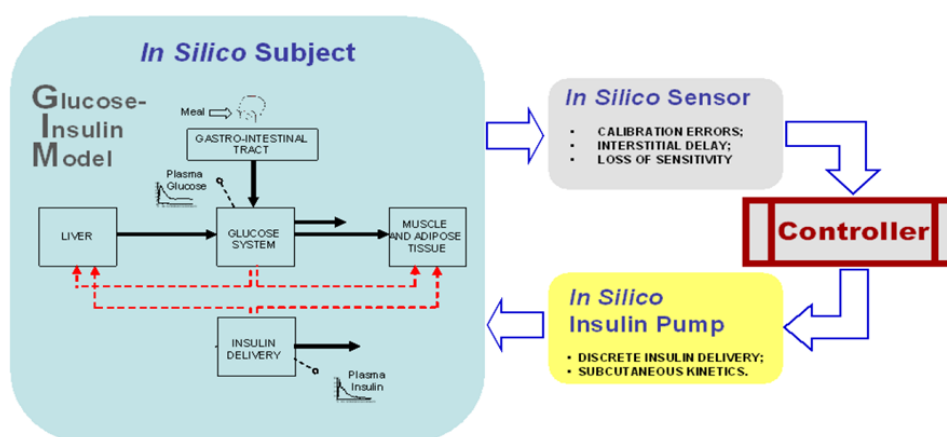


Figura 7 – Componenti principali del simulatore del diabete di tipo 1: modello del sistema glucosio-insulina, modello di sensore, modello di pompa per insulina e il dispositivo di controllo da testare.

Tratto da Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. *Artificial Pancreas: Past, Present, Future.* *Diabetes* 2011;60:2672-82.

8. BARRIERE ALLO SVILUPPO DEL PANCREAS ARTIFICIALE

I fattori che principalmente hanno ostacolato lo sviluppo del pancreas artificiale sono stati

La variabilità del fabbisogno insulinico tra soggetti è attribuibile a fattori che influenzano la sensibilità insulinica come il peso corporeo, l'età, il sesso, l'attività fisica e il fumo.

La variabilità intra-soggetto include variazioni dell'insulino-sensibilità da un giorno all'altro e da un'ora a un'altra a causa di ritmi di funzionamento quotidiani, attività fisica, malattie intercorrenti, stress. Queste variazioni si possono verificare anche durante il closed loop e vanno perciò compensate.^[8]

8.1 LIMITI DEL SISTEMA PER LA LETTURA IN CONTINUO DELLA GLICEMIA

Il sensore per il CGM (continuous glucose monitoring) misura il glucosio nello spazio interstiziale, mentre il glucometro misura il glucosio nei vasi sanguigni.

Dal momento che queste due aree sono fisicamente separate il glucosio impiega tempo a passare dall'una all'altra. Quando i livelli di glucosio sono stabili, come a digiuno, questi sono abbastanza simili nello spazio interstiziale e nei capillari.^[8] Quando invece i livelli di glucosio cambiano rapidamente, come dopo i pasti, il sensore del glucosio potrebbe avere un ritardo rispetto al glucometro per via del tempo che impiega il glucosio a passare dai capillari allo spazio interstiziale. Questo ritardo è dovuto in parte ad un ritardo fisiologico e in parte ad un ritardo tecnologico. Oltre alle differenze temporali, vi sono le deviazioni provvisorie e persistenti tra i valori glicemici misurati dal sensore e gli effettivi valori glicemici plasmatici.^[8]

Le deviazioni provvisorie si manifestano nell'arco di 1-4 ore e potrebbero essere collegate ad una provvisoria perdita o aumento di sensibilità del sensore e a perturbazioni meccaniche. Quando il sensore del glucosio sottostima i valori glicemici plasmatici si parla di drop out. Le deviazioni persistenti sono causate principalmente da calibrazioni sbagliate fatte con la glicemia capillare, da un algoritmo di calibrazione inappropriato, da un cambiamento di sensibilità del sensore.

Quando, durante il closed loop, il sensore sovrastima il valore glicemico plasmatico, le deviazioni persistenti rappresentano un problema poiché potrebbero verificarsi un eccessivo rilascio di insulina con conseguente ipoglicemia^[8].

