



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Tecnica e Gestione dei Sistemi Industriali

Corso di laurea magistrale in Ingegneria Gestionale

Tesi di Laurea

“L’uso di processi digitali per il monitoraggio efficiente del
paziente affetto da diabete di tipo 1”

RELATORE

Ch. Mo Prof. Luigi SALMASO

Correlatrice: Prof. Marta Disegna

Laureando

Antonio Polga

ANNO ACCADEMICO 2022/2023

Sommario

Il 14 novembre 2014, in una fresca giornata di fine autunno, la mia vita cambia improvvisamente. Da qualche giorno avvertivo la crescente necessità di idratazione, il mio peso era in diminuzione ed ero sempre stanco. In altre parole, avevo manifestato i principali sintomi che portano a una diagnosi di diabete. Non conoscevo cosa volesse dire essere “diabetici”, non avendo nessun caso in famiglia nell’ultimo decennio. Da quel giorno la mia vita è cambiata, caratterizzata da un continuo monitoraggio glicemico attraverso pungidito e strisce, le quali consentono di fornire un valore istantaneo del glucosio in circolazione nel sangue. Posso dire che inizialmente ero preoccupato, perché chiedevo a me stesso: “Come farò a vivere in queste condizioni per tutto il resto della mia vita”? “Come potrò pungermi il dito centinaia di volte al mese”? Ma soprattutto, “come farò a sottopormi a 400/450 iniezioni sottocutanee all’anno”? Era il 2014 e, sebbene la tecnologia dovesse ancora fare passi da gigante, vi erano già in commercio alcuni dispositivi tecnologicamente evoluti che potevano apportare un “leggero cambiamento nello stile di vita del paziente affetto da diabete”. Questi strumenti aiutavano ad evitare di effettuare le punture, grazie ad un piccolo ricevitore che lavora in connessione con un sensore e un trasmettitore dotato di bluetooth. In questo modo, ogni 5 minuti si poteva ottenere una lettura glicemica senza la necessità di effettuare la misurazione tramite pungidito. Il problema? Si parlava di sensori a pagamento e, per ottenerli, bisognava spendere una cifra non da poco; di conseguenza, solo una cerchia ristretta se lo poteva permettere in quel periodo. Nel corso degli anni la tecnologia ha compiuto notevoli progressi, consentendo a un numero sempre maggiore di persone di poter usufruire di tali strumenti gratuitamente. Oggi convivo da nove anni con questo “piccolo fastidio” chiamato diabete ed affronto ogni giorno la mia vita affiancato da dispositivi di ultima generazione che mi consentono di predire eventuali episodi di ipo/iperglicemia e di effettuare opportuni interventi prima che tali eventi si verifichino.

INDICE

Introduzione

1. Introduzione ai Big Data

- 1.1. Evoluzione dei Big Data
- 1.2. Definizione
- 1.3. Utilità
- 1.4. L'intelligenza artificiale
- 1.5. Evoluzione tecnologica in ambito diabetologico

2. Il Diabete, la malattia cronica più frequente nell'uomo moderno

- 2.1. Risposta al diabete
- 2.2. Trend attuale e prospettiva futura
- 2.3. Il mini-pancreas Bionico

3. Ecosistema I.O.T

- 3.1. L'I.O.M.T.
 - 3.1.1. Prospettiva futura con IOMT
 - 3.1.2. Vantaggi- Svantaggi IOMT

4. Sensori di monitoraggio glicemico

- 4.1. Principali distinzioni CGM vs SMBG
- 4.2. SMBG e CGM, esiste un solo futuro?
- 4.3. Varianti di sensori in commercio
- 4.4. Vantaggi-svantaggi nell'uso del CGM
- 4.5. Accuratezza del sensore glicemico

4.6. Freestyle Libre

- 4.6.1. Schermata valori glicemici
- 4.6.2. Analisi SW FreeStyle Libre
- 4.6.3. Criteri di valutazione Indicatori profilo Glucosio
- 4.6.4. Analisi accuratezza e prestazioni FSL vs metodi di laboratorio
- 4.6.5. Evoluzione FSL

4.7. Dexcom

- 4.7.1. Il potere di Dexcom G6
- 4.7.2. Dexcom Follow
- 4.7.3. Dexcom G4
 - 4.7.3.1. Dexcom Studio SW
- 4.7.4. Dexcom G5
 - 4.7.4.1. Componentistica sistema Dexcom G5
 - 4.7.4.2. Schermata iniziale ricevitore
 - 4.7.4.3. Decisioni terapeutiche con Dexcom G5
- 4.7.5. Dexcom G4 e Dexcom G5 a confronto
- 4.7.6. Dexcom G7: il sistema CGM che gode di una maggior accuratezza
 - 4.7.6.1. Accuratezza e sicurezza di Dexcom G7 CGM

4.8. Supersapiens

- 4.8.1. Integrazioni
- 4.8.2. Supersapiens: la nuova frontiera in materia di performance

4.9. Eversense

- 4.9.1. Eversense Now
- 4.9.2. Utilizzo dell'app: funzionamento schermata principale

5. Il Microinfusore

- 5.1. Nuove tecnologie nella cura del diabete
- 5.2. Integrazione CGM- CSII: algoritmi decisionali
- 5.3. Pancreas artificiale a circuito chiuso: Studi a Padova e Montpellier
- 5.4. Interazione CGM- CSII grazie a sistemi di intervento automatici
- 5.5. Caso Studio: Confronto Pancreas Artificiale vs terapia S.A.P

- 5.6. Omnipod
 - 5.6.1. Componenti principali della pompa
 - 5.6.2. Erogazione bolo insulinico
 - 5.6.3. Omnipod 5, l'alleato ideale per un paziente sportivo
 - 5.6.4. Omnipod sulla qualità di vita

- 5.7. Medtronic Minimed 780G
 - 5.7.1. Componentistica
 - 5.7.2. Caratteristiche principali pompa
 - 5.7.3. Medtronic, Leading Innovation

- 5.8. Sistema CGM: un aiuto utile nella presa di decisioni

- 5.9. Tandem T: Slim X2
 - 5.9.1. Analisi schermata di blocco
 - 5.9.2. Tecnologia Control IQ
 - 5.9.3. Risposta ad eventi ipoglicemici imminenti
 - 5.9.4. Programma formativo virtuale x pompa Tandem t: slim X2

- 5.10. MyLife YpsoPump

6. Piattaforme Cloud

6.1. Rapporto AGP con relativi consigli pratici e raccomandazioni

6.1.1. Interpretazione dati sul controllo glicemico tramite AGP

6.1.2. Analisi Report AGP generato da LibreView

6.2. Glooko SW

6.2.1. Riepilogo in Glooko SW

6.2.2. La nuova app di Glooko per dispositivi mobili

6.3. Dexcom Clarity

6.4. Eversense Dms: il sistema di gestione dati CGM

7. Impatto economico dell'evoluzione tecnologica sui principali sistemi di monitoraggio glicemico

7.1. L'automonitoraggio glicemico: Impatto socioeconomico

8. Conclusioni

9. Bibliografia

Ringraziamenti

Introduzione

Il diabete mellito (DM) è un disordine metabolico caratterizzato dalla presenza di un elevato livello di glucosio nel sangue ed è causato da un'alterazione nella quantità o funzionalità insulinica secreta dal pancreas. Secondo uno studio effettuato nel 2021, in tutti il mondo sono stimate più di 540 milioni di persone affette da diabete. Nel 2004 ben 3,4 milioni di persone sono decedute e si prevede che tale numero possa raddoppiare nei prossimi anni. La malattia diabetica non è solo un problema sociale, ma di grandissimo impatto economico-gestionale, perché i sistemi sanitari nazionali stanziavano gran parte delle risorse economiche per poter curare e prevenire tale patologia. Qual è la migliore terapia per fronteggiare questo “nemico quotidiano”? Certamente occorre un buon autocontrollo glicemico, ottenibile più facilmente oggi grazie ad opportuni strumenti minimamente invasivi che consentono un monitoraggio continuo glicemico: si tratta dei dispositivi Continuous Glucose Monitoring (CGM), i quali permettono di prevenire un numero elevato di episodi ipo/iperglicemici. Affiancati a questi sistemi di monitoraggio sono disponibili numerose varianti di microinfusori che, in autonomia, effettuano erogazioni insuliniche prendendo come riferimento di input il dato glicemico opportunamente inserito in tali pompe. Alcune domande ricorrono spesso nei primi contatti tra una persona che scopre di avere il diabete e il diabetologo: “Dottore, potrò guarire?” Oppure, “Dovrò fare l'insulina per sempre?” Le risposte sono ovviamente d'incoraggiamento ma d'implicita ammissione che la vita di queste persone sarà caratterizzata da un legame stabile e continuo con terapie e controlli. In altre fasi della malattia le domande cambiano: “Quali novità ci sono per il miglioramento della cura e del controllo del mio diabete?”. È proprio qui che le tecnologie rendono meno pessimistiche le risposte: entriamo in un campo in evoluzione e in continuo progresso.

In questa tesi, partirò nel primo capitolo fornendo una breve introduzione ai Big Data e l'importanza che essi hanno per la presa di decisioni per un paziente diabetico. Nel capitolo successivo, fornirò una breve definizione e tendenza futura del diabete come patologia.

Successivamente, nel terzo capitolo, una breve trattazione sull' IOMT, ovvero "l'internet delle cose". Si fa riferimento qui a tutti i dispositivi medici collegati ad una struttura o ad un operatore sanitario mediante il web, in grado di generare, raccogliere, analizzare e trasmettere i dati sanitari. Voglio dunque soffermarmi sul quarto capitolo su quelle che sono le diverse varianti attualmente disponibili in commercio di sensori di monitoraggio glicemico, sui relativi vantaggi / svantaggi e su qualche caso studio relativamente alla loro accuratezza rispetto alla misurazione glicemica classica, ovvero SMBG. Nel capitolo 5, le principali pompe insuliniche, con una breve introduzione al microinfusore, le prospettive future ed i vantaggi- svantaggi d'uso. Nel capitolo 6, parlerò delle principali piattaforme Cloud disponibili per analizzare la performance del paziente che utilizza un microinfusore e/o un sistema di monitoraggio CGM, specificando come si raccolgono i dati, e come essi vadano interpretati per capire se siamo sulla strada giusta o se è necessario modificare lo stile di vita quotidiano. In conclusione, nel corso del capitolo 7, prenderò in considerazione i benefici principali e l'impatto economico collegabile alle recenti innovazioni sui principali sistemi di monitoraggio glicemico.

1. Introduzione ai Big Data

In questo capitolo tratterò brevemente i Big Data e l'importanza associata nel raccogliere enormi quantità di dati provenienti da fonti diverse in formato diverso. Vedremo come la tecnologia chiamata big data risulta in grado di raccogliere i dati provenienti da diverse fonti e procedere all'archiviazione in un luogo comune. Secondo Hermon, i big data potrebbero portare ad una nuova rivoluzione nel settore della sanità. In ambito sanitario, il grande volume di dati memorizzati potrebbe aiutare a fornire risultati migliori. La loro analisi aiuta nell'elaborazione di grandi quantità di dati paralleli e nel fornire soluzioni a problemi nascosti. (1)

1.1 Evoluzione dei Big Data

Gli importanti avanzamenti tecnologici avvenuti negli ultimi due decenni hanno permesso di ottenere, immagazzinare e analizzare una ingente quantità di dati (Big Data) riguardanti ogni aspetto della realtà. Il progresso a cui assistiamo in questo ambito trascende aspetti puramente tecnico-scientifici, andando a pervadere la sfera della vita quotidiana. Il riconoscimento facciale nelle foto sui social media, la personalizzazione di contenuti e suggerimenti per gli acquisti, la gestione delle interazioni con gli assistenti vocali quali Siri e Alexa sono alcuni esempi di applicazioni dei metodi di intelligenza artificiale (IA) per analizzare in tempo reale l'enorme volume di dati disponibili. Nel campo delle scienze biomediche stiamo assistendo ad un aumento esponenziale della capacità di produrre ed analizzare dati a livelli multipli, con implicazioni importanti per la diagnosi e il trattamento di numerose patologie.

1.2 Definizione

Cosa sono i big data? La definizione fa riferimento a dati che contengono una maggiore varietà, che arrivano in volumi crescenti e con più velocità. Questo concetto è anche noto come le tre V: in parole povere, i big data sono set di dati più grandi e complessi, provenienti soprattutto da nuove origini dati. Questi set di dati sono così voluminosi che il software di elaborazione dati tradizionale non è in grado di gestirli. Ma questi enormi volumi di dati possono essere utilizzati per affrontare problemi aziendali che non avresti potuto affrontare prima. Quindi, i big data sono un concetto che descrive un set di dati che superano le dimensioni gestibili dagli strumenti tradizionali. È definito da “tre V”: varietà in crescita, in arrivo in volumi crescenti e con maggiore velocità, o l'elevata velocità con cui i dati vengono ricevuti e su cui si agisce.

Il termine *big data* si riferisce agli insiemi dei dati raccolti, così vasti e complessi da avere bisogno delle nuove tecnologie, come l'intelligenza artificiale, per venire processati. I dati provengono da svariate fonti differenti. Spesso sono dello stesso tipo: per esempio, i dati GPS di milioni di telefoni cellulari vengono utilizzati per attenuare la congestione del traffico. I *big data* possono anche essere frutto di una combinazione, come le cartelle cliniche e l'utilizzo delle applicazioni per smartphone da parte dei pazienti. La tecnologia consente a questi dati di venire raccolti molto velocemente, pressoché in tempo reale, per poi venire analizzati al fine di elaborare nuove informazioni. Nel 1958 IBM ha fornito una definizione di big data come:

“la capacità di cogliere le interrelazioni dei fatti presentati in modo tale da guidare l'azione verso un obiettivo desiderato”.

La raccolta dei dati mediante big data ha avuto un grande impatto negli anni 90, grazie all'ascesa di Internet, dell'e-commerce e delle tecnologie di ricerca. La necessità di business intelligence su tali volumi di dati ha spinto le aziende a creare dei data warehouse, quali database specializzati ottimizzati per l'attività di analisi in modo tale da archiviare dati curati da un'ampia varietà di fonti. I data warehouse sono dunque diventati l'infrastruttura centrale che le aziende usano per poter tenere traccia delle loro operazioni, completare la reportistica, effettuare delle analisi e supportare il processo decisionale.

Intorno al 2005, siamo entrati nell'era del web 2.0, quando abbiamo iniziato a renderci conto di quanti dati gli utenti hanno generato attraverso i social media e altri servizi online. Dati di tutti i tipi, strutturati e non strutturati, dovevano essere raccolti, elaborati ed analizzati (le attuali tecnologie non potrebbero elaborarlo, almeno non economicamente).

L'emergere di nuvole pubbliche ha avuto un profondo impatto sul modo in cui le organizzazioni potrebbero affrontare le sfide dei big data. La disponibilità di prezzi economici, lo storage affidabile consente alle aziende di importare e archiviare i dati grezzi e invariati, invece di pulire, trasformare e aggregarsi prima della conservazione. Ciò, a sua volta, ha consentito nuovi metodi di analisi dati che prima non erano disponibili.

1.3 Utilità Big Data

Esistono centinaia di modi in cui i big data possono offrire alle aziende un vantaggio competitivo. Alcuni esempi di come le industrie hanno utilizzato i big data per andare oltre la misurazione e il conteggio per essere in grado di prevedere e capire possono fare riferimento ai servizi finanziari, all'ambito produttivo, alla vendita al dettaglio in modo da prevedere la domanda dei clienti e lanciare nuovi prodotti, oppure mediante l'uso della tecnologia predittiva per mantenere le scaffalature fornite ed evitare fermate della catena di fornitura.

Ma non dobbiamo dimenticare dell'ambito sanitario, il quale rappresenta il focus sulla nostra tesi. Ospedali, sanità, imprese e ricercatori raccolgono enormi quantità di dati. Con i big data, i professionisti in ambito sanitario saranno in grado di identificare i geni della malattia e biomarcatori, aiutando i pazienti ad individuare i problemi di salute che potrebbe trovarsi di fronte in futuro, fornendo un trattamento migliore e migliorando la qualità delle cure senza aumentare i costi.

Da tempo, quasi ogni momento della nostra attività quotidiana ha a che fare con il mondo digitale e sta cambiando il nostro modo di fare i diabetologi. Il concetto di Digital Health o Salute Digitale riguarda la sinergia sempre più inscindibile creatasi tra le tecnologie medicali avanzate, l'innovazione e la comunicazione digitale. L'utilizzo del Machine Learning genera maggiore valore dai dati, in quanto, oltre ad

effettuare analisi di tipo descrittivo (reportistica del passato), consente di identificare delle correlazioni ed esprimere delle “predizioni” con ragionamenti di tipo induttivo, tipici della mente umana. In campo diabetologico questi strumenti di analisi potrebbero individuare nuovi fattori di rischio sia nell’insorgenza del diabete e delle sue complicanze, che indirizzare nelle scelte terapeutiche. L’ulteriore sofisticazione nell’esame dei dati è l’analisi prescrittiva: i software di Machine Learning in grado di esplicitare le regole alla base dei modelli predittivi consentono l’ideazione di simulazioni di tipo what-if per capire se e come, attraverso la modifica di alcuni fattori, si possano migliorare gli outcome, selezionando in questo modo i comportamenti ottimali.

La Diabetologia si trova ad affrontare diverse sfide: il numero sempre minore di diabetologi e crescente dei pazienti, la riduzione del tempo di visita, la sempre maggiore complessità della patologia (sia dal punto di vista clinico che in ambito assistenziale), la difficoltà di raggiungimento degli obiettivi, il carico crescente di gestione della patologia per l’operatore sanitario e per il paziente, l’accessibilità alle cure e la sostenibilità.

Le nuove tecnologie digitali e l’utilizzo dell’intelligenza artificiale sono sicuramente una grande opportunità. Questo lavoro rappresenta, dopo un’attenta revisione della letteratura, la posizione di AMD su questo scottante tema che può diventare uno strumento di grande evoluzione scientifica, quando ben governato.

1.4 L’Intelligenza Artificiale

Definita come la “*capacità dei computer di fare cose che richiederebbero l’intelligenza se fatte da uomini*”. L’Intelligenza è solitamente associata ad un insieme di abilità caratterizzate dalla comprensione, l’apprendimento e il ragionamento per la presa di decisioni e per la risoluzione dei problemi. (7)

In generale, un sistema di IA è in grado di risolvere problemi ritenuti prerogativa di esseri intelligenti: riconoscere una persona in una fotografia, suggerire il prodotto più adatto ad un acquirente, conversare con un essere umano. Le due caratteristiche fondamentali per definire un sistema di IA sono *l’autonomia* e *l’adattamento*. L’autonomia permette al sistema di portare a termine dei compiti senza la costante supervisione di un essere

umano, mentre l'adattamento permette al sistema di apprendere dalle proprie esperienze per migliorare le proprie prestazioni.

In particolare, l'implementazione di sistemi di IA in grado di apprendere in maniera automatica dai dati è al centro della branca più studiata dell'IA: il Machine Learning.

Al contrario degli algoritmi tradizionali, che si limitano ad eseguire delle esplicite istruzioni fornite dal programmatore, gli algoritmi di machine learning apprendono in maniera automatica il modo migliore per portare a termine un determinato compito. L'unica istruzione data ad un algoritmo di ML è quella di modificare i propri parametri interni in maniera tale da minimizzare una certa funzione di errore.

A seconda del tipo di dato disponibile e del problema che si vuole risolvere si possono impiegare strategie di apprendimento diverse. In particolare, in letteratura vengono riconosciuti tre paradigmi di apprendimento: l'apprendimento supervisionato, l'apprendimento non supervisionato e l'apprendimento per rinforzo.

Per quanto riguarda il primo caso, nella fase di apprendimento l'algoritmo riceve diversi esempi ai quali è associata la risposta corretta.

In termini più tecnici, l'algoritmo riceve diverse coppie di input e label (un input può essere riferito ad un insieme di dati che caratterizzano un paziente diabetico e il label associato può essere il tipo di complicanze associate a quel paziente). Finita la fase di apprendimento il compito dell'algoritmo sarà quello di predire lo sviluppo di eventuali complicanze da parte di un paziente diabetico che l'algoritmo non ha mai "osservato" prima.

Nelle tecniche di apprendimento automatico, invece, cadono molti metodi diversi, anche alcuni di uso comune come i metodi statistici di regressione lineare e logistica. Tuttavia, le assunzioni alla base di tali metodi classici rendono le loro prestazioni predittive generalmente inferiori a quelle degli algoritmi di ML che sono invece in grado di sfruttare le relazioni non lineari presenti nelle variabili di input per predire il label. (8)

Ad esempio, tecniche di apprendimento automatico sono state usate per creare modelli di IA in grado individuare automaticamente la presenza di retinopatia diabetica in soggetti diabetici a partire dalle fotografie del fondo oculare. (9)

Nel caso dell'apprendimento non supervisionato durante la fase di apprendimento l'algoritmo non riceve alcuna informazione in merito al label corretto. Lo scopo di un

algoritmo di apprendimento non supervisionato infatti è quello di scoprire le strutture presenti nel dato.

Un noto esempio di modelli che utilizzano l'apprendimento non supervisionato sono gli algoritmi di clustering che imparano a raggruppare input simili tra loro individuando le dimensioni più importanti. Grazie ad un algoritmo di clustering, i ricercatori del Centro Diabete dell'Università di Lund sono riusciti ad individuare cinque distinti sottogruppi di pazienti con diabete di tipo 2 ai quali corrispondono diverse probabilità di sviluppare specifiche complicanze.

Infine, l'apprendimento per rinforzo viene utilizzato in contesti nei quali l'algoritmo interagisce con un ambiente esterno ed impara ricevendo dei feedback per ogni interazione che esso ha con l'esterno. Questo tipo di apprendimento è applicabile allo sviluppo di dispositivi autonomi, per esempio, è stato ipotizzato che l'utilizzo di algoritmi basati sull'apprendimento per rinforzo possano essere utilizzati per il controllo dei livelli di glucosio nel sangue di soggetti diabetici. In questo scenario, il dispositivo imparerebbe a stabilire il dosaggio ottimale di insulina per un dato individuo, in un dato momento, basandosi sull'interazione con il corpo del paziente. (11)

La rivoluzione che sta avvenendo in questi ultimi anni nella medicina e in particolare nella gestione del diabete è legata ad una serie di cambiamenti ed innovazioni:

- la digitalizzazione sempre più diffusa, che interessa ogni ambito della nostra vita professionale;
- la telemedicina e la connettività, con la possibilità di ricevere a distanza dati di vario tipo provenienti dai nostri pazienti;
- la necessità di personalizzare sempre più le nostre strategie terapeutiche;
- la possibilità, attraverso i dati, di fare delle analisi di tipo descrittivo;
- l'interesse sempre maggiore verso la medicina sistemica e la medicina di precisione;
- l'utilizzo sempre più diffuso nella popolazione della rete e dei social network.

Digitalizzazione

Oggi giorno, il mondo digitale è diventato parte integrante della nostra vita personale/professionale. Si passa dall'uso della cartella clinica elettronica alla diagnostica per immagini, da referti di laboratorio verso uso di SW per pratiche amministrative, così come dal passaggio da scarico informatico dei dati glicemici dei glucometri verso l'uso di sensori di monitoraggio glicemico.

Data management

Grazie all'analisi del dato, è possibile prendere delle decisioni terapeutiche. Chiaro però che, se abbiamo una numerosità di informazioni da trattare, serviranno strumenti informatici che ci guidano nell'analisi, in modo da individuare pattern, per cercare di comprendere le opportune cause e mettere in atto determinate strategie terapeutiche per la sua correzione.

Fino a qualche anno fa lo scarico di tali dati dai glucometri o dai microinfusori avveniva solo in ambulatorio, mediante cavo o dispositivi wireless. Grazie all'evoluzione tecnologica, tali dati possono ora essere trasmessi automaticamente dai glucometri alla rete mediante "cloud" oppure su piattaforme di integrazione dati che raccolgono elementi provenienti da diversi device e forniscono report standardizzati. Questa grande mole di dati rischia di disorientare e quasi di sopraffare sia il paziente che l'operatore sanitario, se non opportunamente gestita. L'esperienza del professionista nel leggere i dati glicemici all'interno di tali report è sicuramente un valore aggiunto che ne aumenta le potenzialità, ma la presenza di strumenti informatici avanzati che ne semplificano l'analisi e soprattutto forniscono suggerimenti per guidare le decisioni cliniche del medico andrà a ridurre i tempi di analisi e consentirà una presa di decisioni terapeutiche più appropriate e corrette.

Evoluzione tecnologica in ambito diabetologico

L'attuale rivoluzione in medicina legata ai nuovi SW di AI, all'uso dei Big Data per la presa di decisioni più appropriate in ambito data-driven, con una maggiore attenzione verso una medicina preventiva, personalizzata, partecipativa e soprattutto predittiva, presenta importanti ripercussioni sulla gestione del diabete.

Nuove tecnologie	Vantaggi	Criticità
<p>Data Management digitale (glucometri-CGM-piattaforme...)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Supporto alla presa di decisioni dei medici - Riduzione tempo analisi - Facilità di interpretazione - Possibilità di una corretta gestione a distanza grazie ai dati generati - Analisi dati contemporanea mediante diversi device - Strumento motivazionale - Aggiunta di dati utili per una maggior comprensione del valore glicemico 	<ul style="list-style-type: none"> - SW diversi a seconda del device in uso - Difficoltà non da poco nel comprendere i SW - Pazienti attualmente in numero limitato in accesso a tale tecnologia - Rischio di accumulo di dati sul medico e sul paziente, con difficoltà nell'interpretazione
<p>App Mobile</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Strumento terapeutico molto utile per calcolare i boli - Panoramica visualizzazione andamenti nel tempo - Coinvolgimento maggiore sul paziente - Strumento motivazionale 	<ul style="list-style-type: none"> - Affidabilità degli strumenti - Nuove competenze richieste - Tempo richiesto per addestramento pazienti

Perché ha senso focalizzarsi su questi Big Data?

I cambiamenti provenienti dall'innovazione tecnologica hanno generato un livello senza precedenti di raccolta e di elaborazione di dati, destinato a subire un'ulteriore espansione con le nuove applicazioni dell'Internet delle cose, della robotica, della realtà aumentata, verso il raggiungimento di una nuova frontiera, entrando nell'era dei Big Data.

È nata una nuova categoria di tecnologie, basata sull'apprendimento automatico ed in grado di amplificare e accelerare il processo di trasformazione digitale, per consentire alle persone e alle macchine di interagire in modo più naturale, estendendo e potenziando le competenze e le capacità cognitive. La possibilità di estrarre dai dati in informazioni che abbiano un significato necessita dello sviluppo di tecnologie evolute e di competenze interdisciplinari che operino a stretto contatto.

I sistemi sanitari in ambito di medicina richiedono scelte appropriate e sostenibili, sempre più complesse, che vanno oltre la capacità della mente umana. I pazienti stessi sono sempre più complessi oggi e è ormai risaputo come l'efficacia del trattamento della patologia sul lungo termine non sia solamente legata a fattori "numerici", bensì anche da molte altre informazioni non strutturabili. Grazie alle nuove tecnologie di Intelligenza Artificiale, si è ora in grado di raccogliere le informazioni chiave, sempre più importanti. Questo consentirà, in un futuro non molto lontano, di ottenere soluzioni efficaci per soddisfare tutte le possibili esigenze del paziente e, forse, riuscirà ad occuparsi di problematiche tuttora irrisolte.

Il "Diabete digitale" è alle porte, l'Intelligenza Artificiale e i Big Data stanno aprendo una finestra su nuovi scenari e i diabetologi di oggi devono acquisire nuove competenze per poter fare da apripista a questi cambiamenti, proattivi nello sfruttare le potenzialità ed i relativi vantaggi, limitandone i rischi.

2. Il Diabete, la malattia cronica più frequente nell'uomo moderno

Lo scopo di tale capitolo è quello di fornire una definizione di diabete, specificando come si deve rispondere ad esso, indicando quali siano i trend attuali e le prospettive future, prendendo in rassegna il sogno di un paziente diabetico: il pancreas bionico.

Il diabete di tipo 1 mellito (*Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM*) è il risultato di un processo responsabile dell'attacco delle cellule β del pancreas nelle isole di Langerhans, dove avviene la produzione di insulina. In generale, la patologia si manifesta nella maggior parte dei casi in età giovanile ed è caratterizzata da una carenza insulinica. Pertanto, richiede una terapia ben controllata che consenta di evitare di raggiungere situazioni di ipo/iperglicemia. È la malattia cronica più frequente dell'uomo moderno ed è costituita in oltre il 90% dei casi dal tipo 2, la forma maggiormente legata al sovrappeso e alla sedentarietà. Quello di nostro interesse invece, ovvero il diabete tipo 1, una malattia autoimmune che porta in tempi rapidi alla completa insulino-dipendenza.

2.1. Risposta al diabete

Per sopperire alla carenza a cui sopra ho fatto riferimento, l'approccio convenzionale è quello di ricorrere a iniezioni di insulina, cercando dunque di mantenere i livelli di concentrazione di glucosio nel sangue (Blood Glucose, BG) nel range di sicurezza (70-180 mg/dl). I soggetti affetti dal diabete devono tenere sotto controllo i valori di glicemia oltre che con l'assunzione di insulina anche attraverso una corretta alimentazione e un'adeguata attività fisica. Nel paziente diabetico, la tendenza è ovviamente quella di avere una glicemia troppo alta (iperglicemia), ma non possiamo trascurare la condizione opposta, ossia una glicemia troppo bassa (ipoglicemia). Al fine di determinare il dosaggio corretto per le loro iniezioni di insulina, si richiede una frequente verifica della concentrazione di glucosio nel sangue per mezzo della terapia di automonitoraggio glicemico (Self Monitoring Blood Glucose, SMBG, la quale normalmente richiede almeno 3-4 misurazioni al giorno per fare delle valutazioni sufficienti nella copertura dei principali pasti).

Purtroppo, al momento non esiste ancora “una soluzione” al diabete, non vi è una vera cura che consenta a milioni di bambini e adulti di tutto il mondo ad evitare la

somministrazione pluri-quotidiana di insulina ed a un controllo intensivo delle glicemie in modo da non avere sbalzi ipo/iperglicemici, certamente dannosi per l'organismo nel lungo periodo. È vero, la tecnologia ha fatto e farà passi da "gigante" ma, nonostante ciò, non risulta possibile attualmente l'uso di tecnologie biologiche senza la simultanea somministrazione di farmaci immunosoppressori.

Considerando che nel diabete tipo 1 l'obiettivo sia quello di mantenere i valori glicemici il più vicino possibile ai limiti massimi di normalità per evitare possibili complicanze della malattia, le recenti tecnologie applicate al diabete hanno evidenziato una rapida espansione soprattutto nel campo dei sensori glicemici e delle pompe a infusione di insulina (i microinfusori), il cui principale obiettivo è la creazione di un pancreas artificiale, soluzione che migliorerebbe a dir poco la vita di una persona che soffre di tale patologia.

Non si può dimenticare una fondazione volta alla ricerca sul diabete, che dal 2005 coopera con industrie tecnologiche e le più rinomate università internazionali, tra cui Padova, con degli studi volti alla realizzazione di sistemi ad ansa chiusa.

Un sistema ad ansa chiusa ("closed loop") è uno strumento per la gestione del diabete che regola automaticamente l'erogazione di insulina utilizzando come dato di input il valore glicemico. L'insulina erogata viene diminuita quando il paziente è a rischio di ipoglicemia e aumentata se il trend prevede una iperglicemia a breve: in questo modo, si ottiene un buon controllo glicemico con una minima interazione richiesta da parte del paziente. Quali sono i benefici? Sicuramente meno episodi ipo/iperglicemici, meno correzioni glicemiche ed il paziente potrà affrontare la sua giornata con maggior tranquillità.

2.2. Trend attuale e prospettiva futura

La percentuale dei soggetti con diabete tipo 1 che utilizzano la tecnologia è pertanto aumentata anno dopo anno, in particolare nell'età pediatrica. Secondo un recente studio che ha preso in considerazione pazienti diabetici in Italia, oltre il 30 % di essi usa attualmente un microinfusore.

Anche nella realtà del nostro centro, che segue pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 mesi e i 20 anni, per un numero complessivo di 300 pazienti, gli utilizzatori del microinfusore sono passati dal 10 al 30 % in un decennio, con oltre il 60 % dei pazienti che non utilizzano più la glicemia da sangue capillare, ma si basano per l'autocontrollo sul valore ottenuto dal sensore glicemico mininvasivo.

2.3. Il Mini-pancreas Bionico

Per minimizzare il rischio di complicanze e di condurre il paziente verso uno stile di vita il più simile a quello di una qualsiasi persona non affetta da diabete, si spera di creare, grazie all'aiuto della tecnologia, un "mini-pancreas" che riesca a regolare il trend glicemico. Prima di trattarlo nel dettaglio, al momento ancora oggetto di diversi studi clinici, è necessario conoscere i recenti progressi della tecnologia, che riguardano soprattutto i sensori e i microinfusori semi-intelligenti, cioè ibridi, e la loro relativa letteratura. Il punto principale per la gestione del diabete è un monitoraggio continuo, in modo da avere una riduzione degli effetti gravi sul proprio corpo a lungo termine del 40-75 %.

3. Ecosistema I.O.T.

In questo terzo capitolo si parla brevemente dell'Internet of Thing", ovvero dell'Internet delle cose. Condivisione, collaborazione ed interazione sono i 3 focus chiave di tale ecosistema. Prendendo come riferimento noi stessi, l'I.O. T si basa sul monitoraggio continuo dello stato di salute, intendendo con esso l'analisi dei parametri fondamentali come il colesterolo HDL, il valore di pressione o di glicemia, la temperatura corporea od il battito cardiaco. Altri elementi su cui esso si basa possono far riferimento alla gestione dei farmaci, delle patologie, esami clinici ed il monitoraggio delle abitudini del paziente (controllo della dieta, dell'attività fisica).

