



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“METODI PER LA PREVENZIONE DELL'IPOGLICEMIA BASATI SU
NUOVE TECNOLOGIE USATE NELLA TERAPIA DEL DIABETE DI
TIPO I”**

Relatore: Prof. Andrea Facchinetti

Laureanda: ElenaSofia Zoccarato

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Padova, settembre 2022

INDICE

INTRODUZIONE.....	2
1. IL DIABETE E LE TECNOLOGIE UTILIZZATE PER LA SUA GESTIONE.....	3
1.1 Fisiopatologia	
1.2 Diabete di tipo I e rischio di ipoglicemia	
1.3 Terapia e gestione del diabete	
1.4 Dispositivi tecnologici in supporto alla terapia	
1.4.1 Sensori per il monitoraggio in continua del glucosio (CGM)	
1.4.2 Pompe di insulina (CSII)	
2. SISTEMI PER IL SUPPORTO ALLA DECISIONE.....	10
2.1 Decision Support System (DSS) e loro struttura	
2.2 Algoritmi per la prevenzione dell'ipoglicemia	
2.2.1 Algoritmi per il suggerimento di hypotreatments	
2.2.2 Algoritmi per la sospensione della pompa di insulina	
2.2.3 Algoritmi per la modulazione dell'insulina	
3. ALGORITMI DI BRAKES E POWER BRAKES.....	23
3.1 Brakes	
3.2 Power brakes	
3.3 Segnalazione del rischio di ipoglicemia	
3.4 Test in silico	
3.5 Updated brakes	
3.6 Risultati	
CONCLUSIONI.....	44
BIBLIOGRAFIA.....	45

INTRODUZIONE

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata dall'aumento nel sangue dei livelli di glucosio dovuto a un deficit della quantità e, spesso, nell'efficacia biologica dell'insulina. Nel diabete di tipo 1, la produzione insufficiente o assente di insulina (che regola l'utilizzo del glucosio da parte delle cellule) è dovuta alla distruzione autoimmune delle cellule del pancreas deputate a produrre tale ormone; nel diabete di tipo 2, invece, il problema principale è la resistenza insulinica, ossia l'incapacità da parte delle cellule di utilizzare l'insulina a causa della riduzione o alterazione dei recettori sulla loro superficie, portando il glucosio ad accumularsi nel sangue.

La popolazione mondiale che ne è affetta è quasi quadruplicata negli ultimi 40 anni, arrivando a circa mezzo miliardo di persone, ed è prevista una ulteriore crescita che causerà un numero di decessi e un costo per la sanità sempre maggiore. Inoltre, è importante ricordare che il diabete causa 1,5 milioni di decessi ogni anno.

Per questo è fondamentale lo studio di nuove tecnologie volte a rendere sempre più accessibili le cure e la gestione di questa malattia, con l'obiettivo di permettere ai pazienti una qualità di vita migliore con una minor dipendenza dalle terapie e una autogestione nella vita quotidiana.

Un esempio è dato dai dispositivi per la misurazione in continua del glucosio che, combinati con le pompe di insulina, hanno portato a un miglioramento nel mantenimento della glicemia nel range desiderato, oltre a non rendere più necessaria la ripetuta misurazione manuale della glicemia e la conseguente somministrazione di insulina.

Oltre al controllo dell'iperglicemia, si rende necessario anche evitare eventi ipoglicemici, in quanto questi, se non trattati, possono portare a svenimento, coma ed anche alla morte. Si stanno quindi sviluppando diversi algoritmi per la diminuzione della durata o la prevenzione dell'ipoglicemia che sfruttano queste nuove tecnologie.

L'obiettivo di questo elaborato è quello di classificare e descrivere alcuni degli algoritmi esistenti che, sfruttando i dati di monitoraggio della glicemia e le infusioni di insulina, sono stati sviluppati per generare degli allarmi preventivi di ipoglicemia imminente e/o modulare l'insulina per cercare, in automatico, di evitarla (o quanto meno limitarne durata e frequenza). Nello specifico, l'elaborato illustrerà nel dettaglio quelli di Brakes e Power Brakes, sviluppati da Hughes et al. (Journal of Diabetes Science and Technology, 2010), considerando i risultati ottenuti dagli studi in silico.

CAPITOLO 1

IL DIABETE E LE TECNOLOGIE UTILIZZATE PER LA SUA GESTIONE

1.1 FISIOPATOLOGIA

Con diabete mellito si fa riferimento a una malattia cronica caratterizzata da un eccesso di glucosio nel sangue (iperglicemia) causato da un'alterata quantità o funzione dell'insulina.

L'insulina è un ormone prodotto dal pancreas indispensabile per il metabolismo degli zuccheri ed ha un effetto ipoglicemizzante, ossia abbassa il livello di glucosio nel sangue (BG-blood glucose), favorendo l'ingresso del glucosio nelle cellule muscolari e adipose. Perciò, quando questo processo è alterato, il glucosio si accumula nel sangue, portando quindi a iperglicemia che, se non trattata, a lungo termine può portare complicanze in tutti gli organi. In effetti, il BG è regolato da due ormoni con funzioni opposte: il glucagone e l'insulina. Il primo è un ormone secreto dalle cellule α delle isole Langerhans del pancreas e, per aumentare il livello della glicemia, attiva tre vie: quella della glicogenolisi epatica, la nuova formazione di zuccheri dagli amminoacidi e la scissione dei trigliceridi presenti nel tessuto adiposo. Al contrario, l'insulina, ormone prodotto dalle cellule β , abbassa la glicemia, favorendo l'ingresso degli zuccheri nelle cellule dei tessuti e l'immagazzinamento degli zuccheri nel tessuto epatico.