8.2 LIMITI DELLA SOMMINISTRAZIONE INSULINICA PER VIA SOTTOCUTANEA

Dopo la somministrazione di un bolo di insulina sono necessari circa 90 – 120 minuti affinché questa raggiunga il suo massimo effetto ipoglicemizzante. La somministrazione di molteplici

boli di correzione in stretta sequenza causa un accumulo di insulina e un alto rischio di ipoglicemia che, se non considerato dall'algoritmo di controllo, può diventare una sfida per i sistemi closed loop. Potrebbero dover essere normalizzati gli alti livelli glicemici anche durante la somministrazione in closed loop, rendendo più complicato il controllo glicemico postprandiale. Il controllo durante e dopo l'attività fisica può richiedere l'assunzione preventiva di carboidrati per eliminare il rischio di ipoglicemia. Nonostante questi problemi, la via sottocutanea rimane la via di somministrazione insulinica privilegiata nei modelli attuali di pancreas artificiale^[8].

9. SFIDE DEL PANCREAS ARTIFICIALE

Nonostante i recenti progressi nella modellizzazione della dinamica glicemica per il diabete mellito di tipo 1, considerare automaticamente i pasti non preannunciati e l'esercizio senza input manuali dell'utente rimane difficile.

Di seguito, le attuali possibili soluzioni adottate per contrastare queste difficoltà.

9.1 PASTI

I pasti mettono alla prova l'efficacia e la sicurezza del closed loop. Il consumo di carboidrati si associa infatti con un rapido, transitorio aumento della glicemia, la cui natura dipende da molti fattori, tra cui la quantità e la composizione del pasto, il tempo e la quantità di insulina somministrata. Il ritardo nell'assorbimento dell'insulina somministrata per via sottocutanea determina spesso iperglicemia postprandiale, che può portare a boli di correzione e accumulo di insulina aumentando così il rischio di ipoglicemia tardiva. Questo può succedere anche durante il closed loop.^[8]

Durante la CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) tradizionale, la somministrazione di un bolo di analogo rapido dell'insulina 15 minuti prima del pasto permette di controllare meglio la glicemia postprandiale e mantenere per più tempo la glicemia in target. Per quanto riguarda la somministrazione di insulina ai pasti i modelli correnti di pancreas artificiale si differenziano tra loro per il tipo di approccio.

Un approccio prevede che la somministrazione di insulina sia decisa dall'algoritmo puramente sulla base della misurazione glicemica in continuo del sensore senza alcuna informazione riguardo la quantità e l'ora del pasto (fully closed loop). In questo caso l'algoritmo decide la dose di insulina sulla base dell'aumento glicemico postprandiale.^[8]

Un altro approccio prevede che vengano “annunciati” sia il tempo sia la quantità del pasto (closed loop con annuncio del pasto o semi-closed loop). Queste informazioni vengono utilizzate dall’algoritmo per decidere la dose prandiale di insulina da somministrare (come succede durante la terapia tradizionale).

Un terzo approccio, meno utilizzato, prevede di fornire al controllore informazioni circa l’ora del pasto, ma non la quantità. Questa informazione viene usata dall’algoritmo di controllo per passare ad una somministrazione di insulina più aggressiva al fine di controbilanciare l’aumento glicemico postprandiale (closed loop con annuncio qualitativo del pasto)^[8].

9.2 ESERCIZIO

L’esercizio di moderata intensità aumenta il rischio di ipoglicemia, soprattutto durante o subito dopo l’attività, ma può capitare anche molte ore dopo l’attività.

Durante la somministrazione di insulina in closed loop un metodo efficace per controllare la glicemia durante l’esercizio fisico può essere l’annuncio dell’esercizio o il monitoraggio della frequenza cardiaca in base ai quali la somministrazione insulinica potrà venir sospesa.^[8]

Poiché la risposta all’esercizio è altamente variabile da persona a persona, per eliminare completamente il rischio di ipoglicemia da esercizio fisico potrebbe essere necessaria l’assunzione preventiva di carboidrati^[8].