- I.O.T quale idea su cui ogni cosa in futuro attorno a noi sarà informatizzata sufficientemente da rendere le vite più agevolate;
- I.O.T come l'insieme degli oggetti fisici che consentono, grazie ad appositi sensori, di raccogliere e analizzare dati tramite il web.

3.1. L'IOMT

Piuttosto di IoT, in ambito sanitario dobbiamo introdurre il termine IOMT = internet of medical things, vale a dire il ramo tecnologico che rivoluzionerà il modo di concepire la sanità e la pratica dell'assistenza medica. (11)

La Sanità delle Cose potrebbe presentarsi particolarmente utile in Italia, dove la popolazione sta invecchiando rapidamente, per monitorare gli anziani, che spesso dimenticano di assumere i farmaci, o per facilitare esami di routine. Così, se un tempo l'anziano che si trovava in difficoltà doveva avere la prontezza di spirito di chiamare aiuto, oggi esistono dispositivi che rilevano in modalità automatica eventuali anomalie e permettono di chiamare immediatamente i soccorsi. (12)

IOMT include dunque la rete dei dispositivi medici connessi ad internet, alle infrastrutture hardware ed alle applicazioni software usate nell'IT dalla sanità, fornendo un'analisi rapida e flessibile dei dati medici grazie a dispositivi wireless connessi ad internet da remoto. Presentano tre sicuri impieghi:

- In-home IOMT, tipico il caso in cui si monitora il paziente da remoto post dimissione ospedaliera;
- On-body IOMT, come possono essere gli Smartwatch i braccialetti intelligenti;
- In-hospital IOMT, per aumentare l'efficienza del servizio e cura del paziente.

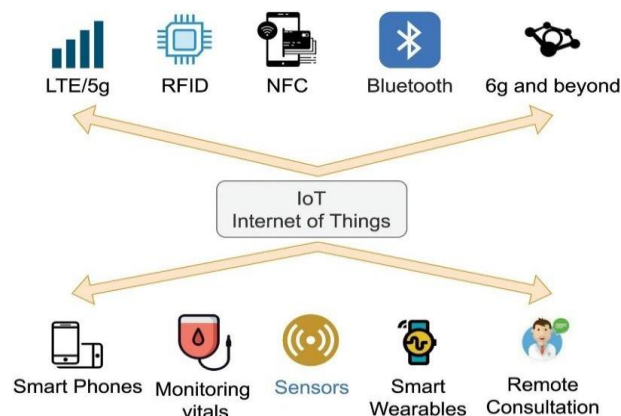


Figura 3.1: Internet delle Cose, tecnologie e dispositivi abilitanti (Fonte: web)

I sistemi IoT sono costituiti principalmente da sensori e dispositivi collegati mediante una rete di ecosistemi cloud con connettività ad alta velocità tra ogni modulo. I dati “grezzi” raccolti da tali dispositivi permette l’invio diretto al vasto spazio di archiviazione messo a disposizione dai servizi cloud. Questi dati verranno successivamente puliti ed analizzati in maniera tale da ottenere ulteriori approfondimenti, richiedendo SW, strumenti ed applicazioni aggiuntive per aiutare nella visualizzazione, analisi, elaborazione e gestione dati. Nella figura sopra, vengono messe in rilievo le diverse tecnologie wireless quali RFID, NFC, Bluetooth, LTE e 5G/ 6G interconnesse a dispositivi di monitoraggio, smartphone, sensori ed altri dispositivi medici.

3.1.1. Prospettiva futura con IOMT

Secondo UnicDatos Market Insights, il mercato globale IOMT è previsto in crescita con un tasso di crescita annuo (CAGR) del 18.5% dal 2021 al 2027 e dovrebbe arrivare a quasi 300 mld \$. Sempre su questo studio, si stima che tali tecnologie potrebbero portare

a risparmi di 300 mld/ anno per il settore sanitario, grazie alla migliore aderenza ai percorsi di cura ed al monitoraggio dei pazienti da remoto. (13)

Dunque, in un futuro ormai prossimo ci troveremo di fronte ad oggetti tecnologicamente sempre più sofisticati ed autonomi. Tale mole di informazioni verrà successivamente condivisa grazie a connessioni rapide ed efficienti attraverso piattaforme Cloud, con la possibilità di processarla e metterla a disposizione in formato digitale. (14)

Cosa potremo fare con questa mole di dati? Oggigiorno, il dottore può facilmente analizzare le abitudini alimentari del paziente, ricercando se necessario anche le calorie ingerite durante l'arco della giornata. Molto importante per il medico è avere a disposizione informazioni relative al grado ed al tipo di attività fisica svolta, con impatti totalmente differenti sull'organismo a livello di fabbisogno insulinico se puramente aerobica o anaerobica o mista. Per molti anni ci sono state delle opinioni contrastanti in merito all'indicazione dell'attività fisica per bambini/adolescenti affetti da diabete tipo 1. Era sconsigliata la pratica sportiva ad alte intensità per cercare di ridurre al minimo il rischio di fluttuazioni glicemiche. Tuttavia, le attuali linee guida negano tutto ciò e confermano la possibilità di svolgere esercizio fisico ad alta intensità e, soprattutto, ad alto livello, proprio come tutte le altre "normali" persone, a patto che siano ben consapevoli ed informati sul "problema": il Team Novo Nordisk ne è una conferma. È la prima squadra ciclistica professionistica composta da soli atleti provenienti da ogni parte del pianeta affetti da diabete di tipo 1 con l'obiettivo di dimostrare al mondo intero che si può competere ad altissimi livelli nonostante questo "ostacolo quotidiano". (15)

3.1.2. **Vantaggi e svantaggi dell'IOMT**

Deloitte, tramite uno studio approfondito in ambito IOMT, evidenzia diversi benefici che la definiscono una tecnologia trasformativa per il mondo medico. (16)

Tali benefici sono riconducibili a:

1. Esiti migliori del percorso di cura del paziente;
2. Patient experience nettamente migliorata, rivoluzionando il rapporto tra esso ed il sistema;
3. Migliore gestione dei prodotti farmaceutici e, soprattutto, della malattia;

4. Miglioramento nella diagnosi e trattamenti mirati;
5. Monitoraggio remoto delle malattie croniche;
6. Abbattimento dei costi gestionali;
7. Radicale modifica dei modelli di business ed operativi delle aziende che operano nell'ecosistema della salute.

Frost & Sullivan sostengono tale visione, prendendo come riferimento tali benefici chiave nella gestione del diabete:

1. Reporting oggettivo → avere a disposizione una macchina che consente di effettuare delle registrazioni e riportare i dati realistici gode chiaramente di una maggior affidabilità rispetto all'autovalutazione soggettiva di un paziente generico;
2. Monitoraggio remoto → riduzione sui possibili dubbi in merito all'affidabilità nelle auto segnalazioni da parte dei pazienti;
3. Automazione → diminuzione degli errori umani;
4. Medicina di precisione → diagnosi e prescrizioni misurate sullo stato di salute del paziente.

Come per qualsiasi progetto di IOMT, il cui goal è quello di trasferire tutti i dati in cloud e gestirli secondo delle logiche Big Data, se fosse raggiunto tale fine, ecco dunque che gli operatori sanitari ed i medici finiranno per disporre di informazioni preziose in modo tale da prendere delle decisioni informate, fornendo ai pazienti informazioni certamente più mirate.

Lo sviluppo dell'Internet of Medical Things non ha solamente dei vantaggi. È Deloitte stessa a mettere in luce alcuni punti contrastanti alla sua adozione.

- 1) Definizione dei modelli di business → si fa riferimento ad un percorso di innovazione che deve poggiare su modelli di business sostenibili;
- 2) Interoperabilità → gli strumenti devono dialogare con altri strumenti/servizi; quindi, sono richieste delle piattaforme aperte;
- 3) Sicurezza → facciamo riferimento a dati sanitari, perciò sensibili. Occorre fare molta attenzione, dunque, alle normative di riferimento;
- 4) Disponibilità di competenze adeguate;
- 5) Scalabilità.

4. Sensori di monitoraggio glicemico

In questo capitolo andrò quindi nel dettaglio ad analizzare diverse varianti di sensori CGM attualmente disponibili in commercio. Si tratta di strumenti che migliorano la vita del paziente affetto da diabete di tipo 1, prendendo in considerazione diversi casi studio in merito all'accuratezza dei CGM messa a confronto con tecniche standard di misurazione glicemica. La continua evoluzione tecnologica rappresenta da sempre uno degli elementi di maggiore impulso nel progresso delle terapie e, più in generale, della gestione del diabete. Oggi la maggior parte dei pazienti non esegue un numero minimo richiesto di misurazioni della glicemia mediante utilizzo del tradizionale pungidito indicato in tre o più volte al giorno, a causa di insufficiente educazione, dolore associato alla puntura, difficoltà di lettura per alcuni soggetti oppure possibilmente legato alla frequente impreparazione nell'interpretazione dei risultati. (17)

4.1. Principali distinzioni CGM vs SMBG

SELF MEASURING BLOOD GLUCOSE (SMBG)	CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING (CGM)
<ul style="list-style-type: none">↑ Buona accuratezza nella misurazione dei livelli glicemici↓ Minor copertura giornaliera di rilevazioni↓ Difficoltà nella previsione dell'andamento glicemico nell'immediato futuro↓ Richiede intervento del paziente	<ul style="list-style-type: none">↓ Minore accuratezza↑ Maggior copertura giornaliera di rilevazioni↑ Possibilità di identificazione di trend glicemici↑ Registrazione glicemica senza necessità di intervento del paziente↓ Richiede istruzione nell'interpretazione appropriata dei dati da parte di un medico

Qui sopra si fa un confronto tra i due sistemi di misurazione glicemica, ovvero pungidito vs monitoraggio glicemico con CGM, mettendo in rassegna alcuni punti chiave, con relativi vantaggi e svantaggi.

4.2. SMBG e CGM, esiste un solo futuro?

Per diversi decenni, l'automonitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue (SMBG) è stato lo standard di cura per l'ottenimento di uno stretto controllo glicemico per le persone affette da diabete. Gli attuali sistemi CGM sono stati introdotti circa quindici anni fa e sono utilizzati da un numero di pazienti crescente. Ciò non implica una sicurezza nella lettura glicemica grazie al CGM poiché ci si potrebbe talvolta trovare di fronte ad uno scostamento non da poco nel valore output da sensore in monitoraggio continuo rispetto al reale valore tramite SMBG. Spesso, questi errori avvengono nei casi di rapide modifiche dei livelli di glucosio. Risulta dunque necessaria una formazione adeguata verso il paziente che utilizza un sistema di monitoraggio CGM per un utilizzo sicuro ed efficiente. Certo è che entrambi i sistemi, SMBG e CGM, svolgeranno ruoli importanti nel futuro del trattamento del diabete. (18) Ma quindi, quale fra i due risulta essere migliore? I pazienti preferiscono un maggior intervento oppure una registrazione glicemica automatica? Accettano una maggior accuratezza del dato glicemico oppure una migliore capacità predittiva? Al momento non vi è un accordo in merito a quale sistema di monitoraggio glicemico debba essere usato per decisioni cliniche nella gestione del diabete, sono richiesti miglioramenti in diversi settori, come la necessità di ricalibrazione dei diversi modelli glicemici: l'uso del CGM risulta dunque, attualmente, limitato.

4.3. Varianti di sensori in commercio

I sensori disponibili oggi giorno possono essere classificati secondo diverse tipologie:

- a) *sensori invasivi* (utilizzati in ambito di ricerca);
- b) *sensori minimamente invasivi*: misurazione glicemica dimostrata equivalente al valore glicemico capillare in situazioni di stabilità glicemica. Per variazioni glicemiche elevate,

normalmente post pasto, ci si può trovare di fronte ad un fenomeno chiamato AST (alternative site testing like phenomenon), vale a dire la possibilità di discrepanza nella misurazione glicemica su siti alternativi rispetto al sangue capillare dal polpastrello;

c) *Sensori non invasivi.*

4.4. Vantaggi- Svantaggi nell'uso del CGM

Le attuali tecnologie di automonitoraggio della glicemia sono sempre più 'amiche' e a misura delle nuove generazioni. Glicemie lette passando il cellulare sopra un discreto sensore 'a moneta', posizionato sulla parte alta del braccio o premendo il pulsantino di un gluco-sensore 'indossato' sull'addome o ancora leggendole su un ricevitore al quale arrivano informazioni da un minuscolo gluco-sensore posizionato sottocute. Sono gli strumenti per l'automonitoraggio della glicemia del terzo millennio, sempre più piccoli e performanti, lontani anni luce dalle classiche 'punturine' al dito per la misurazione della glicemia da una gocciolina di sangue.

Tutti i sensori oggi diffusi permettono la connettività con i cellulari, l'invio di dati sul *cloud* e le valutazioni statistiche con consigli terapeutici sul comportamento glicemico (*pattern*). Oltre ad essere accurati e precisi, ne è migliorata considerevolmente la portabilità. Studi recenti hanno confermato come l'utilizzo del sensore rispetto al tradizionale controllo glicemico capillare sia in grado di migliorare il controllo glicemico limitando i periodi in ipoglicemia. I sensori sono pertanto diventati parte integrante della moderna terapia dei pazienti con diabete di tipo 1, con riconoscimenti anche da parte delle agenzie sanitarie internazionali. Non sarebbe possibile alcun sistema ad ansa chiusa senza la presenza di un sensore accurato e preciso: i primi sistemi integrati microinfusore-sensore hanno infatti portato a una notevole riduzione di episodi ipoglicemici. I sistemi di monitoraggio CGM attualmente disponibili vengono definiti anche "minimamente invasivi" e richiedono pertanto l'inserimento di un ago nel tessuto sottocutaneo per la misurazione del glucosio interstiziale. A differenza della misurazione capillare della glicemia, la determinazione del glucosio interstiziale può accompagnarsi ad un ritardo specie in condizioni di rapide variazioni della glicemia, per esempio successivamente al pasto.

Inoltre sono necessarie frequenti calibrazioni quotidiane attraverso la misurazione della glicemia capillare per ottenere un buon grado di accuratezza.

Un altro aspetto è rappresentato dal tempo necessario per la stabilizzazione del segnale al sensore una volta introdotto nel tessuto sottocutaneo. Più breve è il tempo di equilibrio e più velocemente il segnale del sensore raggiunge una stabilità nel tempo. Dall'altro lato, è necessaria una stabilità del segnale nel tempo dopo il suo inserimento nel sottocute; alcuni sensori evidenziano una perdita di sensibilità del segnale nel tempo che si accompagna ad una ridotta accuratezza del sistema rispetto alle variazioni reali della glicemia. Questo è il motivo per cui occorrono diverse calibrazioni giornaliere e l'uso del sensore è di breve durata, normalmente dai cinque giorni fino ad un massimo di una settimana: in questo periodo di tempo, non si riesce a definire i profili glicemici quotidiani/notturni in modo accurato. Rimane irrisolta la problematica dell'inevitabile ritardo di almeno dieci minuti (*time-lag*), tra rilevazione del glucosio interstiziale e glucosio ematico: molto probabilmente, a breve, l'evoluzione di nuovi sensori dalle dimensioni ancora più piccole riuscirà a risolvere tali problematiche.

4.5. Accuratezza del sensore glicemico

Il problema dell'accuratezza della misurazione dei dispositivi di monitoraggio glicemico risulta chiave per valutare la sua utilità.

Accuratezza significa fare riferimento a diversi parametri di misurazione, fra i quali:

1- *Median relative absolute difference* (MARD), vale a dire il paragone con una tecnica di misurazione di riferimento.

2- *Griglia errore di Clarke* (19)

Tale tecnica consiste nell'estrarre i valori presenti nel dispositivo e metterli a confronto con quelli provenienti da una tecnica di riferimento. Si va dunque a prendere tale coppia di valori e la si inserisce in una griglia con retta di regressione lineare, composta da diverse zone:

- Zona A= errore < 20 %;
- Zona B= errore > 20 %, ma non richiede intervento correttivo da parte del paziente;

- *Zona C*= errore molto alto: il paziente si sottopone ad una correzione eccessiva sulla base di valori glicemici buoni;
- *Zona D*= condizione opposta al caso C;
- *Zona E*= errore tale da generare intervento al paziente, opposto a quanto si sarebbe dovuto fare.

Quando un sensore può essere clinicamente accettato? Più del 95% dei valori devono rimanere nella zona A + B, e non si devono presentare eventi nella zona E. (20) Facendo riferimento allo standard ISO, se i valori di glucosio dovessero presentare un errore < 15 mg/dL per valori < 75 mg/dL, ed inferiore al 20% per valori superiori, allora tale sensore viene valutato accurato.

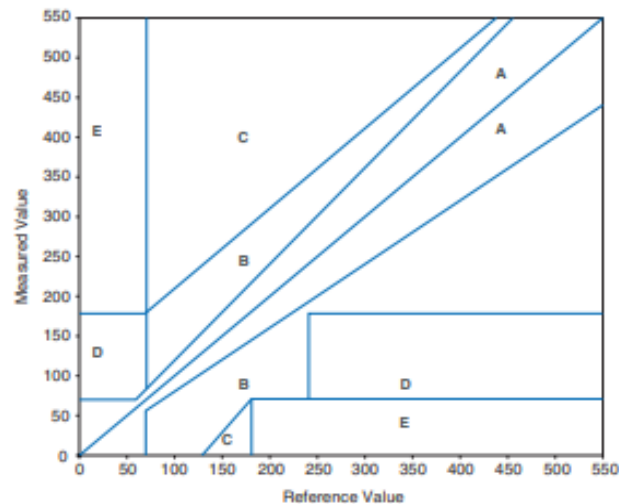


Figura 4.1: analisi MARD sensore CGM, a confronto con valori registrati in contemporanea da un metodo di riferimento (Fonte: Diabetes Care, Web)

È dunque possibile parlare di accuratezza facendo riferimento alla % di sensori usati appartenenti a tali parametri. Nei dispositivi che forniscono in tempo reale le misurazioni, gli allarmi possono essere regolati dal paziente e dal medico. Lo scopo principale dell'allarme di ipoglicemia è evitare problematiche al cervello dovute a livelli glicemici inferiori a quelli di tolleranza avvertita senza sintomi dal paziente per molto tempo, come può accadere durante la notte. Occorre un bilanciamento tra sensibilità e specificità in questi allarmi perché, se la notifica dovesse essere impostata ad un livello superiore a quello dell'ipoglicemia da sintomi, la sensibilità sarebbe buona ma si perderebbe in specificità con un eccessivo numero di falsi allarmi; la situazione opposta si

verificherebbe se la soglia di allarme ipoglicemico fosse regolata ad un livello troppo basso. I sensori glicemici, nel passato, presentavano un'insufficiente accuratezza nel prendere decisioni in merito alle dosi insuliniche necessarie da somministrare nel pasto. Negli ultimi anni si è raggiunta un'affidabilità tale da poterli utilizzare come sistemi ad ansa chiusa (pancreas artificiale ibrido). Grazie ad essi, si riesce a gestire autonomamente l'insulina da introdurre o da sospendere nel periodo interprandiale (21). La loro accuratezza, chiave per un'efficace gestione glicemica, viene solitamente misurata utilizzando la differenza relativa assoluta media del sensore del liquido interstiziale rispetto alle letture glicemiche di riferimento. Tuttavia, la differenza relativa assoluta media non è standardizzata e presenta dei limiti.

Occorre porre cautela sull'affidabilità del confronto fra MARD rispetto ai diversi sistemi e condizioni di studio, per via dell'influenza del tasso di variazione e di distribuzione del glucosio sul MARD stesso.

Il grado di accuratezza del sensore viene stabilito in base a un indice chiamato *mean average relative difference* (MARD), che dichiara il sensore sufficientemente preciso se il valore è inferiore al 10. Non molti anni fa i sensori mostravano valori di MARD di 15, valore che indica un'eccessiva differenza rispetto al reale.

MARD è semplice da calcolare ed è espresso come numero percentuale unico: quindi, è un attraente misura di accuratezza. In questo contesto, una % MARD inferiore viene visto come rappresentante di una migliore prestazione del sensore. Un punto di vista emergente è che un MARD casuale del 10% rappresenta il livello di accuratezza richiesto per un uso sicuro delle letture CGM e per poter prendere decisioni sul dosaggio dell'insulina, senza la necessità di un'aggiunta alla lettura della glicemia con pungidito. I sensori *real-time* al momento in commercio in Italia che mostrano un MARD inferiore a 10 sono il Dexcom G6 (è leader mondiale nel campo dei Continuous glucose monitoring per coloro che soffrono di diabete), il Medtronic Guardian Sensor 3 e l'Eversense commercializzato da Roche. (22)



Figura 4.2: principali elementi monitoraggio glicemico CGM Dexcom G6 (Fonte: Web)

Il monitoraggio glicemico in continuo (CGM) può essere a ragione considerato oggi come un importante strumento in grado di migliorare il controllo glicemico nei pazienti con trattamento insulinico. Questa importante innovazione tecnologica è stata inizialmente introdotta nella pratica clinica alcuni anni fa come uno strumento di analisi retrospettiva a breve termine rivolto al personale medico coinvolto nella gestione e nel trattamento dei pazienti diabetici. Negli ultimi anni si è giunti all'approvazione di sistemi di rilevazione della glicemia in grado di essere utilizzati in tempo reale, per prolungati periodi di tempo ed in maniera prospettica. A differenza del tradizionale controllo glicemico mediante glucometro che consente di ottenere un immediato valore glicemico, il CGM è in grado di valutare le fluttuazioni glicemiche del paziente, i trend di variazioni della glicemia nel tempo e può essere utilizzato con successo per le modifiche degli schemi di terapia individuale necessari in maniera tale da evitare le iperglicemie o pericolose ipoglicemie, con conseguente miglioramento sul controllo metabolico del paziente.

4.6. Freestyle Libre

Freestyle Libre è un sensore di monitoraggio continuo del glucosio che aiuta individui ed operatori sanitari a rivedere, analizzare e valutare i risultati dei test glicemici, risultati su test dei chetoni, in modo da avere un programma di gestione del diabete efficace. (22)

Due sono i componenti principali del sistema Freestyle:

- 1) *Lettoce palmare*, il quale effettua la scansione wireless del sensore per ottenere il dato;
- 2) *Sensore monouso* (da applicare sul corpo).



Figura 4.6: principali caratteristiche lettore Freestyle Libre (Fonte: Manuale FreeStyle)

Questo strumento è di fondamentale importanza poiché viene utilizzato per ottenere i valori di glucosio rilevati dal sensore. Al suo interno si riescono a salvare tutti i valori e grafici glicemici degli ultimi 90 giorni, con possibilità di aggiungere informazioni personalizzate in merito ad attività fisica-assunzione di insulina-assunzione di cibo o altri farmaci: tutto ciò sarà utile al paziente quando effettuerà una analisi dei dati passati, così da ben interpretare l'incidenza di tali eventi sul valore glicemico.



Figura 4.7: confezione esterna con kit per sensore FSL (Fonte: Manuale FreeStyle)

Per poter attivare il sensore di monitoraggio glicemico, risulta necessaria l'unione di due parti: il contenitore del sensore con l'applicatore. Successivamente alla sua applicazione, il sensore misurerà e memorizzerà i dati di glucosio per un intervallo di tempo pari a 14 giorni.

4.6.1. Schermata valori glicemici

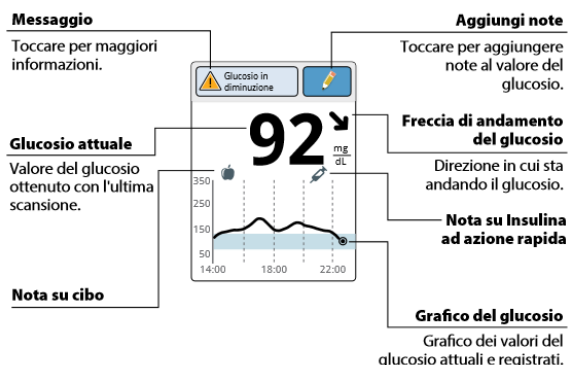
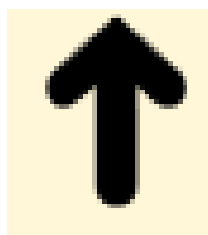


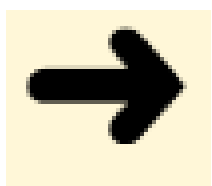
Figura 4.8: grafico schermata principale con indicazione dettagliata principali informazioni disponibili (Fonte: Manuale FreeStyle)

Tramite questa schermata home, si mettono in evidenza alcuni elementi fondamentali per la gestione del diabete, fra i quali:

- *Valore istantaneo di glucosio* ottenuto nell'ultima scansione;
- *Freccia di tendenza* la quale, se ben interpretata, fornisce un grande aiuto sulla modalità di intervento del paziente.

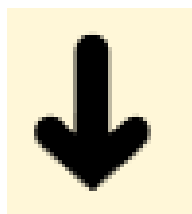


Glucosio in rapido aumento → si prevede una crescita del glucosio > 2 mg/dL al minuto. Attenzione quindi che potrebbe essere richiesta la somministrazione di insulina correttiva se la freccia di tendenza dovesse rimanere come tale per 1 ora o più, perché significherebbe avere un incremento di ben oltre 120 mg/dL rispetto al valore iniziale.



Glucosio in lenta variazione → si prevede di avere una stabilizzazione del glucosio, con possibilità di crescita/diminuzione < 1 md/dL al minuto. Siamo quindi in situazioni di sicurezza, non richiedono particolari interventi se non un'attenta analisi al preciso valore proveniente dall'ultima scansione. La freccia di tendenza è molto utile per capire se vi

saranno modifiche nel breve, ma non significa che non occorra assumere glucosio o somministrare insulina, poiché potrebbe essere correlata ad un dato fuori range.



Glucosio in rapida diminuzione → è prevista una diminuzione del glucosio > 2 mg/dL al minuto. Si tratta della condizione più critica fra tutte, la più rischiosa poiché potrebbe indurre nei minuti successivi ad una severa ipoglicemia. Freestyle Libre aiuta molto quindi nel cercare di prevenire valori glicemici bassi, fornendo indicazione al paziente di immediato intervento, con assunzione di glucosio/zuccheri semplici, per modificare la freccia di tendenza.

È inoltre possibile visualizzare sulla schermata principale anche frecce di tendenza leggermente inclinate (45°) verso l'alto o basso, ad indicare variazioni prossime ad 1-2 mg/dL al minuto: una situazione, quindi, intermedia rispetto alle casistiche viste qui sopra.

4.6.2. Analisi SW FreeStyle Libre

Si possono creare rapporti e modificare le impostazioni del lettore accedendo alla schermata inizio del SW di FreeStyle. È richiesto il collegamento del lettore al computer mediante cavo USB presente nel kit del lettore. Fatto ciò, apparirà sulla schermata principale il lettore collegato, con i propri dati personali e la possibilità di creare rapporti o di modificare le impostazioni del lettore.





Figura 4.9: Schermata home SW FSL (Fonte: Manuale FreeStyle)

Selezionando l'opzione "crea rapporti", apparirà una pagina con le diverse possibili tipologie di grafici/eventi da poter visualizzare, stampare e salvare in modalità PDF, generando informazioni su:

- *Riepilogo mensile/giornaliero/settimanale* → rappresentazione dei dati di glucosio in formato calendario per ogni intervallo personalizzato compreso nel periodo selezionato;
- *Andamento giornaliero* → dati di glucosio, carboidrati ed insulina;
- *Diario giornaliero* → l'unico a rappresentare i dati risultanti da utilizzo della striscia con pungidito;
- *Andamenti ai pasti*;
- *Istantanea*.

- *Indicatori profilo glucosio* → si fornisce una valutazione delle tre letture per il controllo del glucosio in una giornata tipo:
 - *Probabilità di glucosio basso*. Rappresenta la condizione per cui i valori di glucosio hanno superato la soglia consentita definita dall'utente;
 - *Glucosio medio*, ad indicare quando il valore medio supera un obiettivo definito dall'utente;
 - *Variabilità sotto la media*, una misura della distribuzione dei dati di glucosio sotto la media.

4.6.3. Criteri di valutazione Indicatori profilo Glucosio

LETTURA controllo glucosio	Valutazione		
	Basso 	Moderato 	Alto 
Probabilità glucosio basso	< 10% probabilità di superare glucosio basso consentito	Probabilità fra 10-50%	Probabilità > 50%
Glucosio medio	Inferiore al goal	Superiore al goal	Superiore al goal > 20% superiore a media totale > 40 mg/dL superiore alla media totale
Variabilità sotto la media	< 35 mg/dL	Tra basso ed alto	Superiore rispetto a quel valore che consentirebbe di raggiungere il goal medio senza causare eventi di ipoglicemia

I rapporti creati come file PDF sono estremamente utili per l'operatore sanitario ed il paziente stesso: risulta dunque importante collaborare con il diabetologo per cercare di capire tali eventi.

4.6.4. Analisi accuratezza e prestazioni FSL vs metodi di laboratorio

Questo caso studio valuta l'accuratezza del sensore di monitoraggio glicemico FreeStyle Libre rispetto ad ulteriori tecniche di misurazione del glucosio.

New findings: l'Accuratezza del sensore FSL-CGM è moderata rispetto ad altri metodi di misurazione, con risultati inferiori a quelli effettivi nella parte inferiore del range glicemico, superiori invece nella zona alta.

Soggetti interessati all'analisi: 20 soggetti con diabete di tipo 1 e tipo 2 sono stati considerati nello studio dell'accuratezza di FreeStyle Libre sensor.

Risultati del test: sono state evidenziate le letture del sensore applicato nel braccio e l'85,5% di esse rientrano nella zona A dell'errore di Clarke, quando messe a confronto con StatStrip (glucometro pungidito). Nella zona addominale si è invece ottenuto un 64% per FSL-CGM ed un 98% mediante FSLC (freestyle libre test strip).

La correlazione tra FreeStyle CGM e glucometro StatStrip evidenzia come per valori glicemici inferiori (zona bassa del range) si abbiano risultati inferiori mediante uso del sensore FSL-CGM applicato nel braccio rispetto a quanto ottenuto dalla misurazione capillare con StatStrip, superiori invece per valori glicemici alti (zona elevata del range). È stata ottenuta una risposta ritardata a seguito di un carico glucidico, con conseguente aumento più lento del glucosio nel sensore FreeStyle Libre rispetto ad altre tecniche quali StatStrip, FSLC, PCA-HK e iPro 2 nella prima ora post introduzione di glucosio nel corpo.

L'obiettivo era di valutare l'accuratezza del sensore FSL, mettendolo a confronto con i risultati ottenuti dai diversi metodi di riferimento standardizzati.

Metodi Statistici utilizzati e considerazioni Etiche

I risultati dell'analisi sono stati espressi come media (SD) o mediana (IQR) per la distribuzione normale e non normale dei dati distribuiti. È stato preso in considerazione un livello di significatività del 5 %, e la normalità è stata considerata mediante applicazione del QQ plot (plot probabilistico, un metodo grafico che permette di comparare due distribuzioni di probabilità plottando i loro quantili contro essi stessi). Le misurazioni sono state valutate anche attraverso le differenze medie assolute (MAD) e le differenze assolute relative medie (MARD) per tutti gli intervalli.

Interpretazione dei risultati ottenuti mediante studio griglia di errore di Clarke

Asse x= glicemia StatStrip

Asse y= glicemia FSL tramite braccio

Zone	N	%
A	611	85,5
B	102	14,3
C	2	0,3
D	0	0
E	0	0

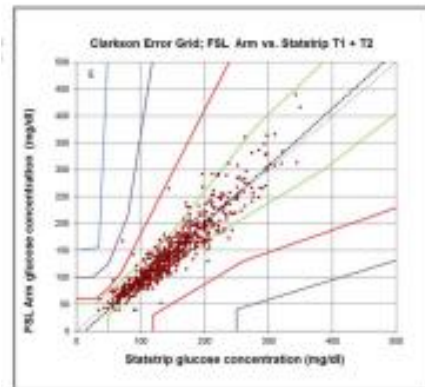


Figura 4.10: Analisi accuratezza FSL applicato sul braccio (Fonte: Manuale FreeStyle)

Le % di letture accoppiate rientranti nella zona A per l'analisi del sensore posto sull'addome risulta essere bassa, appena un 63%, contro un 37% nella zona B. (Figura 4.11)

Viceversa, a seguito del confronto fra FSLC test strips con StatStrip, si ottiene una quasi perfetta correlazione tra entrambe le tecniche, con ben un 97,8% dei risultati nella zona A. (Figura 4.12)

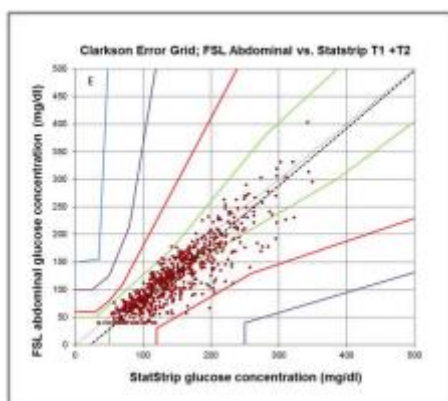


Figura 4.11: Accuratezza FSL in zona addominale

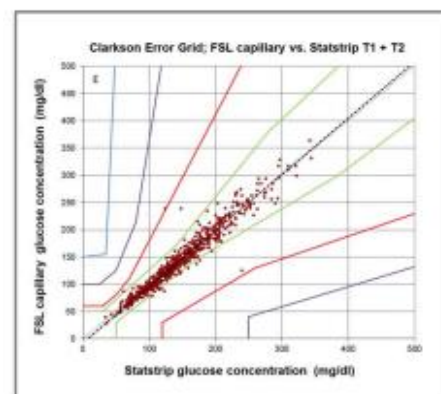


Figura 4.12: Accuratezza FSLC

Discussione: in questo studio, la performance di FSL-CGM è stata valutata con il glucosio da sangue capillare. Si è notato come per intervalli di valori glicemici inferiori (ipoglicemia o periodi di rapida variazione dei livelli di glucosio), i dati glicemici provenienti dai sistemi a monitoraggio continuo (CGM) potrebbero essere imprecisi.

