



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“ANALISI DEL SISTEMA DI CONTROLLO DELL'INSULINA E
PANCREAS ARTIFICIALE”**

Relatore: Dott./Ing. Ferrante Augusto

Laureanda: Gottardello Ilaria

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Data di laurea 21/09/2022

Indice

Abstract.....	1
Introduzione	2
Capitolo 1: Diabete, insulina e monitoraggio del glucosio	3
1.1 Diabete mellito	3
1.2 Insulina e modalità di somministrazione.....	4
1.2.1 Insulina.....	4
1.2.2 Secrezione di insulina.....	4
1.2.3 Somministrazione di insulina.....	5
1.3 Monitoraggio del glucosio.....	7
1.3.1 Misurazione glicemia capillare.....	8
1.3.2 Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)	8
1.3.3 Monitoraggio del glucosio Flash.....	11
1.4 Stima quantitativa della sensibilità all'insulina.....	11
1.4.1 Introduzione dello studio.....	12
1.4.2 Sviluppo matematico del modello.....	12
1.4.3 Riproducibilità.....	15
1.4.4 Osservazioni finali.....	16
Capitolo 2: Sistemi a circuito chiuso e pancreas artificiale.....	17
2.1 Sistemi a circuito chiuso in terapia diabetica.....	17
2.2 Controllori.....	19
2.1.1 PID.....	19
2.1.2 MPC.....	20
2.1.3 Fuzzy Logic.....	20
2.3 Sistemi a circuito chiuso in commercio.....	22
2.3.1 Medtronic 670G e 780G.....	22
2.3.2 Tandem Control-IQ.....	23
2.3.3 CamAPS FX.....	24
2.4 Ulteriori sistemi a ciclo chiuso in studio.....	25
2.4.1 Pancreas biormonale artificiale.....	25
2.4.2 Pancreas fai-da-te.....	26
2.5 Considerazioni su sistemi a circuito chiuso.....	26
2.6 Impatto psicosociale.....	27

Conclusione.....	28
Bibliografia.....	29

Abstract

Ad oggi nel mondo sono più di 400 milioni i pazienti affetti da diabete di tipo 1 e 2. La terapia di questa patologia prevede iniezioni di insulina quotidiane, da somministrare sulla base di misurazioni glicemiche effettuate nel corso della giornata.

Nel corso degli ultimi anni sono stati studiati dei sistemi a catena chiusa al fine di automatizzare il processo di erogazione dell'insulina a seconda dei dati ottenuti dai dispositivi di monitoraggio del glucosio. Questo tipo di tecnica prende il nome di pancreas artificiale, e si prevede che in un prossimo futuro subentri come terapia principale per il diabete mellito.

Introduzione

Il diabete è una malattia metabolica caratterizzata da iperglicemia cronica ed è causata da un difetto nella produzione o nell'azione dell'insulina, un ormone prodotto dal pancreas che regola la glicemia nel sangue. La glicemia consiste nella concentrazione di glucosio nel sangue; un individuo è definito diabetico se presenta un aumento nel sangue dei livelli di glucosio e non è in grado di contrastare autonomamente questo cambiamento. Il diabete mellito è una forma di diabete distinta in due tipologie, insulino-dipendente e non-insulino dipendente, la prima delle quali è l'oggetto di studio di questo testo. I valori di glucosio nel sangue di un paziente consentono di capire se un individuo è diabetico e vi sono diversi metodi di monitoraggio che vengono illustrati in modo approfondito nei capitoli successivi. L'insulina è l'ormone pancreatico che permette di regolare i livelli di glucosio nel sangue ma se il corpo umano non ne produce in adeguate quantità o la sua azione risulta inefficace, è necessario utilizzare degli strumenti di somministrazione della stessa per poter combattere l'elevato livello glicemico. Vengono descritti i differenti metodi di somministrazione. Per poter testare l'efficacia dell'insulina nel paziente è necessario effettuare delle analisi. Esistono però in letteratura degli studi che riportano dei modelli matematici che consentono di capire la reattività del corpo all'azione dell'insulina correlando dei parametri ottenibili dai dispositivi medici inseriti nei pazienti. Nel seguito viene spiegata la stima quantitativa di sensibilità all'insulina secondo uno degli studi in essere. L'attenzione si sposta successivamente sui sistemi a circuito chiuso che, a differenza dei dispositivi basati su sistemi a circuito aperto, consentono di apporre continuamente azioni correttive al dosaggio di insulina fornito al paziente, partendo da un'analisi del livello di glucosio nel sangue. Vengono illustrati i controllori che sono l'elemento fondamentale dei sistemi a circuito chiuso nel caso specifico dell'insulina. Per fornire una panoramica esaustiva vengono poi illustrati i dispositivi commerciali più diffusi che si basano su un sistema a circuito chiuso. Negli studi più recenti vi sono altri sistemi a circuito chiuso complessi che sono in fase di validazione scientifica e dei quali viene fatta una spiegazione introduttiva per presentare in modo preciso lo stato dell'arte della letteratura ad oggi. Vengono infine fatte alcune considerazioni sui modelli a circuito chiuso, i loro vantaggi applicativi e le loro limitazioni e l'impatto psicosociale che hanno sulla popolazione.

CAP 1: Diabete, insulina e monitoraggio del glucosio

1.1 Diabete Mellito

Il diabete mellito è una patologia ad oggi sempre più diffusa nel mondo, che affligge più di 400 milioni di persone. Viene associato ad una carenza di insulina o ad una sua azione limitata. Il sintomo principale caratterizzante il diabete è l'iperglicemia, ovvero l'aumento eccessivo dei livelli di glucosio nel sangue; questo avviene principalmente a seguito dei pasti, dove viene introdotta una determinata quantità di carboidrati (contenenti glucosio) nell'organismo, ma non solo. La glicemia, rappresentante i livelli di glucosio nel sangue, può variare fortemente anche a seguito di attività fisica intensa o a digiuno. In quest'ultimo caso, in particolare, il glucosio immagazzinato non viene rilasciato in circolo e sono rilasciate quantità elevate di acidi grassi, con conseguenze gravi per l'individuo. Sono molte le patologie associate al diabete mellito, si ricordano principalmente disturbi neurologici e arteriosclerosi precoce. È quindi importante trattare la malattia in modo adeguato al fine di ridurre al minimo gli effetti collaterali.

Dal punto di vista patogenetico si distinguono due tipi di diabete: diabete di tipo 1 (diabete giovanile) e diabete di tipo 2.

Il diabete giovanile si sviluppa generalmente durante infanzia e adolescenza e difficilmente oltre i 30 anni di vita. La causa principale risiede nelle cellule β del pancreas, nelle isole di Langerhans, responsabili della produzione di insulina, che non sono in grado di sintetizzare una quantità sufficiente di tale ormone. Questo vede necessaria la somministrazione quotidiana di insulina ai pazienti nel corso della giornata e prima dei pasti (le dosi prendono nome di boli) in modo tale da mantenere i livelli di glucosio entro i limiti omeostatici. Proprio per quanto detto, questo tipo di diabete prende anche il nome di insulino-dipendente.

Il diabete di tipo 2 viene invece chiamato non-insulino dipendente. In questo caso si osservano un malfunzionamento del recettore di insulina nei tessuti ed una alterazione della sua secrezione, ma contribuiscono anche fattori quali peso ed età. L'obesità è infatti da tenere in forte considerazione: può causare una resistenza all'insulina da parte dei tessuti, che non sono in grado di metabolizzarla, con conseguente sovraccarico delle cellule β del pancreas. Quando, in aggiunta, si manifestano sintomi quali ipertensione arteriosa ed alterazioni del metabolismo lipidico (colesterolo, aumento degli acidi grassi in circolo) si arriva a parlare di sindrome metabolica. Per quanto riguarda la terapia di questo tipo di diabete le somministrazioni di insulina, focus principale del caso giovanile, si rendono qui necessarie solamente quando la situazione è talmente grave che rimedi quali dieta e attività specifiche

non risultano sufficienti. Per quanto la situazione possa sembrare meno critica rispetto al caso precedente, è comunque importante monitorarla al meglio e seguire le cure prescritte.

Il lavoro proposto andrà a focalizzarsi sui pazienti affetti da diabete di tipo 1. Vengono proposti i metodi di monitoraggio della glicemia e di somministrazione dell'insulina attualmente più diffusi; il centro dell'attenzione si sposta in seguito sui dispositivi closed-loop, a retroazione, che oltre a presentare uno dei dispositivi di somministrazione dell'insulina, generalmente la pompa (descritta in seguito), sono dotati di un algoritmo di controllo che permette l'automatizzazione del sistema. Nel corso del lavoro sono riportati esempi di studi sui dispositivi in cui, per valutarne l'efficienza rispetto ad altri, si analizzano principalmente la percentuale di tempo all'interno dei livelli limite del glucosio e il tempo che viene trascorso in ipoglicemia, condizione in cui i livelli di glucosio nel sangue sono eccessivamente bassi.