10. PANCREAS ARTIFICIALE BIORMONALE

Per “Pancreas artificiale biormonale” si intende un sistema biormonale che usa due ormoni: insulina e glucagone. In studi recenti, per ridurre il rischio di ipoglicemia, si è testato, con il sistema closed loop, la somministrazione contemporanea di insulina e glucagone. Il vantaggio dell’uso del glucagone è che agisce rapidamente, contrasta gli effetti dell’insulina e aumenta la produzione di glucosio nel fegato, stabilizzando le concentrazioni di glucosio dopo i pasti, evitando così la somministrazione di zuccheri a rapido assorbimento e prevenendo infine l’ipoglicemia^[8]. Nello studio della fattibilità di questo nuovo sistema, è stato dimostrato che applicando un modello adeguato di assorbimento dell’insulina, il sistema era in grado di prevenire la comparsa di ipoglicemia^[10]. È stato sviluppato un algoritmo di controllo che, una volta inizializzato con il peso del soggetto, prende decisioni legate al dosaggio per la somministrazione sottocutanea di insulina e glucagone sulla base di concentrazioni di glicemia regolarmente misurate ogni cinque minuti.

Grazie a questo, il sistema si è dimostrato completamente automatico e non sembra necessitare di un bolo di insulina preprandiale, né di annuncio del pasto o di strategie di previsione del pasto.

Nonostante i limiti legati sia all'uso del glucagone (instabilità dell'ormone) e limiti tecnici dei componenti CGM, è stato confermato che il pancreas biormonale permette di ottenere un buon controllo glicemico con minimo rischio di ipoglicemia anche quando utilizzato continuamente nell'arco di due giorni, nonostante l'assunzione di pasti molto ricchi di carboidrati ed esercizio fisico^[11]. L'attuale studio apre la strada a studi più approfonditi per una versione indossabile di questo sistema incorporata di una tecnologia di pompaggio più robusta.



Figura 8 – Funzionamento del pancreas biormonale.

Tratto da www.thelancet.com, consultato in data 12/07/2022

11. PANCREAS ARTIFICIALE IN AMBIENTE EXTRAOSPEDALIERO

Per l'utilizzabilità nella vita quotidiana del pancreas artificiale è necessario l'utilizzo di tecnologie indossabili che includono tecnologie "mobile" attraverso l'utilizzo di dispositivi smartphone o tablet; ovvero dispositivi miniaturizzati e indossabili per il monitoraggio continuo del glucosio e per l'erogazione dell'insulina. La tecnologia utilizzata negli studi ospedalieri è basata su un computer portatile che comunica, attraverso un collegamento cablato, con un CGM e una pompa per l'insulina. Si tratta dunque di un sistema ingombrante che non può essere utilizzato al di fuori dell'ambiente ospedaliero.

Un sistema di pancreas artificiale ambulatoriale deve essere basato su una piattaforma hardware indossabile, dovrebbe essere in grado di far funzionare gli algoritmi matematici per il closed loop, dovrebbe essere collegabile *wireless* a dispositivi CGM e pompe di insulina e infine dovrebbe essere in grado di comunicare con un server remoto per la supervisione a

distanza del funzionamento del sistema a circuito chiuso in modo da garantire la sicurezza dei pazienti^[8].

I dispositivi che rispondono a tutte queste richieste sono lo smartphone o il tablet.

La sicurezza del sistema e la fattibilità dell'uso del cellulare è stata dimostrata da O'Grady, il quale con un sistema closed loop portatile basato su telefono Blackberry Storm™, ha condotto uno studio, coinvolgendo adolescenti e giovani adulti, durante la notte in ambiente ospedaliero e ne ha confermato l'efficienza^[12].

Successivamente, è stato condotto il primo studio pilota al di fuori dell'ospedale, usando un sistema portatile basato su un cellulare di tipo Android^[13].

La piattaforma consisteva di un cellulare Xperia Sony, di un piccolo computer, di un microinfusore e di un dispositivo per CGM. Lo smart phone aveva principalmente 3 funzioni: conteneva e faceva funzionare l'algoritmo di controllo, serviva da interfaccia per l'utente e aveva anche una via unidirezionale di connessione a un server per il monitoraggio a distanza. L'algoritmo utilizzato era di tipo MPC.