Secondo questo caso studio, si sono osservati valori glicemici più bassi del previsto negli intervalli di glucosio inferiori rispetto ad un metodo di riferimento.

Dunque, quando un paziente è attento e nota una lettura glicemica bassa senza però un segnale clinico di evento ipoglicemico, risulta preferibile utilizzare il controllo del glucosio con un'ulteriore tecnica. È clinicamente importante ottenere misurazioni accurate dell'ipoglicemia: gli attuali dispositivi CGM in commercio presentano una minor accuratezza quando ci si trova in tali zone.

Potrebbero essere richiesti ulteriori aggiornamenti/miglioramenti tecnologici affinché tali sistemi possano essere utilizzati per fornire avvisi in modo sufficientemente accurato di imminente ipoglicemia.

Il caso studio elenca dettagliatamente i vantaggi nell'utilizzo del sensore per il monitoraggio del paziente diabetico, senza però prendere in considerazione i punti di debolezza. La precisione del FSL sui "low ranges" ed "high ranges" dovrebbe essere soggetta a futuri studi che includono un'accettabile quantità di letture e di dati riferiti a test clinici.

In seconda battuta, siccome lo studio è stato applicato in un contesto di vita quotidiana, non è stato possibile stabilire l'accuratezza del FSL-CGM vs "vero gold standard" per consentire la misurazione arteriosa delle concentrazioni di glucosio nel sangue. I risultati ottenuti indicano che il sistema FSL-CGM può essere usato solamente se posizionato sul braccio.

4.6.5. Evoluzione FreeStyle Libre

Recentemente sono stati sviluppati modelli tecnologicamente più avanzati rispetto al semplice sensore FreeStyle Libre (versione 1), quali il FreeStyle 2 e 3.

- FreeStyle Libre 2

Grazie al sistema di monitoraggio flash del glucosio Libre 2, si potrà visualizzare il valore e l'andamento del glucosio sempre ed ovunque semplicemente effettuando una scansione del sensore con l'utilizzo dell'applicazione FreeStyle Libre Link. Facile da applicare, il sensore ha una durata di 14 giorni e non richiede alcuna calibrazione manuale: risulta essere inoltre resistente all'acqua. Come per il sistema precedente, saranno richieste minori punture del dito: con una semplicissima scansione del sensore, si avrà immediatamente il valore e l'andamento di glucosio, fondamentale per la decisione sulle dosi di insulina.

Risulta scientificamente dimostrata la similitudine dei valori glicemici mediante uso di FreeStyle Libre 2 a confronto con i valori provenienti da capillare, soprattutto nel range di glicemia bassa (punto debole di freestyle libre 1).

Un ulteriore vantaggio d'uso rispetto alla variante precedente? Con FreeStyle Libre 2 è possibile attivare allarmi di glucosio sotto forma di avvisi, nelle situazioni di ipoglicemia/iperglicemia, oppure per perdita di segnale temporanea del sensore. Dal 2020, in Italia, è possibile per i pazienti diabetici scegliere di ricevere avvisi in real-time prima del verificarsi di eventi ipoglicemici/iperglicemici, senza doversi pungere il dito. (23)

Secondo uno studio proveniente dalla rivista British Medical Journal, l'uso del sistema FreeStyle Libre dopo un anno presenta un impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti affetti da diabete: grazie ad esso, si sono ridotti gli episodi di ipoglicemia per il 77% dei pazienti che lo utilizzano, con una riduzione delle assenze da lavoro di ben due terzi. Nel caso studio, si è fatto riferimento ad un approccio maggiormente basato sul valore. Oltre alla valutazione dei principali esiti medici, quali fra tutti il tasso di variazione di HbA1c dopo 6 e 12 mesi d'uso di FSL-FGM, si sono prese in considerazione anche misure degli esiti riferiti dai pazienti.

Si può notare una diminuzione della concentrazione del valore di emoglobina glicata (o meglio HbA1c), passando da 64.1 mmol/l prima dell'utilizzo a 59.2 (nei successivi 6 mesi), fino ad arrivare a 60 dopo un anno, con una variazione nella concentrazione di circa 4 mmol/l. Per quanto riguarda gli eventi ipoglicemici, si è avuta una diminuzione dal 93.5% fino ad un 91% dopo 1 anno. Anche i ricoveri ospedalieri collegabili alla malattia sono diminuiti da un 13.7% ad un 4.7%. (24)

	Baseline	6 months	12 months	Difference (12 months)
All patients				
	64.0 (63.1, 64.8)	59.2 (58.2, 60.2)	60.0 (59.0, 61.1)	-3.9 (-5.3, -2.5)
T1DM				
	63.0 (62.1, 64.0)	59.8 (57.7, 59.9)	59.8 (58.7, 61.0)	-3.2 (-4.8, -1.7)
T2DM				
	69.5 (67.4, 71.6)	63.3 (60.4, 66.2)	64.1 (61.0, 67.2)	-5.5 (-9.3, -1.5)
Other forms of DM				
	61.6 (59.0, 64.2)	54.6 (50.9, 58.3)	55.0 (51.2, 58.9)	-6.6 (-5.2, -1.4)

Figura 4.13: andamento prestazione HbA1c in pazienti con diabete tipo 1-2 (Fonte: Manuale FreeStyle)

	Baseline	6 months	12 months	Difference (12 months)
SF-12^{v2}				
PCS	47.4 (46.9, 47.8)	48.3 (47.8, 48.8)	48.4 (47.8, 48.9)	1.0 (0.3, 1.8)
MCS	47.4 (46.7, 48.0)	49.3 (48.6, 50.0)	50.7 (49.9, 51.5)	3.4 (2.2, 4.5)
EQ-5D-3L				
Dutch Tariff	0.81 (0.79, 0.82)	0.84 (0.82, 0.85)	0.84 (0.82, 0.86)	0.04 (0.01, 0.06)
VAS	65.8 (64.5, 67.1)	69.0 (67.5, 70.4)	70.5 (68.8, 72.2)	4.8 (2.4, 7.0)
Hypoglycaemic events				
Number of hypoglycaemic events in past 6 months	56.0 (51.4, 60.7)	56.8 (51.6, 61.9)	59.4 (53.3, 65.4)	3.3 (-4.8, 11.5)
Use of strips				
Strips per day	6.1 (5.8, 6.3)	5.0 (4.7, 5.3)	3.9 (3.6, 4.3)	-2.2 (-2.6, -1.7)
Hospital admissions				
Number of hospital admissions (days)	0.34 (0.23, 0.45)	0.30 (0.18, 0.43)	0.11 (-0.03, 0.25)	-0.23 (-0.40, -0.03)
Loss of working days				
Number of working days lost in last 6 months	40.7 (32.0, 49.3)	40.9 (28.3, 53.5)	44.1 (27.7, 60.5)	3.5 (-18.2, 25.1)

Figura 4.14: cambiamenti negli indici di carico della patologia (Fonte: Manuale FreeStyle)

È dunque possibile concludere che una % elevata di persone con DM, utilizzando il sensore di monitoraggio glicemico FSL, presenti effetti positivi su molti parametri di esito presi in considerazione. Si sono presentate ipoglicemie sempre meno gravi ed un ruolo più attivo verso il trattamento ed i cambiamenti nella terapia. Questi risultati sono sufficienti per confermare il prezioso aiuto di FSL-FGM sull'aggiunta alle opzioni terapeutiche.

- FreeStyle Libre 3

Sistema di nuova generazione, con un sensore più piccolo di una moneta da 5 centesimi, il 70% più piccolo rispetto a Libre 2. È stata dimostrata la sua accuratezza su pazienti diabetici con età superiore a quattro anni in diversi paesi degli Stati Uniti. Si tratta di uno studio non randomizzato che interessava cento soggetti in terapia insulinica intensiva. Per due settimane, la durata totale prevista dal sensore, essi hanno partecipato a tre sessioni cliniche, su cui si andavano a mettere a confronto i dati ottenuti da sensore con YSI Stat Plus, l'analizzatore di glucosio veloce e preciso di laboratorio. È dunque stata valutata la prestazione del sistema come accuratezza % rispetto al risultato ottenuto con il sistema YSI 2300, intesa come proporzione dei risultati del sensore entro il 15-20-40% dei valori da YSI per livelli di glucosio ≥ 70 mg/dL o < 70 mg/dL.

Si è preso in riferimento anche metriche quali bias medio o MARD del sistema FreeStyle Libre rispetto a YSI.

Table 1: Performance characteristics of FreeStyle Libre 3 system

Sub-Group	Number of CGM-YSI Pairs	Percent within			Relative difference, %	Mean Absolute Relative Difference, %
		± 15 mg/dL /15%	± 20 mg/dL /20%	± 40 mg/dL /40%		
Beginning (Days 1-3)	2665	85.6	92.3	99.4	-2.2	8.5
Early Middle (Days 7-8)	1407	84.4	90.8	99.4	-5.5	9.1
Late Middle (Days 9-12)	1663	92.2	95.8	99.7	-3.1	6.6
End (Days 13-14)	1101	89.3	94.5	99.8	-2.4	7.1
Overall (6 years or older)	6836	87.6	93.2	99.5	-3.1	7.9
Adults (18 years or older)	4768	89.1	94.7	99.7	-2.7	7.6
Peds (6-17 years)	2068	83.9	89.7	99.1	-4.1	8.7
Peds (4-5 years)*	72	79.2	88.9	98.6	-0.9	10.1

* - SMBG reference

Figura 4.15: performance del sensore FreeStyle Libre 3 (Fonte: Manuale FreeStyle)

Conclusion: I valori tramite sensore Libre 3 mostrano un 93.2% entro uno scostamento di 20 mg/dL rispetto al riferimento YSI, con una differenza media assoluta relativa percentuale di un 7.9%. (25)

4.7. Dexcom

Dexcom: si tratta del sistema di monitoraggio glicemico continuo (CGM) indicato per persone di almeno due anni d'età. La più utilizzata oggi è la versione G6. A differenza delle generazioni precedenti, questo sistema CGM è stato calibrato in fabbrica, per cui non necessita di prelievi da polpastrello. L'interpretazione dei risultati deve basarsi sui trend glicemici e sulle diverse letture sequenziali nel tempo. Questa variante facilita l'individuazione di episodi di ipo/iperglicemia e le correzioni della terapia a breve e lungo termine. (26)

Componenti principali:

- 1 sensore
- 1 trasmettitore
- 1 dispositivo di visualizzazione (ricevitore e/o smart device compatibile)



Figura 4.16: componenti principali per monitoraggio glicemico Dexcom G6 (Fonte: Manuale Dexcom G6)

Dexcom G6 è caratterizzato da un auto-applicatore dal nuovo design azionabile con un solo tocco e da un trasmettitore sottile e discreto, il quale invia le letture glicemiche ad uno smart device o al ricevitore Dexcom ogni cinque minuti.

- 1) *Applicatore automatico one-touch* → esso inserisce facilmente un piccolo sensore sottocutaneo;

- 2) *Sensore + trasmettitore* → sottile sensore misura continuamente i livelli di glucosio ed invia i dati in modalità wireless ad un dispositivo di visualizzazione mediante trasmettitore;
- 3) *Dispositivo di visualizzazione* → consiste in uno smart device compatibile Apple/Android o di un ricevitore touch screen per la visualizzazione glicemica real-time.

4.7.1. Il potere di Dexcom G6



- 0 prelievi da polpastrello; si è liberi di gestire il diabete senza calibrazioni;
- Riduzione di HbA1c;
- Letture glicemiche su smart device. Possibilità di osservare la tendenza dei livelli di glucosio e la loro rapidità di variazione guardando rapidamente lo smart device;
- Avvisi glucosio alto e basso. Grazie a Dexcom G6, puoi personalizzare tu stesso il range glicemico ed i relativi avvisi se superiori inferiori ad esso. Inoltre, esiste anche la funzione “avviso ipoglicemia urgente imminente”, attiva quando ci si trova con valori in rapida diminuzione. In questo caso, si ha un’avvertenza circa 20 minuti prima di arrivare al valore pari a 55 mg/dL. Sarà qui richiesta l’assunzione di zuccheri semplici, per rientrare nel range richiesto, pari ad 80-180 mg/dL.

4.7.2. Dexcom Follow

Monitoraggio a distanza del glucosio di un utente Dexcom CGM grazie all’app Dexcom Follow? Sì, si può fare! Accettato l’invito di un condivisoro, il follower potrà visualizzare:

- Lettura glicemica del paziente;
- Freccia di tendenza del condivisoro, con rappresentazione della velocità e direzione del glucosio;

- Notifiche glicemiche di cambiamenti (basso-alto);
- Connessione in tempo reale grazie a Dexcom Share.

Per fare tutto ciò, è richiesto il download dell'app Dexcom Follow ed il supporto di una connessione internet.



Figura 4.17: Modalità condivisione dati glicemici in Dexcom Follow (Fonte: Manuale Dexcom G6)

Andiamo a studiare ora le caratteristiche dei sensori di Dexcom, elencandone le principali e focalizzandosi sull'evoluzione tecnologica partendo dal modello Dexcom G4, passando successivamente a G5, G6, fino ad arrivare al più recente, ovvero il Dexcom G7, il quale ha ottenuto l'approvazione dalla FDA lo scorso dicembre. (27)

4.7.3. Dexcom G4

1. *Sensore* per la misurazione del glucosio presente a livello interstiziale.
2. *Trasmettitore* per la raccolta delle letture del sensore e successivo invio in modalità wireless al ricevitore.
3. *Ricevitore* → lettore utile per visualizzare le letture glicemiche, fornire le informazioni di trend ed avvisare il paziente sul raggiungimento di valori di soglia alti oppure bassi.

<i>Range glicemico</i>	Minimo= 40 mg/dL (2.2 mmol/L) Massimo= 400 mg/dL (22.2 mmol/L)
<i>Durata del sensore</i>	Sette giorni
<i>Condizioni d'uso e conservazione</i>	Temperatura minima= 2°C Temperatura massima= 25°C Umidità minima= 0% Umidità massima= 95%

4.7.3.1. Dexcom Studio SW (versione Dexcom G4)

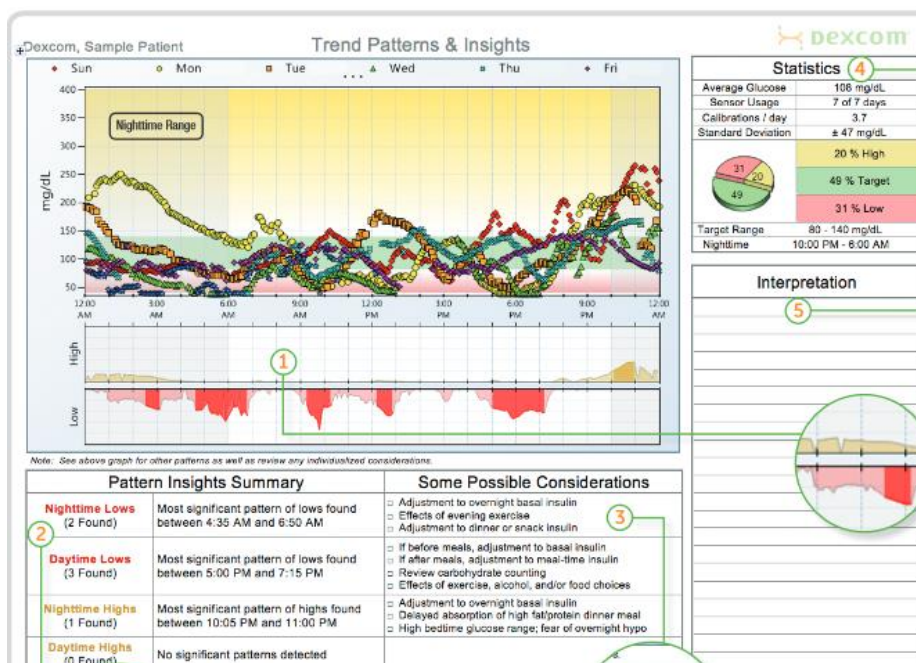


Figura 4.18: Piattaforma analisi dati Dexcom G4 (Fonte: Manuale Dexcom G4)

Dexcom Studio è un SW di gestione dei dati glicemici di ultima generazione, che semplifica la visualizzazione ed analisi delle informazioni del paziente diabetico. Grazie ad esso, si possono elaborare dei report personalizzati, quali giorno modale, distribuzione glicemica, trend orario o statistiche giornaliere. In esso, è presente uno strumento molto utile per identificare in poco tempo i modelli dei trend di iperglicemia/ipoglicemia.

Benefici clinici

La gestione del diabete tramite Dexcom G4 ha avuto una buona accettazione dai pazienti stessi come strumento di supporto ai fini dell'ottenimento degli obiettivi terapeutici, quali:

- 1) miglioramento target A1C;
- 2) riduzione ipoglicemia;
- 3) riduzione variabilità glicemica.

4.7.4. **Dexcom G5**

Il sistema CGM Dexcom G5 Mobile presenta funzionalità assenti nella versione precedente, ovvero sul G4. Grazie a tale aggiornamento, è possibile prendere decisioni terapeutiche a seconda delle letture glicemiche del sensore, tra le quali il dosaggio dell'insulina richiesta per il paziente. Per prendere una decisione terapeutica è necessario conoscere quali sono i valori glicemici correnti, in quale direzione essi si muovono, quali sono i vostri livelli di stress, quando avete fatto attività fisica per l'ultima volta e molte altre informazioni che hanno un considerevole impatto sull'output. Grazie alla possibilità di visualizzare i grafici di trend e la funzione allarmi del sistema CGM Dexcom G5 Mobile, si può valutare la velocità e la direzione dei vostri cambiamenti nella glicemia ed analizzare se è necessario assumere una dose di insulina senza effettuare un prelievo dal polpastrello, assumere carboidrati oppure attendere. Inoltre, attivabile premendo l'icona Share internamente all'app, Dexcom Share permette di visualizzare le letture glicemiche del sensore in remoto. Seguendo alcuni semplici passaggi, si arriva a poter invitare fino a cinque persone a connettersi con voi stessi. Presentando collegamenti wireless sicuri, su di uno smart device appariranno le letture glicemiche provenienti dal sensore, così come i relativi trend ad esso associati, permettendo una visualizzazione remota da parte dei vostri familiari: siete voi utilizzatori di Dexcom a scegliere cosa possono vedere i vostri follower.

Componentistica sistema Dexcom G5

Il sistema CGM Dexcom G5 Mobile è costituito da tre parti fondamentali:

- Sensore monouso;
- Trasmettitore riutilizzabile;
- Dispositivi di visualizzazione (Ricevitore ricaricabile, App Dexcom G5 Mobile e Dexcom Share).

Per ottenere il valore glicemico tramite uso del sensore, si fa una misurazione dei fluidi glicemici interstiziali presenti fra le cellule. Nonostante il sangue ed i fluidi a livello interstiziale abbiano un comportamento simile, le letture del glucosio da sensore possono subire variazioni tra prelievo dal polpastrello ed il sistema di monitoraggio CGM. Bisognerebbe perciò effettuare periodicamente una calibrazione, in modo tale da fornire un confronto tra la misurazioni da polpastrello del glucometro con le letture glicemiche del sensore stesso.

Come un orologio richiede la regolazione, la calibrazione consente al sensore CGM di adattarsi al corpo stesso, in maniera tale da ottenere le migliori prestazioni possibili. Mediante la calibrazione, il sistema CGM Dexcom G5 Mobile usa il valore del pungidito per assicurarsi che le letture della glicemia dal sensore siano precise per la sua intera vita.

Un punto debole del sistema Dexcom G5? Le frequenti calibrazioni richieste.

Vi sono tre eventi di calibrazione "obbligatori", ciascuno con le proprie richieste:

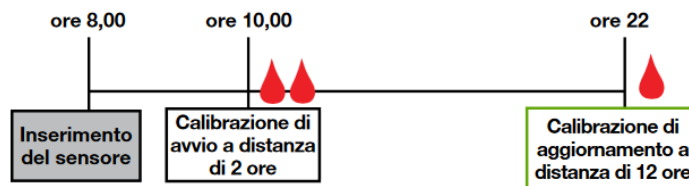
1. Due calibrazioni iniziali al completamento della sessione di inizializzazione;
2. Calibrazioni di aggiornamento effettuate due volte al giorno;
3. Quando richiesto dal sistema.

Se si riceve una richiesta di calibrazione al di fuori del programma di calibrazione, il sistema non accetta la calibrazione più recente oppure il valore del glucometro è molto differente dalle letture glicemiche del sensore.

La calibrazione con un programma regolare allinea le letture glicemiche del sensore ai valori del glucometro.

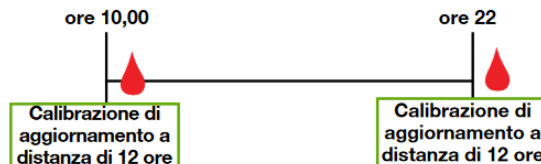
Se non si calibra, il sensore potrebbe essere impreciso, fornendo letture glicemiche del sensore, avvisi e richieste sui dispositivi di visualizzazione sbagliati.

La calibrazione viene accettata solamente se i valori glicemici sono compresi nel range 40-400 mg/dL; quindi, prima di immettere la calibrazione, bisogna attendere affinché il valore glicemico non rientri in tale intervallo.



Analisi giorno 1, attivazione nuovo sensore Dexcom G5. Nel primo giorno di “vita” del sensore, sarà richiesta una **doppia** calibrazione nelle due ore successive all’inserimento del sensore + una calibrazione nelle successive dodici ore.

Martedì - Domenica (giorni 2-7 della sessione del sensore):



Analisi giorno standard (da giorno 2 a giorno 7). Sono richieste 2 calibrazioni come sopra descritto, a distanza di 12 ore.

4.7.4.1. Schermata iniziale ricevitore

Rispetto alla schermata dello smartphone, quella del ricevitore non risulta essere interattiva: gli elementi presenti al suo interno vengono rappresentati solamente a fini informativi. Per poter fare eventuali modifiche oppure inserire dei dati nel ricevitore, occorre premere il pulsante Seleziona e si passerà al menu principale. Due sono le principali sezioni presenti nella schermata iniziale del ricevitore Dexcom G5:

1. *Barra di stato* → rappresentazione di trend glicemici, delle letture, dello stato di sistema del ricevitore;
2. *Grafico di trend* delle informazioni sulla glicemia → analisi letture glicemiche del sensore, questa sezione acquisisce familiarità con la schermata iniziale del ricevitore.

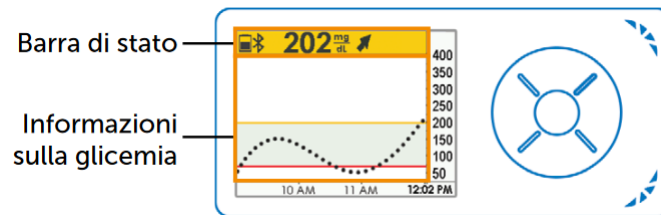


Figura 4.19: Ricevitore Dexcom G5 e principali funzioni (Fonte: Manuale Dexcom G5)

4.7.4.2. Decisioni terapeutiche con Dexcom G5

Potrebbe capitare talvolta di trovarsi in situazioni in cui i sintomi del paziente non coincidono con le letture che vengono rappresentate dal sensore. In queste situazioni è preferibile l'utilizzo del glucometro per prendere decisioni terapeutiche. Quando si utilizza il sistema G5 mobile, occorre ricordare bene quattro elementi fondamentali per il processo di decisione terapeutica (se non si usano tutti e quattro, non si potranno avere tutte le info richieste per poter prendere una corretta decisione terapeutica).

- 1- Letture glicemiche del sensore;
- 2- Grafico del trend;
- 3- Freccia del trend;
- 4- Allarmi ed avvisi.

Utilizzando tutti questi dati e collaborando con il vostro medico specialista sarete sul percorso giusto per poter utilizzare correttamente il sistema CGM Dexcom G5 Mobile e prendere le decisioni terapeutiche relative al diabete.

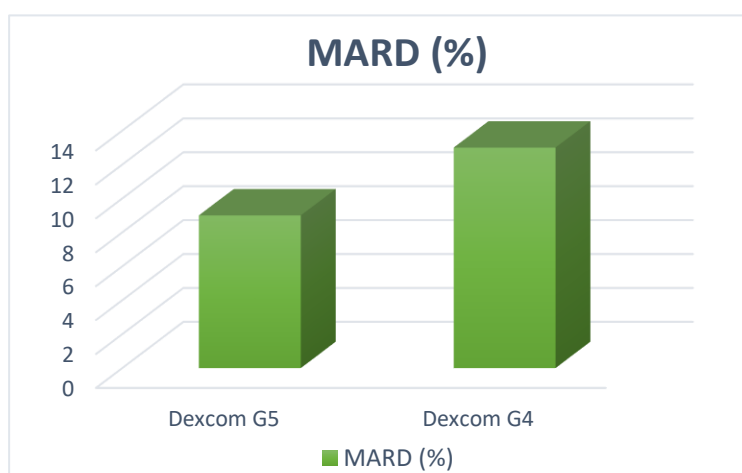
Analisi frecce di tendenza

Facendo esperienza potrete apprendere come reagire in base alle frecce e di conseguenza come prendere le decisioni terapeutiche. Non la sola lettura glicemica del sensore, ma anche le letture del trend vi aiuteranno a determinare il migliore piano di azione. Il sistema CGM Dexcom G5 Mobile non fornisce solo un singolo numero, ma anche la velocità e direzione della glicemia e il suo relativo trend. Se sulla schermata di trend non sono presenti frecce di trend, non è necessaria nessuna azione. Le frecce di trend sono una delle quattro informazioni chiave per poter prendere decisioni terapeutiche in base alle informazioni del sistema CGM Dexcom G5 Mobile.

4.7.5. Dexcom G4 e Dexcom G5 a confronto

Malgrado il sensore CGM Dexcom G5 rappresenti la naturale evoluzione tecnologica del Dexcom G4, si presenta leggermente più spesso del suo predecessore. I due sensori si applicano nello stesso modo e restano invariate le due calibrazioni obbligatorie al giorno (ogni 12 ore, possibilmente con valori glicemici stabili).

Il sistema CGM Dexcom G5, attualmente, è l'unico approvato per prendere decisioni terapeutiche; esso, quindi, non richiede misurazioni aggiuntive con il prelievo capillare. Dexcom G5 presenta un MARD quale indice di errore della lettura glicemica del 9%, contro un 13 % per il modello G4. Chiaramente, più tale indice è basso e più saranno precise le letture, se messe a confronto con un campione di sangue capillare.



Più accurato e veloce nelle letture glicemiche, soprattutto quando si è in presenza di iper/ipoglicemie, il sensore G5 però “talvolta perde qualche colpo”, con possibilità di avere ritardi su avvisi per valori glicemici < 80 mg/dL fino ad un quarto d’ora. G4 presenta molti ritardi, dimostrabili in situazioni di variazioni glicemiche particolarmente veloci. Se però si affianca ad esso il sistema Nightscout (app Cloud opensource x pazienti diabetici), il ritardo si riduce di molto. Come si comunica con il ricevitore? Nel Dexcom G4 questo è possibile in modalità wireless, usando un sistema che non risulta compatibile con il bluetooth, contrariamente al G5, il quale riesce anche a trasmettere i dati agli smartphone.

Quanto dura nei due casi il trasmettitore? La differenza è davvero notevole: la batteria del G4 dura minimo sei mesi e parte da quando il sensore viene estratto dalla scatola, mentre per il G5 la durata è fissata a 112 giorni.

Il sensore CGM Dexcom G5, diversamente dalla sua precedente versione Dexcom G4, nasce con la possibilità di un controllo remoto utilizzando il sistema Dexcom Share, creato dalla casa madre. Ciò consente la condivisione dei dati fino ad un massimo di cinque follower e offre la possibilità di utilizzare come ricevitore un cellulare, liberando quindi l’utente dal vincolo di avere ulteriori dispositivi. Invece, per il G4, il ricevitore richiede una connessione con cellulare per poter inviare i dati glicemici altrove. Se si volesse visualizzare le glicemie sull’orologio, occorrerebbe il collegamento con NS (Nightscout), per nulla semplice, come per il setup del sistema Dexcom Share. Per contro, con il modello precedente, non vi è una limitazione nel numero di follower, pari a cinque per G5. (27)

4.7.6. Dexcom G7: il più accurato CGM in commercio

Dexcom G7, il più semplice sistema CGM, fornisce i valori glicemici in tempo reale allo smartphone o allo smartwatch, senza bisogno di alcuna puntura al dito. Visualizza facilmente i tuoi livelli di glucosio ed il loro andamento. In questo modo è possibile prendere decisioni più intelligenti su cibo e attività al momento, migliorando il controllo sul diabete.

Con un MARD complessivo dell'8,2% per gli adulti e un MARD dell'8,1% per i bambini, Dexcom G7 è il sistema CGM più accurato attualmente disponibile in commercio.



Figura 4.20: Strumenti disponibili al monitoraggio glicemico con Dexcom G7 (Fonte: Manuale Dexcom G7)

Dexcom G7 aiuta a trascorrere più tempo nel raggio d'azione, il che ha consentito la riduzione dell' A1C: più tempo si trascorre nel raggio d'azione, meglio ci si sente.

È disponibile anche l'app Dexcom Clarity, la quale tiene traccia delle tendenze glicemiche e fornisce un A1C previsto in sole due settimane.

Il nuovo sensore discreto è più piccolo del 60% rispetto al suo predecessore, tanto che risulta facile talvolta dimenticare che lo si stia persino indossando.

Dexcom G7 può avvisarti fino a 20 minuti prima di arrivare ad avere una grave ipoglicemia (avviso Urgent Low Soon) o quando la glicemia è troppo alta, con la possibilità di personalizzare a piacimento gli avvisi.

Un'ulteriore novità introdotta grazie a quest'ultima versione è la velocità di riscaldamento: in soli 30 minuti il sensore è pronto all'uso (risulta dunque due volte più veloce di qualsiasi altro sistema CGM); si ha in questo modo più tempo con i propri valori. È presente anche un periodo di "tolleranza" di 12 h, la quale consente la sostituzione del sensore per il paziente quando risulta più comodo. Occorre ricordare il maggior tempo di durata, pari a 14 giorni, contro i 10 giorni del sistema precedente G5 ed i 7 giorni del G4.

È clinicamente dimostrato che i CGM abbassano i livelli di A1C ed aumentano il tempo di glicemia nel range, portando dunque a migliori risultati di salute per le persone affette da diabete. Il sistema G7, autorizzato come CGM integrato (iCGM), può connettersi con dispositivi quali Apple Watch, in modo tale da aiutare il soggetto che lo indossa a

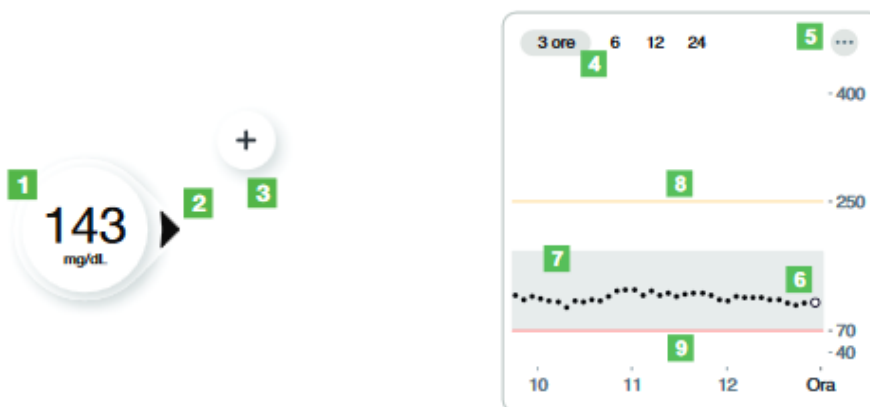
raggiungere livelli di zucchero nel sangue più sani, e portare ad una riduzione dell'onere nella gestione delle malattie.

Grazie a Dexcom G7 non sono più richiesti prelievi da polpastrello. È possibile prendere decisioni terapeutiche personalizzando gli avvisi ed ottenendo un'avvertenza con preavviso di 20 minuti quando il valore glicemico sta scendendo verso una possibile imminente ipoglicemia.

Principali benefici d'uso:

1. *Preservare i polpastrelli*: con Dexcom G7, non è richiesto l'uso dei valori da polpastrello per la calibrazione del sistema o per la presa decisioni terapeutiche, finché i sintomi corrispondono alle proprie letture sul sensore: in questo modo, si va a ridurre la spesa ed il “dolore” al paziente;
2. *Assumere decisioni terapeutiche* utilizzando il sistema CGM Dexcom G7;
3. *Condivisione delle informazioni di glucosio* mediante app;
4. *Possibilità di conoscere i propri trend*: il sensore, oltre ad inviare una lettura ad intervalli di cinque minuti, fornisce anche un quadro generale sulle tendenze e sugli andamenti del glucosio, in maniera tale da fare un'osservazione del quadro generale e dell'impatto delle abitudini quotidiane sui livelli glicemici.

Schermate del dispositivo di visualizzazione



In foto qui sopra si rappresenta la schermata principale di Dexcom G7. Sulla foto di sinistra è disponibile il valore di glucosio in tempo reale ad intervalli di 5

minuti (1), con indicazione della relativa freccia di tendenza (2). Al suo fianco, si visualizza l'icona [+], che corrisponde al comando rapido da utilizzare nell'aggiunta di un evento: il paziente riuscirà quindi ad inserire facilmente le dosi insuliniche, il pasto associato all'attuale dato glicemico, l'eventuale esercizio fisico svolto. Da non dimenticare che è proprio questo punto (3) che permette di effettuare la calibrazione del sistema, non obbligatoria come già affermato, in quando Dexcom G7 è stato scientificamente testato ed approvato per la presa di decisioni terapeutiche senza la necessità di verificare il dato di glucosio tramite polpastrello.