1.2 Insulina e modalità di somministrazione

1.2.1 Insulina

L'insulina è un ormone prodotto dal pancreas ed ha la funzione di regolare il livello di glicemia nel sangue. Quando l'insulina non è presente in quantità adeguate o non riesce ad agire nel corpo umano come previsto, l'individuo palesa picchi glicemici e deve far ricorso a terapie per contrastarli. In questo paragrafo viene fatto un approfondimento sul tema dell'insulina per poter meglio comprendere le sue caratteristiche da un punto di vista scientifico. Vengono poi trattati i due principali strumenti per la somministrazione dell'insulina.

L'insulina è una piccola molecola proteica costituita da 51 amminoacidi suddivisi in due catene, A e B. Il suo precursore, la proinsulina, consiste in un'unica lunga catena, elaborata nell'apparato di Golgi dalle cellule β del pancreas; questa viene idrolizzata e si ottengono insulina e peptide C, un peptide residuo, sempre in quantità equimolecolare.

1.2.2 Secrezione di insulina

Le cellule β del pancreas sono le responsabili della secrezione di insulina. Generalmente i livelli base di insulina nell'organismo sono bassi; la quantità secreta aumenta notevolmente con l'introduzione di determinate molecole, la più importante delle quali è sicuramente il glucosio. Anche altri zuccheri, quali mannosio, amminoacidi (arginina) e ormoni possono contribuire.

Il meccanismo più comune di secrezione dell'insulina è rappresentato in figura 1.1. Nella cellula a riposo con livelli di ATP normali, la diffusione di potassio all'interno di essa mantiene il potenziale intracellulare polarizzato negativamente. Nel momento in cui aumenta la concentrazione di glucosio (iperglicemia) aumenta la produzione di ATP intracellulare, che vede la chiusura di canali potassio ATP-dipendenti. Al ridotto flusso in uscita del potassio consegue l'apertura dei canali calcio voltaggio-dipendenti, che portano infine alla secrezione di insulina da parte delle cellule β .

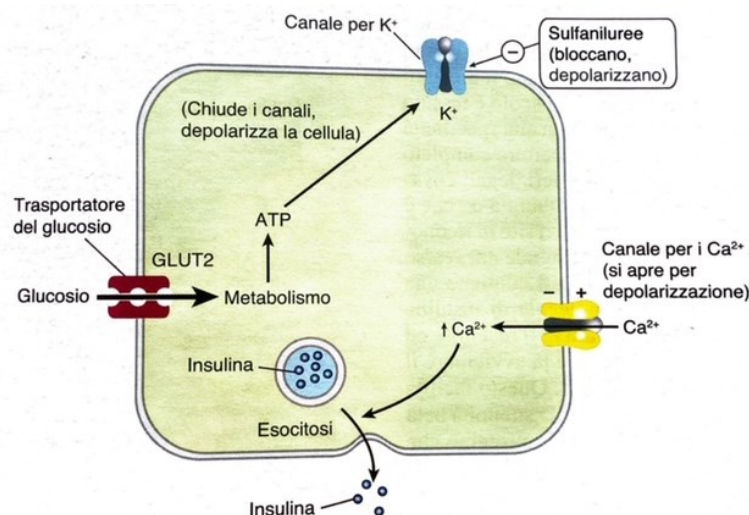


Figura 1.1. Modello del controllo della secrezione di insulina dalle cellule β pancreatiche.

(“Farmacologia generale e clinica” B.G. Katzung, A.J. Trevor)

1.2.3 Somministrazione di insulina

La terapia convenzionale per un notevole periodo di tempo vedeva l'iniezione di una o due dosi di insulina e la misurazione quotidiana della glicemia in urine o capillari. Dal 1993, con la pubblicazione del Diabetes Control and Complications Trial, la scienza ha iniziato a focalizzarsi su una terapia basata su un monitoraggio più frequente della glicemia e somministrazioni di insulina multiple. Ad oggi i metodi principali di somministrazione di insulina sono due:

- penne per insulina;
- pompe di insulina.

Penne per insulina

Questi dispositivi contengono l'insulina da somministrare all'interno di una cartuccia e presentano un ago fine sostituibile. Vengono utilizzati per la terapia con iniezioni di insulina giornaliera (terapia MDI) e sono disponibili in diverse versioni: penne che tengono traccia delle dosi precedenti (ad esempio, Timesulin, Common Sensing), penne con funzioni di

memoria (HumaPen Memoir), penne con connettività Bluetooth. Queste ultime, in particolar modo, vengono dette penne intelligenti, in quanto permettono al paziente di monitorare le dosi di insulina e trasferire automaticamente i dati, che possono essere poi facilmente condivisi, ad un'app di gestione del diabete sul proprio smartphone.

Pompe di insulina

Le pompe per insulina risalgono agli anni '70 ma hanno iniziato ad essere impiegate nella terapia insulinica solamente vent'anni dopo, con l'aumento della loro affidabilità e il miglioramento della tecnologia. Sono diffuse maggiormente nei paesi occidentali, dove il 40-60% dei pazienti diabetici le utilizza.

Le pompe per insulina erogano l'insulina nel tessuto sottocutaneo a velocità pre-programmate e regolabili, generalmente da mezz'ora ad un'ora, incrementate durante i pasti. Prima di un pasto è necessario somministrare una dose di insulina chiamata bolo, diversa di volta in volta in base all'indice glicemico ed alla quantità di carboidrati (glucosio) che si prevede di introdurre. Si distinguono due tipi principali di pompe: vincolate e patch (a toppa). Le prime presentano il serbatoio di insulina e la cannula collegate tramite un tubo lungo 18-42 pollici; le pompe patch, invece, sono dotate di un set di infusione molto corto e incorporato all'interno dell'alloggiamento della pompa. Anche la collocazione dei due dispositivi è diversa: mentre le pompe vincolate sono inserite in tasca o in sacchetti, quelle patch sono collegate direttamente alla pelle del paziente.

Esistono inoltre delle pompe moderne con accorgimenti aggiuntivi rispetto a quelle appena descritte. Sono presenti, ad esempio, pompe dotate di calcolatori che, sulla base dei carboidrati ingeriti in un pasto, forniscono il bolo di insulina da somministrare, o ancora pompe con calcolatori di dosi finalizzate all'erogazione immediata nel caso di intensa attività fisica, condizione in cui il fabbisogno di insulina incrementa notevolmente.

Confronto tra i due metodi

Negli adulti con diabete mellito di tipo 1 (T1DM) la pompa per insulina risulta essere più efficace: prendendo in considerazione i livelli di HbA_{1c}, un fattore che esprime la concentrazione media di glucosio nel sangue negli ultimi 3 mesi (e che negli individui diabetici ha quindi valori maggiori che nei pazienti sani), si osserva con la pompa una sua riduzione dello 0.3/0.6% in più rispetto all'utilizzo della penna. Il rischio di ipoglicemia è simile con entrambi i dispositivi; la qualità della vita è invece nettamente migliore nei pazienti che utilizzano pompe anziché infusione con penna.

Negli individui in età pediatrica le pompe risultano essere maggiormente scelte in quanto più flessibili grazie alla personalizzazione della dose da somministrare. Anche per i pazienti di giovane età, analogamente a quanto detto precedentemente per gli adulti, l'utilizzo della pompa mostra livelli di HbA_{1c} leggermente minori rispetto alla penna e il rischio di ipoglicemia non mostra differenze sostanziali tra i due metodi.

Si ricorda comunque che gli studi vengono svolti per un periodo troppo breve perché si possa sviluppare una ipoglicemia grave e che spesso la partecipazione ad essi è limitata a pazienti con un tasso di ipoglicemia molto basso.



Figura 1.2. Penna per insulina (a sinistra)

Figura 1.3. Pompa per insulina (a destra). (Google Images)

1.3 Monitoraggio del glucosio

Il glucosio è uno degli zuccheri più importanti ed è utilizzato dagli animali e dalle piante come fonte energetica. Esso costituisce infatti il prodotto della fotosintesi ed è il combustibile della respirazione cellulare. La sua formula chimica è C₆H₁₂O₆; è un monosaccaride aldeidico, vista la presenza del gruppo funzionale CHO caratteristico di queste molecole. Esso viene assorbito nel sangue tramite le pareti intestinali; viene immagazzinato sotto forma di glicogeno in alcuni tessuti dell'organismo, principalmente muscoli e fegato, e consumato quando necessario. È importante nei soggetti diabetici tenere sempre monitorati i valori di glucosio nel sangue (indice glicemico) per evitare picchi, la causa principale di tale malattia. I valori di riferimento a digiuno per un soggetto sano variano tra i 60 e i 100 mg/dl, mentre per un paziente diabetico risultano superiori a 125 mg/dl.

Di seguito vengono presentati due metodi di misurazione del livello di glucosio nel sangue:

- Misurazione glicemica capillare
- Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)

1.3.1 Misurazione glicemia capillare

Il metodo più utilizzato in ambito medico è la misurazione glicemica capillare. Ci si serve di metri portatili con strisce reattive per glucosio e una lancetta. Per poter avere un buon controllo sui livelli glicemici nel corso della giornata è necessario eseguire questo tipo di test con una frequenza adeguata, che si traduce generalmente in 6-10 misurazioni quotidiane, numero che può variare in base al caso clinico dell'individuo.