La diagnosi di diabete può essere ottenuta grazie a valori alterati di glicemia e di emoglobina glicata (HbA_{1c}), oltre alla presenza di sintomi come polidipsia, poliuria e astenia.

Le varietà di diabete più note e frequenti sono il diabete di tipo I e quello di tipo II: il primo è di origine autoimmune ed è la conseguenza della distruzione delle cellule del pancreas che producono insulina, mentre il secondo si sviluppa negli anni per un deficit di produzione di insulina. Esistono poi anche il diabete gestazionale, quello monogenico, secondario e da farmaci. [1]

Il diabete può determinare complicanze acute e croniche: quelle acute, come il coma chetoacidotico, sono più frequenti nel diabete di tipo I in quanto correlate alla carenza pressoché totale di insulina, mentre nel diabete di tipo II si sviluppano spesso quelle croniche, tra cui retinopatia, nefropatia e malattie cardiovascolari. [2]

1.2 DIABETE DI TIPO I E RISCHIO DI IPOGLICEMIA

Il diabete di tipo I (T1D-type 1 diabetes) è una condizione cronica caratterizzata dalla distruzione autoimmune delle cellule β del pancreas che sono responsabili della produzione e secrezione dell'insulina endogena. Questa mancanza di insulina porta la concentrazione di glucosio nel sangue ad eccedere il range di sicurezza richiedendo ai pazienti di compiere numerose azioni quotidiane per mantenere il BG sotto controllo, evitando eventi avversi di ipoglicemia ($BG < 70$ mg/dL) e di iperglicemia ($BG > 180$ mg/dL). [3]

I pazienti con T1D necessitano di insulina esogena per regolare il BG ed essa dev'essere somministrata correttamente per rimanere in normoglicemia, attraverso iniezioni multiple giornaliere oppure infusione continua sottocutanea.

Nel tempo, l'iperglicemia porta a varie complicazioni come neuropatie, nefropatie, retinopatie e malattie cardiovascolari. [4]

Nonostante ridurre l'iperglicemia e mantenere i valori di HbA_{1c} sotto il 7% diminuisca il rischio di complicazioni micro- e macrovascolari [5], il rischio di ipoglicemia costituisce uno dei problemi più significativi nel T1D, in quanto può portare al coma o addirittura alla morte.

Sono stati definiti tre livelli di ipoglicemia:

- 1) $54 \text{ mg/dL} \leq BG < 70 \text{ mg/dL}$
- 2) $BG < 54 \text{ mg/dL}$
- 3) Evento grave caratterizzato da uno stato mentale e/o fisico alterato e dalla necessità di assistenza

Per questo, gli individui con T1D devono costantemente fare attenzione a ridurre l'iperglicemia senza però aumentare il rischio di ipoglicemia. [4]

Gli episodi ipoglicemici possono essere causati da dosi di insulina troppo grandi in relazione alla concentrazione di glucosio nel sangue, ad un'assunzione di cibo ridotta, ad attività fisica intensa o ad un lento assorbimento dell'insulina ad azione rapida attualmente disponibile. [6]

Le difese fisiologiche contro la diminuzione di concentrazione di glucosio plasmatico in individui non diabetici includono una diminuzione di secrezione di insulina nelle cellule β , un incremento di secrezione di glucagone nelle cellule α e, assente quest'ultimo, un incremento nella secrezione di epinefrina. Bassi livelli di insulina favoriscono l'aumento della produzione di glucosio che è anche stimolato da glucagone ed epinefrina. L'epinefrina inoltre limita l'utilizzo di glucosio e mobilita i precursori nella gluconeogenesi e normalmente inibisce la secrezione di insulina. Tutte queste difese sono tipicamente compromesse nelle persone con T1D. [7]

Si stima che un paziente in media abbia un numero indefinito di episodi di ipoglicemia asintomatica, soffra di due episodi di ipoglicemia sintomatica a settimana e di uno o più episodi di ipoglicemia severa, temporaneamente disabilitante, all'anno. Inoltre, recenti eventi di ipoglicemia, l'esercizio fisico e il sonno possono causare insufficienza autonoma associata a ipoglicemia (HAAF- Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure). [8]

L'unica difesa comportamentale è l'assunzione di carboidrati ma può essere messa in atto solo in caso di consapevolezza di ipoglicemia. Per poter intervenire in tempo sono quindi in studio diversi algoritmi per la previsione dell'ipoglicemia.

1.3 TERAPIA E GESTIONE DEL DIABETE

La gestione del T1D è complicata a causa dei tanti fattori che incidono sulla concentrazione di BG, come dieta, attività fisica e abitudini del paziente.