Nella foto a destra, un'altra parte di schermata del dispositivo di visualizzazione. Il punto (4) consente di effettuare una personalizzazione sul grafico di trend, ovvero modificare il numero di ore di visualizzazione dei dati glicemici, da 3 ore fino ad un giorno. Se si vuole personalizzare i livelli di avviso e, dunque, scegliere una modalità silenziosa, la zona in alto a destra caratterizzata da tre punti, ad indicare il pulsante "altro" (5), consente di accedere rapidamente e personalizzare a proprio piacimento i diversi livelli di avviso. Fra tutti i punti qui in rassegna, uno fra i più importanti su cui il paziente si focalizza maggiormente è il (6), ovvero il grafico di tendenza. Si tratta di un'unione di tantissimi punti, dati dalle letture del sensore ogni cinque minuti. Con un solo valore (come era tipico qualche anno fa quando vi era a disposizione solamente il pungidito) risulta talvolta complicata la presa di decisioni del paziente. Avendo a disposizione centinaia di valori glicemici nelle ultime ore, invece, il paziente riesce a ragionare meglio, interpretando correttamente l'attuale trend glicemico e prendendo una decisione talvolta più accurata. È possibile notare la presenza di due linee orizzontali (7), che stanno ad indicare l'intervallo target consentito a livello internazionale quale range target raccomandato. Si fa riferimento ad un range compreso fra 70 e 180 mg/dL, sotto o sopra il quale è richiesto l'intervento del paziente. Infine, i punti (8) e (9) riguardano le linee di avviso ipoglicemico (linea rossa) ed iperglicemico (linea gialla): queste aree possono essere modificate a discrezionalità del paziente, anche se risulta preferibile fare riferimento al range consigliato.

4.7.6.1. Accuratezza e sicurezza di Dexcom G7

È stata valutata l'accuratezza e la sicurezza del monitor CGM Dexcom G7 durante un periodo di 10,5 giorni su pazienti diabetici.

Alcuni adulti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 hanno partecipato a diversi test sperimentali negli Stati Uniti. Le visite in ambulatorio sono state condotte mediante diversi confronti con le misurazioni della glicemia rispetto a quelle ottenute con l'analizzatore di glucosio YSI 2300 Stat Plus. I pazienti interessati al test indossavano sensori sulla parte superiore del braccio e sull'addome. La valutazione dell'accuratezza includeva la proporzione di valori CGM entro il 15 % dei livelli di glucosio del comparatore >100 mg/dL o entro 15 mg/dL dei livelli del comparatore ≤ 100 mg/dL (% 15/15), insieme alle tariffe convenzionali % 20/20 e % 30/30.

Inoltre, è stata calcolata anche la differenza relativa assoluta media tra i valori CGM abbinati temporalmente e di confronto.

Durante l'utilizzo del sensore, ai partecipanti è stato consigliato di continuare le loro normali pratiche giornaliere di monitoraggio del glucosio. Sono state inoltre effettuate tre sessioni cliniche, nelle quali veniva monitorata la concentrazione di glucosio mediante analizzatore YSI 2300 Stat Plus. Attraverso un'attenta osservazione da parte del personale clinico, si sono gestite le iperglicemie/ipoglicemie regolando i quantitativi di insulina ad azione rapida ed i relativi carboidrati assunti nei diversi pasti. Le analisi glicemiche sono state effettuate ad intervalli di circa 15 minuti per valori compresi fra 80-300 mg/dL, mentre ogni 10 minuti se inferiori o superiori al range. Al termine del periodo di durata del misuratore, i partecipanti hanno rimosso il sensore CGM. In quel momento, il personale ha valutato il comportamento del sensore e documentato possibili eventi avversi nell'uso da parte dei pazienti.

Risultati ottenuti

Sono stati analizzati dati da 316 partecipanti (con un totale di 619 sensori utilizzati). I valori di MARD ottenuti per i sensori posizionati sul braccio e sull'addome risultano pari all' 8.2 % e 9.1 % con tassi di concordanza complessivi % 15/15, % 20/20 e % 30/30 dell'89.6 %, 95.3 % e 98.8 % sull'analisi dei sensori posizionati sul braccio, mentre lo studio di Dexcom G7 posizionato sull'addome ha riportato valori come: 85.5 %, 93.2 % e 98.1 %.

Data Analysis

Per poter ottenere i valori di glicemia tramite sensore G7, le misurazioni YSI effettuate durante le sessioni cliniche venivano confrontate con il primo valore CGM disponibile ottenuto entro i successivi 5 minuti (si includono solamente quei valori CGM nell'intervallo 40-400 mg/dl): i sensori che hanno fallito prima della prima sessione clinica di un paziente sono stati esclusi dall'analisi.

Le prestazioni del sensore sono state valutate secondo gli intervalli di concentrazione del glucosio e a seconda dei giorni di utilizzo del sensore. L'eterogeneità sull'accuratezza all'interno dei diversi sottogruppi di pazienti è stata analizzata secondo un modello di equazioni di stima generalizzate. L'accuratezza del sensore è stata presa in considerazione secondo diversi tassi di variazione della concentrazione del glucosio. Eventi di ipoglicemia e iperglicemia sono associati a valori CGM appartenenti ad intervalli < 70 mg/dL e > 250 mg/dL. Tutta l'analisi è stata eseguita impostando come soglie di allarme basso ed alto pari rispettivamente a 55 e 300 mg/dL. Si sono considerati veri allarmi ipoglicemici gli eventi accompagnati da valori YSI < 70 mg/dL entro 15 minuti; allo stesso modo, allarmi iperglicemici quali eventi associati a valori YSI > 250 mg/dL entro sempre quell'arco temporale. Per essere in grado di stimare il tempo di ritardo di ciascun sensore, le misurazioni CGM sono state interpolate linearmente in maniera tale da stimare i valori del glucosio a intervalli di 1 minuto. Il MARD è stato calcolato per ogni minuto di tempo di ritardo per ciascun sensore e il tempo di ritardo associato al MARD più piccolo è stato assegnato come tempo di ritardo per quel sensore. Il tempo di ritardo medio è stato calcolato per tutti i sensori e per quelli posizionati in ciascuna zona di usura.

Tra i 308 sensori indossati sul braccio, 291 (94,5 %) avevano più dell'80 % di coppie abbinate CGM-YSI che soddisfavano il criterio di precisione % 20/20. Allo stesso modo, tra i 311 sensori indossati sull'addome, 272 (87,5 %) avevano più dell'80 % di coppie abbinate che soddisfavano il criterio di accuratezza % 20/20. La Figura riassume le prestazioni di tutti i 619 sensori individuali. I MARD medi e mediani per sensore erano rispettivamente dell'8,8 % e del 7,8 %, 442 (71,4 %) avevano valori MARD $< 10\%$ e 12 (1,9 %) avevano valori MARD $> 20\%$.

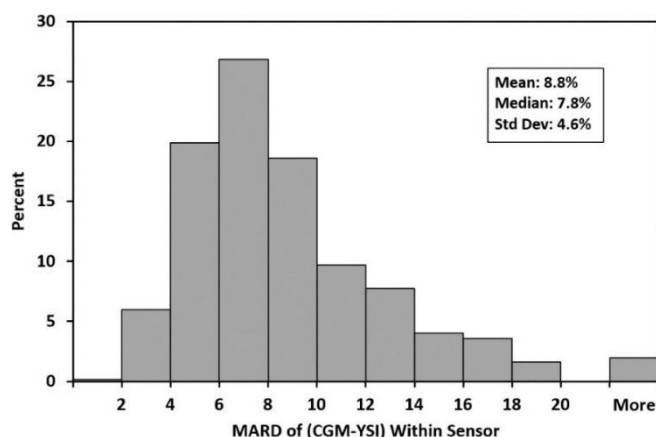


Figura 4.21: Rappresentazione intervalli % MARD in Dexcom G7 (Fonte: Manuale Dexcom G7)

Conclusion: Il CGM G7 descritto in questo studio era accurato e sicuro quando veniva inserito sulla parte superiore del braccio o sull'addome su pazienti con diabete. Le manipolazioni del glucosio in clinica e il frequente campionamento della glicemia hanno confermato letture accurate durante l'ipoglicemia e l'iperglicemia (riflesse come tempo nell'intervallo [TIR], tempo al di sotto dell'intervallo [TBR] e tempo al di sopra dell'intervallo [TAR]), nonché durante rapidi cambiamenti nel valore di glucosio. Anche ai tassi più elevati di variazione della concentrazione di glucosio, sono stati osservati valori MARD < 10 % per i sensori posizionati sul braccio e < 10,5 % per i sensori posizionati sull'addome. Non si sono verificati problemi di sicurezza durante lo studio. (28)

Confronto fra quinta-sesta-settima generazione dei sistemi CGM di Dexcom

L'accuratezza, l'usabilità ed i tassi di adozione dei sistemi di monitoraggio CGM sono in continua crescita. Per alcuni sistemi CGM, siamo oggi vicini ai dati forniti dai principali glucometri e, nel caso del sistema G5, l'accuratezza è sufficiente per poter prendere decisioni sul dosaggio insulinico.

La precisione del sistema di settima generazione è stata valutata in adulti e adolescenti con diabete, mettendo a confronto i dati del sensore G7 con quelli dei sensori G5 e G6,

posizionandosi nell'addome e nel braccio, in maniera tale da comprendere quale la miglior soluzione.

Metodi utilizzati

Sono stati effettuati diversi studi per la valutazione dell'accuratezza con applicazione del sistema G5 sull'addome, G6 in zona addominale, e sistema G7 applicato nella regione addominale e sulla zona del braccio. Le metriche prese in analisi ai fini del calcolo dell'accuratezza includono il MARD attraverso valori CGM ed YSI, così come i tassi di corrispondenza per la proporzione dei valori di CGM entro 15 mg/dL per valori ≤ 100 mg/dL od entro il 15% per valori a confronto superiori a 100 mg/dL (% 15/15); in modo del tutto analogo, l'analisi per i tassi di corrispondenza % 20/20 e % 30/30.

Location	Unadjusted				Adjusted			
	Abdomen			Arm	Abdomen			Arm
	G5	G6	G7	G7	G5	G6	G7	G7
%15/15	86.1	82.1	85.5	89.6	86.1	81.9	85.5	89.6
%20/20	93.2	92.5	93.2	95.3	93.1	92.3	93.2	95.3
%30/30	98.1	98.9	98.1	98.8	98.2	98.8	98.1	98.8
MARD	9.0	9.9	9.1	8.2	9.0	9.9	9.1	8.2

Figura 4.22: Analisi accuratezza per gli ultimi tre sistemi CGM

I tre sistemi presi in considerazione sono anche stati confrontati rispetto alla loro capacità di rilevare l'ipoglicemia esaminando retrospettivamente i dati da CGM durante gli intervalli in cui il valore YSI si presentava essere ≤ 55 mg/dL o ≤ 70 mg/dL, ovvero un evento ipoglicemico.

I valori CGM ottenuti da questa analisi entro quindici minuti da un evento ipoglicemico sono stati presi in considerazione così come il tasso di mancato rilevamento, la cosiddetta falsa ipoglicemia, ovvero la % di eventi su cui non ci si associano valori glicemici che avrebbero dovuto portare ad un allarme. (29)

In modo del tutto coerente a diversi studi, questo evento (falsa ipoglicemia), viene definito come la proporzione di escursioni glicemiche CGM ≤ 55 mg/dL a cui non si sono però accompagnati valori YSI < 70 mg/dL entro 15 minuti.

Risultati ottenuti

Analizzando il criterio %15/15 e %20/20, il posizionamento dei sensori Dexcom G6 sul braccio ha consentito di ottenere migliori risultati, associando valori MARD minori, rispetto ai dati ottenuti dall'applicazione addominale dei tre sensori.

Location	Abdomen			Arm
	G5	G6	G7	G7
System				
Missed hypoglycemia detection rate (threshold of 55 mg/dL), %	32	36.1	26.7	24.2
Missed hypoglycemia detection rate (threshold of 70 mg/dL), %	9	14.0	12.4	11.2
False hypoglycemia alert rate (threshold of 55 mg/dL) ^a , %	3.2	9.2	14.8	8.7

Figura 4.23: Performance su allarmi da Ipoglicemia in G5-G6-G7 (Fonte: Caso Studio performance CGM su 10 giorni di studio)

Come da tabella sopra, i tassi di mancata rilevazione ipoglicemica confermano che tale parametro dipende dal valore di soglia scelto per il sistema CGM. Risulta perciò possibile affermare che entrambi i sistemi presentino meno probabilità di errori ipoglicemici quando la soglia CGM viene impostata a 70 mg/dL rispetto a 55 mg/dL. Con una soglia di allarme da ipoglicemia a 55 mg/dL, il sistema di ultima generazione Dexcom G7 risulta essere in grado di avvisare utenti che presentano valori glicemici molto bassi, in maniera più affidabile di quanto possano fare gli altri due sistemi. I risultati ottenuti dai diversi test hanno evidenziato come le successive generazioni di sistemi CGM richiedevano meno decisioni ed azioni da parte del paziente per un corretto utilizzo del sensore stesso. Tra i diversi partecipanti alla valutazione dell'accuratezza nel sistema G7, ben il 96% ha confermato la facilità d'uso del modello di settima generazione.

4.8. Supersapiens

“Resistenza- sport-tecnologia”. Verrà ora trattato il primo biosensore di glucosio per il mondo sportivo, un sensore che consente di rilevare dati in tempo reale.

- Ottimizzazione metabolica → misurazione della performance e di livelli energetici stabili;
- Visibilità continua → presa di decisioni informate, con possibile miglioramento energetico e prestazionale.

4.8.1. Integrazioni

Supersapiens ha stretto delle collaborazioni con alcuni dispositivi per poter facilitare la sincronizzazione dei dati con la sua app. Alcuni esempi:

Apple Health permette di creare e di importare in modo del tutto automatico i dati raccolti durante gli allenamenti nell'app, semplificando l'analisi dei dati raccolti sui livelli glicemici post workout/allenamento. (30)

Collegamento con Garmin

Se viene utilizzato un servizio di formazione in partnership per tracciare e analizzare gli allenamenti del cliente, Supersapiens importerà automaticamente gli eventi di allenamento e le metriche di supporto, quali ritmo, potenza, frequenza cardiaca, distanza e velocità. Se abilitati, gli utenti possono vedere queste metriche nel sensore ed inserire eventi per garantire un maggiore contesto ai livelli di glucosio; si riuscirà dunque a prendere decisioni più informate sulla base degli indicatori chiave prestazionali.

Collegamento con Trainingpeaks

Supersapiens riesce ad importare automaticamente gli eventi ed i dati degli allenamenti, includendo i passi, la potenza, la frequenza cardiaca, la distanza e la velocità. Si potrà quindi studiare i dati dell'attività fisica internamente all'applicazione, permettendo di ottimizzare la strategia di integrazione alimentare sulla base degli indicatori di performance.

Collegamento con Wahoo

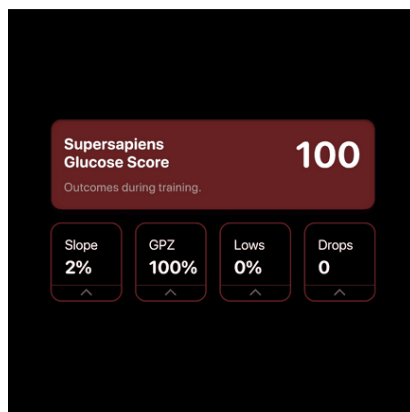
Wahoo, così come Garmin, è una buona scelta per supportare il valore di glucosio dal sensore supersapiens durante un allenamento od una competizione. Di fondamentale aiuto, al di là del valore numerico rappresentato sulla schermata del ciclo computer, è la freccia di tendenza, la quale ci predice se la glicemia stia subendo incrementi, diminuzioni o se tenderà nel breve a rimanere pressoché invariata: in questo modo risulta molto più facilitata la gestione dell'alimentazione durante l'esercizio. (31)



Figura 4.24: Indicazione dell'evento attività fisica (ciclismo) nell'intervallo temporale evidenziato in azzurro (Fonte: Profilo personale Supersapiens)

Risulta molto interessante la sovrapposizione dei dati di glucosio sotto forma di grafico giornaliero, con l'aggiunta dell'esercizio fisico. Si può analizzare, successivamente all'esercizio, l'andamento del livello glicemico, ricercando la sua ottimizzazione, in maniera tale da avere una migliore prestazione sportiva.

Al termine dell'attività fisica, verrà automaticamente importato l'allenamento tramite TP (TrainingPeaks) ed appariranno diversi indicatori prestazionali. I principali:



1- **Glucose score** → numero fornito su di una scala 1-100, maggiore è il punteggio e migliore il controllo del glucosio; sta ad indicare che la disponibilità di glucosio sia più o meno buona durante l'esercizio fisico. Avere un numero basso richiede un'immediata analisi delle possibili cause che hanno portato a tale risultato, in modo da sottoporre a modifica della strategia di rifornimento.

Come si calcola il parametro Glucose Score? Quattro fattori vengono presi in considerazione nel calcolo del proprio punteggio. Entrambi i parametri verranno combinati e pesati con un determinato algoritmo. Molte sono le variabili che impattano sulla performance in aggiunta al valore glicemico. Le principali sono:

- a) **GPZ** → Glucose Performance Zone, ovvero la % di tempo trascorso nella zona performante (un 100% di GPZ è visto come condizione ideale, seppur spesso difficile da raggiungere).
- b) **Lows** → % di tempo trascorso con valori glicemici < 80 mg/dL. I livelli di ipoglicemia possono impattare sulla disponibilità di carburante durante lunghi ed intensi allenamenti. Come evitare tali eventi? Semplicemente, occorre assumere regolarmente carboidrati durante l'esercizio fisico.
(uno 0 % di Lows è condizione ideale, ma spesso difficile da raggiungere)

- c) **Drops** → numero di volte in cui il glucosio ha avuto variazioni di almeno 10 mg/dL in un intervallo di tempo di 5 minuti. (0 drops condizione ideale)
- d) **Glucose slope** → tendenza generale della linea glicemica. Una linea glicemica inclinata verso il basso sta a rappresentare una insufficiente gestione con livelli energetici non ottimizzati. Assumendo un maggior quantitativo di glucosio si dovrebbe modificare in positivo questa linea. (slope= 0 % condizione ideale; se non raggiungibile, è preferibile una pendenza positiva piuttosto che negativa)

Caratteristiche sensore supersapiens



Collegato all'app supersapiens, il biosensore di glucosio aiuta nello sbloccare informazioni chiave per il recupero e per la nutrizione, consentendo un rapido raggiungimento dei propri obiettivi.

Applicazione: comoda ed indolore
Modalità trasmissione dati glucosio: Bluetooth
Accuratezza e stabilità: dimostrata
Dati: ogni minuto un valore glicemico diverso
Durata sensore: 14 giorni

Benefici d'uso

- Miglior nutrizione, con cambio nelle abitudini alimentari grazie ai dati dell'app;
- Miglioramenti nella performance;
- Maggior energia, sensazione di essere più veloci e forti per più tempo.

4.8.2. **Supersapiens: la nuova frontiera della conoscenza in materia di performance**

Prodotto rivoluzionario del 2021, usato da campioni del ciclismo, running e Formula 1, si tratta del dispositivo che rivoluzionerà la vita degli sportivi che convivono con il diabete.

Nell'ambito del ciclismo, prodotti come misuratori di potenza SRM, pedali a sgancio rapido Look o biciclette aero superleggere hanno cambiato positivamente lo sport. Ma quale potrà essere la prossima rivoluzione? Quale sarà il prossimo prodotto/strumento che verrà testato su chi pratica sport a livello mondiale e grazie al marketing si diffonderà immediatamente sul mondo degli amatori? "Supersapiens di Abbott Libre Sense", un sensore CGM al pari di metriche quali frequenza cardiaca o misuratore di potenza.

Phil Southerland, CEO dell'azienda, è una persona che convive con diabete di tipo 1 fin dalla nascita, scopre la bici all'età di 12 anni e in poco tempo diventa capitano di una squadra di diabetici che riesce a vincere la Race Across America, competizione che attraversa gli Stati Uniti no stop da una costa all'altra, riuscendo a stabilire anche il record della manifestazione.

Eliud Kipchoge, il più grande atleta di resistenza di tutti i tempi, l'unico essere umano a correre una maratona sotto le due ore, ha utilizzato Supersapiens per l'intero 2021. Il team di preparatori al suo seguito ha esaminato attentamente i dati per alcuni mesi prima di andare a condividerli con lui stesso. Solo successivamente si è passati ad apportare modifiche alla sua nutrizione.

Il viaggio di supersapiens non è affatto concluso, e se la pratica si rivelerà all'altezza della teoria, ci si aspetta che a breve le patch per monitorare il glucosio diventano onnipresenti come lo sono state le fasce per il monitoraggio della frequenza cardiaca: in tal caso potremo vedere evoluzioni delle prestazioni di portata storica. (32)

4.9. Eversense

Il Sistema CGM Eversense XL consente una misurazione continua dei livelli di glucosio nel liquido interstiziale su soggetti maggiorenni affetti da diabete, per tutta la durata operativa del sensore.



Figura 4.25: principali elementi necessari per l'uso del sistema Eversense (Fonte: Manuale Eversense CGM)

Esso principalmente serve per favorire la gestione del diabete, fornire informazioni sulla tendenza della glicemia ed avvisi previsionali su possibili futuri episodi di glicemia bassa o alta. Tutti i dati storici vengono salvati ed interpretati per aiutare a fornire aggiustamenti della terapia, basandosi su andamenti e tendenze visti nel corso del tempo. (33)

Il monitoraggio continuo serve ai pazienti diabetici per gestire la propria patologia con il controllo dei valori di glucosio, in maniera tale da migliorare la qualità di vita. Il sistema CGM consente di misurare il glucosio nel liquido interstiziale che si trova tra le cellule dell'organismo. Attenzione però alla differenza fisiologica tra liquido interstiziale e sangue capillare proveniente da polpastrello, i quali possono presentare delle differenze sui valori di glucosio, nella maggior parte delle situazioni in cui ci si trova con rapide variazioni della glicemia.

Come per Dexcom, in Eversense esiste un' applicazione SW compatibile per dispositivi mobili, la quale mostrerà i valori di glucosio misurati in diverse modalità. Il layout della schermata dell'applicazione subisce normalmente delle piccole modifiche a seconda del sistema operativo in uso.

4.9.1. Eversense Now

Un grande vantaggio derivante dall'uso del sensore Eversense CGM XL è la possibilità di monitorare in remoto i valori di glucosio, consentendo ad altre persone di visualizzare tali dati. In tal modo si garantisce una maggior sicurezza agli utenti del sensore, i quali sono consapevoli che altri soggetti possano visualizzare i loro dati CGM e capire come essi stiano reagendo.

Potrebbe capitare che talvolta i dati di glucosio non possano essere inviati all'app Eversense Now. In questa situazione non è dunque possibile assistere l'utente in caso di un valore di glucosio alto o basso. Questo capita normalmente quando non si ha a disposizione una connessione che supporta il trasferimento dei dati: i valori di glucosio non saranno quindi disponibili per la loro analisi.

4.9.2. Utilizzo dell'app: funzionamento schermata principale

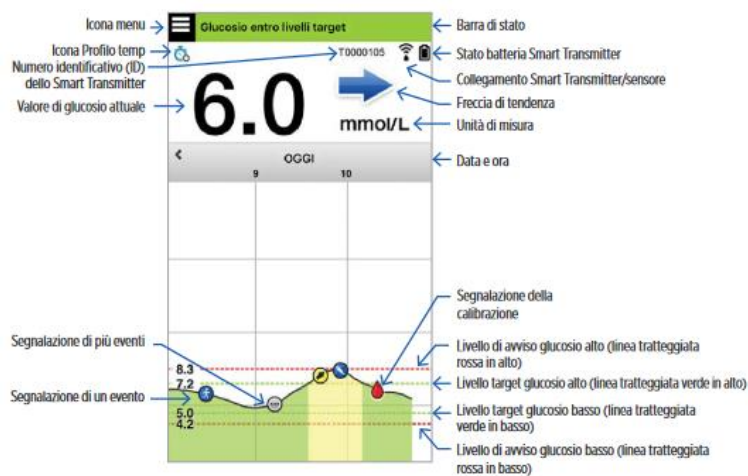


Figura 4.26: Schermata principale Eversense (Fonte: Manuale Eversense)


Prima di tutto, una volta effettuato l'accesso alla pagina principale dell'app, è possibile visualizzare direttamente il valore di glucosio, la freccia della direzione, la velocità di variazione, il grafico dell'andamento, gli eventi, le calibrazioni richieste, eventuali avvisi e notifiche.






I principali elementi presenti nella schermata principale:

- 1) *Barra di stato* → informazione importante su valori attuali di glucosio - stato di sistema;
- 2) *ID smart transmitter* → numero identificativo dello smart transmitter in uso;
- 3) *Valore glicemico attuale* → numero espresso in mmol/L oppure mg/dL, rappresenta la concentrazione del livello di glucosio nel sangue attuale: ogni cinque minuti si otterrà un valore diverso;
- 4) *Grafico andamento glucosio* → analisi dati storici passati utili per effettuare eventuali correzioni;
- 5) *Frecce di tendenza* → direzione nella quale si stanno spostando i livelli di glucosio.

Eversense consente di utilizzare cinque diverse frecce che mostrano la direzione dei livelli di glucosio e la loro velocità di variazione. Si utilizzano gli ultimi 20 minuti di dati di glucosio continui per effettuare il calcolo delle tendenze del glucosio.

Analisi Frecce di tendenza

Qui sotto si nota la rappresentazione delle diverse frecce di tendenza, con evidenziazione blu; se non vi sono sufficienti valori da sensore per il calcolo del trend o glicemico, si otterrà invece un' evidenziazione grigia. 

	Livelli di glucosio in leggero aumento o diminuzione con una velocità compresa (0-0,06 mmol/l min).
	Livelli di glucosio in aumento a moderata velocità (0,06-0,11 mmol/l min)
	Livelli di glucosio in diminuzione a moderata velocità (0,06-0,11 mmol/l min)
	Livelli di glucosio in aumento in modo rapido, con velocità > 0,11 mmol/l min)
	Livelli di glucosio in rapida diminuzione, con velocità > 0,11 mmol/l min)

5. Il Microinfusore

L'utilizzo del Microinfusore: può rappresentare sempre più un'opzione di routine? In questo capitolo verrà preso in considerazione la terapia alternativa all'utilizzo della penna insulinica ed i relativi vantaggi che si ottengono visualizzando un microinfusore in un paziente con diabete, senza trascurare alcuni possibili punti di debolezza. L'uso di una pompa insulinica per un paziente affetto da diabete di tipo 1 rappresenta un cambio di vita radicale.

Se consideriamo i risultati dell'ultima survey nazionale sull'argomento, pubblicata nel 2006, otteniamo un dato pari a circa 3000 pazienti trattati con il microinfusore nel periodo dell'osservazione in Italia. I dati evidenziano un "rate" di crescita nel numero di soggetti in trattamento con CSII impressionante rispetto all'inizio degli anni 2000.

I "pump users" in Italia fra il 1999 ed il 2005 risultavano, infatti, aumentati del 468%. Tale spinta non pare essersi esaurita nel tempo, lo confermano i dati di vendita resi disponibili dalle aziende impegnate nella commercializzazione dei device. Sulla base di tali informazioni, il numero di persone con T1DM, trattate con micro-pompa, che già alla fine del 2007 era superiore ai 5000, oggi si aggira, con buona probabilità, oltre ai 10.000 pazienti. (34)

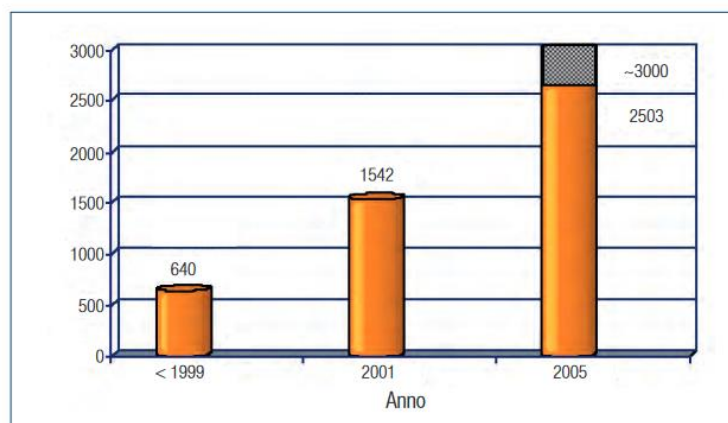


Figura 5.1: Analisi evoluzione pazienti con T1DM trattati con microinfusore (Fonte: Manuale PDF Associazione Medici Diabetologici)

5.1. Nuove tecnologie nella cura del diabete

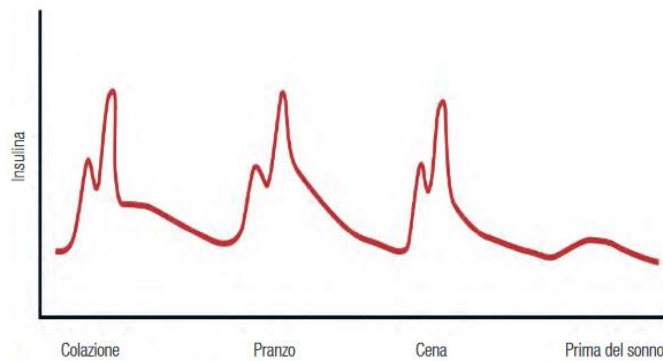


Figura 5.2: funzione β cellulare per un soggetto sano (Fonte: Manuale PDF Associazione Medici Diabetologi)

Lo scopo della terapia insulinica nel diabete di tipo 1 è quello di sostituire al meglio la funzione β -cellulare. Per fare ciò, possiamo fare riferimento a due diverse opzioni:

1. Terapia insulinica multi-dose giornaliera;
2. Microinfusore CSII (continuous subcutaneous insulin infusion).

Sopra in figura è possibile analizzare il profilo insulinico giornaliero di un soggetto sano. Si presentano “3 montagne”, che stanno ad indicare i tre principali pasti della giornata e l’azione insulinica svolta dalle cellule β nella regolazione del valore glicemico post pasto. Per un soggetto affetto da diabete, invece, verrà richiesto il suo intervento nell’assunzione di insulina mediante penna insulinica oppure CSII.

Nel momento in cui vengono confrontate le due migliori soluzioni terapeutiche, per il diabete di tipo 1 (ovvero CSII e MDI basata su analoghi lenti e rapidi dell’insulina) in termini di esposizione alla ipoglicemia ed alla variabilità glicemica, si ottengono dati sovrapponibili a quanto documentato a livello di miglioramento del controllo glicemico. In altre parole, in alcune osservazioni il rischio di ipoglicemia e la variabilità glicemica appaiono simili nei due trattamenti, mentre in altre risulta evidente, su questi aspetti, un effetto favorevole del trattamento insulinico con micro-pompa.

È dunque richiesta un'ottima interazione tra CSII e CGM per la terapia insulinica continua quando si prende in considerazione l'opzione basata sul microinfusore. Si tratta di due componenti chiave nella cura della malattia ad elevato investimento tecnologico. Valutare in maniera predittiva il quantitativo insulinico nella gestione della terapia risulta essere talvolta molto complicato. Fattori quali attività fisica, alimentazione, quota introdotta di carboidrati, quota insulinica con tutte le sue possibili variabili in gioco quali sensibilità e profilo d'azione vanno a modificare il profilo insulinico richiesto al soggetto per poter mantenere i valori nel range ideale.

Quanto detto qui sopra risulta fondamentale per i pazienti in cura con terapia insulinica intensiva multi-iniettiva, anche se non bisogna trascurare coloro che utilizzano una pompa insulinica CSII, che si caratterizza per una maggior precisione nell'erogazione dell'insulina e per le maggiori possibilità di intervento sia sulla terapia insulinica basale che ai pasti. Risulta possibile avviare programmi di integrazione automatica tra di loro, mediante la creazione di algoritmi decisionali e grazie all'accuratezza dei principali strumenti per il CGM.

5.2. Integrazione CGM- CSII per la gestione diabetica: algoritmi decisionali

L'utilizzo degli attuali device per il CGM ha aperto l'orizzonte nella gestione "patient-oriented", grazie alla possibilità di poter avere in ogni momento della giornata informazioni sul valore istantaneo del glucosio interstiziale e della glicemia con modalità diverse da modello a modello. Secondo diversi studi, si presentano numerosi vantaggi in termini di miglioramento dei valori medi di glicemia, riduzione delle escursioni ipoglicemiche ed iperglicemiche e del tempo speso in ipoglicemia ed iperglicemia: questi vantaggi sicuramente possono aumentare nel tempo se il paziente acquista strumenti per intervenire in risposta al comportamento della glicemia con algoritmi di autogestione della terapia insulinica. La terapia insulinica con microinfusore nell'odierna modalità e con gli strumenti a disposizione fornisce già al paziente la possibilità di modificare in modo fine l'insulina basale ed il bolo insulinico ai pasti o correttivo sulla base di diversi elementi, quali glicemia del momento, sensibilità stimata all'insulina, rapporto insulina-carboidrati, quota di carboidrati del pasto e insulina attiva al momento. Questa modalità si è dimostrata efficace sia nella popolazione pediatrica che adulta nel ridurre

l'iperglicemia post-prandiale e le ipoglicemie post-prandiali tardive, sebbene ancora limitate siano le evidenze in tal senso.