Si è osservato che a maggiori misurazioni corrispondono livelli migliori di concentrazione media di glucosio e minor rischio di disglycemia, termine comprendente variazioni della glicemia, ipoglicemia ed iperglicemia. Similmente a quanto detto per le pompe ad insulina, anche qui si possono trovare dispositivi dotati di calcolatori dei boli di insulina da somministrare al paziente, ovvero calcolatori delle quantità di insulina prima di un pasto, in cui si prevede l'introduzione di un elevato numero di carboidrati ed una conseguente variazione della glicemia.

Questo metodo di monitoraggio presenta uno svantaggio, ovvero fornisce i valori ad intermittenza e solamente quando vengono effettuate le misure dal paziente, con il rischio che, per quanto l'applicazione del metodo sia frequente, possa mancare la rilevazione di episodi di iperglicemia o ipoglicemia e di conseguenza non vengano adottate le misure previste.

1.3.2 Monitoraggio continuo del glucosio (CGM)

Il monitoraggio continuo di glucosio nel sangue è sicuramente un metodo più avanzato rispetto a quello precedentemente descritto prevalentemente perché i dati vengono forniti a distanza di tempi alquanto brevi, permettendo di avere una visione molto più completa della situazione. I dispositivi di monitoraggio continuo disponibili rilevano le concentrazioni di glucosio interstiziale in via sottocutanea ad intervalli, per l'appunto, di pochi minuti (1-5), servendosi di elettrodi con punta enzimatica o tecnologia a fluorescenza.

I lettori dei dati possono funzionare autonomamente o essere integrati in pompe insuliniche o smartphone; i dati sono visualizzati in tempo reale, non appena è effettuata la misurazione, o in un secondo momento su richiesta del paziente. Essi sono comunque salvati e mantenuti in caso di esigenze o analisi future (si parla di analisi cieche nel caso di raccoglimento dei dati nel dispositivo senza che essi siano ufficialmente mostrati al paziente).

Grazie alla possibilità di collegare digitalmente il dispositivo allo smartphone, il paziente è in grado di monitorare i livelli glicemici ed essere informato tempestivamente in casi rischiosi, coincidenti con il superamento (per eccesso o difetto) dei limiti target del glucosio e rischio di incursione in ipo o iperglicemia.

Un particolare tipo di sistema di monitoraggio, definito Flash, introdotto nel 2014, permette di rilevare la glicemia solamente nel caso venga scansionato il sensore tramite smartphone o altro lettore.

Le analisi CGM cieche vengono applicate in modo intermittente per un determinato intervallo di tempo al fine di fornire informazioni su eventuali cambiamenti glicemici e dare una buona rappresentazione della situazione clinica del paziente, con l'obiettivo di semplificare eventuali cambiamenti nella terapia da seguire.

Entrambi i sistemi Flash e CGM sono utili al raccoglimento di informazioni ma, d'altro canto, non avvertono nel caso i livelli eccedano oltre i limiti previsti, a differenza di quanto accade con il tradizionale CGM collegato a smartphone.

La gran parte delle CGM in commercio richiede calibrazione tramite glicemia capillare, il sistema di monitoraggio Libre è calibrato in fabbrica e non richiede la ricalibrazione da parte dell'utente. I dispositivi CGM hanno il vantaggio di essere minimamente invasivi e con durata dai 6 ai 14 giorni, e possono essere inseriti dal paziente stesso. È disponibile inoltre in Europa un dispositivo della durata di 6 mesi, impiantabile tramite breve intervento chirurgico.

Therapy	Findings (level of evidence ^a)	Highest level of evidence
<i>Insulin pump therapy</i>		
	<ul style="list-style-type: none"> • Reduction in HbA_{1c} compared with multiple daily injection therapy (A) • Similar to reduced risk of severe hypoglycaemia compared with multiple daily injection therapy (A) • Reduced insulin requirements (A) • Improved quality of life and treatment satisfaction (A) • Reduced cardiovascular mortality (B) 	Systematic reviews and meta-analyses of RCTs
<i>Continuous glucose monitoring</i>		
Flash glucose monitoring	<ul style="list-style-type: none"> • Reduction in non-severe hypoglycaemia (A and C) • Improvement in time in target glucose range (A) • Improvement in glucose variability (A) • Reduction in HbA_{1c} levels (A and C) • Improved quality of life and user satisfaction (C) 	One RCT
Real-time continuous glucose monitoring	<ul style="list-style-type: none"> • Reduction in HbA_{1c} levels (A) • Reduction in moderate to severe hypoglycaemia (A) • Reduction in time spent in hyperglycaemia (A) • Improvement in quality of life (A) • Benefits of continuous glucose monitoring are seen irrespective of insulin delivery method (pump or pen) but are conditioned on high regular sensor usage (A) 	Systematic reviews and meta-analyses of RCTs

Tabella 1.1. Evidenze a sostegno dell'uso clinico di diverse terapie negli adulti con T1DM.

RCT: studio randomizzato controllato; T1DM: diabete mellito di tipo 1.

(“Technology in the management of type 1 diabetes mellitus – current status and future prospects”)

Il monitoraggio continuo del glucosio è ad oggi il metodo maggiormente usato nella terapia del diabete di tipo 1.

Si è raggiunto un livello di precisione sufficiente a permettere al paziente di affidarsi al solo dato ottenuto con CGM, e di applicare eventuali piccole correzioni del dosaggio di insulina autonomamente, senza il bisogno di verificare il tutto tramite misurazione della glicemia capillare.

Le analisi iniziali effettuate sui dispositivi CGM di prima generazione erano molto caute rispetto al loro beneficio, in particolar modo in bambini e adolescenti. Dai dati degli studi effettuati negli ultimi anni è emerso invece come l'utilizzo di questo metodo permetta un miglioramento dei livelli di HbA_{1c} e induca minormente il paziente in condizioni di

disglicemia, consistenti in episodi di iperglicemia, ipoglicemia o variazioni improvvise di essa.

È opportuno comunque ricordare che la tecnologia in questo ambito della glicemia sta evolvendo molto rapidamente e che, di conseguenza, gli studi a riguardo possono avere validità limitata.

1.3.3 Monitoraggio del glucosio flash

Come riportato precedentemente, il dispositivo di monitoraggio flash è stato introdotto nel 2014 e permette il calcolo dei livelli di glicemia andando a scansionare un sensore. Tale sensore ha una durata di 14 giorni, dimensioni e peso ridotti. Il sistema Libre flash, che analizza l'insulina con questo metodo, risulta essere alquanto conveniente per le misurazioni glicemiche.

Da uno Studio Randomizzato Controllato (RCT) è emerso che anche con i dispositivi flash si è in grado di ottenere un minore tempo in condizioni ipoglicemiche ed evitare brusche variazioni della glicemia, aumentando invece il tempo percentuale all'interno dell'intervallo target (il tutto con una media di 15 scansioni al giorno). In generale, quindi, i vantaggi del monitoraggio flash sembravano essere gli stessi che nel caso di utilizzo di monitoraggio della glicemia capillare. Effettuando però un confronto intenso tra monitoraggio flash e terapia CGM tradizionale si è osservato che CGM risulta comunque essere maggiormente efficace, in particolar modo in relazione ai tempi in ipoglicemia. Si ricorda inoltre che questa metodologia di monitoraggio non invia allarmi al paziente.

Non sono presenti dati riguardanti monitoraggio di glucosio flash in popolazione pediatrica.

Nonostante le analisi siano ancora molto limitate, il monitoraggio del glucosio flash, più conveniente economicamente rispetto alla CGM, può essere ritenuto un progresso nella gestione del diabete.

1.4 Stima quantitativa della sensibilità all'insulina

Di seguito si riporta uno studio effettuato al fine di sviluppare un'espressione matematica che rappresenti al meglio la stima della sensibilità all'insulina nei pazienti affetti da diabete di tipo 1. La sensibilità all'insulina esprime il modo in cui i tessuti nell'organismo reagiscono all'introduzione della suddetta molecola, dunque al tipo di risposta che forniscono. Come spiegato in precedenza, un soggetto diabetico necessita di mantenere la glicemia entro certi valori onde evitare di incorrere in episodi ipo o iperglicemici, e la somministrazione di insulina è la chiave per ottenere tale risultato. Questa molecola si lega ai recettori di

determinati tessuti (principalmente fegato e muscoli), permettendo l'assorbimento del glucosio in eccesso in circolo. Affinché ciò sia possibile è fondamentale che i tessuti e gli organi in questione abbiano una buona capacità di legarsi e ricevere insulina. Questa capacità è specifica per ogni individuo e viene valutata nell'articolo proposto. È stato in particolar modo suggerito un modo alternativo per il suo calcolo, derivato esclusivamente da formule algebriche.