L'educazione terapeutica è alla base della cura del diabete e consiste nell'apprendimento di tutte quelle conoscenze che rendono il diabetico capace di gestire la malattia nei suoi molteplici aspetti. Essa deve trattare i temi della terapia con farmaci orali e insulina, l'automonitoraggio glicemico, l'alimentazione, l'attività fisica, la gestione delle ipoglicemie e delle malattie intercorrenti. [1]

Le persone con diabete di tipo 1 dipendono totalmente dall'insulina esogena che si divide in insulina basale e bolo: quella basale copre la necessità in assenza di pasti, mentre il bolo è associato al contenuto di carboidrati dei pasti ed è calcolato per compensare la comparsa di glucosio dovuta a un pasto. Entrambi necessitano di aggiustamenti nel tempo.

I due principali metodi di somministrazione dell'insulina sono le iniezioni multiple giornaliere (MDI- multiple daily injection) che combinano insulina ad azione rapida e lenta e l'infusione continua di insulina sottocutanea (CSII- continuous subcutaneous insulin infusion), in cui la pompa di insulina è programmata per rilasciare quasi continuamente piccole quantità di insulina e dosi più grandi attorno ai pasti.

Molti fattori influenzano la necessità di una dose di insulina, inclusi il peso corporeo, la condizione fisica e i livelli di stress. A causa della continua variazione di richiesta, è necessario un monitoraggio frequente del glucosio nel sangue e, in base a questi livelli di glucosio, la dose di insulina va modificata, cambiamenti nella dieta vanno applicati e i modelli di attività modificati. [9]

Inoltre, i pazienti devono calcolare le dosi di bolo prima di ogni pasto: stimando la quantità di carboidrati assunti e misurando il BG, determinano il numero di unità di insulina ad azione

rapida necessarie per quel pasto e, se necessario, aggiungono una dose correttiva. Questi calcoli richiedono vari passaggi e la maggior parte dei pazienti deve utilizzare una calcolatrice o un altro dispositivo elettronico. [10]

1.4 DISPOSITIVI TECNOLOGICI IN SUPPORTO ALLA TERAPIA

La tecnologia di misurazione del glucosio più diffusa è l'utilizzo nell'SMBG (self-monitoring of blood glucose) delle strisce di glucosio basate sulla puntura del dito, nonostante questo richieda di prelevare campioni di sangue dai capillari molte volte al giorno e il continuo acquisto delle strisce usa e getta. Anche per questo la puntualità dei pazienti in un monitoraggio regolare spesso non è possibile. [11]

A causa dei molti fattori che modificano la concentrazione di BG, per aiutare i pazienti si stanno introducendo innovazioni tecnologiche come i dispositivi di monitoraggio in continua del glucosio (CGM- continuous glucose monitoring) che permettono di conoscere in real-time il BG e le pompe per l'infusione continua di insulina sottocutanea (CSII).

Inoltre, il monitoraggio in continua del glucosio real-time offre una stima più accurata delle grandi fluttuazioni del BG che possono avvenire nei pazienti diabetici.

1.4.1 SENSORI PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUA DEL GLUCOSIO (CGM)

Le nuove tecnologie di misurazione del glucosio includono l'inserimento di un sottile sensore ad ago sotto la pelle per misurare i livelli di glucosio nel fluido interstiziale che segue strettamente i livelli di glucosio nel sangue.

Nonostante questa tecnologia rimuova la necessità di raccogliere campioni di sangue dal dito e possa misurare i livelli di glucosio ad intervalli di pochi minuti, il sensore è deperibile, costoso e necessita la sostituzione ogni 10-14 giorni. [11]

La maggior parte dei sensori CGM in commercio è basata su un sensore elettrochimico ad ago che è impiantato nel tessuto sottocutaneo dell'addome o del braccio. Esso misura un segnale di corrente elettrica generato dalla reazione di glucosio-ossidasi e proporzionale alla concentrazione di glucosio nel fluido interstiziale. Poiché è necessario un certo periodo di tempo affinché il glucosio passi dal flusso ematico al fluido interstiziale, il profilo di glucosio interstiziale è una versione attenuata in ampiezza e ritardata nella fase del profilo di glucosio plasmatico e va quindi poi calibrato attraverso parametri aggiornati grazie a campioni SMBG periodici. [12] Il sensore è poi connesso ad un trasmettitore che trasferisce in real-time

le letture di glucosio a un ricevitore portatile che visualizza la concentrazione e l'andamento del glucosio attuale e produce un allarme quando la concentrazione supera una soglia di ipo/iperglicemia impostata dal paziente.

Vari studi hanno dimostrato che il CGM può migliorare la terapia del diabete rispetto all'utilizzo di dispositivi per l'auto-monitoraggio (SMBG- self-monitoring of blood glucose), permettendo di ridurre la frequenza sia di ipo- che di iperglicemia.