Questo studio, durato due giorni, condotto contemporaneamente a Padova e a Montpellier, ha coinvolto due pazienti. Durante lo studio, il team clinico ha osservato da remoto il funzionamento del sistema e la glicemia è stata misurata, prima e dopo i pasti e prima di dormire, sotto stretto controllo medico. Il sistema ha permesso di evitare sia l'ipoglicemia (<70 mg/dl) sia l'iperglicemia severa (>15 mmol/L) e inoltre non è stato riscontrato alcun evento avverso nei pazienti. Questi risultati hanno permesso non solo di confermare la fattibilità e la sicurezza di tale sistema, ma hanno anche garantito la possibilità di continuare a testare e perfezionare il sistema per l'uso ambulatoriale^[8].

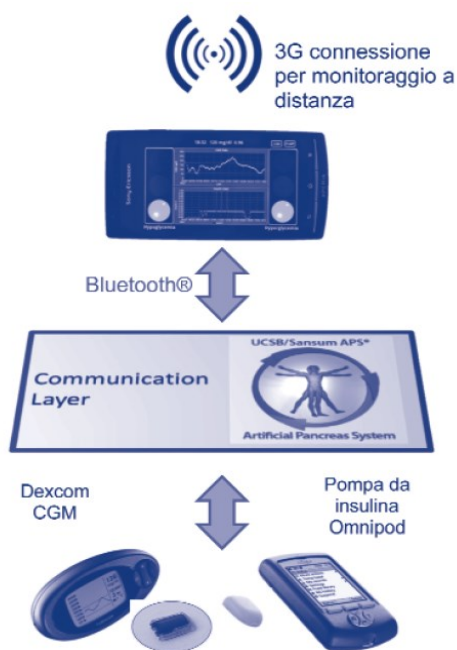


Figura 9 – Piattaforma del pancreas artificiale portatile (the Diabetes Assistant, DiAs), sviluppato presso l'Università di Virginia. La piattaforma consiste di un cellulare Xperia Sony, di un piccolo computer, di un microinfusore e di un dispositivo per CGM. Lo smartphone presenta tre funzioni principali: contiene l'algoritmo di controllo MPC, serve da interfaccia per l'utente e ha una via unidirezionale di connessione a un server per il monitoraggio a distanza.

Tratto da Bruttomesso D, Scotton R, Filippi A,

Cipponeri E. La chiusura dell'ansa nel diabete di tipo 1. G It Diabetol Metab 2013;33:19-28.

12. FUTURO

Rimangono molteplici ostacoli da superare e obiettivi da raggiungere per migliorare la performance del pancreas artificiale. Tra le sfide da affrontare vi è, il perfezionamento degli algoritmi in uso per un più preciso dosaggio insulinico, un miglioramento delle prestazioni degli strumenti CGM, in particolare a fronte di alcuni punti deboli come: la capacità di “leggere” cambi rapidi dei livelli di glucosio, una scarsa sensibilità ai livelli bassi di glucosio. A livello di somministrazione insulinica, si dovrà velocizzare l'assorbimento attraverso formulazioni ultrarapide e valutare la somministrazione in un altro compartimento, anche le pompe dovranno migliorare per ottenere risultati più precisi nel controllo^[5]. Per quanto riguarda la comunicazione tra sensore glicemico e microinfusore insulinico, sarà necessario rendere i collegamenti più affidabili.

Poiché la varietà di protocolli e di parametri utilizzati rende difficile confrontare i risultati delle diverse configurazioni di AP, sarà necessario lavorare per una standardizzazione del protocollo di comunicazione^[14].

L'obiettivo ultimo sarà quello di rendere il pancreas artificiale sempre più user-friendly. Ciò nonostante, questa nuova tecnologia comporterà uno sforzo conoscitivo per il paziente al quale dovrà corrispondere uno sforzo didattico adeguato da parte dei tecnologi^[8].