1.4.1 Introduzione dello studio

Lo studio ha coinvolto 12 soggetti con T1DM che indossavano la pompa per insulina sottocutanea ed il dispositivo CGM di monitoraggio continuo di glucosio. Per tre giorni, più volte nell'arco della giornata, sono stati prelevati dai pazienti campioni di sangue in modo da misurare le concentrazioni plasmatiche di glucosio ed insulina, stimare la sensibilità all'insulina S_I^{MM} ed andare poi a confrontare il valore con un nuovo indice di sensibilità S_I^{SP} . Questo secondo indice è stato ottenuto solamente tramite sviluppo di calcoli algebrici ed utilizzo dei soli dati CGM e della pompa per insulina. È quindi un metodo utilizzabile dai pazienti che in terapia utilizzano questi due dispositivi.

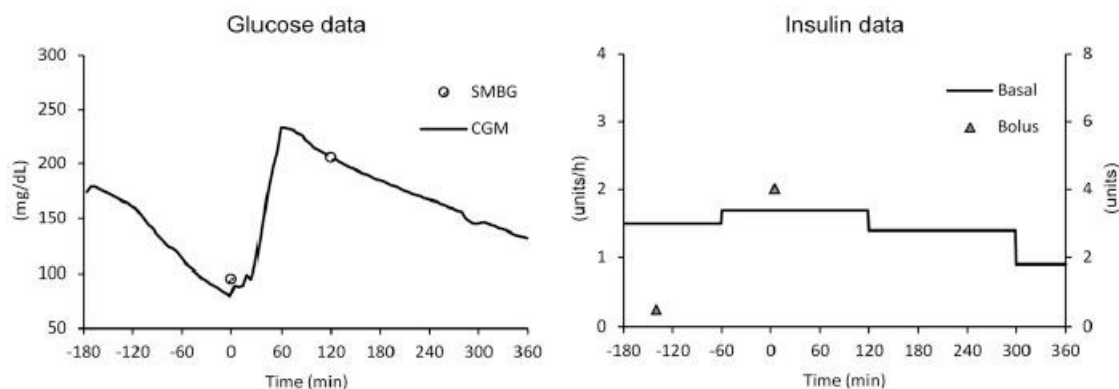


Figura 1.4. Dati necessari per la stima della sensibilità all'insulina. I dati sul glucosio vengono misurati tramite CGM (a sinistra, linea nera); i dati relativi all'insulina sono l'infusione basale e i boli somministrati dalla pompa per insulina (a destra, linea e triangoli rispettivamente) (“Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity in Type 1 Diabetic Subjects Wearing a Sensor-Augmented Insulin Pump”)

1.4.2 Sviluppo matematico del modello

La prima procedura da eseguire è la derivazione della sensibilità all'insulina, ottenibile tramite integrazione delle equazioni del modello minimo orale, ovvero il modello che

permette il calcolo della sensibilità all'insulina tramite la misurazione di insulina e glucosio plasmatici. Le equazioni in questione sono:

$$\begin{cases} \dot{G}(t) = -[p_1 + X(t)] \cdot G(t) + p_1 \cdot G_b + \frac{Ra_G(t)}{V_G} & G(0) = G_b \\ \dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_3[I(t) - I_b] & X(0) = 0 \end{cases}$$

G è la concentrazione di glucosio nel plasma (milligrammi per decilitro), G_b il suo valore basale; X è l'azione dell'insulina; I è la concentrazione di insulina nel plasma (microunità per millilitro), I_b il suo valore basale; Ra_G indica la comparsa del glucosio del pasto (milligrammi per chilogrammo al minuto); V_G è il volume di distribuzione del glucosio (decilitri per chilogrammo); p_2 è velocità di aumento e decadimento dell'azione dell'insulina; p_3 la sua dimensione.

Tramite integrazione ed ulteriori passaggi algebrici, quali sostituzioni, si ottiene la seguente formula:

$$S_I = \frac{\frac{D \cdot f(t_{end})}{BW} - GEZI \cdot AUC(\Delta G) - V_G \cdot [G(t_{end}) - G(t_{meal})]}{AUC(I) \cdot \left[\frac{AUC(|\Delta G|)}{t_{end} - t_{meal}} \right]}$$

- AUC è l'area sotto la curva calcolata dall'inizio del pasto (t_{meal}) alla fine dell'esperimento (t_{end})
- I parametri specifici del soggetto utilizzati nella formula sono il peso corporeo (Bodyweight, BW) (chilogrammi), l'altezza (metri) e l'età (anni). BW è esplicitamente utilizzato nell'equazione e, unitamente all'altezza e all'età, utilizzato per il calcolo di clearance plasmatica dell'insulina (CL);
- I parametri fissati per i valori di popolazione sono l'efficacia del glucosio a zero insulina, GEZI (decilitri per chilogrammo al minuto), fissati a 0,01 dL/kg/min per i soggetti diabetici, e il volume di distribuzione del glucosio V_G (decilitri per chilogrammo), fissati a 1,45 dL/kg.
- G , ΔG e I sono parametri derivabili dalla somministrazione sottocutanea di insulina, brevemente descritti in seguito.

Il dispositivo di monitoraggio del glucosio CGM misura la concentrazione IG, una versione ritardata del glucosio nel plasma. Si assume, con l'utilizzo di un dispositivo ben calibrato, che IG a inizio pasto (IG t_{meal}) sia uguale a IG a fine pasto (IG t_{end}). Si pone quindi $AUC(G) = AUG(IG) = AUC(CGM)$. Analogamente, per il segnale di glucosio basale, si pone $AUC(\Delta G) = AUC(\Delta CGM)$.

$AUC(I)$ viene sostituito con la seguente notazione:

$$AUC(I) = \frac{1}{CL} \int_{t_{meal}}^{t_{end}} basal(t) dt + \sum_{t_k=t_{meal}}^{t_{end}} \frac{bolus(t_k)}{CL} + IOB(t_{meal}) - IOB(t_{end}).$$

dove

- basal(t) corrisponde alla velocità di infusione di insulina basale durante il periodo di integrazione;
- bolus (t_k) è la dose di insulina somministrata prima dell'introduzione di un pasto (bolo pre-pasto);
- CL rappresenta il clearance all'insulina (litri al minuto). Si calcola da altezza, peso corporeo ed età del soggetto;
- IOB(t_{meal}) è una quantità che tiene conto di un'eventuale presenza di insulina residua di una dose precedente quando viene iniettato un bolo;
- IOB(t_{end}) corrisponde alla quantità di insulina che è ancora attiva al termine dello studio.

È necessario inoltre tenere conto della quantità di carboidrati che entra in circolazione nell'intervallo di integrazione. È possibile che, nel momento di un pasto, non tutti i carboidrati assunti in precedenza siano già stati assorbiti dall'organismo. Si introduce quindi la funzione COB, rappresentante la frazione di carboidrati già ingeriti che ancora non sono stati rilasciati in circolazione.

Si utilizza

$$AoC(meal^i) = D(t_{meal}^i) \cdot f(t_{end}^i) + COB(t_{end}^{i-1}) \cdot D(t_{meal}^{i-1})$$

per il calcolo dei carboidrati presenti in circolo, dove AoC è la quantità di carboidrati, $D(t_{meal}^i)$ la quantità di carboidrati ingerita all'i-esimo pasto, t_{end}^i il tempo a cui termina il pasto i-esimo (che corrisponde all'assunzione del pasto successivo). $COB(t_{end}^{i-1})$ è la COB al termine del pasto (i-1), che conteneva la quantità di carboidrati $D(t_{meal}^{i-1})$.

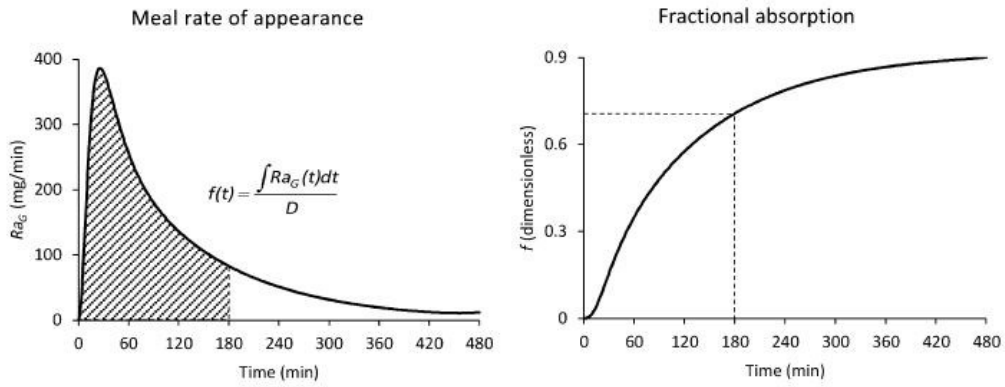


Figura 1.5. Andamento temporale della velocità di comparsa del pasto (sinistra) e frazione del pasto che appare nel plasma (destra)

(“Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity in Type 1 Diabetic Subjects Wearing a Sensor-Augmented Insulin Pump”)

Unendo quanto detto in precedenza e sostituendo tutto nell’equazione si ottiene la formula finale:

$$S_I^{SP}(\text{meal}^i) = \frac{\frac{AoC(\text{meal}^i)}{BW} - GEZI \cdot AUC(\Delta CGM) - V_G \cdot [CGM(t_{end}^i) - CGM(t_{meal}^i)]}{\left[AUC(I) = \frac{1}{CL} \int_{t_{meal}}^{t_{end}} \text{basal}(t) dt + \sum_{t_k=t_{meal}}^{t_{end}} \frac{\text{bolus}(t_k)}{CL} + IOB(t_{meal}) - IOB(t_{end}) \right] \cdot \left[\frac{AUC(|\Delta CGM|)}{t_{end}^i - t_{meal}^i} \right]}$$

Per mantenere l’equazione entro i limiti di validità ed evitare che S_I^{SP} abbia valore negativo, viene consigliato di utilizzarla solamente se $\Delta CGM < 150$ mg/dL 6 ore dopo l’ultimo pasto.