Dal 2015 alcuni dispositivi CGM hanno ricevuto l'approvazione per uso terapeutico, ossia le misure CGM possono essere usate per prendere decisioni terapeutiche come la dose di insulina. [13]

Tuttavia, solo circa il 10% dei pazienti utilizza questi sensori e le cause principali sono l'elevato costo di questo dispositivo, la mancanza di copertura assicurativa e la scomodità di indossare dei dispositivi. [12]



Fig.1: Dexcom G6 di Theras

1.4.2 POMPE DI INSULINA (CSII)

Le pompe di insulina sono dispositivi computerizzati che permettono ai pazienti di preprogrammare, regolare temporaneamente o sospendere il rilascio di insulina, oltre a rilasciarne dosi precise. I sistemi di rilascio CSII tentano di imitare la funzione del pancreas il più possibile. [10]

Le pompe di infusione continua di insulina sottocutanea (CSII- continuous subcutaneous insulin infusion) inizialmente sviluppate nel 1976 erano della grandezza di uno zaino, ma le dimensioni si sono presto ridotte con i miglioramenti nella tecnologia.

Una tipica pompa di insulina consiste in un dispositivo principale che include un "serbatoio" per l'insulina (di solito 300 unità), un meccanismo di avanzamento dell'insulina in grado di impostare diverse velocità di rilascio, un modulo di elaborazione (micro-computer) che esegue il programma installato e le batterie. La

parte esterna è il set di infusione che include una cannula per l'inserimento sottocutaneo e un sistema di tubi per collegare il serbatoio di insulina alla cannula. Le nuove pompe (a "cerotto" o "capsula") eliminano la necessità del set di tubi per l'insulina e dell'inserimento manuale del set di catetere per l'infusione. Insulina ad azione rapida è utilizzata sia per il bolo sia per il rilascio basale.

I moderni software delle pompe calcolano diversi rapporti carboidrati-insulina e variazioni di sensibilità di insulina così da correggere automaticamente le dosi durante il giorno. Alcuni possono anche calcolare l'attività residua di insulina seguendo un bolo di insulina.

La maggior parte delle pompe ricevono i dati a frequenze radio o con misuratori di glucosio incorporati, così i valori di glucosio sono automaticamente inseriti.

Un utilizzatore diabetico ben formato può ottenere un controllo glicemico molto efficiente monitorando il BG frequentemente, aggiustando le dosi di insulina in base a una valutazione accurata della quantità e del tipo di pasti consumati e compensare l'effetto dell'attività fisica sui livelli di glucosio.

I problemi principali della terapia con pompa di insulina sono collegati a un trattamento eccessivo o insufficiente dovuto a un malfunzionamento e/o un uso improprio. I problemi del device possono includere problemi dell'allarme, allentamento e/o occlusione dei cateteri, cannula piegata e problemi di visualizzazione dello schermo.

Mentre infezioni del sito di infusione non sono comuni, infiammazioni o irritazioni sono abbastanza frequenti usando una pompa di insulina, anche se l'incidenza è stata ridotta dall'introduzione di set di infusione più moderni e da una migliore educazione dei pazienti. Inoltre, il costo elevato è un ostacolo da considerare per molti pazienti.

Vari studi hanno dimostrato la superiorità clinica della CSII rispetto alle iniezioni multiple giornaliere di insulina (MDI- multiple daily injections) in termini di controllo di HbA_{1c} . [14]

Un importante beneficio della CSII rispetto alla MDI è la riduzione degli eventi di iperglicemia severa, mentre, grazie all'utilizzo di avvisi ed allarmi, il rischio di ipoglicemia severa si è significativamente ridotto.

Un altro vantaggio della CSII è la riduzione della variabilità glicemica che è l'oscillazione nei livelli di glucosio nel sangue durante il giorno ed è tipicamente caratterizzata da picchi iperglicemici postprandiali. Fluttuazioni ampie delle

concentrazioni di BG possono essere dannosi anche quando A1C è attorno ai valori di riferimento. [13]



Fig. 2: esempi di pompe di insulina

CAPITOLO 2

SISTEMI PER IL SUPPORTO ALLA DECISIONE

Nonostante l'uso di CGM e pompe di insulina come devices autonomi sia stato dimostrato essere benefico per il controllo glicemico, i maggiori potenziali vantaggi possono essere ottenuti connettendo i due dispositivi in un sistema integrato.

Inoltre, anche per i pazienti più motivati, il controllo manuale della glicemia è un compito difficile e richiede che i soggetti interrompano le loro attività quotidiane per prendere decisioni sulla terapia varie volte durante il giorno. Il controllo manuale del glucosio è ancora più complicato durante la notte perché i soggetti spesso non si svegliano con gli allarmi del CGM.

Metodi per modulare automaticamente il rilascio di insulina in base alle misure CGM sono stati una intensa area di ricerca negli ultimi dieci anni. Come primo step verso lo sviluppo di un sistema completamente a catena chiusa, anche chiamato pancreas artificiale, i gruppi di ricerca e le compagnie hanno investigato algoritmi per attenuare o sospendere automaticamente l'infusione di insulina basale in base alle misure CGM, ad esempio quando il CGM rileva un'ipoglicemia o l'andamento indica un rischio di ipoglicemia imminente. [12] L'obiettivo è lo sviluppo di un decision support system (DSS) avanzato, ossia di strumenti composti automatici che integrano più moduli, da calcolatori del bolo di insulina ad algoritmi di previsione del BG capaci di generare allarmi. Però, a causa delle relazioni non-lineari complesse che caratterizzano il sistema di regolazione glucosio-insulina e la variabilità fisiologica inter-/intra-soggetto peculiare, lo sviluppo di un DSS completamente funzionante è ancora una sfida aperta. [3]