Per utilizzare i dati del CGM ed effettuare l'integrazione con la pompa insulinica, è possibile fare riferimento ad un algoritmo, permettendo così di trasformare l'informazione "statica" della glicemia in una "dinamica". In questo modo, si aiuta a prevenire il comportamento della glicemia assieme alle informazioni derivanti dagli altri elementi (previsione della quota di carboidrati al pasto, livello di attività fisica); viene quindi fornito un aiuto al paziente diabetico aumentando la probabilità di successo della terapia insulinica.

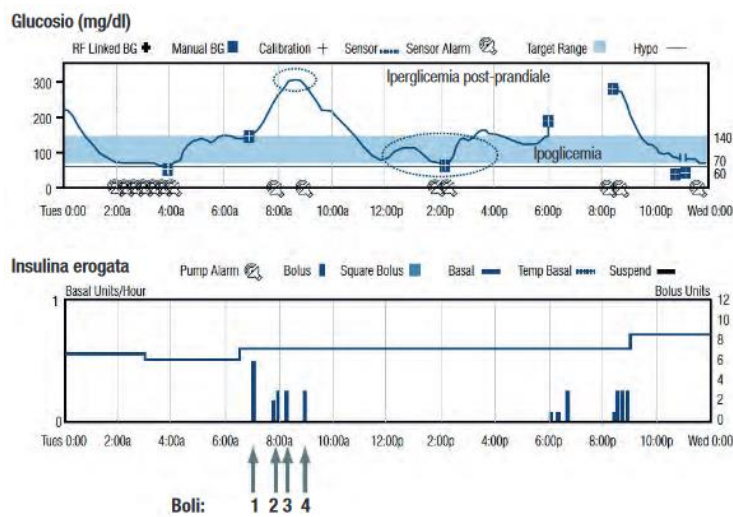


Figura 5.3: Comportamento di un paziente soggetto ad iperglicemia post-prandiale, con correzione insulinica eccessiva e successiva ipoglicemia (Fonte: Manuale PDF Associazione Medici Diabetologi)

Gli attuali sistemi che prevedono un'integrazione microinfusore-sensore consentono di migliorare la gestione della terapia insulinica, in particolare aiutando a prevedere e prevenire gli episodi ipoglicemici ed effettuando una migliore gestione grazie al calcolatore di bolo. Si fa riferimento ad un nuovo percorso di educazione terapeutica, il quale richiede un'attenta partecipazione da parte del paziente e soprattutto dei diabetologi, i quali hanno il compito di sviluppare algoritmi di ultima generazione che siano efficaci.

L'uso in modalità "Real-Time" del CGM in associazione con un microinfusore, così come il legame con una terapia insulinica intensiva multi-iniettiva, richiede che il paziente sappia come utilizzare le informazioni fornite dal device. (35)

L'impiego dell'algoritmo di calcolo consente di fornire indicazioni utili nella gestione del bolo associabile al pasto, prendendo in considerazione il trend glicemico pre-prandiale.

ALGORITMO PER IL CALCOLO DEL BOLO

Se la glicemia è > 70 mg/dl: effettuare il consueto calcolo della quantità di insulina

È necessario coprire i carboidrati del pasto e correggere la glicemia alta

Guardare la freccia del Navigator ed effettuare le seguenti correzioni:

- ↑ (90° verso l'alto) aumentare la dose del pasto del ... % (20%)
- ↗ (45° verso l'alto) aumentare la dose del pasto del ... % (10%)
- → (nessun cambiamento) non modificare la dose del pasto
- ↘ (45° verso il basso) ridurre la dose del pasto del ... % (10%)
- ↓ (90° verso il basso) ridurre la dose del pasto del ... % (20%)

Figura 5.4: interpretazione algoritmi per calcolo del bolo insulinico (Fonte: Manuale CGM Associazione Medici Diabetologi)

5.3. Pancreas artificiale a circuito chiuso con rilevamento glucosio sottocutaneo e un algoritmo di controllo predittivo del modello: Studi preliminari a Padova e Montpellier

Sei pazienti affetti da diabete di tipo 1 (tre in ciascuno dei due centri di ricerca clinica di Padova e Montpellier), utilizzando CSII, sono stati studiati in due occasioni durante ventidue ore di ricoveri ospedalieri notturni a distanza di due-quattro settimane. Un monitor continuo del glucosio Freestyle Navigator ed un microinfusore per insulina OmniPod® sono stati utilizzati in ogni prova.

L'ammissione 1 utilizzava il controllo ad anello aperto, mentre l'ammissione 2 si avvaleva del controllo a circuito chiuso attraverso l'algoritmo MPC (model predictive control).

A Padova, due soggetti su tre hanno mostrato prestazioni migliori con il sistema a circuito chiuso rispetto all'anello aperto. Complessivamente, i livelli medi di glucosio notturno

durante la notte erano 134 rispetto a 111 mg/dl durante il ciclo aperto rispetto a circuito chiuso, rispettivamente. La percentuale di tempo trascorso a glicemia > 140 mg/dl è stata del 45 % contro un 12%, mentre il BG (blood glucose) medio post-colazione era rispettivamente di 165 contro 156 mg/dl. Anche a Montpellier, due pazienti su tre hanno mostrato un migliore controllo del glucosio durante gli studi a circuito chiuso.

Nonostante l'algoritmo debba essere ancora migliorato per poter ottenere un miglior beneficio glicemico, la somministrazione di insulina risulta fattibile ed applicabile per potenziare il controllo di glucosio in pazienti con diabete di tipo 1.

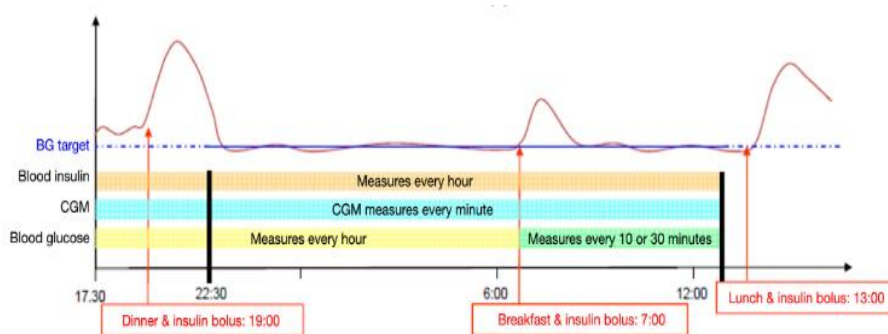


Figura 5.5: Controllo a circuito Aperto (Fonte: Web)

I pazienti hanno seguito la loro normale routine quotidiana. Come da figura, i dati CGM sono stati raccolti ogni minuto fino al termine della sessione sperimentale.

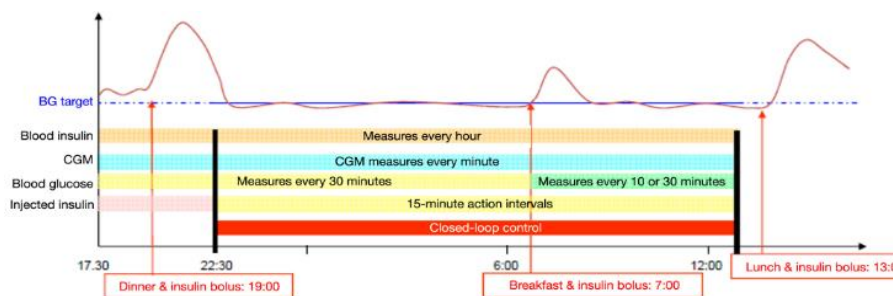


Figura 5.6: Controllo a circuito chiuso (Fonte: Web)

L' algoritmo MPC (modello predittivo di controllo) ha guadagnato il favore in tale caso studio per i seguenti motivi: un modello personalizzato si adatta meglio alla dinamica glicemica individuale e può ridurre i ritardi di tempo inerenti al monitoraggio del glucosio sottocutaneo. Viene usato dalla maggior parte dei gruppi di ricerca e si basa su di un modello matematico di regolazione glicemica capace di predire il valore e somministrare l'insulina richiesta in modo da minimizzare la differenza tra glicemia predetta e target. L'algoritmo MPC adottato è quello lineare non vincolato in cui tutti i dettagli matematici possono essere trovati, progettati e testati in fase preclinica utilizzando un computer sviluppato e convalidato in modo indipendente dall' ambiente di simulazione. In breve, l'MPC suggerisce la quantità ottimale di insulina da infondere nei successivi 15 min in base ai dati CGM misurati negli ultimi 45 min, l'insulina somministrata negli ultimi 45 min, ed il CGM previsto per le successive quattro ore. Avere un orizzonte previsionale esteso consente una migliore regolazione senza previsioni molto precise. L'"aggressività" dell'algoritmo MPC viene valutata prendendo in considerazione i parametri clinici del paziente, quali peso corporeo individuale (kg), media totale giornaliera di insulina, rapporto CHO (carboidrati) e somministrazione insulinica prima dei pasti.

Analisi grafica giornaliera paziente Padova

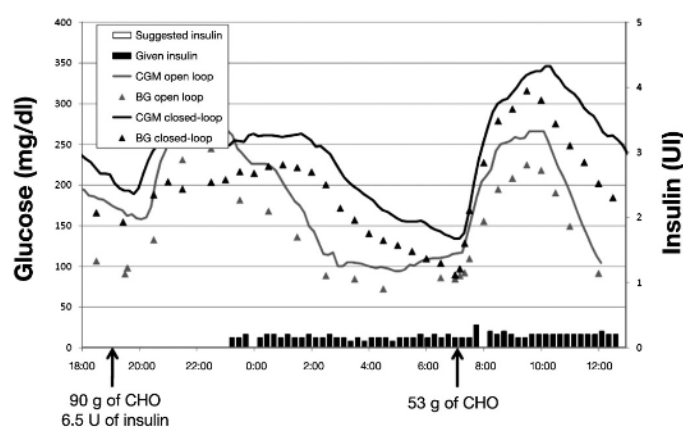


Figura 5.7: Andamento giornalieri profili glicemici per esperimenti a circuito aperto e chiuso a Padova, con relativa somministrazione insulinica (Fonte: Web)

Da osservare come, durante il controllo a circuito chiuso, l'ipoglicemia notturna sia stata evitata. Il secondo punto importante è che, rispetto all'anello aperto, il controllo chiuso consente di avere un controllo glicemico più stretto durante la notte, presentando dunque una minore variabilità glicemica.

Nel soggetto trattato si osserva un diverso comportamento alla cena, anche con la stessa quantità di insulina somministrata. Tuttavia, durante il circuito chiuso, il glucosio era lento e portato ad euglicemia (glicemia nel range ottimale) prima di colazione, senza rischio di eventi ipoglicemici. D'altra parte, dopo colazione, il glucosio era più alto rispetto al ciclo aperto, e questo potrebbe essere dovuto alla piccola "aggressività" dell'algorithm. Difatti, come indicato dalle barre nere, è stata erogata meno insulina durante il ciclo chiuso.

Analisi grafica giornaliera paziente Montpellier

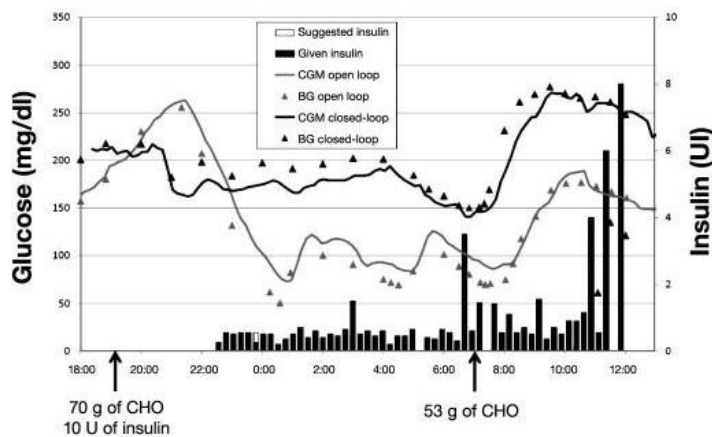


Figura 5.8: Andamento giornalieri profili glicemici per esperimenti a circuito aperto e chiuso a Montpellier, con relativa somministrazione insulinica (Fonte: Web)

Simile alle osservazioni di Padova, il vantaggio principale della somministrazione di insulina guidata da algoritmi era quello di evitare di avere deviazioni ipoglicemiche durante la notte. Di nota, la stabilità dei livelli di glucosio notturni durante le prove a circuito chiuso erano migliori rispetto al circuito aperto.

Dunque, questa serie preliminare di studi, nella quale CGM insieme alle pompe per insulina sono stati collegati ai modelli del metabolismo umano e degli algoritmi di controllo, ha dimostrato che il controllo a circuito chiuso risulta essere maggiormente applicabile nelle impostazioni cliniche per ottimizzare il controllo della glicemia su pazienti con diabete di tipo 1.

5.4. Interazione CGM-CSII grazie a sistemi di intervento automatici

Nella ricerca di applicazioni automatiche di interazione, considerando i problemi non ancora risolti della gestione della terapia insulinica, il rischio ipoglicemico e gli eventi ipoglicemici gravi risultano avere un'importanza primaria. Il microinfusore ha permesso di ridurre ma purtroppo non elimina le ipoglicemie gravi per il 55% (ed in particolare gli episodi che occorrono durante il sonno). L'introduzione degli algoritmi automatici risulta essere di grande importanza, dunque, nel cercare di "combattere" tali eventi ipoglicemici, verso un aumento della sicurezza nella terapia insulinica.

Grazie all'utilizzo del CGM, si va ad evidenziare questo problema, dato che, in uno studio effettuato nel 2005 attraverso il sensore GlucoWatch G2 Biographer, accadeva molto spesso di trovarsi di fronte ad allarmi notturni non avvertibili dal paziente.

In questo caso studio, venti soggetti con diabete di tipo 1 con età compresa fra i quattro ed i diciassette anni sono stati ricoverati in un centro di ricerca clinica per un'intera giornata. Ognuno di essi doveva indossare due biografi GlucoWatch G2 ed è stato filmato utilizzando una telecamera a infrarossi dalle 21:00 alle 7:00. Le videocassette sono state in seguito riviste per determinare se gli allarmi GW2B fossero udibili sul nastro e per effettuare una valutazione sulla risposta del soggetto a tali suoni. Chiaramente, quando si verifica una variazione glicemica entrano in gioco molti possibili allarmi relativi ad essa. Prendendo come riferimento il biografo GlucoWatch GW2B, si definiscono "eventi di allarme" almeno uno o più allarmi che si separano da allarmi precedenti da almeno mezz'ora.

In totale, i biografi hanno consentito di identificare 240 singoli allarmi, con un grande impatto di eventi notturni (difatti, ben il 75% si sono verificati quando il paziente dormiva). In riferimento al singolo allarme, i soggetti si sono svegliati e sono immediatamente intervenuti al 29 % di essi, mentre per eventi ripetitivi al 66 %.

- I soggetti di età compresa tra 4 e 6 anni hanno risposto al 17% degli allarmi;
- I bambini di età compresa tra 7 e 11 anni hanno risposto al 20% degli allarmi;
- Gli adolescenti hanno risposto al 53% degli allarmi;
- I genitori hanno risposto al 37%.

Al primo allarme notturno, i soggetti si sono resi conto al 40% di tale evento, con un'immediata azione per successivi allarmi al 28%.

Ci sono stati undici eventi in cui è stato confermato che il glucosio era ≤ 70 mg/dL, e in ogni caso il soggetto è stato svegliato. Il 55 % degli eventi di allarme si è verificato in assenza di ipo o iperglicemia, confermata da un valore glicemico di riferimento. (36)

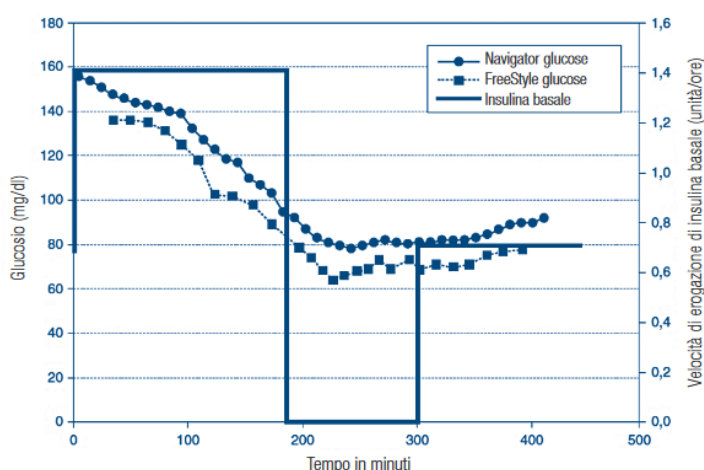


Figura 5.9: andamento del profilo glicemico collegabile a previsione ipoglicemica e arresto nell'erogazione insulinica basale (Fonte: Manuale PDF Associazione Medici Diabetologi)

Ventidue soggetti con diabete tipo 1 in terapia con CSII, utilizzando come sensore di monitoraggio glicemico (CGM) il FreeStyle Navigator di Abbott Diabetes Care, sono stati presi in considerazione in uno studio legato al comportamento glicemico messo a confronto con l'erogazione di insulina basale (unità/h). In occasione di una prima fase dello studio, un incremento medio del 25% dell'erogazione basale dell'insulina

permetteva di stimarne la sensibilità all'insulina, valutandone l'impatto nella riduzione della glicemia. (37)

In un secondo momento, tramite l'incremento nell'erogazione insulinica e al successivo evento di ipoglicemia legato ad esso, si introduce l'algoritmo predittivo e lo si utilizza per la sospensione nell'erogazione secondo una soglia glicemica settata ad 80 mg/d, prendendo come riferimento un orizzonte di 30-45 minuti, con un arco temporale impostato ad un'ora e mezza.

Grazie ad esso, l'ipoglicemia è stata evitata per ben il 60% delle volte (facendo riferimento ad un orizzonte temporale impostato a mezz'ora), contro un 80% se si associa un orizzonte a tre quarti d'ora.

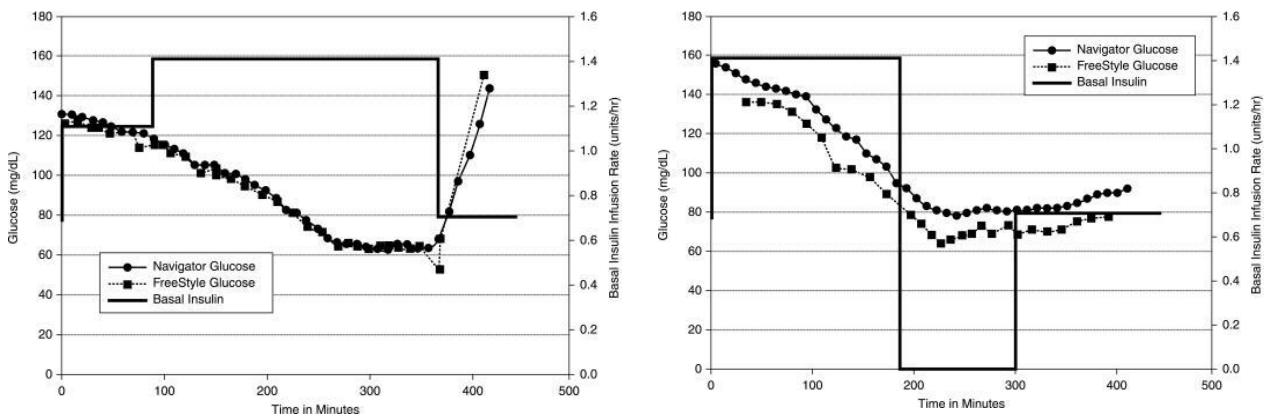


Figura 5.10: Risposta glicemica post incremento insulina basale (a sinistra) o interruzione (a destra)

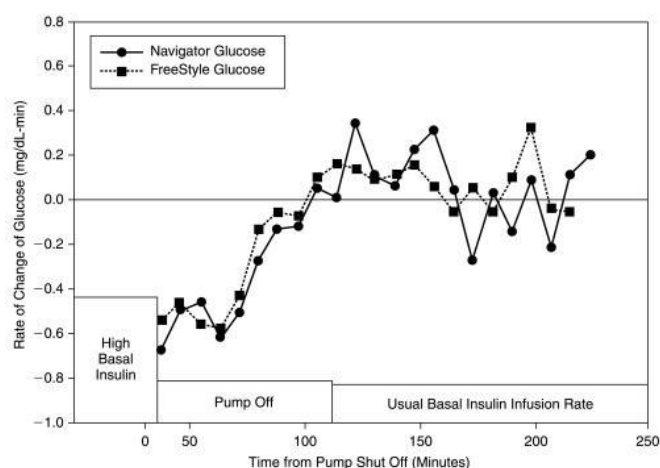


Figura 5.11: Velocità di variazione glicemica a seguito di sospensione pompa

La velocità di variazione al momento della sospensione della pompa era coerente con le variazioni della velocità basale e non era così elevata come si potrebbe osservare successivamente ad un bolo insulinico: il tasso di variazione medio \pm SD è stato di $-0,56 \pm 0,44$ mg/dL-min.

Per questi studi pilota è stato inizialmente utilizzato "Projected Alarm", che si trova nella versione attuale del ricevitore Navigator FreeStyle con una soglia di 80 mg/dL e un orizzonte di proiezione di 30 minuti. Con tali impostazioni, non si è generato un allarme predittivo con i primi tre soggetti e ciò è dovuto al fatto che il modello attuale di FreeStyle è stato impostato per fornire una bassa frequenza di allarmi falsi positivi. La sospensione della pompa per un'ora e mezza ha consentito di evitare eventi ipoglicemici nel 56% dei casi. Alcuni test hanno preso in considerazione il comportamento a seguito della sospensione nell'erogazione insulinica, in maniera tale da analizzare l'andamento glicemico da trenta minuti fino alle successive otto ore dalla ripresa. Da questi esperimenti si denota come una sospensione non superiore alle due ore non porti ad un eccessivo incremento della glicemia e risulti essere facilmente controllabile.

5.5. Caso Studio: Confronto Pancreas Artificiale vs terapia S.A.P

Nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, il buon controllo glicemico si associa alla riduzione delle complicanze. Tuttavia, solo una parte di questi pazienti, anche se trattati con adeguati sistemi per il monitoraggio in continuo della glicemia e con microinfusori per la somministrazione in continuo di insulina, raggiunge un controllo metabolico

soddisfacente. Diversi gruppi di studio stanno lavorando tutt'ora allo sviluppo di sistemi automatici, chiamati pancreas artificiale o sistemi ad ansa chiusa (CLC, closed loop control). Si fa riferimento all'utilizzo di una pompa insulinica, un sistema per monitorare la glicemia in continuo ed un algoritmo di controllo che riesca a modificare la velocità di infusione dell'insulina in modo automatico, secondo i valori registrati dal sensore di glicemia.

Materiali e metodi: è stata presa in considerazione l'efficacia e la sicurezza del modello di Pancreas Artificiale nei confronti della SAP (sensor augmented pump) therapy. Nel nostro modello di pancreas artificiale l'algoritmo di controllo è installato all'interno di uno smartphone (DiAS, Diabetes Assistant), in grado di comunicare via bluetooth con il sistema di monitoraggio in continuo della glicemia e con il microinfusore. Sono stati effettuati grazie anche all'Università degli studi di Padova diversi esperimenti basati sul test del sistema a domicilio del paziente affetto da diabete di tipo 1, in diverse fasce orarie della giornata, dapprima durante la notte ed in seguito per l'intera giornata, fino a sei mesi di utilizzo.

Risultati: in un trial cross over randomizzato della durata di due mesi in cui si utilizzava il pancreas artificiale durante la sera e la notte, a confronto con SAP Therapy, l'utilizzo del sistema portava ad un incremento del tempo trascorso in target (70-180 mg/dl), dal 58.1% al 66.7%, ad una riduzione della glicemia media, (162 mg/dl vs 167 mg/dl), del tempo trascorso in ipoglicemia (< 70 mg/dl) dal 3.0% al 1.7% e dei valori di emoglobina glicata.

Il proseguimento di tale studio prevedeva l'utilizzo del pancreas artificiale per l'intera giornata per un mese, dimostrando nei confronti della SAP therapy un miglioramento del tempo trascorso in target e una riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia.

- Nuovo tempo trascorso in target = $(64.7 \pm 7.6\%)$
- Tempo in target SAP therapy = $(59.7 \pm 9.6\%)$

Un ulteriore beneficio dato dall'uso del pancreas artificiale? Una riduzione degli eventi ipoglicemici.

- Nuovi eventi di ipoglicemia con pancreas artificiale= (1.9 ± 1.1%)
- Eventi ipoglicemici SAP therapy= (3.2 ± 1.8%)

In un terzo trial, si è utilizzato un diverso algoritmo di controllo per due settimane durante il periodo notturno e per due settimane durante l'intera giornata, paragonando tali periodi a settimane di SAP therapy. Durante il periodo notturno, il pancreas artificiale ha ridotto il tempo trascorso in ipoglicemia dal 3.0% al 1.1%, incrementato il tempo in target dal 61% al 75% e riducendo inoltre la glicemia media da 163 a 150 mg/dL.

Allo stesso modo, il pancreas artificiale ha migliorato il controllo glicemico anche nell'arco delle 24 ore, riducendo il tempo trascorso in ipoglicemia dal 4.1% al 1.7%, incrementando il tempo trascorso nel target dal 65% al 73% e diminuendo l'intervallo iperglicemico dal 32% al 25%.

Confrontando l'utilizzo notturno del pancreas artificiale con l'utilizzo nelle 24 ore si è osservata un'ulteriore riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia con l'utilizzo del sistema per l'intera giornata. Un sottogruppo di pazienti ha proseguito l'utilizzo del pancreas artificiale per ulteriori 5 mesi, confermando l'efficacia del sistema (tempo in target: 77% vs. 66%, tempo in ipoglicemia: 4.1% vs 1.3%, tempo in iperglicemia 31% vs 22%).

Conclusioni: questi risultati hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia del modello di pancreas artificiale, nonostante siano ovviamente necessari alcuni miglioramenti per arrivare ad ottimizzarne il controllo.

5.6. Omnipod

Il sistema per la gestione insulinica Omnipod® è un metodo innovativo per l'erogazione continua di insulina in grado di offrire tutti i vantaggi della terapia di infusione sottocutanea continua di insulina (CSII). Di seguito le sue principali caratteristiche:

- *Assenza di tubi:* non vi sono tubi che collegano il Pod e il Personal Diabetes Manager (PDM). Risulta possibile indossare il Pod sotto gli abiti e portare con sé a parte il PDM,

nuotare indossando il Pod e lasciare il PDM all'asciutto. Il Pod risulta impermeabile fino a 7,6 metri e fino a un massimo di 60 minuti.

- *Suggeritore di bolo*: se il livello della glicemia è elevato oppure se si volesse mangiare, il suggeritore consiglia una dose del bolo prendendo come riferimento le impostazioni dell'utente.
- *Glucometro integrato*: il PDM contiene un glucometro integrato; è possibile utilizzare anche un glucometro esterno inserendo manualmente i valori registrati nel PDM.
- *Registrazione dei dati*: il sistema di memorizzazione dei dati del PDM consente di visualizzare fino a 90 giorni di informazioni, con la possibilità quindi di inserire i valori glicemici, i dati delle basali e le dosi del bolo, così come i carboidrati e gli allarmi. (40)

5.6.1. Componenti principali della pompa

Il sistema Omnipod risulta composto principalmente da due oggetti: il Pod, che eroga insulina direttamente all'interno del corpo, e il Personal Diabetes Manager (PDM).

- **POD** → dispositivo caricabile di insulina, da indossare a contatto diretto con il proprio corpo, la cui principale funzione è quella di erogare insulina mediante la cannula.
- **PDM** → “personal diabetes manager”, un dispositivo portatile che controlla e monitora le operazioni dei Pod grazie ad una tecnologia wireless, visualizzando i messaggi e le opzioni per l'utente sul touchscreen. Tale dispositivo programma il Pod mediante istruzioni di erogazione insulinica personalizzabili e controlla il suo corretto funzionamento senza necessità di alcun filo di collegamento.



Figura 5.12: si rappresenta un modello di Personal Diabetes Manager (Fonte: Manuale Omnipod)

Entriamo un po' nel dettaglio di tale sistema, descrivendo prima di tutto la schermata home visualizzabile in STATO. Si tratta di una schermata fondamentale per il corretto utilizzo della pompa insulinica. Per accedervi, occorre attivare innanzitutto il PDM tenendo premuto il pulsante di accensione o, nel caso in cui esso fosse già acceso, cliccando sul pulsante home/accensione + STATO. Cosa si riesce a visualizzare in tale schermata?

- Barra di intestazione;
- Ora-data- risultato dell'ultimo controllo glicemico;
- Ora- data e risultato dell'ultimo bolo erogato;
- Quantità di insulina attiva o IOB nel caso in cui fosse attivato il suggeritore di bolo;
- Messaggio relativo all'attività corrente del Pod;
- Data ed ora di scadenza del Pod.

50+U		15:00	11/2
Ultima glicemia	110 mg/dl	12:47	11/2
Ultimo bolo	1,20 u	12:47	11/2
Insulina attiva 0,45 u			
• basal 1 0,70 u/ora			
Pod scade 10:44 14/2			
Home			

IOB (Insulin On Board)

Per visualizzare maggiori informazioni sull'insulina attiva, è possibile accedere alla schermata STATO e premere sul pulsante INFO. Si visualizza quindi il quantitativo di insulina attiva totale dal pasto oppure tramite correzione con insulina attiva.

		15:00	11/2
Insulina attiva			
Insulina attiva al pasto:	1,30 u		
Correzione insulina attiva:	0,15 u		
Insulina attiva totale:	1,45 u		
Chiudi			

5.6.2. Erogazione bolo insulinico

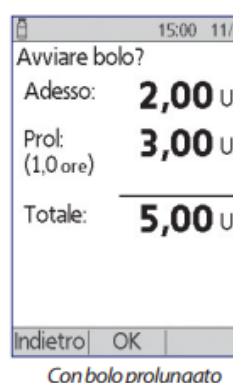
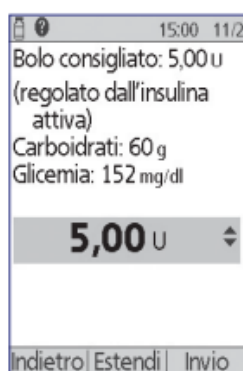
Un bolo di insulina può essere erogato quando risulta necessario abbassare un livello glicemico troppo elevato o in prossimità di un pasto. Il sistema per la gestione insulinica Omnipod consente di:

- Impostare il suggeritore di bolo affinché suggerisca un bolo di correzione o un bolo pasto;
- Calcolare manualmente la dose del bolo.

Il suggeritore di bolo consiglia all'utente il quantitativo insulinico da somministrare e ne visualizza il risultato, da confermare oppure modificare da parte del paziente.

A seguito della lettura del bolo consigliato, il paziente può confermare tale valore oppure premere il pulsante su/giù del PDM per modificare la dose insulinica da assumere.

Se si vuole aumentare il tempo di effetto insulinico del bolo per la copertura del pasto, è necessario premere sulla voce ESTENDI, inserendo successivamente il quantitativo o la % del bolo da erogare in questo momento. Premendo invece sulla voce INVIO si passa immediatamente all'erogazione dell'intero bolo. Infine, è richiesta la conferma da parte del paziente del bolo inserito, ai fini dell'avvio dell'erogazione insulinica.



Grazie alle pompe insuliniche di ultima generazione, di cui fa parte anche Omnipod, vi è la possibilità di effettuare un **bolo prolungato**, vale a dire associare al pasto una determinata percentuale insulinica con effetto immediato per la sua copertura nelle successive tre ore, con un'aggiunta di una ulteriore percentuale (100% - % pasto immediato), in maniera tale da coprire il trend glicemico per un numero di ore personalizzabile. Normalmente si effettua questa operazione poche volte, generalmente nelle giornate di "sgarro" in cui ci si può permettere di mangiare di più del classico pasto (per esempio la pizza, essendo molto calorica, impatta sulla glicemia per molte ore successive al pasto e, dunque, se non si associa un bolo prolungato, si potrebbe arrivare ad avere valori iperglicemici nelle cinque/sei ore successive).

Come erogare un bolo insulinico?

Generalmente, un bolo insulinico viene erogato per due principali motivi:

- 1) *Copertura del pasto* (chiaramente la principale fonte di copertura è la quantità di carboidrati, i quali impattano immediatamente sul valore glicemico del paziente diabetico e richiedono quindi un'assunzione di bolo insulinico);
- 2) *Riduzione del livello glicemico* (iperglicemia).

La tecnologia negli ultimi anni ha fatto enormi passi in avanti. Un grande vantaggio per il paziente che utilizza una pompa insulinica, restando sempre in tema di erogazione bolo, è la capacità del PDM di fornire dei suggerimenti. A seguito dell'immissione del valore glicemico attuale e dell'indicazione del quantitativo di carboidrati da assumere, il suggeritore di bolo riesce a calcolare la quantità necessaria da introdurre per coprire il valore glicemico, se elevato, con l'aggiunta del quantitativo di bolo per coprire X grammi di CHO. Si cerca quindi di fare in modo che nelle successive due ore post pasto il valore glicemico rimanga nel range prestabilito.



Figura 5.13: Indicazione immissione dati pasto (Fonte: Manuale Omnipod 5)

Per immettere un bolo insulinico, occorre seguire quattro passaggi chiave:

- Premere sulla schermata home il pulsante bolo;
- Come da foto, immettere il valore numerico rappresentante del quantitativo di carboidrati;
- Sulla parte destra (in alto) si rappresenterà il bolo del pasto consigliato;
- Se si immette il valore glicemico, il bolo del pasto potrebbe essere modificato nei casi in cui la glicemia fosse inferiore al target glicemico, oppure se presente insulina associabile ad un bolo effettuato recentemente.