1.4.3 Riproducibilità

È fondamentale, nel momento in cui si propone un nuovo metodo di calcolo come questo proposto, andare ad analizzarne la riproducibilità, ovvero la capacità di dare valori simili quando utilizzata su un soggetto nelle stesse condizioni sperimentali. È stata quindi effettuata una simulazione, con un simulatore di diabete di tipo 1, su 100 soggetti in silico (soggetti virtuali). Sono stati forniti 3 pasti al giorno con quantità diverse, per una durata di 7 giorni, e si è mantenuta costante la sensibilità all’insulina di ogni soggetto. Si sono calcolati per ogni soggetto 21 valori di S_I^{SP} (3 pasti al giorno per 7 giorni) e sono state poi calcolate la media, la deviazione standard e il coefficiente di variazione, rispettivamente media, DS e $CV = DS/\text{media}$. È stato valutato il valore $\text{media} \pm DS$ e si è andato ad utilizzare un test per analizzare la dipendenza tra i valori di S_I^{SP} ed S_I^{MM} . I risultati vengono mostrati in Figura 1.6

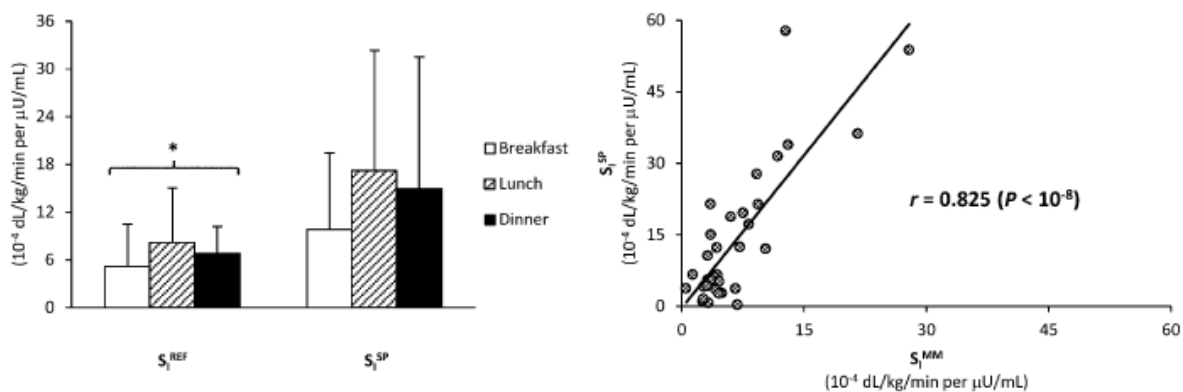


Figura 1.6. Valori medi (a sinistra) e grafico di correlazione (a destra) tra gli indici di sensibilità all'insulina S_I^{MM} e S_I^{SP} a colazione, pranzo e cena (rispettivamente rappresentati dalle barre bianche, grigie e nere).

(“Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity in Type 1 Diabetic Subjects Wearing a Sensor-Augmented Insulin Pump”)

Si è ottenuto un indice di correlazione $r = 0,825$, ritenuto molto buono, e si è osservato che, tenendo conto di un fattore di scala, i valori di S_I^{SP} davano buona approssimazione di S_I^{MM} . I due indici sono poi stati valutati sui 12 reali partecipanti allo studio e è emerso che i due valori si approssimavano bene quando veniva utilizzata la funzione COB, rappresentante i carboidrati a bordo, ovvero quando si somministrava un pasto ad un intervallo di tempo limitato rispetto a quello precedente. Se i pasti erano ben distanziati tra loro, invece, e non era quindi necessario l'utilizzo di COB, l'indice S_I^{SP} era maggiore.

1.4.4 Osservazioni finali

Come riportato in precedenza, il valore di sensibilità all'insulina nei pazienti affetti da diabete di tipo 1 è fondamentale in quanto permette di capire come il corpo reagisce a tale molecola e, conseguentemente, quanta insulina deve essere somministrata al fine di compensare il glucosio entrato in circolazione con i pasti. La possibilità di avere un indice che riporta la sensibilità specifica per ogni individuo può permettere di semplificare di molto i calcoli; in particolar modo, come detto nell'introduzione, in questo studio ci si basa solamente sui dati forniti da due dispositivi indossati dal paziente (sensore CGM per il monitoraggio del glucosio e pompa per insulina): la possibilità di servirsi di queste misure è sicuramente un punto di vista interessante.

CAP 2: Sistemi a circuito chiuso e pancreas artificiale

I sistemi a circuito chiuso sono un modello di controllo automatico in cui sono presenti un ingresso, un'uscita ed un elemento di feedback, o retroazione.

In questo tipo di sistema l'uscita (output) dipende dall'ingresso (input) grazie all'azione di un controllore (sistema di controllo) che legge e valuta l'output ad ogni istante e, sulla base degli obiettivi desiderati per tale sistema, modifica l'ingresso. Viene inoltre generato un errore, dato dalla differenza tra valore in ingresso e in uscita. In figura viene proposto lo schema di un circuito aperto, struttura molto più semplice, in cui il segnale di output non viene confrontato con l'ingresso e non presenta retroazione, con lo schema di un circuito chiuso che, diversamente, presenta queste caratteristiche. Un sistema a circuito chiuso è sicuramente più dispendioso da realizzare, ma può offrire maggiori prestazioni.

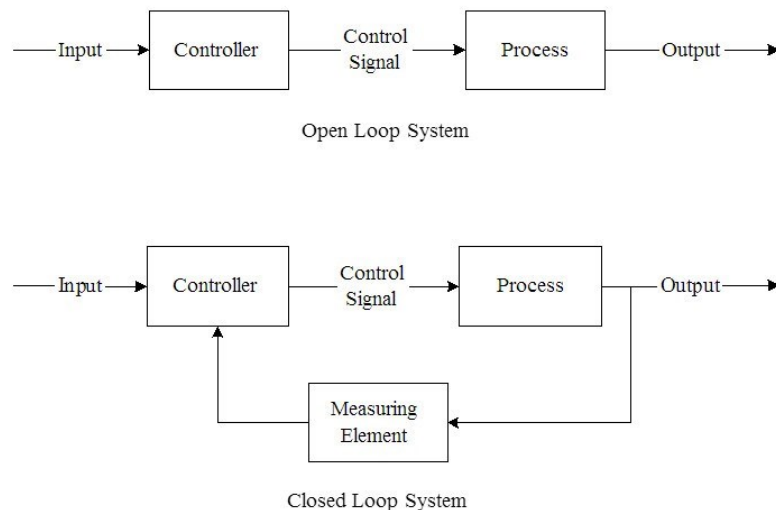


Figura 2.1 differenza generale tra un sistema a circuito aperto ed uno a circuito chiuso.
(Google Images)

2.1 Sistemi a circuito chiuso nella terapia diabetica

Il monitoraggio del diabete e la somministrazione di insulina richiedono sistemi sempre più evoluti. I sistemi a circuito chiuso permettono di controllare il livello di glucosio nel sangue e di regolare il dosaggio di insulina grazie al sistema retroattivo. Un dispositivo medico basato su un sistema a circuito chiuso permette quindi di regolare in modo automatico il dosaggio garantendo un controllo costante del glucosio nell'individuo.

Nel caso specifico dell'insulina i sistemi a circuito chiuso sono caratterizzati da un algoritmo. Essi vengono denominati pancreas artificiale o sistemi automatizzati di somministrazione di insulina.

Un sistema a circuito chiuso è generalmente un sistema molto articolato, come si dimostra anche nel caso della terapia diabetica. È costituito da un dispositivo CGM, inserito in posizione sottocutanea, che monitora continuamente i livelli di glucosio nel sangue, ed è collegato ad un controllore rappresentato da un algoritmo. L'algoritmo analizza i dati forniti in tempo reale ed è in grado di regolare la somministrazione di insulina al paziente sulla base dei livelli di glucosio misurati dal sensore e da altri input quali attività fisica e pasti.

Come algoritmo per il controllo di questi sistemi a circuito chiuso si utilizza generalmente un controller derivativo proporzionale-integrativo, detto PID o, in alternativa, un MPC, ovvero controller predittivo modello. Gli algoritmi MPC calcolano la somministrazione di insulina riducendo al minimo la differenza tra le concentrazioni di glucosio previste dal modello e il glucosio target; i controllori PID sono in grado di regolare la quantità e l'erogazione di insulina sulla base di 3 prospettive. È presente un terzo controllore, fuzzy logic, più approssimativo.