Attualmente il progetto FORGET DIABETES, coordinato dal Professor Cobelli e che coinvolge sette centri Europei, punta sulla bioingegneria e biorobotica per la creazione di un pancreas artificiale impiantabile. Questi saranno anni decisivi per arrivare all'utilizzo clinico di questo pancreas artificiale, un sensore miniaturizzato impiantato nel peritoneo e una pompa rivoluzionaria impiantata per l'infusione di insulina nel peritoneo. FORGETDIABETES introduce un approccio al trattamento del diabete tipo 1 radicalmente nuovo, grazie alla realizzazione di un Pancreas Invisibile Bionico (BIP), totalmente impiantato ed autonomo, immuno-ottimizzato^[15].

Components	Desirable improvements
Glucose sensing	Reliability (minimize missing data) Error (reduce noise and drift, improve calibration) Durability and wearability Long-term implantable and noninvasive technologies
Insulin delivery	Insulin pharmacokinetics and pharmacodynamics Reliability of infusion (infusion sets) Durability and wearability Alternative routes (intraperitoneal, intradermal, inhaled)
Control algorithm	Model prediction (improve horizon and accuracy) Individualization (prescription of a control algorithm) Automated meal and exercise recognition and control Real-time adaptation to patient physiology and behavior
Platform	Communication between devices (first step to integration) Remote monitoring, alerts, and telecommunication Integration of pump, sensor, and control devices Integration of sensing and insulin delivery sites
Human factors	Device user interface (typically graphical user interface) Hazard identification and task prioritization Hazard mitigation and unexpected event control Human factors validation testing

Figura 10 – Le componenti del pancreas artificiale con i relativi miglioramenti necessari.

Tratto da Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial Pancreas: Past, Present, Future.

Diabetes 2011;60:2672-82.

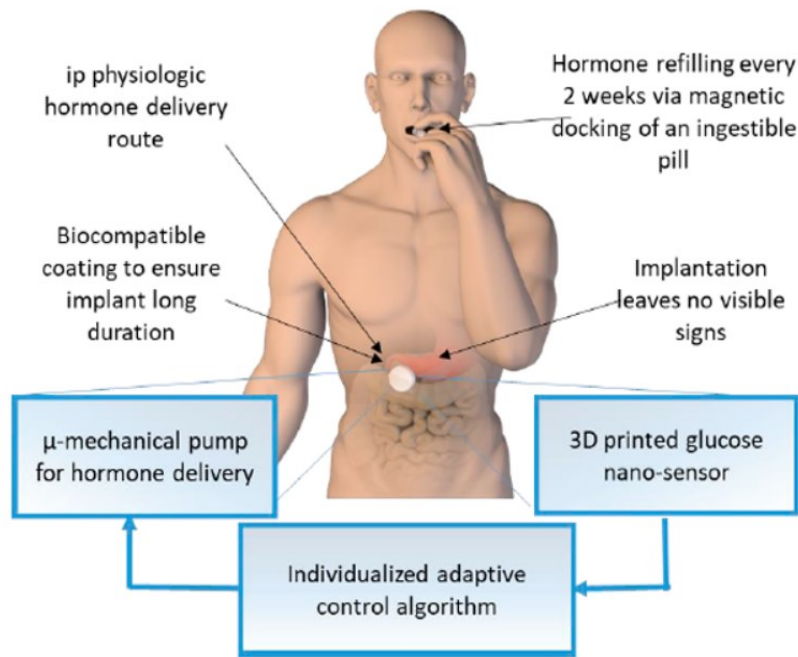


Figura 11 – FORGETDIABETES mira al raggiungimento degli obiettivi del progetto attraverso l’attuazione di: un sistema di rilascio di ormoni non invasivo, miniaturizzato e biocompatibile per garantire un impianto sicuro, un sensore di glucosio, un algoritmo di controllo del glucosio con una strategia personalizzata e tecniche chirurgiche di impianto basate sull’esperienza della chirurgia bariatrica in quanto è stato rilevato che la posizione più appropriata del dispositivo sarebbe vicino alla parte anteriore dello stomaco.

Tratto da FORGET DIABETES, <https://forgetdiabetes.eu/method/>, consultato in data 12/07/2022.