Un DSS dà la possibilità di supportare gli utilizzatori con decisioni preventive e personalizzate in ogni scenario della loro vita quotidiana e permette di intervenire in tempi più brevi. I DSS per il diabete sono stati un concetto emergente nella sanità negli ultimi anni: i dati possono essere automaticamente collezionati, trasmessi, aggregati con altri dati fisiologici, analizzati, archiviati e presentati al paziente. Integrando l'e-health e i sistemi di telemonitoraggio, i DSS per il diabete di tipo 1 hanno il potenziale per migliorare i risultati glicemici grazie alla prevenzione degli eventi ipo- e iperglicemici, riducendo l'incertezza nelle decisioni critiche di autogestione. Questo fornisce un'alternativa al sistema a catena chiusa del pancreas artificiale (AP): infatti, molti utilizzatori si sentono preoccupati per gli

errori della pompa di insulina e preferiscono una terapia a catena aperta che può essere assistita dai DSS. [15]

2.1 DECISION SUPPORT SYSTEM (DSS) E LORO STRUTTURA

La maggior parte dei DSS disponibili in letteratura sono composti da un modulo di predizione della glicemia che avvisa l'utilizzatore quando viene previsto che il suo BG esca dal range di sicurezza nel prossimo futuro, un modulo di sospensione dell'insulina che sospende temporaneamente il rilascio di insulina basale nei pazienti che usano pompe di insulina per evitare l'ipoglicemia quando il BG è significativamente basso e un calcolatore adattivo di bolo di insulina che fornisce all'utilizzatore un suggerimento sulla dose corretta di insulina per compensare le oscillazioni di BG dovute ad un pasto.

Esistono anche DSS con titolazione e dosaggio automatico di insulina, oppure che forniscono un'analisi real-time automatica del comportamento specifico del paziente per dare una stima personalizzata del piano ottimale di trattamento con insulina.

Alcuni DSS, poi, forniscono consigli e suggerimenti per la gestione del diabete, indicando quando assumere dei carboidrati se c'è un rischio di ipoglicemia o quando sospendere il rilascio di insulina.

Invece di sospendere il rilascio, alcuni DSS si propongono di attenuarlo modulando la velocità di rilascio dell'insulina in caso di rischio di ipoglicemia. L'algoritmo utilizza la predizione del glucosio e una funzione di rischio per calcolare il fattore di attenuazione dell'insulina basale. [15]

2.2 ALGORITMI PER LA PREVENZIONE DELL'IPOGLICEMIA

Alcuni algoritmi, in caso di ipoglicemia, suggeriscono l'assunzione di hypotreatments (HTs), ossia l'assunzione di piccole quantità (15/20 g) di carboidrati ad azione rapida. Dall'HT, il ripristino dell'euglicemia normalmente avviene entro 30 minuti. Le linee guida consigliano di ricontrollare il BG 15 minuti dopo l'HT e, se l'ipoglicemia è ancora presente, di assumere un HT addizionale. [16]

Negli ultimi dieci anni, vari algoritmi per la sospensione o attenuazione dell'insulina basale sono stati proposti in letteratura con lo scopo di prevenire o mitigare l'ipoglicemia. In generale, i metodi proposti per la sospensione/attenuazione dell'infusione di insulina basale possono essere divisi in due categorie: quelli in cui l'attenuazione/sospensione è determinata dal rilevamento dell'ipoglicemia e quelli in cui la modulazione

dell'andamento dell'infusione di insulina basale è provocata dalla predizione di un'ipoglicemia imminente.

Nei primi, le misure CGM sono collezionate real-time e, quando i dati CGM scendono sotto una soglia predefinita per l'ipoglicemia (ad esempio 70 mg/dL), un fattore di attenuazione dell'insulina basale è calcolato e moltiplicato per la velocità di iniezione dell'insulina basale nominale. Quando un certo criterio è raggiunto (ad esempio le letture CGM tornano sopra la soglia), il fattore di attenuazione è fissato a 1 e l'iniezione di insulina basale nominale è ripristinata. Una limitazione di questi algoritmi è che l'attenuazione dell'insulina basale al rilevamento dell'ipoglicemia può solo ridurre la durata dell'evento ipoglicemico, ma non può prevenire l'avvenimento dell'evento, specialmente a causa del ritardo nell'assorbimento di insulina sottocutanea, per cui, anche se l'insulina basale è sospesa quando l'ipoglicemia è rilevata, c'è ancora dell'insulina precedentemente iniettata attiva nel plasma che causa un ulteriore abbassamento nella concentrazione del BG.