Si può avere anche una combinazione dei due controller per la somministrazione contemporanea di due ormoni, generalmente insulina e glucagone, suo antagonista. Un sistema con questo tipo di somministrazione viene detto biormonale e viene esposto nel paragrafo 2.4.

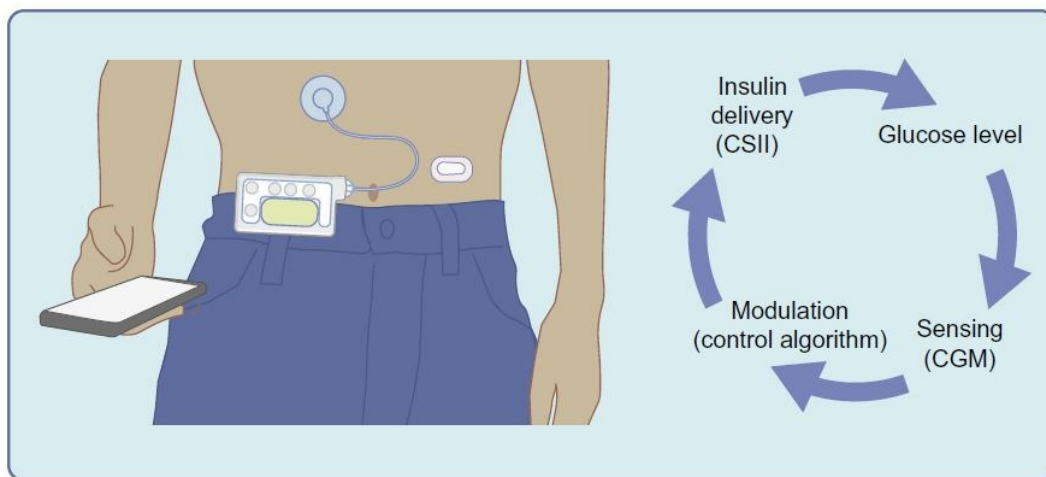


Fig 2.2. Schema della configurazione dell'erogazione di insulina a circuito chiuso. Un CGM trasmette informazioni sulle concentrazioni di glucosio interstiziale a un algoritmo ospitato su uno smartphone o una pompa per insulina, che traduce le informazioni del sensore del glucosio e calcola la quantità di insulina da erogare in tempo reale. La comunicazione tra i due sistemi è wireless.

(“New closed-loop insulin systems”)

Il primo sistema closed-loop (Medtronic 670G) è stato approvato nel 2016 dalla Food and Drug Administration statunitense per l'uso in pazienti affetti da diabete di tipo 1 e di età superiore ai 14 anni. In questo dispositivo il paziente inserisce manualmente la dose di insulina prandiale, con automazione della somministrazione di insulina tra i pasti e durante la notte. Sono stati resi disponibili, negli anni a seguire, ulteriori dispositivi a circuito chiuso e sono ad oggi sempre più utilizzati.

Da analisi RCT (studi randomizzati controllati) che confrontano il pancreas artificiale con i metodi standard di controllo della glicemia in ambienti ambulatoriali, la terapia a circuito chiuso è associata a maggiore percentuale di tempo durante il quale il glucosio rimane entro l'intervallo normoglicemico; ha ridotto inoltre gli episodi di iperglicemia e ipoglicemia, diminuendo i livelli di HbA_{1c}.

A seguito dell'approvazione del primo sistema ibrido a circuito chiuso, nel 2016, e la sua introduzione sul mercato nel 2017, ad oggi i sistemi a circuito chiuso sono entrati sempre più nella pratica clinica tradizionale. Il progetto del pancreas artificiale viene sostenuto da sistemi di pancreas artificiali fai-da-te sviluppati ed utilizzati da una comunità di persone che crede fortemente in questo tipo di approccio.

2.2 Controllori

Sono stati sviluppati diversi algoritmi di controllo per i sistemi a circuito chiuso. Di seguito vengono presentati i 3 più utilizzati nel contesto medico in studio:

- controller di derivazione integrale proporzionale (PID);
- algoritmi di controllo predittivo del modello (MPC);
- approcci di controllo Fuzzy Logic.

2.2.1 PID

PID, ovvero controllore proporzionale, integrativo, derivativo è il più basilico tra i sistemi di controllo. In ciascun istante il controllore stabilisce il livello di glucosio attuale e quanto manca a raggiungere il livello desiderato. L'erogazione di insulina si basa sulla differenza tra il punto temporale corrente (proporzionale), il tasso di variazione nel tempo (derivazione) e la deviazione cumulativa al di sopra o al di sotto dell'obiettivo (integrale). Ciascuno di questi 3 termini è ponderato con un moltiplicatore. I termini vengono sommati tra loro al fine di modificare la somministrazione di insulina ed alterare quindi il valore di glucosio misurato. Nei sistemi commerciali, come Medtronic (descritto in seguito), il controllore PID è stato accoppiato ad una stima dell'insulina a bordo, così da limitare la somministrazione massima di ormone e l'ipoglicemia.

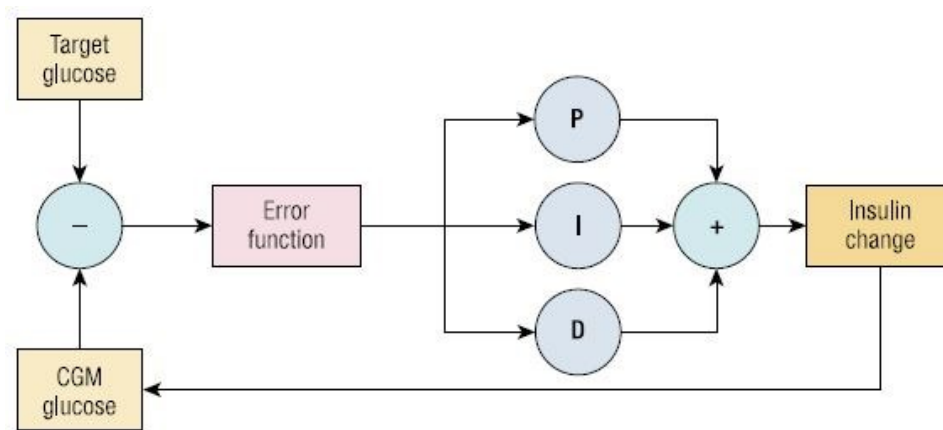


Figura 2.3. Schema di un semplice regolatore PID applicato al controllo del glucosio a circuito chiuso. P (termine proporzionale) è dato da uno scalare moltiplicato per la differenza tra CGM corrente e glucosio bersaglio; I (termine integrale) è dato da uno scalare moltiplicato per l'area sotto la funzione di errore; D (termine derivativo) è dato da uno scalare moltiplicato per il tasso corrente di variazione nella funzione di errore.

("Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes")

2.2.2 MPC

Il controllo predittivo del modello, chiamato MPC, si basa sulla modellazione dinamica di un sistema per prevedere un risultato trascorso un periodo di tempo fissato. In relazione al pancreas artificiale, il glucosio è la variabile dipendente che viene modellata sulla base di quelle indipendenti, che sono l'assunzione di pasti (carboidrati), la produzione endogena di glucosio e dall'insulina a bordo. Vengono effettuate previsioni per il futuro ed aggiornate ogni minuto dopo una nuova misurazione di glucosio del sensore e aggiornamento delle variabili indipendenti.

Uno studio di confronto dei controller PID e MPC ha osservato che in adulti affetti da diabete di tipo 1 si ha un tempo maggiore nell'intervallo di percentuale target del glucosio con l'utilizzo di MPC rispetto a PID.

2.2.3 Fuzzy Logic

I controllori fuzzy logic prendono una serie di ingressi e applicano una logica condizionale per produrre un controllo in uscita che si basa su opinioni esperte. Gli input vengono dati da CGM, l'output è una dose di insulina da erogare. In Figura 2.4 è mostrato un semplice sistema di controllo con fuzzy logic.

	BG rate	Negative	Zero	Positive
BG level	High	100% basal	150% basal	200% basal
	Normal	75% basal	100% basal	125% basal
	Low	0% basal	0% basal	50% basal

Figura 2.4. schema di controllo con fuzzy logic che utilizza il valore corrente di glucosio nel sangue e il suo tasso di variazione

	Proportional, Integral, Derivative Controller	Model Predictive Control	Fuzzy Logic
Method	Evaluate deviation from target glucose and use operations on these data to change insulin delivery	Model future glucose and deliver insulin to bring the predicted glucose into target range	Establish specific rules for what to do to insulin delivery based on available data
Systems	Medtronic 670G	Tandem OmniPod Beta Bionics Loop OpenAPS AndroidAPS	MD-Logic
Benefits	Easy to implement	Good performance in subcutaneous hybrid closed loop	Can add additional data sources or perform operations on existing data sources to add finer levels of control
	Does not require information about carbohydrate intake	Can add information from various sources to better predict future glucose In theory, models can be tailored to an individual	Possible optimizations with machine learning
Drawbacks	In unaltered state usually has worse performance vs other strategies	More difficult to implement	Often starts with generalized "expert" opinion to establish baseline rules.
	Current commercial systems require additional modeling of insulin-on-board	Usually based on a "standard" model of absorption, which may not be applicable to all users	Difficult to perfect

Although systems are designated by their primary control strategy, many use combinations of techniques.