Prendendo come riferimento la foto qui sopra, si consiglia al paziente di erogare 4.95 unità. Il suggeritore come ha fatto ad arrivare a tale numero? Se si è interessati, si può premere su CALCOLI, ed appariranno diverse formule che portano a tale valore finale. In tal caso, in figura sotto è possibile analizzare tutta la procedura che l’algoritmo ha seguito, considerando la correzione dell’iperglicemia + il bolo del pasto regolare.

È stato accennato poco fa la possibilità di erogare un bolo prolungato. Come fare?

- Prima di tutto premere su BOLO PROL;
- Associare al quadrante “adesso” la % di bolo che si vuole erogare immediatamente, ed il reciproco ad 1 rappresenterà dunque la % prolungata;
- Si può personalizzare la durata per la % prolungata a piacimento;
- Infine, è richiesta la conferma di tutti i dati di input inseriti precedentemente.

← Bolo prolungato	
Adesso	Prolungato
40 %	60 %
1.60 U	2.40 U
Durata (da 0,5 a 8 ore)	0.5 ore
Bolo totale	4.95 U
Bolo pasto	4 U
Bolo di correzione	0.95 U
ANNULLA	CONFERMA

Basale temporanea: cosa significa?

Usare una velocità basale temporanea risulta possibile per riuscire a gestire eventuali cambiamenti temporanei sulla propria routine quotidiana. Per una persona che pratica attività sportiva, si tratta di un grandissimo vantaggio. Si associa quindi un periodo di tempo per tale incremento o riduzione di insulina basale e, una volta finito, il PDM

ripristina automaticamente il programma basale. Risulta in ogni caso possibile interrompere automaticamente una basale temporanea prima della fine del relativo periodo di tempo preimpostato, e ritornare al programma basale precedentemente attivo.

5.6.3. Omnipod 5, l'alleato ideale per un paziente sportivo

Il Sistema di controllo glicemico attuale Omnipod 5 è un sistema di somministrazione insulinica composto da un Pod, da un sensore CGM Dexcom G6 e da un PDM. Omnipod 5 utilizza un algoritmo MPC per il calcolo dei micro-boli insulinici, prendendo come riferimento i dati glicemici del sensore ricevuto dal Dexcom CGM. Tale algoritmo mira ad un valore glicemico preimpostato e programmato dall'utente tra i 100 ed i 150 mg/dL: si cerca dunque di raggiungere e mantenere nel tempo il valore target glicemico programmato per i calcoli della dose insulinica. Internamente al programma, il sistema di controllo glicemico ha a disposizione un calcolatore, il quale prende come input i valori e le tendenze del CGM, cercando di facilitare il calcolo della dose associabile al bolo. (41)

Il punto di forza di Omnipod 5 per i soggetti sportivi deriva dalla disponibilità di una funzione utilissima per la riduzione temporanea della somministrazione insulinica durante l'esercizio fisico: parliamo di *HypoProtect*.

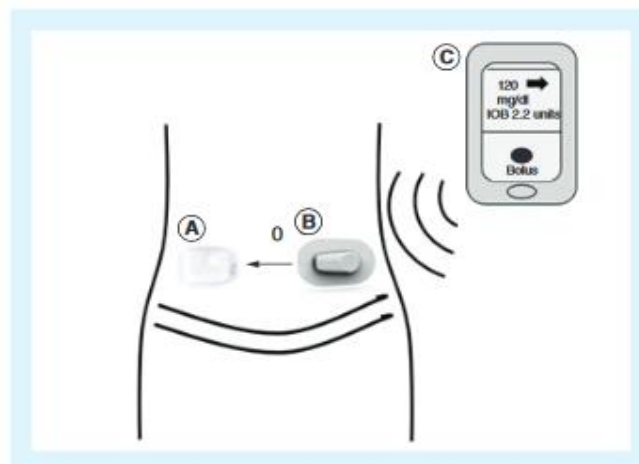


Figura 5.14: Componenti fondamentali sistema Omnipod 5 (Fonte: Manuale Omnipod 5)

- a) POD con algoritmo MPC, utile per il calcolo dei micro-boli di insulina richiesti per il mantenimento del valore glicemico nel range ideale;
- b) Dexcom G6 CGM, il quale effettua le misurazioni glicemiche ogni 5 minuti nel fluido interstiziale ed invia le informazioni sul glucosio al POD per l'utilizzo dell'algoritmo MPC;
- c) PDM, utilizzabile per programmare le impostazioni della pompa ed effettuare boli insulinici.

Caso studio Omnipod 5: analisi prestazioni algoritmo

Una serie di studi è stata completata usando il sistema Omnipod 5 in determinate condizioni cliniche per valutare la sicurezza e le prestazioni dell'algoritmo. L'algoritmo è stato valutato mediante challenges sui boli assunti nei pasti in pazienti affetti da diabete, utilizzando la pompa Omnipod.

Fase 1: studio di sicurezza e fattibilità sistema Omnipod 5

Nello studio iniziale, sono stati valutati 58 partecipanti in un ambiente multicentrico presso l'ospedale di Buckingham. Il focus di questa fase si basava su di un periodo di una settimana di utilizzo della pompa in modalità "Open Loop" seguito successivamente da 36 ore di attivazione del sistema Hybrid Closed Loop. I partecipanti sono stati suddivisi in quattro gruppi: adulti che hanno ottenuto l'80% dei boli pasto (x=24 persone), adulti (x=10 persone), adolescenti (x=12 persone) e ragazzi (x=12 persone) che hanno ricevuto il 100% dei boli pasto.

Prestazione del sistema

Il Tempo con il glucosio <70 mg/dl variava tra $0,7 \pm 1,7\%$ negli adulti che ricevevano l'80% tramite boli pasto e $2,0 \pm 2,6\%$ nei pazienti pediatrici con bolo pasto al 100%. Il tempo di iperglicemia > 180 mg/dl variava tra $25,4 \pm 16,1\%$ e $29,7 \pm 14,4\%$ e il tempo ≥ 250 mg/dl variava tra $3,6 \pm 3,7\%$ e $8 \pm 7,5\%$.

Inoltre, il tempo nell'intervallo (70–180 mg/dl) complessivo era tra $69,5 \pm 14,4\%$ e $73,0 \pm 15,0\%$ e durante la notte era tra $84,7 \pm 25,1\%$ e $90,8 \pm 15,8\%$.

Non si sono verificati eventi avversi gravi e in nessun momento i partecipanti hanno soddisfatto i criteri per interrompere il sistema HCL.

I risultati di questo studio hanno dimostrato che l'algoritmo era sicuro per l'uso sia di giorno che di notte con una sicurezza accettabile.

Fase 2: studio di sicurezza- efficacia

I test di sicurezza- efficacia e di performance in tale fase sono stati effettuati in una serie di studi ambulatoriali in hotel/casa in affitto. Il primo studio è stato completato come studio multicentrico utilizzando 12 soggetti adulti in ambiente alberghiero sorvegliato. I partecipanti indossavano la loro solita pompa per insulina e il Dexcom G4 per 7 giorni nella fase a ciclo aperto precedente alla fase alberghiera dello studio, in cui è stato avviato il sistema HCL.

Durante l'esperienza alberghiera, i partecipanti sono stati sottoposti a diverse sfide del pasto in cui era presente anche il bolo della colazione impostabile al 100 % o deliberatamente sovradosato al 130 %. Si passa poi al pranzo, rappresentabile come bolo completo o un bolo mancato ed infine la cena, sulla quale si impostava un bolo standard od un bolo prolungato. (42)

Si è verificata ipoglicemia (< 70 mg/dl) 0,0% del tempo durante l'intera fase HCL di 54 ore dello studio e allo 0,0 % durante la notte.

L'iperglicemia (>180 mg/dl) si è verificata complessivamente nel $23,3 \pm 8,5$ % e nel $7,1 \pm 13,4$ % di notte e l'intervallo temporale con glucosio ≥ 250 mg/dl è stato il $4,5 \pm 3,6$ % e $1,2 \pm 4,1$ % durante la notte. L' intervallo target (70–180 mg/dl) era $76,1 \pm 8,0$ % complessivo e $92,7 \pm 13,3$ % nella notte.

Per la fase due si è svolto un secondo test, in cui si valutava il sistema durante una challenge di esercizio fisico. In tale studio, i partecipanti hanno completato una sessione di esercizio fisico a moderata intensità nel pomeriggio per una durata di circa mezz'ora. L'algoritmo è stato analizzato durante l'esercizio con un aumento temporaneo della glicemia od una riduzione della velocità basale programmata.

L'intervallo di tempo ipoglicemico (<70 mg/dl) complessivo è stato di $1,4 \pm 1,3$ % e durante la notte di $0,0 \pm 0,0$ %. Il tempo iperglicemico (>180 mg/dl) è stato complessivamente del $13,5 \pm 9,5$ % e del $6,6 \pm 14,2$ % durante la notte e l'iperglicemia superiore a 250 mg/dl di $1,8 \pm 2,4$ % in generale con lo $0,1 \pm 0,3$ % durante la notte. Il

tempo nel range ottimale è stato complessivamente di $85,1 \pm 9,3 \%$ e $93,4 \pm 14,2 \%$ durante la notte. In entrambi gli studi, il tempo in HCL è stato oltre $98 \pm 1,8 \%$. (43) Dunque, l'algoritmo MPC personalizzato in Omnipod ha portato ad un ottimo funzionamento ed è risultato sicuro durante l'utilizzo diurno e notturno in risposta ai set point glicemici variabili e temporaneamente elevati, o con velocità basale ridotta un'ora e mezza precedente all'esercizio di moderata intensità.

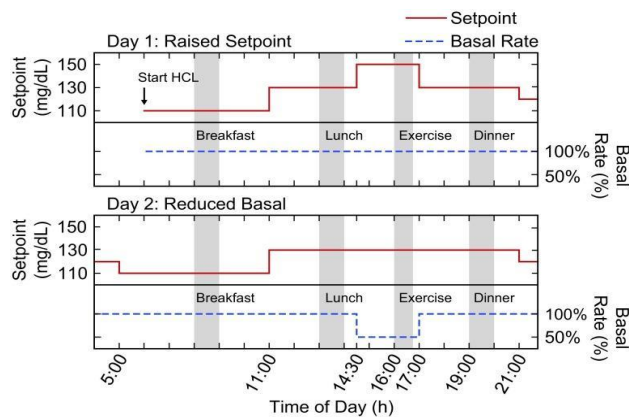


Figura 5.15: Rappresentazione impostazioni input dell'algoritmo set point e del tasso di basale nelle condizioni di moderato esercizio fisico (Fonte: Manuale Omnipod 5)

Nello studio effettuato il primo giorno, il set point glicemico è stato alzato a 150 mg/dL novanta minuti prima dell'inizio dell'esercizio, con un tasso basale mantenuto al 100 %. Il giorno successivo invece si è passati ad una riduzione al 50 % della % di basale attiva sempre un'ora e mezza precedente all'esercizio fisico, con un set point glicemico preimpostato a 130 mg/dL. È possibile visualizzare diversi target ideali da raggiungere nelle diverse fasce temporali della giornata.

I progressi nella tecnologia del diabete mirano a ridurre l'onere per i pazienti e per le loro famiglie, migliorando la salute e riducendo il rischio di complicanze a lungo termine. Siccome attualmente non ci sono in commercio sistemi completamente automatizzati a circuito chiuso, i sistemi Hybrid continuano ad avanzare. Molti sono i sistemi a disposizione dei pazienti, i quali si trovano a poter scegliere quel dispositivo che meglio si adatta alle loro esigenze.

Nonostante non sia ancora approvato dalla FDA a livello commerciale, Omnipod ha avuto miglioramenti significativi sulle misure glicemiche nel corso delle diverse sfide che si sono affrontate in tale caso studio, grazie al suo design unico e la semplicità d'uso.

5.6.4. **Impatto del sistema di gestione insulinica Omnipod su qualità di vita**

Recenti studi hanno preso in considerazione l'impatto dei sistemi di infusione insulinica sottocutanei sulla qualità di vita dei pazienti. Quali sono i risultati ottenuti? Ci sono state diverse modifiche successivamente al trattamento mediante l'utilizzo di tale strumento. Più di mille pazienti affetti da diabete di tipo 1, utilizzatori del sistema Omnipod, sono stati sottoposti ad un questionario, in cui si è andati ad esaminare i cambiamenti percepiti nella qualità di vita e sul controllo glicemico dall'inizializzazione all'uso della pompa insulinica Omnipod. Erano previsti miglioramenti nella qualità di vita grazie alla pompa Omnipod, sul benessere in generale, su di un miglior controllo della patologia, così come su di una gestione glicemica con valori per la maggior parte del tempo nel range, e su una riduzione di eventi legati ad ipoglicemie gravi: è dunque possibile confermare l'utilità di Omnipod nella vita quotidiana dei pazienti affetti da diabete. (44)

5.7. **Medtronic Minimed 780G**

Medtronic Minimed 780G è una variante di microinfusore insulinico molto indicata all'uso nei pazienti con diabete di tipo 1. Questo sistema è basato sull'erogazione di insulina basale continua, con la possibilità di modificare le velocità ed i quantitativi di boli insulinici a seconda delle diverse variabili che incidono sull'andamento glicemico. Soffermiamoci ora sul punto di forza di questa pompa, vale a dire la tecnologia **Smart Guard**. Tale sistema consente la regolazione automatica dell'insulina a seconda dei dati glicemici e la sospensione dell'erogazione se i valori forniti dal sensore dovessero scendere sotto una soglia predefinita. (45)

5.7.1. Componentistica

Il set di infusione è composto da diversi componenti:

1. *Pompa insulinica* → Un piccolo dispositivo elettronico resistente per programmare l'insulina e mostrarne il monitoraggio. Essa include anche un compartimento per il serbatoio;
2. *Sensore e trasmettitore guardian 4* → non richiede misurazioni da polpastrello, grazie all'automazione Smart Guard;
3. *Set infusione* → una cannula sottile va dal serbatoio al sito di infusione sul corpo. La cannula va inserita sul sito, in prossimità delle zone principali di iniezione insulinica; il set va cambiato ogni due/tre giorni;
4. *Minimed mobile app* → possibilità di visualizzare i livelli glicemici, informazioni relative alla pompa, e dati insulinici sul proprio cellulare o, se a disposizione, sul proprio Apple Watch. Questa applicazione rappresenta dati relativi al sensore CGM e sulla pompa, con la possibilità di personalizzare gli alert e visualizzare on demand il tempo in range.
5. *Serbatoio* → una cartuccia di plastica trattiene l'insulina e si trova "bloccata" internamente alla pompa. Può contenere fino a 300 unità insuliniche e tale sito va cambiato ogni due/tre giorni, ovvero al momento del cambio del set di infusione.



Figura 5.16: Componenti principali sistema Medtronic 780G (Fonte: Manuale Medtronic)

5.7.2. Caratteristiche principali pompa

La dimensione del microinfusore Medtronic MiniMed 780G è simile a quella di un normale cellulare. Il peso? Appena 100 grammi, senza considerare la batteria da applicare, in modo da favorire il posizionamento senza disturbi su di una cintura od internamente alla tasca. Per un controllo migliore del diabete, in aggiunta alla pompa Medtronic, è possibile associare ad essa alcuni componenti addizionali, quali:

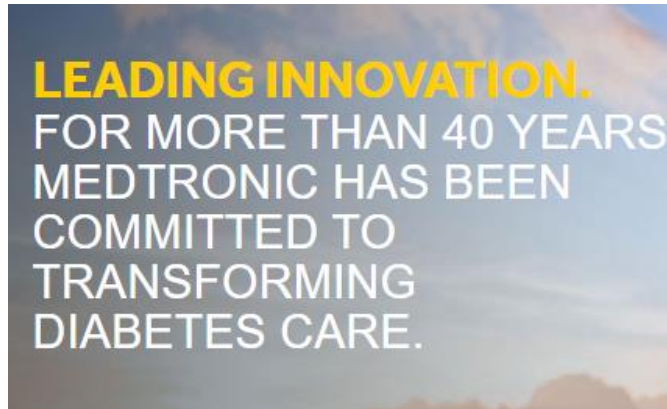
- *Misuratore glicemia con pungidito* → trasmissione in modalità wireless delle letture glicemiche alla pompa;
- *CGM* → trasmettitore + sensore di monitoraggio continuo del glucosio, attraverso l'invio delle letture di glucosio sempre in modalità wireless al microinfusore, vengono forniti avvisi di imminenti eventi ipoglicemici, garantendo l'abbassamento del livello di HbA1 e di ipoglicemie gravi;
- *CareLink SW* → uno strumento online che consente di tenere traccia dell'utilizzo di insulina e dei suoi livelli durante le attività giornaliere.

Benefici dalla terapia insulinica con Medtronic

- 1- Miglior controllo glicemico → con la pompa ed il sensore, è molto più semplice raggiungere il target glicemico, con una conseguente riduzione di episodi ipoglicemici fino all'84% e di complicazioni a lungo termine (46);
- 2- 90% in meno di iniezioni richieste;
- 3- Riduzione danni renali fino al 54%;
- 4- Danni cardiovascolari ridotti fino al 41%;
- 5- Danni nervosi ridotti fino al 41%;
- 6- Problemi di vista ridotti fino al 53%;
- 7- Riduzione HBA1C;
- 8- Minori eventi ipoglicemici;
- 9- Maggior flessibilità sull'alimentazione e sulla gestione dell'esercizio fisico.

5.7.3. Medtronic, Leading Innovation

Leading Innovation: da più di 40 anni, Medtronic si è migliorata ed ha trasformato la cura del diabete.



L'obiettivo principale del futuro è quello di sviluppare tecnologie che siano:

- + *semplici*, in modo tale da semplificare la gestione del diabete;
- + *piccole*, per un minor ingombro verso il paziente;
- + *intelligenti*, tramite lo sviluppo di analisi predittive che si adattino alle necessità degli individui.

Medtronic, una storia piena di primati. Consideriamo l'innovazione tecnologica avvenuta nel corso degli ultimi vent'anni circa, partendo dal 2006, anno in cui è stata introdotta la prima tecnologia integrata pompa e CGM, fino allo scorso 2022: da qui la possibilità di personalizzare i target glicemici internamente alla pompa, ai fini del miglioramento nell'A1C. I sistemi di somministrazione insulinica autonoma presentano un beneficio, come già dimostrato a livello di controllo glicemico: essi migliorano il tempo trascorso nel range (TIR= time in range), al di sotto del range (TBR= time below range) ed al di sopra (TAR= time above range). Medtronic MiniMed si presenta come una pompa insulinica di grande potenzialità, offrendo un set point target (SP) di 100-120 mg/dL e correggendo automaticamente ad intervalli periodici di 5 minuti eventuali eventi glicemici superiori od inferiori ai due estremi.

Uno studio recente è stato effettuato in 39 pazienti adolescenti e 118 adulti, tutti affetti chiaramente da diabete di tipo 1, utilizzando l'AHCL, ovvero un sistema ibrido avanzato a circuito chiuso.

Quali sono stati gli output del caso studio in esame? Ebbene, non si sono verificati gravi episodi di ipoglicemia, grazie all'utilizzo della modalità automatica per più del 95% del tempo. Gli endpoint dello studio includevano eventi di sicurezza, variazioni di A1C, valori glicemici da sensore (Sensor Glucose, SG), così come % TIR, % TBR e % TAR.

In tabella sotto è possibile analizzare gli esiti (valori medi \pm DS) del gruppo, prendendo come riferimento ciascun gruppo di età, adolescenti vs adulti e mettendo a confronto i dati di riferimento con quelli del periodo di studio (set point a 100 e 120 mg/dL), ottenendo in questo modo un miglior risultato glicemico mediante SP= 100 mg/dL.

Dunque, l'AHCL si presenta come un sistema sicuro che migliora significativamente l'emoglobina glicata dei pazienti (A1C) con diabete T1D con età \geq 14 anni. (47)

What's next? Medtronic continua a lavorare per fornire nuove tecnologie cercando di aiutare le persone a gestire il proprio "ostacolo quotidiano". Per rendere questi aggiornamenti facilmente accessibili, si cerca di sviluppare una tecnologia che consenta di aggiornare la pompa attraverso un download di software. Quali saranno le prossime innovazioni di prodotto grazie a Medtronic? Qui sotto rappresentiamo solo alcuni dei tanti punti chiave che impattano positivamente oggi e che avranno un ruolo essenziale soprattutto nel prossimo decennio sull'evoluzione tecnologica in Medtronic.

a) Miglioramenti avanzati relativamente al lavoro dell'algoritmo



L'obiettivo fondamentale è quello di continuare ad evolvere tali algoritmi per fornire correzioni nei momenti in cui il conteggio dei carboidrati risulta essere errato. Si cerca dunque di aggiungere una determinata flessibilità a quelli che sono gli obiettivi target del glucosio, cercando di adattare e stabilizzare lo zucchero presente nel sangue con il minor sforzo possibile.

b) Evoluzione nel set di infusione

In tal contesto, si cerca di progettare/sviluppare set di infusione con una durata garantita più lunga possibile, in modo tale da ridurre il quantitativo di inserimenti richiesti settimanalmente e facilitare la gestione quotidiana della “malattia” del paziente affetto da T1D.



c) Tecnologia avanzata per i sensori



L’obiettivo principale è la semplificazione dell’esperienza generale, mediante l’aumento della durata del sensore e riducendo il numero di punture richieste da capillare e le calibrazioni necessarie per correggere eventuali errori glicemici presenti sul grafico.

d) CGM + intelligenti

Si sta oggi cercando di lavorare sulle tecnologie future, con l’obiettivo di fornire al paziente indicazioni personalizzate a seconda del suo stile di vita, aiutandolo in merito alle dosi insuliniche richieste dallo stesso e senza dimenticare la flessibilità nell’ottimizzazione di eventi ipo/iperglicemici predittivi, consentendo così di evidenziare l’impatto del trattamento e delle decisioni prese dal paziente.



e) Miglioramento nella somministrazione insulinica personalizzata

Medtronic cerca di trovare soluzioni tecnologiche ingegneristiche che consentano di creare pompe insuliniche in grado di adattarsi alla fisiologia ed al comportamento del singolo paziente, prendendo in considerazione i modelli di attività passati, ed autoregolando il fattore insulinico tramite essi. . Avere a disposizione un sistema che aiuti queste persone nella previsione dell’attività svolta in quel determinato giorno e che dia loro una stima riguardo il loro fabbisogno insulinico, non è per niente male.

Smart Guard Technology

Si vuole per caso massimizzare il potenziale derivante dalla pompa insulinica Medtronic? Il sistema CGM Smartguard è la soluzione ideale. Si tratta di un sensore glicemico collegato ad un trasmettitore CGM che misura il valore glicemico presente nel fluido interstiziale ad intervalli di cinque minuti (per un totale di quasi trecento valori giornalieri disponibili). Il sensore è in grado di trasferire, grazie alla connessione con il trasmettitore, tutte queste informazioni alla pompa insulinica Medtronic.

Cosa se ne farà la pompa di questi dati? Potrà prendere decisioni in merito al fabbisogno insulinico che il paziente necessita. In Medtronic, si va dunque a definire tale caratteristica come “Smart Guard Technology”. (48)

5.8. Sistema CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING: un aiuto utile nella presa di decisioni

I sensori glicemici CGM oggi disponibili in commercio consentono di fornire al paziente un'immagine completa giornaliera, grazie alla possibilità di ottenere ben 12 valori ogni ora: si riesce perciò a visualizzare e successivamente analizzare con il proprio medico di riferimento il relativo grafico giornaliero.

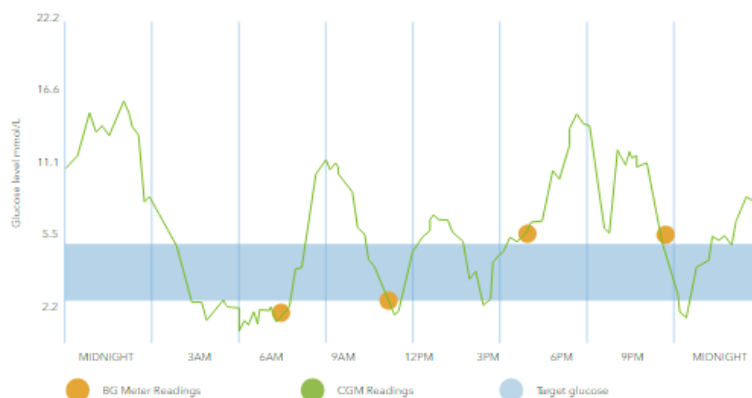


Figura 5.17: Confronto letture glicemiche CGM vs BG (Fonte: Web)

Cosa possiamo dire valutando il grafico sopra rappresentato? Innanzitutto, si denota la presenza di quattro puntini gialli, che stanno a rappresentare le letture provenienti da misuratori pungidito BG (blood glucose); sono i valori di glicemia inseriti dal paziente manualmente nel microinfusore precedentemente ai principali pasti della giornata (colazione-pranzo-cena, con un possibile spuntino di metà pomeriggio).

In verde, si rappresenta un grafico dato dall'unione dei valori glicemici da sensore glicemico CGM ad intervalli di cinque minuti. Dunque, tale grafico altro non è che l'unione di 288 puntini, che sta ad indicare tutti i dati glicemici che compongono la giornata di un paziente affetto da diabete in terapia con sistema continuous glucose monitoring. Inserendo i dati manualmente come da puntini arancioni, chiaramente risulta molto complicato capire quale sia stato l'andamento giornaliero del paziente, poiché con soli quattro/cinque input è impossibile prendere determinate decisioni terapeutiche. La storia cambia quando abbiamo a disposizione un grafico come quello in foto sopra. Grazie ad esso è possibile andare a studiare nel singolo dettaglio, avendo a disposizione l'orario del giorno su cui si associa quel determinato evento ipo/iperglicemico, cosa/perché/come si è potuti arrivare ad ottenere quell'output.

“Target glucose”, in cosa consiste? Per capire se ci si ritrova in condizioni di sicurezza, ovvero se il nostro valore rispecchia i requisiti glicemici prestabiliti (range glicemico), sovrapposto al grafico glicemico, si rappresenta un range glicemico di glucosio target. I valori glicemici dovrebbero quindi rimanere internamente ad esso, fra un valore minimo (normalmente per un paziente diabetico è pari a 70-80 mg/dL), sotto il quale si parla di ipoglicemia, ed un valore di soglia massimo consentito (180 mg/dL), sopra il quale si parla invece di iperglicemia.

Guardian 4 System è un sensore glicemico utilizzato dai pazienti diabetici di tipo 1 per poter prendere decisioni terapeutiche giornaliere. Molti sono i vantaggi che si possono ottenere con il suo utilizzo, quali:

- Eliminazione del peso sulle continue decisioni terapeutiche;
- Regolazione del supporto insulinico, evitando la necessità di dover pungersi il dito per monitorare il proprio trend glicemico;
- Vita facilitata e più sicura delle persone che convivono con diabete, a seguito di introduzione di innovazioni tecnologiche “smart”.

Grazie all'evoluzione tecnologica tuttora in atto, è possibile, con meno carico gestionale, garantire ai pazienti una maggior sicurezza e prevenzione rispetto a qualche anno fa. Il sistema Smart Guard CGM tiene traccia dei profili glicemici presenti sul sangue 24/24, 7/7, grazie ad un semplice sensore di piccolissima dimensione.

Un grande vantaggio d'uso di tale sensore? Sicuramente quello di fornire all'utilizzatore avvisi predittivi su potenziali valori ipo/iperglicemici fino ad un'ora precedente alla manifestazione dell'evento: in questo modo, si aiuta il paziente avvisandolo anticipatamente. Tutti i dati possono essere successivamente trasmessi al paziente e caricati in modo del tutto automatico grazie ad un ben specifico software, sul quale determinati professionisti sanitari vi potranno consultare. (49)

5.9. Tandem T: Slim X2

Grazie alla pompa t: slim x2, si può dire basta alle molte iniezioni giornaliere ed alle pompe insuliniche basate su vecchie tecnologie e cominciare a godersi una maggior libertà nella gestione del diabete. Per merito del design elegante e di una serie di funzionalità avanzate che ci si aspetta da un dispositivo moderno, il sensore si presenta come uno dei migliori attualmente in commercio. Utilizzabile come dispositivo indipendente o integrabile con sistema di monitoraggio Dexcom G6, tale pompa contiene un quantitativo sorprendentemente elevato di insulina, fino a 300 unità, sebbene essa presenti dimensioni ridotte. Un touch-screen a colori assicura una semplice lettura glicemica ed un uso intuitivo per quei pazienti che presentano una determinata familiarità con i dispositivi smart.

Tecnologia Control-IQ: un sistema per regolare la somministrazione insulinica in modo tale da prevenire valori ipo-iperglicemici; esso consente all'utente di continuare ad inserire il bolo dei pasti in modalità 100% manuale.

- Regolazione di allerta elevate;
- Promemoria bolo aggiuntivo;
- Allarme personalizzato per riprendere l'insulina.

Tecnologia basal-IQ: un grande aiuto nella riduzione della frequenza e durata degli episodi di ipoglicemia.


5.9.1. Analisi schermata di Blocco (50)



Figura 5.18: Schermata di blocco in Tandem X2 (Fonte: Manuale Tandem)

- 1- *Display ora e data:* si visualizza l'ora attuale e la data corrente;
- 2- *Icona di avviso:* indicazione di un promemoria, avviso o allarme attivo dietro la schermata di blocco;
- 3- *Livello di batteria;*
- 4- 1-2-3: procedura richiesta per poter sbloccare la pompa ;
- 5- *Insulina attiva (Insulin on Board-IOB):* quantitativo e tempo rimanente di insulina attiva;
- 6- *Icona relativa al bolo attivo:* indicazione di un bolo attivo;
- 7- *Stato:* visualizzazione delle impostazioni correnti della pompa e dello stato di erogazione dell'insulina;
- 8- *Livello di insulina:* quantitativo attuale di insulina presente nella cartuccia;
- 9- *Logo tandem:* grazie ad esso, è possibile tornare alla schermata Home.

È possibile accedere alla schermata stato corrente tramite l'opzione Blocco e dalla pagina principale (Home), semplicemente attraverso il simbolo del livello insulinico. Questa pagina viene utilizzata solamente per la visualizzazione, senza lasciare spazio a modifiche.

1- : Possibilità di ritornare alla schermata home;

2- *Profilo*: visualizzazione del profilo personale attivo corrente;

3- *Velocità basale*: attuale velocità erogata in unità/h;

4- *Ultimo bolo effettuato*: quantitativo dell'ultimo bolo;

5- *Stato control-IQ*: grazie ad esso, si evidenzia lo stato della tecnologia Control IQ;

6- *Freccia*: ulteriori informazioni sull'andamento glicemico (molto utile per prendere decisioni);

7- *Fattore correttivo*: per il calcolo di un bolo insulinico risulta fondamentale capire quale sia il Fattore Insulinico di Sensibilità (FSI), vale a dire quante unità di insulina devono essere aggiunte alla normale dose per riuscire a correggere l'iperglicemia pre-prandiale;

8- *Rapporto insulina-carboidrati*: 1 u:10 g fa riferimento al fatto che una unità

insulinica copre per un determinato paziente 10 grammi di carboidrati. Chiaramente ogni persona è diversa e proprio per questo occorre personalizzare in tale schermata il fattore unità/carboidrati, gestendo il trend glicemico nel miglior modo possibile;



9- *Target glicemico*: prima di effettuare un bolo insulinico, è necessario pre-impostare un valore di riferimento target-obiettivo. Si parla perciò di target glicemico, ad indicare il dato glicemico in mg/dL ideale (normalmente si utilizza 120 mg/dL per tutte le pompe insuliniche dotate di tale funzionalità);

10- *Durata insulina*: ogni tipologia di insulina utilizzabile dai pazienti diabetici presenta durate diverse, dipendenti dall'intensità con cui agiscono sul corpo: normalmente si va dalle 3 ore alle 5 ore massimo (questo dato deve essere immesso dal paziente stesso).



5.9.2. Tecnologia Control IQ

Il sistema Tandem t: slim X2 presenta una tecnologia Control IQ: si tratta di un grande aiuto nella vita del paziente con T1D poiché è stata progettata per consentire un aumento del TIR (time in range), vale a dire un maggior tempo in cui il valore glicemico si trova tra un valore minimo consentito pari a 70 mg/dL ed un valore massimo di 180 mg/dL, prendendo in considerazione i valori del sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGM) Dexcom G6. Esso prevede, con un anticipo di 30 minuti, i livelli glicemici e quindi riesce a regolare la dose insulinica sulla base del dato fornito. La tecnologia Control-IQ è una caratteristica della pompa t: slim X2 che regola, in modalità del tutto automatica, la dose insulinica in risposta alle letture di un CGM. Essa risponde alle effettive letture del CGM e prevede i valori del sensore glicemico per i successivi 30 minuti. Verrà quindi regolata automaticamente la somministrazione insulinica utilizzando come dato di input il valore previsto al profilo personale attivo ed a seconda dell'attivazione o meno di un'attività della tecnologia Control-IQ.

Questa tipologia di tecnologia aiuta l'utente a mantenere il valore glicemico nell'intervallo target, diminuendo o sospendendo la somministrazione insulinica quando i valori glicemici previsti dovessero essere inferiori ad un valore preimpostato. Verrà invece aumentato il quantitativo insulinico se ci si dovesse trovare nella condizione opposta, ovvero con un valore superiore alla soglia target.

5.9.3. Risposta ad eventi ipoglicemici imminenti

Quando la tecnologia Control-IQ prevede nella prossima mezz'ora un valore pari od inferiore a quanto preimpostato da trattamento (normalmente si utilizza come riferimento un dato pari a 112,5 mg/dL e ci si regola a seconda dello scostamento da tale valore), la velocità di somministrazione insulinica diminuirà, per cercare di mantenere i valori glicemici effettivi entro l'intervallo target.

Qui sotto è possibile valutare due grafici che descrivono il funzionamento della pompa insulinica, con l'uso di previsioni a 30 minuti per la riduzione graduale della somministrazione insulinica rispetto alla velocità basale del profilo personale.