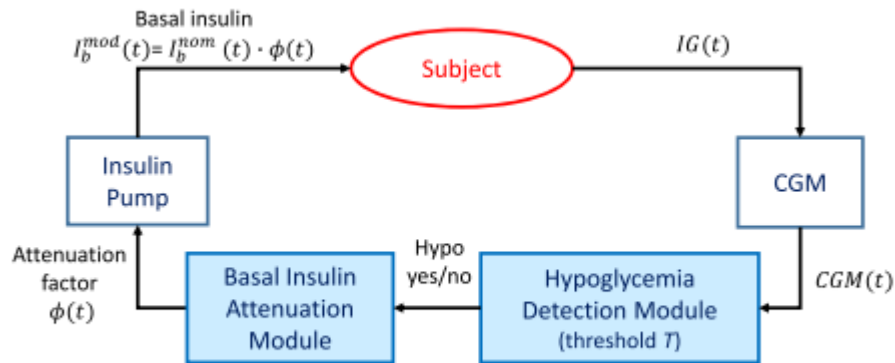
Per superare questa limitazione, possono essere usati gli algoritmi basati sulla predizione. Queste strategie permettono di attivare e disattivare l'attenuazione di insulina basale in base al valore CGM predetto piuttosto che alla lettura CGM attuale. Nei metodi basati sulla predizione, le misure CGM e in alcuni casi altri dati di input (come le dosi di insulina) sono usati per prevedere la concentrazione futura di glucosio. Se viene previsto un evento di ipoglicemia nel prossimo futuro (la concentrazione di glucosio predetta scende sotto una certa soglia) un fattore di attenuazione dell'insulina basale $0 \leq \Phi \leq 1$ è calcolato e moltiplicato per il tasso di iniezione dell'insulina basale nominale per ridurre il rilascio di insulina basale, con la possibilità di evitare l'evento ipoglicemico predetto. Quando è previsto che il glucosio torni nel range di sicurezza, l'iniezione di insulina basale nominale è ripristinata al suo valore nominale ($\Phi = 1$).

Oltre alla soglia, un altro parametro chiave per regolare la performance degli algoritmi basati sulla predizione è l'orizzonte di previsione (PH- prediction horizon), ossia quanto tempo in anticipo l'evento ipoglicemico verrebbe predetto. Idealmente, un PH più lungo sarebbe desiderabile per anticipare l'attenuazione dell'insulina basale e quindi compensare il ritardo dell'azione dell'insulina. Tuttavia, in pratica, un PH troppo lungo non è conveniente perché aumenta il tasso di falsi positivi (eventi ipoglicemici predetti che non accadono in realtà) e quindi il rischio di rimbaldi in iperglicemia.

I metodi sono classificati come algoritmi di sospensione se, invece di attenuare il rilascio di insulina basale, semplicemente interrompono il rilascio di insulina basale quando

l'ipoglicemia è rilevata o prevista. In questo caso il fattore di attenuazione Φ può essere solo 0 o 1. [12]

a Detection-based basal insulin attenuation/suspension algorithms



b Prediction-based basal insulin attenuation/suspension algorithms

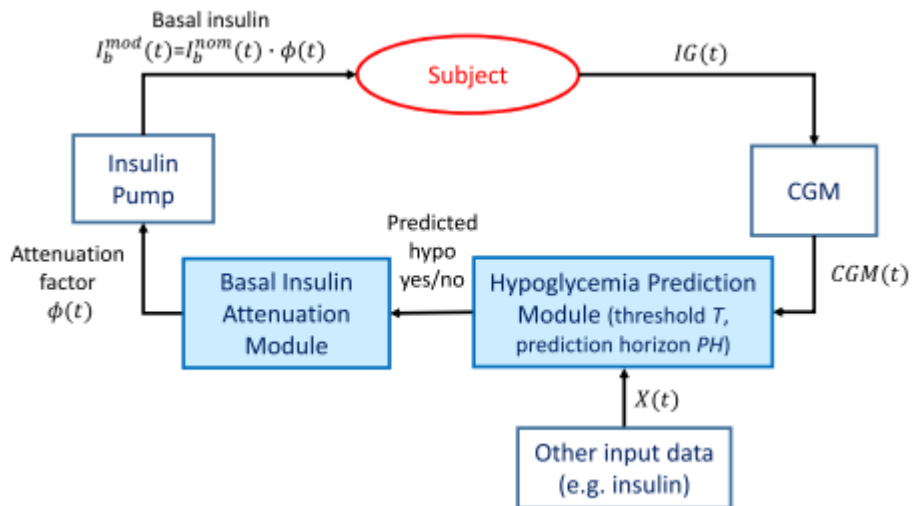


Fig.3: rappresentazione schematica degli algoritmi di sospensione/attenuazione dell'insulina basale

- a. Algoritmi basati sul rilevamento dell'ipoglicemia. Le misure della concentrazione del glucosio interstiziale (IG) del soggetto sono collezionate real-time da un sensore CGM. Quando le misure CGM scendono sotto una soglia T, il modulo di rilevamento dell'ipoglicemia individua l'ipoglicemia e il modulo di attenuazione dell'insulina basale calcola il fattore di attenuazione $\Phi(t)$ che è 0 se non è stata rilevata ipoglicemia e compreso tra 0 e 1 se è stata rilevata. Infine, la velocità di rilascio dell'insulina basale nominale, $I_b^{nom}(t)$, è moltiplicata per $\Phi(t)$ per ottenere la velocità di rilascio dell'insulina basale modulata finale, $I_b^{mod}(t)$, che è data in output dalla pompa di insulina.
- b. Algoritmi basati sulla previsione dell'ipoglicemia. Le misure CGM sono usate, eventualmente con altri dati di input, per predire in real-time l'occorrenza di eventi ipoglicemici in anticipo di PH minuti (modulo di previsione dell'ipoglicemia). Questa previsione è usata poi per calcolare un fattore di attenuazione dell'insulina basale $\Phi(t)$ come nei metodi basati sul rilevamento

2.2.1 ALGORITMI PER IL SUGGERIMENTO DI HYPOTREATMENTS

L'algoritmo proposto da Camerlingo et al. utilizza il valore CGM corrente e il suo rapporto incrementale (ROC- rate of change) combinati in una singola misura dal rischio dinamico (DR- dynamic risk), una quantità che può essere calcolata in real-time utilizzando i dati CGM.