Tabella 2.1. Confronto delle strategie di controllo.

(“Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes”)

La tabella proposta evidenzia i dispositivi che utilizzano un determinato tipo di controllore (nel paragrafo seguente sono presentati in dettaglio i dispositivi in commercio), i benefici e gli svantaggi dei vari metodi. Si osserva che il PID è un metodo semplice da implementare, a differenza di MPC e Fuzzy Logic, e che non richiede informazioni sull’assunzione di carboidrati. MPC è un algoritmo consigliato nel caso di sistemi ibridi a circuito chiuso e permette l’inserimento di dati da differenti sorgenti per predire al meglio i valori prossimi di glucosio.

2.3 Sistemi a circuito chiuso in commercio

Sono presentati in seguito i sistemi ibridi a circuito chiuso disponibili attualmente e gli studi effettuati per confrontarli tra loro o con dispositivi a circuito aperto, quali la pompa con sensore, presentati in precedenza.

- Medtronic 670G e Medtronic 780G;
- Tandem control-IQ;
- CamAPS FX.

2.3.1 Medtronic 670G e 780G

La pompa per insulina Medtronic 670G, accoppiata a sensore Guardian 3, è il primo dispositivo closed-loop approvato commercialmente. La sua validità è stata testata in uno studio comprendente 30 adolescenti e 94 adulti. Ne è emerso che la percentuale di tempo trascorso all'interno dell'intervallo glicemico target (3,9-10 mmol/l) è aumentata, dal 60% del sistema basale, al 67% ed al 74% rispettivamente negli adolescenti e negli adulti. Il tempo trascorso in condizioni di ipoglicemia è stato ridotto e i pazienti non hanno mai presentato condizioni di ipoglicemia grave o chetoacidosi diabetica (deficit assoluto di insulina; l'organismo non è in grado di utilizzare il glucosio immagazzinato). Un ulteriore studio in 105 bambini ha evidenziato le medesime caratteristiche, andando a confermare quanto appena detto.

Medtronic 780G è la seconda generazione di Medtronic 670G, sviluppato al fine di consentire un migliore controllo della glicemia, con glucosio target regolabile e boli di correzione automatizzati. Uno studio volto al confronto dei due dispositivi ha evidenziato un tempo in ipoglicemia simile con entrambe le pompe, ma una percentuale di tempo all'interno dell'intervallo di glucosio target nettamente superiore con l'utilizzo di Medtronic 780G. Quest'ultimo, in aggiunta, presenta un tempo maggiore in modalità automatica (86% anziché 75%) ed un numero minore di avvisi di sistema.

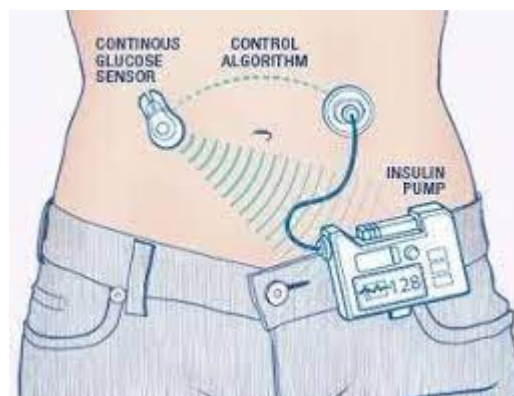


Figura 2.5. Dispositivo Medtronic 670G (sinistra)

Figura 2.6. Schematizzazione dei componenti di Medtronic 670G (destra). (Google Images)

2.3.2 Tandem Control-IQ

Il sistema Control-Iq (costituito di pompa slim X2 e sensore Dexcom G6) è stato esaminato in uno studio della durata di 6 mesi e comprendente 168 individui affetti da T1DM; è stato messo a confronto con la terapia a pompa aumentata con sensori ed è risultato, anche in questo caso, un forte aumento della percentuale di tempo all'interno dei livelli di glucosio target, dal 61 al 71%. È diminuito inoltre il tempo in ipoglicemia nel caso di controllo a circuito chiuso ed è migliorato l'HbA_{1c}.

Lo stesso tipo di studio è stato effettuato in pazienti di età compresa tra 6 e 13 anni, in un intervallo di tempo della durata di 16 settimane. Il tempo in intervallo target è migliorato fortemente, a differenza dei tempi in ipoglicemia che, tra i due dispositivi, è risultato pressoché simile.

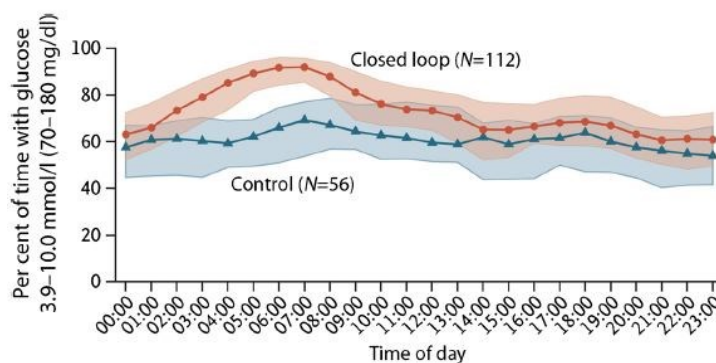


Figura 2.7. Tempo percentuale mediano con il glucosio del sensore all'interno dell'intervallo target durante la somministrazione di insulina a circuito chiuso (linea rossa) e la terapia a pompa aumentata dal sensore (linea blu) negli adulti e adolescenti di età >14 anni, utilizzando il sistema a circuito chiuso Tandem Control-IQ (“New closed-loop insulin systems”)

2.3.3 CamAPS FX

Questa è attualmente la prima applicazione mobile a circuito chiuso, che si serve di un algoritmo sviluppato presso l'Università di Cambridge e testato in diversi studi comprendenti bambini, adolescenti, adulti e donne in gravidanza. In seguito ad uno studio su 86 bambini e adulti, dove si è confrontato il sistema di controllo a circuito chiuso con la terapia a pompa aumentata da sensore, è risultato che il tempo trascorso in ipoglicemia è minore con l'utilizzo di sistema closed-loop e, sempre in questo caso, è migliorata anche l'HbA_{1c}.

È stato effettuato inoltre, su pazienti di età 2-7 anni, uno studio di confronto con sistema Cambridge a circuito chiuso e utilizzo in un caso insulina a dosaggio standard, in un caso diluita; non è stato evidenziato alcun tipo di beneficio o differenza.

Closed-loop device [study reference]	Study design	Study duration	Population	Baseline HbA _{1c}	Glucose outcomes
Medtronic 670G [9]	Non-randomised before-and-after single-arm study	3 months	<i>n</i> =30 adolescents, ≥14 years old; <i>n</i> =94 adults	Adolescents: 7.7% (61 mmol/mol); adults: 7.3% (56 mmol/mol)	Adolescents: • TIR ↑ from 60% (baseline) to 67% • TBR ↓ from 4.3% (baseline) to 2.8% Adults: • TIR ↑ from 69% (baseline) to 74% • TBR ↓ from 6.4% (baseline) to 3.4%
Medtronic 670G [10]	Non-randomised before-and-after single-arm study	3 months	<i>n</i> =105 children (7–13 years old)	7.9% (63 mmol/mol)	• TIR ↑ from 56% (baseline) to 65% • TBR ↓ from 4.7% (baseline) to 3.0%
Medtronic 780G (AHCL) [11]	Randomised crossover study comparing Medtronic AHCL with 670G	3 months	<i>n</i> =113 adolescents and young adults (14–29 years old)	7.9% (63 mmol/mol)	AHCL vs 670G: • TIR ↑: 67% vs 63% • TBR ↔: 2.1% vs 2.1%
Control-IQ [12]	Randomised parallel study comparing Control-IQ with SAP	6 months	<i>n</i> =168 adults and adolescents ≥14 years old	7.4% (57 mmol/mol)	Control-IQ vs SAP: • TIR ↑: 71% vs 59% • TBR ↓: 1.6% vs 2.3%
Control-IQ [13]	Randomised parallel study comparing Control-IQ with SAP	4 months	<i>n</i> =101 children (6–13 years old)	7.6–7.9% (60–63 mmol/mol)	Control-IQ vs SAP: • TIR ↑: 67% vs 55% • TBR ↔: 1.6% vs 1.8%
Cambridge closed-loop [16]	Randomised parallel study comparing closed loop with SAP	3 months	<i>n</i> =86 children and adults with sub-optimal glycaemic control	7.8–8.0% (62–64 mmol/mol)	Closed loop vs SAP: • TIR ↑: 65% vs 54% • TBR ↓: 2.6% vs 3.9%
Cambridge closed-loop [17]	Randomised crossover study comparing closed-loop using diluted insulin with closed-loop using standard-strength insulin	3 weeks	<i>n</i> =24 children (2–7 years old)	7.4% (57 mmol/mol)	For both groups: • TIR: 70–72% • TBR: 4.5–4.7%

Tabella 2.2. Studi clinici per sistemi ibridi a circuito chiuso disponibili in commercio (i principali sono stati riportati nelle descrizioni dei vari dispositivi)

SAP: pompa aumentata dal sensore; TBR: tempo al di sotto dell'intervallo (<3,9mmol/l); TIR: tempo nell'intervallo (3,9-10mmol/l) (“New closed-loop insulin systems”)

2.4 Ulteriori sistemi a ciclo chiuso

In questo paragrafo sono presentate due tipologie di pancreas artificiale: il pancreas biormonale ed il pancreas fai-da-te. Il primo è un sistema alquanto complesso ed è, infatti, ancora oggetto di studio. Il fai-da-te è un sistema di controllo glicemico già in commercio che non ha validità scientifica, essendo sviluppato da comunità autonome.