13. CONCLUSIONI

La tecnologia del pancreas artificiale è l'approccio bioelettronico che migliora il controllo di glucosio nel diabete. Durante il processo di sviluppo del pancreas artificiale, sono state sviluppate nuove tecnologie e sofisticati modelli del sistema metabolico umano. Grazie al simulatore informatico come sostituto della sperimentazione animale nei test preclinici, si può immaginare che gli ambienti virtuali consentiranno sempre più test approfonditi su cicli di controllo in situazioni fisiologiche estreme, o durante guasti del sistema che non possono essere riprodotti nella vita reale. L'architettura modulare consente di assemblare i sistemi AP da moduli indipendenti ma compatibili, ciascuno dei quali svolge una funzione specifica, tra questi, la prevenzione dell'ipoglicemia, correzioni di insulina postprandiale, somministrazione di composti ausiliari come il glucagone. Per essere definitivamente accettato come trattamento praticabile per il diabete, i sistemi AP devono mostrare la loro sicurezza ed efficacia in studi clinici su larga scala e queste convalide continuano ad essere in corso ora. Poiché la tecnologia per il diabete ha fatto passi da gigante negli ultimi dieci anni nel miglioramento della gestione quotidiana della malattia e della qualità di vita di chi ne soffre, l'ottimismo è alto per il pancreas artificiale a circuito chiuso, che diventerà presto l'approccio più usato nel trattamento del diabete. Innovazione e ambizione sono gli ingredienti necessari che servono per poter dare una speranza concreta a chi soffre di diabete di tipo 1.

14. BIBLIOGRAFIA

- [1] Diabete.net, <https://www.diabete.net/caratteristiche-cause-e-sintomi/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-1/31137/>
- [2] IngegneriaBiomedica.org, <https://www.ingegneriabiomedica.org/news/biotech-support/esoscheletri-attivi-riabilitazione-ictus-robotica-indossabile-camminare/>
- [3] IlDiabete, <https://www.ildiabeteonline.it/closed-loop-insulin-delivery-during-pregnancy-in-women-with-type-1-diabetes/>
- [4] Irccs Humanitas research hospital, <https://www.humanitas.it/malattie/diabete/>
- [5] Tiengo A, Bruttomesso D. *Trattamento del diabete di tipo 1.*
- [6] Di Bartolo P. *I limiti attuali della terapia insulinica. Il Giornale di AMD, 2014;17; 3S:10-14*
- [7] Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. *Artificial Pancreas: Past, Present, Future. Diabetes 2011;60:2672-82.*
- [8] Bruttomesso D, Scotton R, Filippi A, Cipponeri E. *La chiusura dell'ansa nel diabete di tipo 1. G It Diabete Metab 2013;33:19-28.*
- [9] Cobelli C, Dalla Man C, Facchinetti A, Schiavon M, Visentin R. *Trial in silico di tecnologie per il diabete: pancreas artificiale, molecole di insulina e sensori di glucosio. G it Diabete Metab 2016; 36:144-154.*
- [10] El-Khatib FH, Russell SJ, Nathan DM, Sutherlin RG, Damiano ER. *A bihormonal closed-loop artificial for type 1 diabetes. Sci Transl Med 2010;2(27):27ra27.*
- [11] Russell SJ, El-Khatib FH, Nathan DM, Magyar KL, Jiang J, Damiano ER. *Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bionic endocrine pancreas. Diabetes Care 2012; 35:2148-55.*
- [12] O'Grady MJ, Retterath AJ, Keenan DB, Kurtz N, Cantwell M, Spital G et al. *The use of an automated, portable glucose control system for overnight glucose control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2012;35(11): 2182-7.*
- [13] Cobelli C, Renard E, Kovatchev BP, Keith-Hynes P, Brahim NB, Place J et al. *Pilot studies of wearable outpatient artificial pancreas in type 1 diabetes. Diabetes Care 2012; 35:65-6.*
- [14] Doyle F, Huyett L, Lee J, Zisser H, Dassau E. *Closed-Loop Artificial Pancreas Systems: Engineering the Algorithms. Diabetes Care 2014;37(5):1191–1197*
- [15] FORGET DIABETES, <https://forgetdiabetes.eu/method/>