Nella simulazione, dopo un pasto contenente 100 g di carboidrati, non viene dato un bolo correttivo. Per generare un evento ipoglicemico fisiologico e affidabile in ognuno dei 100 soggetti virtuali, viene utilizzata una strategia comune usata negli studi clinici, ossia aumentare e ritardare il bolo di insulina, cosa che produce un'iperglicemia precoce post-pasto, seguita da una rapida discesa in ipoglicemia. Nello specifico, per ogni soggetto virtuale viene aumentato e ritardato il bolo di insulina in maniera diversa, per ottenere due scenari in cui il profilo BG entra nella zona di ipoglicemia con ROC diverso: in uno scenario i soggetti entrano in ipoglicemia lentamente (ROC nel range (0, -1] mg/dL/min), nell'altro i soggetti ci entrano rapidamente (ROC in (-1, -2] mg/dL/min). Nella generazione di entrambi gli scenari, viene impostata a 70 mg/dL la soglia per l'ipoglicemia. Si può notare che più rapidamente i soggetti entrano in ipoglicemia, più l'episodio di ipoglicemia è lungo e intenso.

Questo algoritmo ha in ingresso il profilo di glucosio interstiziale (IG) assumendo di lavorare in condizioni ideali e il profilo CGM rumoroso quando sono imitate condizioni realistiche.

L'analisi ha mostrato che non è possibile trovare un set di valori comune di HT preventivi capace di evitare l'ipoglicemia in entrambi gli scenari. Per cui, sia la dose che il timing della somministrazione di HT dipendono fortemente dal valore del ROC della curva BG quando entra in ipoglicemia, richiedendo un algoritmo capace di classificare la rapidità della decrescita glicemica di un evento ipoglicemico imminente con sufficiente anticipo e di suggerire la corretta dose di carboidrati per evitare/mitigare l'ipoglicemia.

L'algoritmo proposto per suggerire HTs preventivi sfrutta la funzione non lineare di rischio dinamico DR (ottenuta modulando il rischio statico SR- static risk utilizzando un fattore che dipende dal ROC). SR e DR sono positivi in presenza di rischio di iperglicemia, negativi per l'ipoglicemia e nulli a circa 112.5 mg/dL. Il DR assegna un rischio maggiore a situazioni in cui l'andamento del glucosio sta portando in zone pericolose (ipoglicemia con un trend decrescente o iperglicemia con un trend crescente). L'algoritmo inizia con la collezione real-time degli output di un sensore CGM (valore CGM e ROC) che il dispositivo fornisce all'utilizzatore ad esempio ogni 5 minuti.

L'algoritmo controlla i valori CGM finché $DR \leq 0$ con pendenza negativa, condizione che potenzialmente anticipa un evento ipoglicemico imminente. Quando questa condizione è raggiunta, l'algoritmo controlla il valore del ROC del glucosio: in caso di ROC positivo, presumibilmente l'ipoglicemia non si verificherà a breve e l'algoritmo torna a controllare i valori CGM; mentre nel caso in cui $ROC \leq 0$, viene verificato il suo valore per predire l'evento ipoglicemico imminente e la velocità di avvicinamento alla regione di ipoglicemia, stabilendo se la discesa è lenta o rapida. In caso di discesa rapida, l'algoritmo innesca immediatamente un primo HT di 20 g e poi aspetta 15 minuti prima di collezionare un nuovo valore CGM. Nel caso di discesa lenta, invece, non è prevista ipoglicemia a breve e quindi l'algoritmo continua a collezionare valori CGM secondo il tempo di campionamento.

Ogni volta che un nuovo valore CGM è collezionato, l'algoritmo calcola il DR, finché questo non diventa minore o uguale al valore di SR corrispondente alla soglia di ipoglicemia (70 mg/dL). A questo punto, se la derivata prima del DR è minore o uguale a 0, viene somministrato un HT con una dose di 20 g di carboidrati. Poi l'algoritmo aspetta 15 minuti prima di ricontrollare il DR e la sua derivata: se $DR \leq SR$ (CGM=70 mg/dL) nuovamente con una pendenza non positiva, un altro HT è indotto con una dose di carboidrati di 15 g per le discese lente e di 20 g per quelle rapide per evitare una ricaduta in ipoglicemia. Quando il DR torna ad essere positivo, l'individuo non è più a rischio di ipoglicemia e l'algoritmo torna al punto di partenza.

Un test in silico su 100 soggetti ha mostrato che l'algoritmo genera efficacemente HT preventivi, riducendo sia il tempo in ipoglicemia che i rimbalzi iperglicemici post-trattamento, senza aumentare il numero di HTs somministrati. Infatti, indicando la consumazione di dosi appropriate di carboidrati prima dell'effettivo episodio di ipoglicemia, l'algoritmo è in grado di prevenire più eventi ipoglicemici.