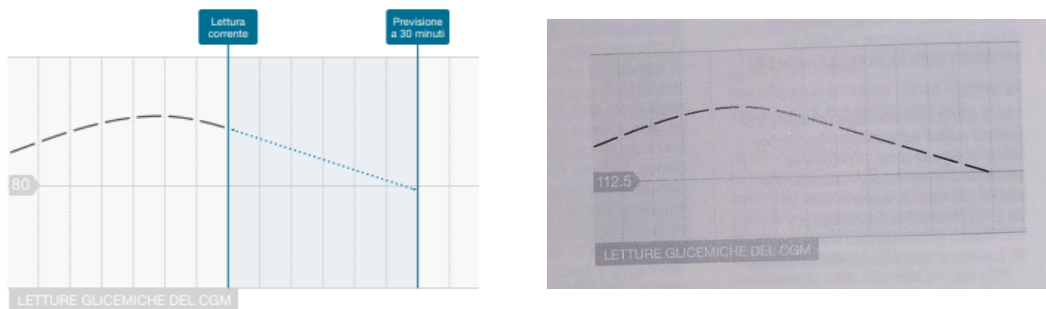
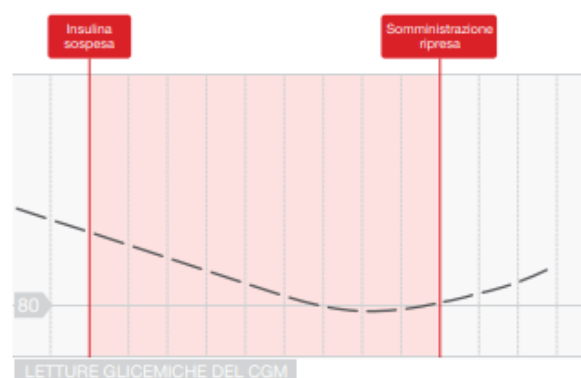


Figura 5.19: previsione glicemica a 30 minuti (Fonte: Manuale Tandem)

Sospensione nell'erogazione insulinica (0 u/h)

Grazie alla tecnologia Control-IQ è possibile ridurre l'erogazione basale seguendo una determinata percentuale della velocità basale corrente, fino alla sua completa sospensione. Se è previsto nei successivi 30 minuti un valore glicemico inferiore a 70 mg/dL, la somministrazione insulinica diminuirà e la velocità basale potrebbe essere impostata a 0 unità/h, nel caso in cui risultasse necessario, per cercare di mantenere i valori glicemici effettivi entro l'intervallo target.

In figura si evidenzia il lavoro della tecnologia Control-IQ nell'impostazione della velocità di somministrazione insulinica a 0 u/h e la successiva ripartenza, una volta che la previsione nella mezz'ora sarà superiore al valore glicemico target.



Aumento erogazione insulinica

Quando la tecnologia Control-IQ prevede nei prossimi 30 minuti un valore pari o superiore ad un valore di trattamento preimpostato (vale a dire 160 mg/dL), la velocità di somministrazione insulinica andrà aumentando per cercare di mantenere i valori CGM internamente all'intervallo target.

Bolo correttivo automatico

È stata qui sopra descritta la procedura da intraprendere nel caso in cui il valore del CGM sia pari-superiore a 160 mg/dL. Soffermiamoci ora su cosa potrebbe accadere una volta che tale valore superi / sia superiore a 180 mg/dL. La pompa erogherà, in modo del tutto automatico, boli di correzione per cercare di raggiungere l'intervallo target, prendendo come riferimento il fattore di correzione del profilo personale e la lettura glicemica prevista dal CGM.

Control-IQ ed attività fisica

Quando la tecnologia Control-IQ risulta essere attiva, è possibile scegliere di attivare due diverse impostazioni, ovvero:

- 1- Attività Sonno;
- 2- Attività Esercizio.

In tal modo si riesce ad aiutare la pompa a regolare le impostazioni di dosaggio insulinico in modalità del tutto automatica.

Quando l'attività **sonno** risulta essere attiva, l'intervallo target del sensore glicemico CGM è (112,5 - 120) mg/dL. Si tratta come ben potete vedere di un intervallo molto ristretto, poiché durante la notte vi sono meno variabili che influenzano i valori glicemici (senza attività abilitata, l'intervallo obiettivo è 112,5-160 mg/dL). Quando l'attività **esercizio** risulta essere attiva, la tecnologia Control-IQ usa l'intervallo target CGM 140-160 mg/dL. Si tratta di un intervallo più piccolo e più alto rispetto a

quello target senza attività attive, così da garantire un determinato margine di sicurezza da possibili cali glicemici derivanti dall'attività fisica.

Occorre però ricordare che tali sistemi a tecnologia Control IQ non sono sostitutivi della gestione attiva del diabete, poiché vi sono determinati scenari comuni in cui i sistemi automatici non riescono a prevenire un evento ipoglicemico. Molti sono i loro vantaggi ma non possiamo di certo dimenticare che esistono anche dei punti di debolezza in riferimento all'uso di una determinata tecnologia. Ad esempio, Control IQ si basa sulle letture del sensore CGM attuali per il suo corretto funzionamento e non è in grado di prevedere i valori glicemici del sensore e sospendere l'erogazione di insulina nei momenti di errato funzionamento del sensore CGM; ; in questo caso, viene chiesto ai pazienti di prestare attenzione ai loro valori glicemici e a gestire attivamente la propria glicemia.

5.9.4. **Caso studio: programma formativo virtuale Tandem**

Perché si parla di programma virtuale? Come ben sappiamo, il Covid ha impattato molto sulla vita di ciascun individuo ed ha dovuto cambiare anche il sistema di training in merito all'apprendimento dei pazienti in uso con pompa insulinica. Si è perciò dovuto passare a numerosi corsi formativi virtuali. Da inizio 2020 è stato implementato un curriculum formativo che consentisse l'apprendimento virtuale, per fare in modo che i pazienti potessero apprendere l'utilizzo di tale strumento. Più di ventimila sessioni di training della pompa sono state eseguite in soli sei mesi e si sono ottenuti risultati molto incoraggianti. Si può evidenziare come il tempo in range fino a sei mesi successivi al programma formativo sia passato da un 67% nelle condizioni di formazione in persona contro un 72% grazie alla formazione virtuale, con una maggiore fiducia e soddisfazione degli utenti stessi.

Metodologia applicata

Sono stati raccolti dati glicemici fino a sei mesi post-training per mettere a confronto il tempo in range del sensore ed il tempo in ipoglicemia per coloro che ricevono corsi formativi virtuali rispetto a quelli in presenza. Si è anche chiesto al paziente un giudizio personale in merito al grado di fiducia nell'utilizzo della pompa insulinica e la

soddisfazione post programma formativo: tutto ciò, secondo una scala Likert a cinque punti.

Prima del COVID-19, le sessioni di formazione di persona sulla pompa per insulina erano considerate una normalità, anche se alcune persone avevano completato queste visite virtualmente. La formazione virtuale sulla pompa per insulina per gli utenti esistenti che stavano passando alla pompa per insulina Tandem t: slim X2 è stata un'opzione negli ultimi anni e continua ad esserlo per coloro che eseguono aggiornamenti software remoti così da aggiungere funzionalità alla loro pompa per insulina.

In rassegna i principali vantaggi della formazione virtuale:

- 1) flessibilità di pianificazione;
- 2) accesso a persone che vivono in località più remote;
- 3) raggiungimento di persone che incontrano difficoltà nel recarsi agli appuntamenti;
- 4) più ampia inclusione possibile di tutti gli individui nell'utilizzare la tecnologia avanzata della pompa insulinica per la cura del diabete.

Gli utenti hanno affrontato delle difficoltà nel caricare i dati sulle pompe ai loro fornitori di assistenza sanitaria per le visite di follow-up. Normalmente, dovevano accedere alla loro applicazione di gestione del diabete e collegare la pompa per insulina a un computer, in modo tale da caricare i dati per la revisione remota. In effetti, è stato precedentemente riportato che le persone anziane poco evolute con la tecnologia abbiano presentato alcuni problemi a interagire con il proprio dispositivo. Tandem è riuscita in parte a risolvere questo “problema”, rilasciando un app mobile t: connect per la riduzione di possibili barriere all’accesso ai dati delle pompe per la revisione del fornitore.

In questo studio retrospettivo che confronta le metriche di allenamento di persona e virtuali, compresi i risultati glicemici e quelli riportati dagli utenti, è stato riscontrato un miglioramento post allenamento virtuale rispetto alla formazione di persona. Sebbene non sia possibile determinare una relazione causale tra esiti glicemici e modalità di allenamento, è però chiaro che si possa utilizzare il dispositivo in sicurezza successivamente al training virtuale. (51)

5.10. **MyLife YpsoPump: il sistema intuitivo per la gestione della terapia insulinica**

Viene affrontato ora un microinfusore molto semplice da utilizzare, concepito per assolvere le funzioni fondamentali della terapia insulinica: un progetto di ingegneria medica applicata sviluppato in Svizzera sul quale si collega un sapere trentennale. (52)

Alcuni dei vantaggi relativi a tale strumento sono:

- facilità di utilizzo;
- risposta alle funzioni fondamentali della terapia insulinica;
- presenza di icone esplicite, selezionabili su di uno schermo touch, che favoriscono l'uso intuitivo del dispositivo;
- Piccola dimensione e leggerezza a vantaggio di comodità;
- compatibilità con una cartuccia di insulina pre-riempita;
- Integrazione Bluetooth per la connessione wireless a mylife™ Software e a mylife™ App.



Figura 5.20: MyLife Pump (Fonte: Manuale MyLife)

MyLife™ Software è una soluzione per la gestione della terapia del diabete che ben si adatta alle esigenze di uno stile di vita libero. Esistono tre diverse modalità per effettuare l'accesso ai dati della propria terapia, fra i quali:

- 1- Attraverso l'app mylife, in ogni momento della giornata;
- 2- Tramite accesso offline, sul proprio PC;
- 3- Tramite accesso online, grazie a mylife Cloud.

MyLife Cloud

I pazienti possono importare i dati della propria terapia dai vari dispositivi del sistema in mylife Cloud e consultarli secondo le proprie preferenze. Inoltre, vi è la possibilità di condividere i dati della propria terapia direttamente con il medico. Sia il paziente che il medico hanno quindi sempre a portata di mano una panoramica aggiornata della terapia e ciò porterà in seguito ad una velocizzazione delle operazioni di registrazione e valutazione dei dati.

MyLife Software

MyLife SW consente agli utilizzatori di analizzare e gestire i dati della propria glicemia, offrendo un quadro completo dell'andamento della terapia mediante statistiche e report personalizzati, evidenziando alcuni dei potenziali punti su cui effettuare dei miglioramenti nella gestione giornaliera. Il software può essere utilizzato sia dai pazienti che dal personale medico.

MyLife App per cellulare

Molti sono i vantaggi per coloro i quali utilizzano tale sistema:

- Connessione Bluetooth in maniera tale da consentire un pratico trasferimento wireless dei dati dalla pompa mylife YpsoPump all'app;
- Suggestore di bolo facile da utilizzare (in alto a destra in foto);
- Visualizzazione degli ultimi valori, vale a dire glicemia-bolo-insulina attiva (unità), così come la velocità basale corrente;
- Possibilità di effettuare la sincronizzazione-importazione dei dati in Cloud.

6. Piattaforme cloud

Il focus di questo capitolo è l'analisi delle piattaforme cloud a disposizione per i pazienti diabetici ai fini dell'analisi glicemica riferita ad un periodo temporale personalizzabile. Tutto ciò è utile al fine di valutare la necessità o meno di apportare delle modifiche alla terapia insulinica. Ad esempio, nel caso in cui gli indici di performance risultassero nel range richiesto, occorre continuare secondo quella direzione. La possibilità oggi di caricare i propri dati personali sulla gestione della malattia diabetica sta trasformando la salute digitale, connettendo le persone e i loro operatori sanitari, consentendo la telemedicina, la ricerca clinica e una migliore collaborazione. Glooko, assieme a Diasend, una delle più importanti piattaforme di gestione del diabete, si sincronizza con oltre cento dispositivi per il diabete, unendo le informazioni in un unico posto e salvando dunque tutto tramite una piattaforma Cloud. I pazienti diabetici hanno quindi la possibilità di sincronizzare i dati sanitari tramite comuni glucometri, microinfusori insulinici e Smart Pen, così come dispositivi per il fitness e la salute, ed in seguito condividerli in modalità sicura con il proprio team di assistenza. (53) Tali piattaforme, grazie alle molteplici opzioni di visualizzazione, offrono informazioni sulle variazioni dei dati glicemici a seconda di eventi di stile di vita integrati o aggiunti manualmente, tra i quali l'alimentazione, i carboidrati assunti dai principali pasti, i farmaci e, da non dimenticare i dati relativi all'esercizio fisico. (54)

6.1. Rapporto AGP con relativi consigli pratici e raccomandazioni

AGP (profilo glicemico ambulatoriale) è visto come un rapporto standardizzato-pratico che consente di presentare per via grafica un riepilogo relativo allo stato di controllo glicemico nei pazienti aventi diabete di tipo 1 che utilizzano determinati sistemi di monitoraggio glicemico in continuo (CGM) per cercare di “combattere” il loro “ostacolo quotidiano” chiamato diabete. AGP è una modalità estremamente utile che fornisce un riepilogo delle misurazioni glicemiche sia in modalità visiva che statistica. Grazie a questo indice, si riesce a comprendere l'attuale controllo della propria glicemia, ed a verificare l'impatto sulla modifica della terapia nella gestione del diabete. (55)

Nel corso degli ultimi anni vi è stata un'elevata diffusione nell'utilizzo dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia grazie ad una più ampia accuratezza nella misurazione del glucosio ed una facilità- praticità nel loro utilizzo. Chiaro dunque che, confrontati con i sistemi di misurazione della glicemia tradizionali, (quali i test glicemici auto-monitorati attraverso pungidito, considerati l'unica possibile soluzione fino a qualche anno fa), il CGM presenta un vantaggio particolarmente significativo. Tale sistema appare molto utile nelle situazioni in cui la misurazione di HbA1c ed i test SMBG risultino essere inadeguati per poter prevedere possibili cambiamenti nei livelli glicemici, qual è il caso di difficoltà nella previsione di ipoglicemia imminente, variabilità nel glucosio e molti altri possibili "ostacoli" alla buona gestione glicemica. (56)

Il CGM si presenta dunque un sistema di monitoraggio che può aiutare il paziente con possibili imminenti bassi livelli di glucosio, portandolo quindi in situazioni di maggior sicurezza, riducendo l'HbA1c. Per comprendere veramente quanto essi siano importanti, vi è da interpretare i dati glicemici che essi possono fornire. (57)

Per le persone con diabete di tipo 1, utilizzatori dei principali sistemi CGM, è bene tenere in considerazione, assieme al proprio medico, dieci metriche standardizzate per la valutazione del controllo glicemico. (58)

Metriche standardizzate per la cura clinica	
1	Numero di giorni con CGM attivo (normalmente 14 giorni)
2	% tempo in cui CGM risulta essere attivo (minimo consigliato per analisi affidabile =70%)
3	Valore medio glicemico
4	Indicatore gestione glucosio (GMI)*
5	Variabilità glicemica (% CV) target (% consigliabile < 36%) //
6	Tempo sopra range (Glicemia > 250 mg/dL)
7	Tempo sopra range (glicemia 181-250 mg/dL)
8	Tempo in range (70-180 mg/dL)
9	Tempo sotto range (54-69 mg/dL)
10	Tempo ipoglicemia grave (< 54 mg/dL)

$$// CV(\%) = \frac{\text{deviazione standard}}{\text{glucosio medio}} \times 100$$

Fondamentale per un'interpretazione accurata e significativa del CGM è garantire che siano disponibili dati glicemici adeguati alla valutazione. Come mostrato nei diversi studi, un uso >70% del CGM negli ultimi 14 giorni è fortemente correlato a 3 mesi di glicemia media, intervalli di tempo e metriche di iperglicemia.

Negli individui con diabete di tipo 1, le correlazioni sono più deboli per l'ipoglicemia e la variabilità glicemica; tuttavia, non è stato dimostrato che queste correlazioni aumentino nel tempo con periodi di campionamento più lunghi. Periodi di raccolta dei dati CGM più lunghi possono essere richiesti per gli individui con un controllo glicemico più variabile (ad esempio, 4 settimane di dati per andare a studiare l'evoluzione dell'ipoglicemia). L'AGP si presenta dunque come un metodo pratico utile nella valutazione del controllo glicemico in tempo reale per studiare l'impatto di eventuali modifiche terapeutiche. Grazie ad esso, se ben utilizzato, si “cattureranno” problemi al raggiungimento di un controllo glicemico ottimale. Qui sotto si vuole ora descrivere il corretto funzionamento dell'analisi dati tramite piattaforma Cloud, fornendo una guida agli operatori sanitari sul corretto utilizzo del rapporto AGP nella cura quotidiana dei pazienti con diabete tipo 1.

6.1.1. Interpretazione dati sul controllo glicemico tramite AGP

Il profilo ambulatoriale AGP si compone di tre sezioni:

- 1- *Statistiche e target glicemici;*
- 2- *Profilo glicemico giornaliero;*
- 3- *Profilo glicemico ambulatoriale.*

Per prendere come riferimento determinati rapporti standard nella fornitura di riepiloghi sul controllo glicemico, si procede alla loro inclusione in determinate applicazioni di

gestione dati, dedicate all'analisi ed archiviazione dei valori glicemici dei pazienti messi a disposizione dai produttori dei principali sistemi CGM. (59)



Figura 6.1: piattaforma Cloud Libre View analisi dati glicemici (Fonte: Diabetes Care)

Si prenderanno ora in rassegna alcune delle piattaforme cloud più conosciute ed usate per la generazione di rapporti AGP. Valutiamo un attimo il sistema FreeStyle Libre. Come già descritto all'interno della sezione relativa ai principali sensori di monitoraggio glicemico in continua, tale strumento è uno fra i più utilizzati a livello globale, grazie soprattutto alla sua semplicità d'uso e comodità. LibreView è una piattaforma basata sul cloud, un sistema di gestione del diabete presente sul web, che genera preziose informazioni sui propri valori glicemici e sulle proprie tendenze glicemiche al proprio medico e paziente secondo referti comprensibili, oltre che ad utili analisi dei valori misurati. Alcune dei principali vantaggi d'uso sono qui sottoelencati:

1) Facile collegamento

Grazie all'app FreeStyle Libre Link risulta facilitato il collegamento alla struttura responsabile del trattamento.





2) **Condivisione dati automatica**

I valori della glicemia vengono condivisi in modalità del tutto automatica grazie all'account LibreView del proprio medico curante, una volta che si è stabilito il collegamento.

3) **Visite mediche ottimizzate**

Il medico avrà a disposizione informazioni preziose sui valori misurati, i quali lo aiuteranno a prendere determinate decisioni terapeutiche.



6.1.2. **Analisi Report AGP generato da LibreView**

1. **Statistiche e target glicemici**

Il report AGP è composto da tre sezioni: la prima di queste fa riferimento alle statistiche ed ai target glicemici. Vengono prese in rassegna, dunque, le principali metriche già elencate, la chiave per una completa valutazione del controllo glicemico nelle persone che utilizzano i sistemi CGM. Nella tabella qui sotto riportata si analizza un periodo di tempo personalizzato, in tal caso pari a due settimane, sul quale si può interpretare la % di tempo rispetto al totale in cui il valore glicemico si trova in un determinato range. In questo caso, si riuscirà a capire come il paziente si è comportato, per quanto tempo ha avuto un range ideale oppure inferiore/superiore ai limiti prestabiliti. Se ci si trova davanti ad una % di range glicemico abbastanza alta (vale a dire > 20-25%) relativamente ai valori glicemici che portano ad iperglicemie od ipoglicemie, occorre prestare attenzione e cercare di capire le cause di tali eventi ripetitivi, magari effettuando un meeting con il proprio medico di riferimento, il quale partirà con l'analisi del report AGP ed andrà a cercare i punti più critici, dove si trovano eventi ipo-iperglicemici prolungati e ripetuti, interrogando il paziente e cercando di intuire una possibile motivazione legata a quel trend "negativo", così da evitare che possa ripetersi nuovamente nel futuro.

Nella parte superiore del report AGP, un altro dato che può risultare utile è il valore di glucosio medio, un semplice numero che tiene conto della media del periodo personalizzato. Si tratta però di un indice “poco” utile per scovare eventuali problematiche sulla gestione glicemica poiché un valore medio ottimo può corrispondere a molti eventi ipoglicemici, affiancati da altrettanti eventi iperglicemici, la cui media porterebbe comunque ad un dato ottimale.

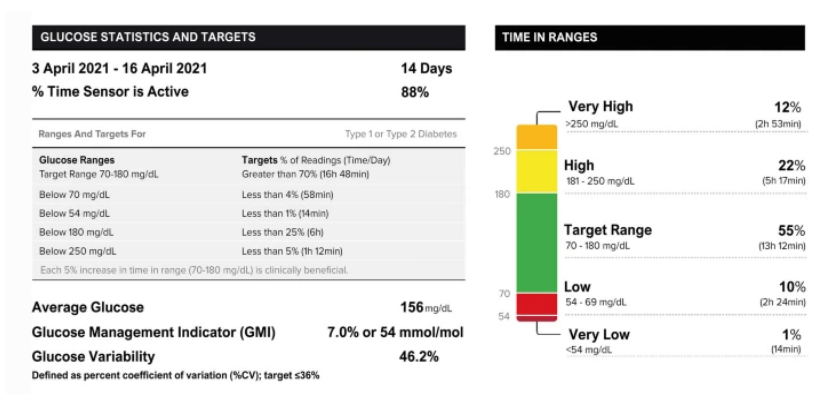


Figura 6.2: elementi principali da prendere in considerazione nell’analisi dati nelle piattaforme Cloud (Fonte: Web)

- **Glucose Management Indicator (GMI)** è il nuovo termine destinato a esprimere il concetto di emoglobina glicata stimata (eA1c), una misura che converte la glicemia media misurata con il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) in un valore stimato di emoglobina glicata (HbA1c). (60)

Secondo uno studio presente su Diabetes Care, «L’HbA1c indica il rischio di complicanze croniche del diabete, ma non fornisce informazioni sulle modifiche immediate della terapia in quanto non rileva la durata e il momento delle ipoglicemie, né fornisce notizie sulla variabilità glicemica». Un indicatore molto più importante ed utile è invece il Glucose Management Indicator (GMI), utilizzato per esprimere il concetto di eA1c grazie all’utilizzo di determinate formule:

$$\text{GMI (\%)} = 3,31 + 0,02392 \times [\text{glicemia media in mg/dL}]$$

$$\text{GMI (mmol/mol)} = 12,71 + 4,70587 \times [\text{glicemia media in mmol/L}]$$

2. Profilo glicemico giornaliero

La seconda sezione che va a comporre il profilo ambulatoriale AGP è il profilo glicemico giornaliero, il quale mette a disposizione un'analisi delle variazioni glicemiche per un periodo di tempo personalizzato (in questo caso si fa riferimento a due settimane). Si valuta l'impatto del comportamento del paziente nei singoli giorni, potendo confrontare come il glucosio presenti variazioni nei giorni in cui si effettua maggior attività fisica rispetto invece ad un altro giorno di ridotto esercizio. Chiaramente la richiesta insulinica sarà diversa nei rispettivi giorni e, grazie alla generazione di questi report, si vanno ad analizzare e riconoscere le modifiche nella forma dell'area glicemica-insulinica, poiché una maggior attività fisica porta “quasi certamente” ad un beneficio glicemico.

In figura 6.3: grafico dettagliato giornaliero del comportamento glicemico per un intervallo temporale giornaliero, mettendo in evidenza diversi picchi iperglicemici con lo sfondo giallo. Da questo report, possiamo dedurre che, nel periodo considerato di 14 giorni, il paziente presenta un profilo glicemico con molti eventi iperglicemici, ovvero situazioni in cui la glicemia si presenta superiore a 180 mg/dL, seppur per brevi intervalli temporali. Di positivo c'è sicuramente il fatto che non si presentano eventi ipoglicemici, ovvero situazioni in cui la glicemia risulta essere < 70 mg/dL. In sintesi, il soggetto in questione, per migliorare il trend glicemico, dovrebbe chiedere al proprio diabetologo eventuali modifiche terapeutiche (tali eventi possono dipendere da moltissimi fattori esterni incontrollabili, che quindi talvolta non portano a miglioramenti nella glicemia pur aumentando l'assunzione insulinica).

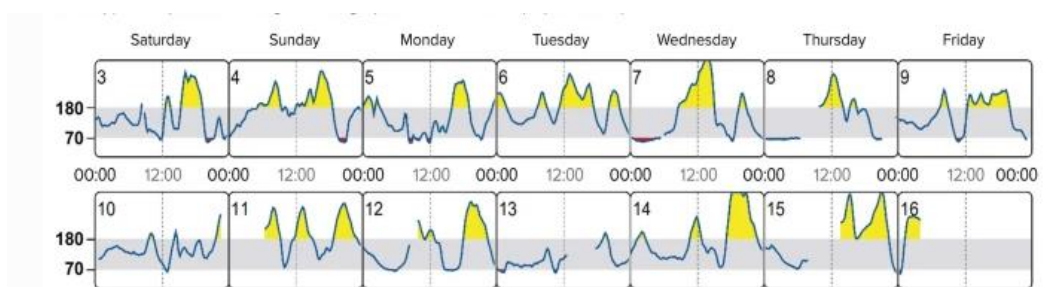


Figura 6.3: Profili glicemici giornalieri ultime due settimane (Fonte: Web)

3. Profilo glicemico ambulatoriale

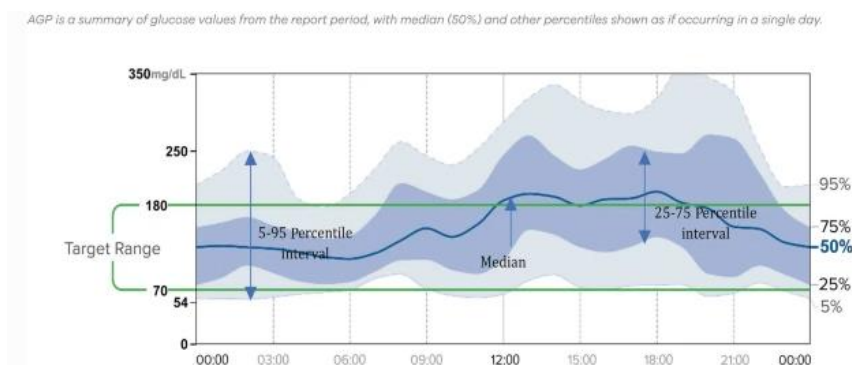


Figura 6.4: analisi curve di distribuzione (Fonte: Web)

AGP fa riferimento ad uno standard previsto a livello internazionale per la generazione di report in cui si riassumono ed interpretano i dati CGM secondo un formato di impatto visivo che permette ai diabetologi e alle persone affette da diabete di studiare-ricercare modelli e trend sul controllo giornaliero della propria glicemia. In una semplice foto, simile a quella inserita qui sopra, riusciamo facilmente a identificare come la glicemia subisca variazioni, e quindi quali sono le fasce della giornata associate a maggior rischio ipo/iperglicemico nel paziente.

Per valutare i modelli glicemici, si fa riferimento all'analisi delle curve di distribuzione caratterizzate dalle letture glicemiche combinate visualizzate nell'AGP. I principali da prendere in considerazione sono:

1. *Linea mediana;*
2. *Intervallo 25°-75° percentile (IQR= interquartile range), contenente il 50% delle letture glicemiche più vicine alla linea mediana;*
3. *Intervallo 5°-95° percentile, contenente il 90% delle letture glicemiche (il restante 10% non rientra in questa zona, con un 5% superiore ed un 5% inferiore).*

Questi tre fattori, che vengono valutati nella generazione dell'AGP, sono rappresentati mediante una banda internamente blu scuro ed esternamente blu chiaro. Chiaramente, se il paziente avrà una maggior variabilità glicemica, le due bande saranno maggiormente separate l'una dall'altra: viceversa, saranno fra di loro più ravvicinate.

Interpretazione del report AGP

La variabilità glicemica presentata nel report AGP è il risultato di molti fattori, il più importante tra questi è certamente il tipo di trattamento utilizzato, compresa la terapia insulinica e la dieta, l'attività fisica e una serie di ulteriori variabili che dovrebbero essere prese in considerazione quando si esaminano i modelli di variabilità glicemica.

I principali sono:

- Calcolo errato del fattore correttivo insulinico;
- Rapporto ICR= insulina/carboidrati;
- Irregolarità negli orari dei pasti.

Grazie alle applicazioni per smartphone, oggi giorno i dati CGM vengono registrati consentendo la facile generazione di tali rapporti AGP. La loro interpretazione risulta facilitata se gli utenti vengono formati e soprattutto motivati nell'ascoltare i consigli del proprio medico di riferimento, arrivando ad effettuare modifiche nella loro dieta, malattia od attività fisica.

6.2. Glooko SW

Glooko è una piattaforma per la gestione del diabete che sincronizza facilmente ed in poco tempo i valori della glicemia ed altri dati sanitari fondamentali nella gestione insulinica del paziente, grazie all'utilizzo di glucometri, microinfusori, dispositivi di monitoraggio glicemico CGM. Si tratta dunque di un software per la gestione di dati destinato all'uso in ambiente domestico e professionale. Questo aiuta i pazienti ed il personale sanitario nell'interpretazione dei dati del dispositivo, al fine di supportare un programma efficiente per la gestione del diabete. Glooko si collega con dispositivi e tracker medici compatibili per consentire agli utenti di trasferire i propri dati al sistema stesso. Occorre ben specificare che tale SW non è stato progettato per fornire decisioni terapeutiche e nemmeno come modello sostitutivo di una consulenza sanitaria professionale. (61) Per migliorare la qualità di vita del paziente affetto da diabete, tale piattaforma è in grado di correlare trend della glicemia con variabili che impattano su di essa, quali assunzione dei carboidrati, dosaggio insulinico, esercizio fisico; in tal modo, il medico di riferimento del paziente riuscirà a fornire un grande aiuto. (62)

Report: una Panoramica

Quando si parla di report glicemici, occorre prendere in considerazione diversi dati di input chiave personalizzabili prima di procedere alla generazione del report stesso:

1. *Intervallo di date;*
2. *Sorgente di dati glicemici;*
3. *Sorgente di dati relativamente agli esercizi.*

Relativamente al primo fattore, si fa riferimento alla necessità di impostare un intervallo di tempo (1 giorno, 1 settimana, 2 settimane, 30-90 giorni o un intervallo di tempo personalizzato). La sorgente di dati glicemici stabilisce il tipo di dati visualizzati nei report, in cui BG e CGM sono i principali. Per quanto riguarda l'esercizio si fa riferimento ad informazioni quali passi, durata, calorie, distanza percorsa. Come ottenere queste informazioni? Semplicemente connettendo i dispositivi sanitari presenti in Glooko, pronti per essere collegati al sistema stesso.

6.2.1. Riepilogo in Glooko SW

Il Riepilogo, accessibile tramite la scheda riepilogo dell'account di un paziente, presenta una vista consolidata delle misurazioni del diabete più importanti. Come sopra affermato, i dati raffigurati nell'output generato vengono visualizzati a seconda dell'intervallo prescelto ed alla sorgente di dati glicemici (BG vs CGM).

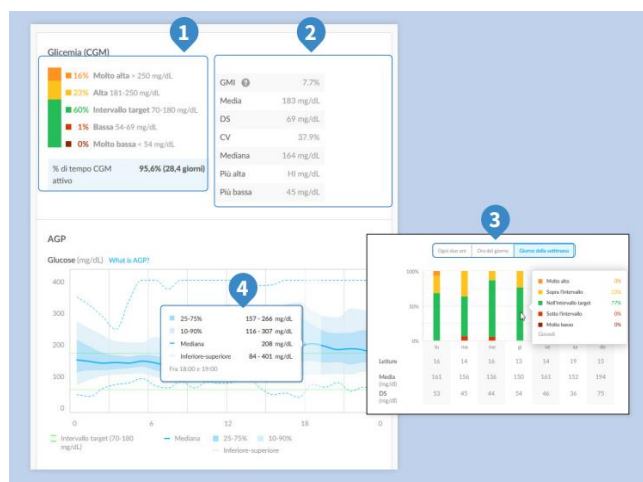
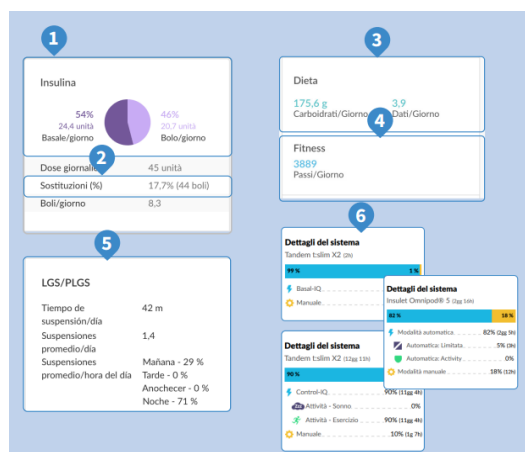


Figura 6.5: principali statistiche livelli glicemici (Fonte: Manuale Glooko)

È possibile visualizzare le statistiche sui livelli glicemici, come da figura qui sopra, attraverso quattro diverse sezioni: (63)

1. Sono visualizzati i valori glicemici per un dato arco temporale nei diversi intervalli. Sulla zona inferiore dell'icona è possibile visualizzare la percentuale di tempo durante il quale il CGM è stato attivo, o la media delle letture di BG per giorno, entro il periodo di tempo selezionato;
2. Le principali informazioni sulla glicemia sono: GMI (indicatore di gestione della glicemia), media, mediana (punto intermedio), DS (deviazione standard), CV (coefficiente di variazione), percentuale di tempo di CGM attivo (in caso di visualizzazione di CGM), letture/giorno (in caso di visualizzazione di BG), valore massimo e valore minimo;
3. È possibile studiare i dati glicemici per intervalli di tempo personalizzati in modo da ottenere una visione più dettagliata dell'andamento glicemico;
4. Se si attraversa con il proprio mouse il grafico AGP, si visualizza, per il periodo di tempo selezionato, la tendenza glicemica, assieme alla percentuale delle letture, molto alte, alte, in target, basse, molto basse.