2.4.1 Pancreas biormonale artificiale

I sistemi biormonali, o a doppio ormone, forniscono assieme all'insulina un altro ormone, generalmente il glucagone (suo antagonista). Il glucagone viene erogato quando si è in condizioni di imminente ipoglicemia, e sua la somministrazione può avvenire secondo due approcci differenti: in un caso segue il classico sistema a circuito chiuso a singolo ormone, dove si aggiunge glucagone per ridurre il rischio di ipoglicemia, mentre nell'altro caso viene erogata insulina in modo aggressivo e poi contrastata dal rilascio di glucagone. Un limite fondamentale di questo tipo di sistemi è la loro complessità, che aumenta notevolmente, in quanto si vede necessaria la presenza di due diversi sistemi di infusione. Inoltre il glucagone non è stabile a temperatura ambiente, requisito necessario per permettere l'infusione. Al momento non sono quindi presenti in commercio sistemi che utilizzano questo meccanismo, ancora in fase di studio. Si riportano successivamente le osservazioni di 3 studi con pancreas biormonale su pazienti affetti da diabete di tipo 1:

- Lo studio più lungo, della durata di 11 giorni, ha coinvolto 43 soggetti adulti. Si sono osservati un aumento percentuale del tempo nell'intervallo di glucosio target (78% vs 62%) ed una diminuzione di ipoglicemia (0,6% anziché 1,9%) rispetto all'utilizzo di pompa per insulina.
- Uno studio della durata di 5 giorni ha coinvolto 32 adolescenti. È emerso un aumento del 21% di tempo nell'intervallo target, mentre non si sono verificate sostanziali differenze per quanto riguarda l'ipoglicemia.
- Uno studio di circa 60 ore in 23 adulti ha confrontato il pancreas biormonale con quello a singolo ormone. Non si sono evidenziate differenze nel tempo di intervallo di glucosio target né nell'ipoglicemia.

È evidente come non sia attualmente possibile avere un modello biormonale totalmente sicuro e come sia necessario procedere con le ricerche e gli studi (a lungo termine) a riguardo.

2.4.2 Sistemi a circuito chiuso fai-da-te

I sistemi fai-da-te sono dispositivi sviluppati da comunità autonome desiderose di avanzare più rapidamente rispetto a quanto non si stia già facendo con il progresso scientifico. I sistemi fai-da-te sono sempre a circuito chiuso e non sono soggetti ad approvazione delle autorità di regolamentazione, il che permette ai dispositivi in questione di avere aggiornamenti ed innovazioni più rapidi. I dispositivi fai da te (ad esempio, OpenAPS e AndroidAPS) sono utilizzati da migliaia di persone; alcuni studi mostrano miglioramenti nel tempo degli intervalli all'interno della fascia target di glucosio, ma non sono ancora attualmente presenti studi controllati randomizzati ufficiali che dimostrino la totale efficacia di questo tipo di sistemi.

2.5 Considerazioni sui sistemi a circuito chiuso

I sistemi closed-loop, per quanto costituiti da una struttura articolata, presentano un'efficienza molto elevata e nel campo di applicazione del diabete possono portare a risultati notevoli. Tutti gli studi eseguiti su tali dispositivi hanno evidenziato miglioramenti, più o meno intensi, nei parametri fondamentali da analizzare in terapia. Si ricordano l'aumento del tempo percentuale all'interno dei livelli limite di glucosio ed un minor tempo trascorso in ipoglicemia; si sono inoltre evitate, seppur entro i limiti, brusche variazioni della glicemia, anch'essa ragione di allarme da parte del paziente.

Questo tipo di dispositivi, ed in particolar modo le loro versioni iniziali, presentano ancora alcuni limiti, che si traducono in svantaggi nel loro utilizzo. È stato riportato che, a seguito dell'introduzione sul mercato di Medtronic 670G, molti pazienti dopo pochi mesi hanno abbandonato l'utilizzo della modalità automatica per problemi di usabilità. Un altro limite presentato generalmente è la mancanza di flessibilità per gli intervalli di glucosio, il che rende complicato andare ad analizzare nello specifico paziente i livelli glicemici entro cui è corretto mantenersi e i limiti da non oltrepassare per non incorrere in ipoglicemia o iperglicemia. È inoltre importante tenere conto dei pasti, che provocano brusche variazioni dei livelli di glucosio, e dell'insulina che, una volta in circolo, non viene assorbita istantaneamente ma necessita di determinate tempistiche. Anche l'attività fisica, infine, deve essere monitorata adeguatamente, essendo ragione di ipoglicemia; gli utenti hanno riportato la necessità di dover inserire sul dispositivo in anticipo l'attività imminente.

2.6 Impatto psicosociale

In vari studi condotti è stato esaminato l'impatto sulle misure relative alla qualità della vita. Ne è emerso che, grazie ad un maggiore controllo del glucosio durante la notte, il paziente presenta una riduzione dell'ansia ed un notevole miglioramento del sonno, a cui si aggiungono poi abitudini alimentari meno restrittive. I limiti percepiti a livello sociale sono invece dati dalla difficoltà di fidarsi di un nuovo dispositivo, eventuali problemi tecnici e costo di allarmi e attrezzature. La maggior parte degli individui, ad ogni modo, consiglierebbe un dispositivo a circuito chiuso a pazienti con T1DM in quanto i benefici sono maggiori delle carenze.

Conclusioni

Il lavoro svolto si è focalizzato sul diabete mellito di tipo 1, sulle caratteristiche principali di tale malattia e sui metodi ad oggi più diffusi ed efficaci per la terapia. La prima parte del testo si è concentrata sull'insulina, molecola utilizzata per contrastare i picchi glicemici dati dal diabete, e sulle sue modalità di somministrazione, spostandosi poi al glucosio e ai metodi per monitorare i suoi livelli nel sangue. È stato riportato uno studio riguardante la stima della sensibilità all'insulina, parametro fondamentale per valutare la reattività dei tessuti dell'organismo in risposta a tale ormone. Il metodo proposto per calcolare la sensibilità è stato ottenuto solamente tramite passaggi algebrici, e gli unici parametri necessari per il calcolo erano ottenibili da dispositivi standard indossati dai pazienti.

Nel secondo capitolo l'attenzione si è spostata ai sistemi in circuito chiuso, particolari tipi di sistemi che si servono di un metodo di monitoraggio di glucosio e di somministrazione di insulina, e sono dotati in aggiunta di un controllore che analizza i valori glicemici andando a fornire la corretta dose che andrà erogata al paziente. È stato fatto un excursus dei principali controllori utilizzati in questo ambito e sono stati poi riportati i principali sistemi a circuito chiuso in commercio, con gli studi effettuati a riguardo.

I sistemi a circuito chiuso, vista la loro complessità, presentano ancora diversi limiti e necessitano sicuramente di ulteriori studi finalizzati ad ottimizzarli. Si osserva però come i benefici forniti da questi dispositivi siano maggiori rispetto a quelli delle terapie convenzionali, primo tra tutti la possibilità di automatizzare una serie di processi svolti dal paziente. Anche a livello psicosociale sono stati evidenziati dai pazienti numerosi benefici riferiti al miglioramento della qualità della vita. Si prevede quindi, in un prossimo futuro, un esponenziale miglioramento di questi dispositivi ed il loro progressivo sviluppo nella popolazione, fino al raggiungimento del loro utilizzo come terapia principale per i soggetti diabetici.

Bibliografia

1. “Fisiologia” Hans-Christian Pape, Armin Kurtz, Stefan Silbernagl, IV edizione
2. “Farmacologia generale e clinica” B.G. Katzung, A.J. Trevor, X edizione
3. “Technology in the management of type 1 diabetes mellitus – current status and future prospects” (2018) Martin Tauschmann, Roman Hovorka.
4. “New closed-loop insulin systems” (2021) Charlotte K. Boughton, Roman Hovorka.
5. “Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabetes” (2019) Rayhan A. Lal, Laya Ekhlaspour, Korey Hood, Bruce Buckingham.
6. “Quantitative Estimation of Insulin Sensitivity in Type 1 Diabetic Subjects Wearing a Sensor-Augmented Insulin Pump” (2014) Michele Schiavon, Chiara Dalla Man, Yogish C. Kudva, Ananda Basu, Claudio Cobelli.