Per l'intervallo di date selezionato, si ricavano importanti informazioni in merito al quantitativo insulinico, al consumo di carboidrati ed ai livelli di attività svolti dal paziente.

Dall'ultima immagine, ulteriori utili informazioni per il paziente riguardano:

1. **Grafico a torta** → indicazione medie giornaliere insuliniche;

2. **Sostituzioni** → situazioni di differenza fra quantitativo insulinico erogato rispetto a quanto suggerito dal proprio microinfusore;
3. **Dieta** → quantitativo di carboidrati assunto giornalmente dal paziente;
4. **Attività fisica** → indicazione di parametri quali passi giornalieri, durata dell'esercizio fisico, calorie bruciate dall'attività, distanza percorsa. Si tratta di informazioni che, come già affermato in precedenza, provengono da un dispositivo sanitario esterno collegato a Glooko;
5. **LGS/PLGS** → sospensione dell'assunzione insulinica basale. Quando il paziente si trova in situazioni di ipoglicemia imminente, grazie a determinati microinfusori di ultima generazione, è possibile bloccare completamente l'insulina basale attiva in maniera tale da evitare l'ipoglicemia e trovarsi, nel minor tempo possibile, ad un valore glicemico ottimale. Fintantoché il valore non si trova in situazioni di sicurezza, la funzione LGS/PLGS sarà attiva;
6. **Dettagli del sistema** → si fa riferimento ad informazioni sulla tecnologia avanzata dei microinfusori insulinici (quali Basal-IQ, Control-IQ...).

6.2.2. La nuova app di Glooko per dispositivi mobili

Lo scorso maggio, Glooko ha annunciato la progettazione di una nuova applicazione per dispositivi mobili che permetterà agli utenti che usano questi dispositivi un'esperienza più facilitata. Ebbene, grazie a questa nuova versione, si riuscirà a personalizzare l'assistenza mediante la funzionalità "precision engagement" (quando l'applicazione risulta connessa agli operatori sanitari dell'utente). In tal modo, Glooko si presenta all'avanguardia nell'utilizzo dell'app favorendo una miglior gestione del diabete. Afferma Ed Marshall, Chief Product Officer di tale piattaforma che, con l'attuale fornitura di assistenza sanitaria via via più frammentata, questo risulta essere un privilegio ed un grande vantaggio per migliorare le connessioni tra pazienti e personale sanitario.

(64)

Quali sono i principali vantaggi che si collegano a tale investimento?

- **Interfaccia utente-visualizzazione dei dati** → alla nuova versione dell'applicazione per dispositivi mobili, si organizzano i dati in una sola posizione, semplificando dunque la condivisione dati con il diabetologo;

- **Schermata iniziale** → accesso facilitato alle principali funzionalità, con un solo gesto di scorrimento;
- **Precision Engagement** → con la nuova progettazione, si vengono a sfruttare i dati ambientali, comportamentali e fisiologici del paziente grazie all'utilizzo di dispositivi medici indossabili o smartphone all'avanguardia, in maniera tale da studiare lo stile di vita, le abitudini ed i gusti dei pazienti.

6.3. Dexcom Clarity



Si tratta di una parte importante del sistema di monitoraggio glicemico continuo (CGM) in quanto fornisce una panoramica dei dati passati ed è in grado di evidenziare schemi, tendenze e statistiche relative alla glicemia. Risulta possibile impostare obiettivi ed autorizzare la condivisione dei dati con un operatore sanitario per effettuare eventuali correzioni.

Dexcom Clarity è stato progettato per l'utilizzo da parte di utenti domestici e dottori affinché supporti le persone diabetiche ed i diabetologi stessi nell'analisi e valutazione dei dati CGM presenti nella cronologia: in questo modo, si potrà ottenere una gestione maggiormente efficace sul diabete. Occorre prestare attenzione al fatto che il software di supporto ai dati non fornisce consigli medici, e non può nemmeno essere usato a tal fine. Se un utente desidera apportare modifiche alla propria terapia, a causa delle numerose variazioni glicemiche riscontrate nella cronologia, deve prima di tutto consultare un dottore. Tale professionista utilizzerà i dati raccolti nel software assieme alle ulteriori informazioni forniteli dal paziente, al fine di fornire consigli riguardo a possibili modifiche nell'assunzione di insulina. Il software è progettato come accessorio per i dispositivi Dexcom CGM con funzionalità di interfaccia dati. Successivamente al caricamento dei propri dati in Clarity, le informazioni vengono elaborate e visualizzate sul computer sotto forma di grafici. In tal modo, i report dei dati potranno essere analizzati, salvati, stampati e spediti via e-mail. Sarà possibile visualizzare i dati glicemici ricevuti da un sistema CGM solamente nelle tre ore successive all'acquisizione del dato.

(65)

Report Panoramica in Dexcom

Il report Panoramica contiene una dashboard delle statistiche di riepilogo del glucosio, un riepilogo degli andamenti e il giorno con i valori di glucosio migliori per l'intervallo di date selezionato. Contiene inoltre informazioni sul sistema CGM Dexcom utilizzato per fornire i dati visualizzati. Personalizzando il periodo temporale di analisi, si ottiene in output sotto forma di report:

- 1- **Glicemia media** → valore numerico espresso in mg/dL come media di tutti i valori glicemici relativi nel periodo considerato;
- 2- **Deviazione standard** → variazione glicemica rispetto al dato medio: è preferibile avere un valore basso, in modo da far tendere tutti i valori alla media;
- 3- **GMI** → glucose management indicator, approssimazione del livello di A₁C previsto da laboratorio a seconda del glucosio medio misurato con i valori CGM;
- 4- **Tempo nell'intervallo** → indicazione degli intervalli glicemici con grafico a barra verticale. Si riesce qui a studiare la % di time in range, assieme alla % di tempo in ipoglicemia ed iperglicemia;
- 5- **Calibrazioni medie giornaliere** → Dexcom G6 non richiede calibrazioni da capillare. Capita però talvolta di trovarsi di fronte a diversi errori glicemici temporanei; questi vanno facilmente risolti effettuando una semplice calibrazione immediata, oppure attendendo mezz'ora per risolvere il problema;
- 6- **Pattern** → rappresentazione del giorno migliore sull'intervallo di analisi prescelto.

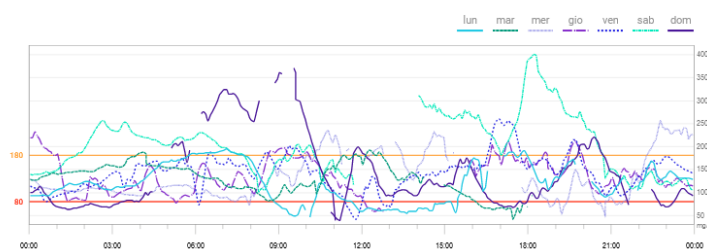


Figura 6.6: Sovrapposizione glicemica (Fonte: Profilo personale Dexcom Clarity)

Sovrapposizione glicemica: i diversi colori stanno a rappresentare i diversi giorni della settimana; è possibile qui concentrarsi su particolari eventi di valori situati sotto la linea rossa (ipoglicemia), o sopra la linea gialla (iperglicemia). Questo grafico si focalizza su di un periodo temporale di sette giorni e permette di generare sette diversi profili sovrapposti, ma è consentita anche una maggior sovrapposizione. Il report Dati sovrapposti mostra invece una settimana di valori in ciascun grafico, con linee colorate che indicano i dati di un unico giorno nel tempo.

GlucoContro: piattaforma online per l'analisi dei dati

GlucoContro è una piattaforma online utilizzata per l'analisi dei dati nella gestione del diabete, ed è particolarmente utile a coloro i quali utilizzano uno degli strumenti per monitorare il valore glicemico appartenente al marchio Contour. Con una semplice pagina web appositamente dedicata, si accede e si condividono i propri dati personali ad operatori esperti. Si fa riferimento ad una semplicissima piattaforma web che consente di visualizzare comodamente i dati, generare report in merito ad informazioni quali trend glicemico, quantitativo insulinico, alimentazione e possibile esercizio fisico associato ai grafici generati dallo storico.

Come caricare i dati? È già stato qui sopra affermato che, attualmente, solamente la famiglia Contour è compatibile al download dei dati nel cloud. Se si utilizza un glucometro con connessione bluetooth, risulta ancora più semplice ritrovare il dispositivo e associarlo alla piattaforma, consentendo lo scarico dei dati in modalità automatica: viceversa, sarà necessario utilizzare un cavo.

6.4. Eversense Dms: il sistema di gestione dati CGM

Si tratta di uno strumento destinato ad operatori sanitari per l'analisi e gestione dati glicemici dei pazienti che usano il sistema Eversense. (66)
Per poter visualizzare correttamente i dati del paziente, è necessario cliccare sul suo nome, in maniera tale da aprire una homepage su cui saranno riportati i relativi dati personali in Eversense DMS. In questa pagina, le principali sezioni interessate all'interpretazione dei dati riguardano:

- Riepilogo glucosio da sensore;
- Grafico durata target;
- Report;
- Informazioni del sistema;
- Selezione intervallo date.

È dunque possibile personalizzare a piacimento l'intervallo di date e, nel caso in cui si voglia aggiungere dei dati non presenti in uno degli intervalli predefiniti, bisogna andare in "intervallo personalizzato": sarà da lì richiesto l'intervallo temporale su cui creare un report. Inserita la data di inizio e di fine, si viene a generare un riepilogo di glucosio, contenente:

- A1C "approssimativa";
- Valore medio di glucosio;
- Valore massimo di glucosio;
- Valore minimo di glucosio;
- Numero di calibrazioni medie giornaliere;
- Numero di ore giornaliere di inserimento dello smart Transmitter.

Riepilogo glucosio rilevato dal sensore					
A1C stimata	Media Glucosio rilevato dal sensore	Massimo Glucosio rilevato dal sensore	Minimo Glucosio rilevato dal sensore	Media Calibrazioni giornaliere	Ore al giorno durante il quale si infissa il sistema
7.3	9 mmol/L	19,8 mmol/L	4,3 mmol/L	1.9	100%

7. Impatto economico dell'evoluzione tecnologica sui principali sistemi di monitoraggio glicemico

L'obiettivo di questo capitolo è di prendere in considerazione l'impatto economico-gestionale a cui è soggetto il sistema sanitario nazionale in riferimento all'evoluzione tecnologica sui nuovi sensori CGM messi a disposizione ai pazienti affetti da diabete di tipo 1. Si confronta graficamente la spesa diretta annua in €/anno associata alle due diverse modalità di monitoraggio glicemico, ovvero CGM vs SMBG, evidenziando le zone in cui è preferibile una o l'altra soluzione. Segue un'analisi riferita alla variazione della spesa soggetta al paziente diabetico rispetto alla modifica nell'eleggibilità del sensore di monitoraggio CGM.

7.1. L'automonitoraggio glicemico: impatto socioeconomico

Come già affermato precedentemente, il diabete è una patologia cronica basata su elevati livelli di glucosio nel sangue causata da una carenza insulinica. Conta più di tre milioni di persone, con ben oltre venti miliardi di euro di spesa annua, fra cui nove sono associate a spese dirette (farmaci, ospedalizzazione ed assistenza), ed i restanti sono legati a spese indirette: insomma, quasi l'11 % della spesa sanitaria deriva dal diabete.

Mediamente, ogni anno un paziente diabetico è soggetto a spese per quasi 3000 €/anno, con un 25% causato da costi legati alle complicanze del diabete stesso, ed un 70% circa per ospedalizzazioni. Tale cifra fa riferimento solamente alle principali spese, poiché se andiamo nel dettaglio e consideriamo anche le visite specialistiche, la spesa farmaceutica, la diagnostica di laboratorio, l'assistenza territoriale e così via, allora il costo annuo potrebbe salire di molto ed arrivare fino a 7000 €/anno.

È facilmente dimostrabile che avere a disposizione un sistema di monitoraggio automatico per la glicemia possa portare ad un risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), migliorando non di poco la salute del paziente.

Il diabete, quindi, impatta enormemente a livello economico sul Budget del Sistema Sanitario Nazionale e, secondo diversi studi eseguiti in Europa, almeno il 10% della spesa sanitaria deriva dalla popolazione diabetica.

La percentuale di pazienti in trattamento con sistema Flash Glucose Monitoring risulta essere del 12% circa (in Italia), portando ad un risparmio di risorse per persona di circa 1.500-1.600 €/anno rispetto al trattamento con penna insulinica. Chiaro, dunque, che l'uso esteso di un sistema di monitoraggio innovativo del diabete può aumentare l'efficacia della terapia verso il paziente, riducendo così il tasso di ricorso alle prestazioni sanitarie necessarie per la gestione della patologia. (67)

Le complicanze croniche ad esso collegate giocano un ruolo importante in ambito clinico, ma soprattutto in quello sociale ed economico. (68)

Prendendo come riferimento i costi diretti ed indiretti soggetti in Italia dal SSN, circa 15 miliardi di euro/anno riguardano la sola cura dei pazienti diabetici. Si tratta di un valore ottenuto considerando il costo dei ricoveri e delle principali prestazioni specialistiche, a cui vanno poi sommati 3 miliardi di euro/anno di spese dirette a carico delle persone ed infine ulteriori 10-12 miliardi di euro/anno di costi indiretti. Generalmente si arriva ad un totale di 25-30 miliardi di euro/anno. (69)

Secondo uno studio recente, la spesa media annuale associata alla gestione di un paziente affetto da malattia diabetica a carico del sistema sanitario nazionale italiano risulta essere pari a ben 3.899 €, in maggioranza attribuibile ai ricoveri ospedalieri (ben oltre il 70%), senza però sottovalutare le complicanze e le comorbilità correlate ad esso e gli esami/visite specialistiche che sono richieste periodicamente. È quasi certo che, nonostante la presenza di diverse metodologie utilizzabili nell'affrontare i diversi studi sull'impatto economico del diabete, il costo della sua gestione sarà destinato ad aumentare a lungo andare.

È stato preso in considerazione uno studio effettuato negli Stati Uniti, in cui si vengono a fornire delle stime rappresentative a livello nazionale sulle spese mediche al diabete, utilizzando come variabile dipendente (x) il numero di anni dalla diagnosi iniziale e facendo riferimento all'analisi di regressione trasversale.

Secondo questo studio, si può dedurre che una persona media di cinquant'anni a cui gli è appena stato diagnosticato il diabete è soggetta a spese mediche superiori di ben 4.174 \$ rispetto ad un qualsiasi soggetto non diabetico. Inoltre, come illustrato nel grafico sottostante, ogni anno aggiuntivo con il diabete aumentano le spese mediche di 158 \$/anno. Una persona di cinquant'anni che ha avuto per dieci anni il diabete è soggetta a 6.054 \$/anno in più di spese rispetto ad una persona identica non diabetica. Se si prendessero in considerazione le comorbidità legate ad esso, un suo controllo ridurrebbe il costo incrementale a cinquant'anni ed a sessantacinque ed abbasserebbe la pendenza della retta di regressione.

I risultati a disposizione mettono dunque in evidenza l'impatto previsto delle spese mediche post diagnosi, considerando i benefici della prevenzione-controllo sul diabete.

(70)

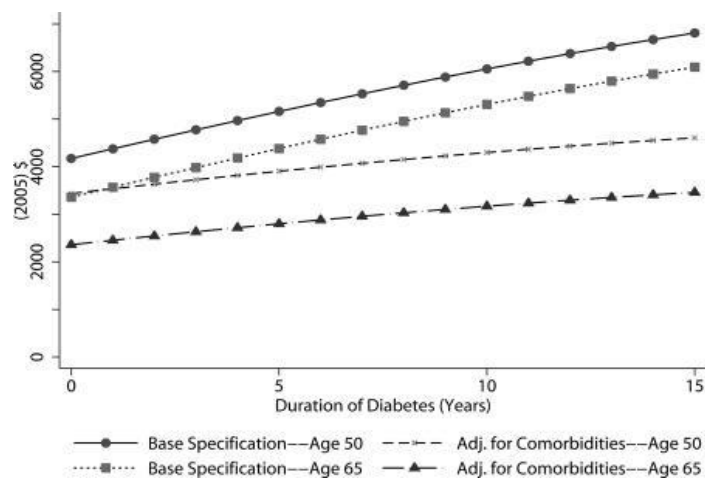


Figura 7.1: impatto economico post diagnosi (Fonte: Web)

Il grafico prende in considerazione e stima, dunque, l'effetto della durata del diabete sulle spese mediche annuali secondo due modalità:

- 1) Spese incondizionate sulle complicanze della malattia;
- 2) Spese condizionate sulle complicanze della malattia (include indicatori per la prevalenza di malattie correlabili al diabete, quali possono essere ipertensione o ictus).

Automonitoraggio glicemico del soggetto diabetico: Stima e confronto del costo correlato all'uso del FGM vs SMBG nelle diverse regioni italiane

Si vuole ora stimare e confrontare il costo correlabile all'uso del sensore di monitoraggio glicemico FreeStyle Libre rispetto al misuratore di glicemia tradizionale, ovvero il classico glucometro, su pazienti affetti da diabete di tipo 1 in trattamento insulinico intensivo nelle diverse regioni d'Italia.

L'analisi dei costi è stata elaborata valutando diversi scenari a livello regionale:

1. Calcolo del costo diretto in €/anno riferibile alle diverse modalità di monitoraggio glicemico (FGM – SMBG);
2. Stima del numero di sottogruppi di pazienti candidabili all'uso del FGM a cui è soggetto il SSN.

Per poter ottenere il costo totale annuo (€/anno) riferibile all'utilizzo del pungidito per singolo paziente si deve prendere in considerazione il numero di lancette e strisce utilizzate dallo stesso. Si deve moltiplicare il costo giornaliero delle strisce e delle lancette pungidito per il numero di strisce e lancette utilizzabili all'anno. Indicativamente, ogni striscia reattiva costa fra 0,18 e 0,60 €/striscia, mentre per una lancetta pungidito si va da 0,05 a 0,13 €/lancetta.

Per quanto riguarda il sistema FreeStyle Libre, il calcolo del costo annuale prende in considerazione il solo costo del sensore che, avendo una vita utile pari a due settimane, implica un utilizzo annuale di 26 sensori FGM all'anno, se si vuole garantire una continuità terapeutica.

Facendo ora riferimento ai risultati ottenuti dallo studio, come da figura sotto, si evidenzia il rapporto tra costo del sistema FGM rispetto al SMBG per paziente, stratificato per ogni singola regione. Sotto la linea tratteggiata, il costo annuo per paziente nel sistema FreeStyle Libre risulta vantaggioso e dunque inferiore rispetto al sistema di monitoraggio SMBG. Viceversa, al di sopra di essa, l'utilizzo del pungidito risulta preferibile a livello economico rispetto al sistema di monitoraggio FGM.

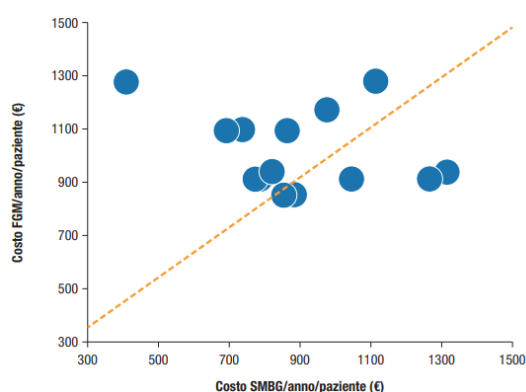


Figura 7.2: Rapporto tra costo/anno FGM vs costo SMBG a paziente (Fonte: Web)

Correlando la popolazione eleggibile all'utilizzo del FreeStyle Libre con il costo FGM annuo (analisi per singola regione), si ottiene un grafico che ben mette in evidenza come il costo FGM annuo nel singolo paziente sia soggetto a diminuzione all'aumentare del numero di pazienti eleggibili al sistema FGM. Alcune regioni, mettendo a disposizione il dispositivo al 50% dei pazienti in terapia, sono soggette ad un costo unitario maggiore rispetto a quelle in cui lo abbiano reso disponibile al 100% della popolazione. È dunque dimostrata una riduzione della spesa annuale a paziente all'aumentare dell'eleggibilità del dispositivo FGM e, mediante un utilizzo ottimale della terapia con automonitoraggio glicemico, oltre che ad un miglioramento della qualità di vita del paziente, porta soprattutto ad un vantaggio in ambito economico.

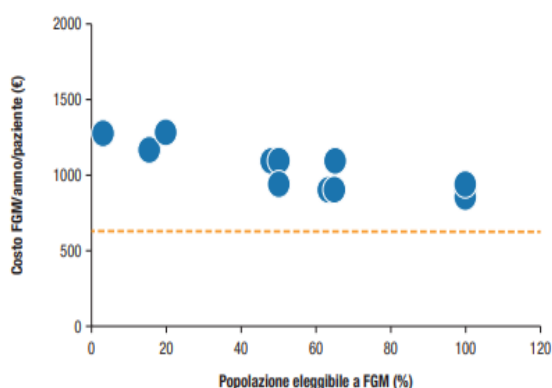


Figura 7.3: Correlazione popolazione eleggibile a FGM vs spesa annua (Fonte: Web)

8. Conclusioni

Nel corso dell'ultimo decennio, nuove tecnologie sono state sviluppate per la gestione del diabete. Risulta incredibile pensare che i primi dispositivi pungidito permettevano ai pazienti di controllare il proprio livello di glicemia non più di quattro volte al giorno e si doveva inoltre prestare attenzione a non superare le cinque/sei misurazioni poiché vi era un numero limitato di strisce mensili messe a disposizione dal sistema nazionale sanitario. L'introduzione delle tecnologie applicate al trattamento del diabete ha notevolmente migliorato la qualità di vita dei pazienti, consentendo una gestione più semplice ed immediata.

Quale sarà il futuro per i pazienti diabetici? Quali saranno le prossime innovazioni tecnologiche che andranno a migliorare la loro vita? L'ATTD organizza annualmente un congresso in cui si discute di quanto fatto fino ad ora e di quali possano essere le prossime evoluzioni tecnologiche messe in atto dalle principali aziende farmaceutiche. Tale conferenza ha lo scopo di presentare ogni anno, dal 2008, le innovazioni tecnologiche nella gestione della malattia. Recentemente, la gestione del diabete ha avuto una radicale trasformazione, grazie all'avanzamento tecnologico. Proprio essa ha consentito un passaggio dal monitoraggio glicemico attraverso le tradizionali punture al dito ad un monitoraggio glicemico in continuo. (71)

Cosa potrebbe accadere nel prossimo decennio? Le aziende di tecnologia per la salute digitale spingono verso un cambiamento. Secondo uno studio effettuato dalla Federazione Internazionale del Diabete, circa 425 milioni sono le persone nel mondo a convivere con il diabete, e tale numero è destinato ad aumentare vertiginosamente, con previsioni che indicano 630 milioni entro il 2045. Tuttavia, fortunatamente, diverse start-up di salute digitale si stanno muovendo verso l'introduzione di nuovi prodotti che permetteranno ai pazienti di vivere più serenamente, mettendo a loro disposizione una vasta gamma di microinfusori per l'infusione insulinica o sensori di monitoraggio glicemico CGM.

9. Bibliografia

- 1) <https://www.oracle.com/it/big-data/what-is-big-data/>
<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-31672-3>
- 2) Taigman Y, Yang M, Ranzato M, Wolf L. DeepFace: Closing the Gap to Human-Level Performance in Face Verification. In: 2014 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 1701-1708
- 3) Linden G, Smith B, York J. Amazon.com recommendations: item-to-item collaborative filtering. *IEEE Internet Comput* 7: 76-80, 2003
- 4) Song Q, et al. Towards Automated Neural Interaction Discovery for Click-Through Rate Prediction. *arXiv [cs.IR]*, 2020
- 5) Falke T, Boese M, Sorokin D, Tirkaz C, Lehnen P. Leveraging User Paraphrasing Behavior In Dialog Systems To Automatically Collect Annotations For Long-Tail Utterances, 2020
- 6) Kim T. Short Research on Voice Control System Based on Artificial Intelligence Assistant. In: 2020 International Conference on Electronics, Information, and Communication. *ICEIC*, pp. 1-2, 2020
- 7) Rigla M, García-Sáez G, Pons B, Hernando ME. Artificial Intelligence Methodologies and Their Application to Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 12: 303-310, 2018
- 8) Chaki J, Thillai Ganesh S, Cidham SK, Ananda Theertan S. Machine learning and artificial intelligence-based Diabetes Mellitus detection and self-management: A systematic review. *Journal of King Saud University - Computer and Information Sciences*
- 9) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31304320/>
- 10) Tejedor M, Woldaregay AZ, Godtliebsen F. Reinforcement learning application in diabetes blood glucose control: A systematic review. *Artif Intell Med* 104: 101836, 2020
- 11) <https://www.tuotempo.it/digitalizzazione-sanitaria/uno-sguardo-al-futuro-internet-of-medical-things>
- 12) <https://kairosrainbow.it/iot-nella-sanita/>

- 13) <https://www.zerounoweb.it/mobility/internet-of-medical-things-il-futuro-della-medicina-e-oggi/>
- 14) <https://www.tuotempo.it/digitalizzazione-sanitaria/uno-sguardo-al-futuro-internet-of-medical-things>
- 15) All-Diabetes Pro Cycling Team | Type 1 Diabetes | Team Novo Nordisk
- 16) Internet of Medical Things (IoMT): cos'è, come si fa e quali vantaggi porta alla sanità e ai cittadini | Internet4Things
- 17) Impaginato (ildiabeteonline.it)
- 18) Auto-misurazione della glicemia e monitoraggio continuo della glicemia: c'è un solo futuro? -PMC (nih.gov)
- 19) Clarke WL. The original Clarke Error Grid Analysis (EGA). *Diabetes Technol Ther* 7: 776–779, 2005
- 20) Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: Continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care* 27: 1922–1928, 2004
- 21) Accuracy of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring technologies: Implications for clinical practice
- 22) Performance of the Freestyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial
- 23) <https://www.freestylelibre.it/libre/freestyle-libre-2.html>
- 24) Fokkert M, van Dijk P, Edens M, et al. Improved well-being and decreased disease burden after 1-year use of flash glucose monitoring (FLARE-NL4) *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2019;7:e000809.
- 25) https://diabetesjournals.org/diabetes/article/71/Supplement_1/76-LB/145805/76-LB-Performance-of-FreeStyle-Libre-3-System
- 26) <https://www.dexcom.com/it-IT>
- 27) <https://www.deebee.it/?p=8634>
- 28) <http://doi.org/10.1089/dia.2022.0011>

- 29) Wadwa RP, Laffel LM, Shah VN, Garg SK. Accuracy of a factory-calibrated, real-time continuous glucose monitoring system during 10 days of use in youth and adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(6):395-402
- 30) <https://www.supersapiens.com/it-IT/our-story/>
- 31) <https://the5krunner.com/2022/10/05/supersapiens-wahoo-elemnt-bolt-roam/>
- 32) <https://www.rouleur.it/blogs/rouleur-it/cose-supersapiens-tutto-quello-che-sappiamo-sulla-nuova-frontiera-in-materia-di-performance>
- 33) Clinical Practice Recommendations on the Routine Use of Eversense, the First Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System
- 34) <https://www.pacinimedicina.it/wp-content/uploads/2014/02/29613-Nuove-Teconologie-Web.pdf>
- 35) Bruttomesso D, Farret A, Costa S, et al. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in Padova and Montpellier. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1014-21
- 36) Buckingham B, Block J, Burdick J, et al.; and Diabetes Research in Children Network. Response to nocturnal alarms using a real-time glucose sensor. <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dia.2005.7.440>
- 37) Buckingham B, Cobry E, Clinton P, et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Tech Therapeut* 2009; 11:93-7
- 38) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2979338/>
- 39) Steil GM, Rebrin K, Darwin C, Hariri F, Saad MF. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006
- 40) https://www.omnipod.com/sites/default/files/User-Guide-CH-IT-MM-AW%20Rev_001_02-DASH-10-19.pdf
<https://www.theras-group.com/pub/pdf/manuale-utilizzo-italiano-insulet-omnipod-theras-group.pdf>
- 41) Review of the Omnipod® 5 Automated Glucose Control System Powered by Horizon™ for the treatment of Type 1 diabetes
 Cobry, Erin C; Berget, Cari; Messer, Laurel H; Forlenza, Gregory P
 London: Newlands Press
 Therapeutic delivery, 2020, Vol.11 (8), p.507-519
- 42) Buckingham BA, Christiansen MP, Forlenza GP et al. Performance of the Omnipod Personalized Model Predictive Control Algorithm with Meal Bolus

- Challenges in adults with Type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 20(9), 585–595 (2018)
- 43) Forlenza GP, Buckingham BA, Christiansen MP et al. Performance of Omnipod Personalized Model Predictive Control Algorithm with Moderate Intensity Exercise in Adults with Type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 21(5), 265–272 (2019)
- 44) Article: Impact of the Omnipod Insulin Management System on Quality of Life: A Survey of Current Users. *Diabetes technology & therapeutics*, 2016, Vol.18 (10), p.664-670
- 45) MiniMed™ 780G System | Medtronic (medtronicdiabetes.com)
- 46) What is Insulin Pump Therapy? | Medtronic Diabetes (medtronic-diabetes.com.au)
- 47) Carlson, A.L. et al. 97-P- Safety and glycaemic outcomes of the MiniMed™ AHCL System in subjects with T1D. 80th ADA International Conference, June 2020, Chicago
- 48) Self-funding page | Medtronic Diabetes (medtronic-diabetes.com)
- 49) Self-funding page | Medtronic Diabetes (medtronic-diabetes.com)
- 50) Materiale reperito da libro cartaceo, Guida per l'utente t: slim X2 Pompa per insulina con tecnologia Control-IQ pag. 1-358
- 51) A Virtual Training Program for the Tandem t:slim X2 Insulin Pump: Implementation and Outcomes
Pinsker, Jordan E.; Singh, Harsimran ; McElwee Malloy, Molly ;
Diabetes technology & therapeutics, 2021, Vol.23 (6), p.467-470
- 52) YpsoPump-Brochure per il paziente
Asset: YPU_PAT_IT-it.pdf
- 53) Come scaricare i dati sul diabete con Glooko® Uploader (per uso professionale)
– Glooko | Centro di assistenza
- 54) Glooko® Research Uploader – Guida rapida – Glooko | Centro di assistenza
- 55) Ambulatory Glucose Profile (AGP) Report in Daily Care of Patients with Diabetes: Practical Tips and Recommendations | SpringerLink
- 56) Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous glucose monitoring: a brief review for primary care practitioners. *Adv Ther.* 2019; 36:579–96

- 57) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–603
- 58) Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018; 41:2275–80. <https://doi.org/10.2337/dc18-1581>
- 59) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1593–603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>
- 60) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30224348>
- 61) ITALIANO - IFU-0025-08-IT 04 Glooko Report Reference Guide.pdf
- 62) About Our Global Connected Care Company | Glooko
- 63) ITALIANO - IFU-0025-08-IT 04 Glooko Report Reference Guide.pdf
- 64) Glooko presenta la nuova app per dispositivi mobili completamente riprogettata (prnewswire.com)
- 65) <https://www.dexcom.com/it-IT/clarity-italy>
Downloads and Guides | Dexcom
- 66) Presentazione del sistema CGM Eversense® E3 | Ascensia Diabetes Care
LBL-0806-51-001_Rev_B_Eversense DMS_User_Guide_mgdl_IT.pdf
(eversensed diabetes.com)
- 67) Diabete: un taglio alle prestazioni con gli innovativi sistemi di monitoraggio | Sanità24 - Il Sole 24 Ore
- 68) L'automonitoraggio della glicemia – GIHTAD (springerhealthcare.it)
<https://springerhealthcare.it/.../12/31/lautomonitoraggio-della-glicemia>
- 69) Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS (2016) The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ* 17:139-147
- 70) Trogon JG, Hylands T (2008) Nationally representative medical costs of diabetes by time since diagnosis. *Diabetes Care* 31:2307- 2311
- 71) A che punto è la tecnologia per il diabete nel 2022? - Hunimed

Ringraziamenti

Dopo cinque lunghi anni, finalmente il grande giorno tanto atteso è arrivato, e chi lo avrebbe mai detto che sarei riuscito a concludere questo cammino?

Devo ringraziare di cuore il mio relatore Luigi Salmaso per la sua disponibilità ed il prezioso sostegno fornito nell'elaborazione di tale tesi. I suoi consigli e le conoscenze trasmesse sono stati di fondamentale importanza per la realizzazione di questo lavoro.

Mami e Papi, grazie mille per avermi aiutato nei (non pochi) miei momenti di difficoltà e avermi reso quello che sono oggi: senza di voi, nulla nella vita sarebbe stato possibile.

Alessia ed Angela, le mie due sorelle, ringrazio di cuore anche voi per tutti i consigli, il sostegno che mi avete dato, anche per quelle semplici cose che fanno però poi la differenza.

Grazie mille ai compagni di corso, a tutti i miei amici, ai compagni di fatiche in sella alla bici ed a tutti i professori che ho incontrato nel corso della mia carriera scolastica, dai primi anni delle scuole elementari, proseguendo con le scuole medie e superiori, fino ad arrivare ad oggi nel mondo universitario.

A tutti voi, così diversi ma allo stesso tempo fondamentali, voglio esprimere la mia più assoluta gratitudine.

Un sentito grazie a tutti.

Antonio Polga