Nel futuro si tenterà poi di personalizzare la quantità di carboidrati per evitare dosi di HT troppo elevate o insufficienti. [16]



Fig. 4: schema dell'algoritmo

L'algoritmo proposto da Turksoy et al. suggerisce una specifica quantità di carboidrati da assumere per prevenire basse concentrazioni di glucosio nel sangue. Le previsioni di glucosio sono ottenute da modelli in cui la concentrazione di glucosio è espressa come una funzione delle letture della concentrazione passata di glucosio e del segnale di attività fisica e della quantità di insulina infusa. Con ogni nuovo set di misure, il modello è usato per la previsione della concentrazione di glucosio 30 minuti in anticipo. Se i valori previsti sono sotto la soglia di ipoglicemia (70 mg/dL in generale, 80 mg/dL durante l'esercizio fisico), l'ultimo valore di glucosio misurato è utilizzato per determinare l'intervallo dello stadio e viene calcolata la velocità di diminuzione del glucosio. A questo punto, dopo l'avviso tramite un allarme, viene suggerita al paziente la consumazione di una specifica quantità di carboidrati. Solo un suggerimento di HT

viene dato all'interno di uno stadio, finché i livelli di glucosio non scendono al livello successivo.

La quantità suggerita di carboidrati può essere personalizzata in base alle preferenze specifiche del paziente e a informazioni metaboliche.

Il metodo proposto si è mostrato in grado di prevenire la maggior parte dei valori bassi di glucosio, ma ha comunque delle limitazioni, come la possibilità che l'allarme non venga sentito dal paziente mentre sta dormendo. [17]

Nello studio di Zecchin et al. le occorrenze e durate degli eventi ipoglicemici sono state confrontate in tre scenari: 1. L'ipoglicemia non è stata riconosciuta e trattata; 2. 15 grammi di carboidrati sono stati assunti quando il CGM ha superato la soglia di ipoglicemia; 3. 15 g di carboidrati sono stati assunti quando la previsione del CGM in anticipo di 30 minuti ha superato la soglia di ipoglicemia. Si è dimostrato che utilizzare dati CGM predetti piuttosto che misurati permette di ottenere una riduzione significativa del numero di eventi ipoglicemici e del tempo speso nel range di ipoglicemia. [18]

2.2.2 ALGORITMI PER LA SOSPENSIONE DELLA POMPA DI INSULINA

Choudhary et al. hanno valutato l'utilizzo di una pompa di insulina con una funzione di sospensione di basso glucosio (LGS- low glucose suspend) che automaticamente sospende il rilascio di insulina basale per un tempo di massimo due ore in risposta a un'ipoglicemia rilevata dal sensore. Quando il sensore di glucosio raggiunge una soglia impostata dall'utilizzatore, un allarme suona e, se l'utilizzatore non risponde, il rilascio di insulina basale è sospeso per un massimo di due ore, dopo le quali viene ripristinato alla velocità programmata. Inoltre, il paziente può far riprendere il rilascio di insulina basale in qualsiasi momento.

I dati ottenuti suggeriscono che LGS ha il potenziale per ridurre l'ipoglicemia notturna nei pazienti ad alto rischio rispetto al solo uso di allarmi. [19]

L'utilizzo di pompe con funzione LGS è stato studiato anche da Ly et al. analizzando il profilo di glucosio nel sangue dopo una sospensione di due ore dell'insulina. La soglia LGS è impostata a 60 mg/dL e, non appena il sensore di glucosio scende sotto questo livello, la pompa dà un allarme. Se il paziente non risponde all'allarme, il rilascio di insulina viene sospeso per un massimo di due ore, dopo le quali l'insulina basale

standard viene ripristinata. Se non c'è risposta del paziente, la pompa ripeterà un ciclo di 6 ore di cui 2 di sospensione seguite da 4 di insulina basale. Inoltre, un avviso di bassa glicemia è fissato a 70 mg/dL e a questo livello la pompa emette un suono o una vibrazione, senza sospendere automaticamente l'insulina. [20]

Buckingham et al. hanno sviluppato un sistema parzialmente a catena chiusa per prevenire l'ipoglicemia notturna in modo sicuro sospendendo il rilascio di insulina quando viene prevista l'ipoglicemia. Sono presenti 5 diversi algoritmi per la prevenzione dell'ipoglicemia che sono basati su un orizzonte di previsione (PH-prediction horizon) di 35 minuti e una soglia di glucosio di 80 mg/dL. Questi valori sono stati scelti per fornire un tempo sufficiente affinché la sospensione della pompa sia efficace nell'abbassare i livelli di insulina una volta che il rilascio è stato sospeso. La sospensione della pompa inizia quando due degli algoritmi risultano positivi. I criteri per ripristinare la sospensione della pompa sono: 1. Un minimo di 30 minuti di sospensione della pompa; 2. Un ROC positivo >0.5 mg/dL/min; 3. Un valore di glucosio >80 mg/dL. Quando riprende l'insulina basale, essa è impostata al suo tasso usuale per quell'orario. I test su 40 soggetti hanno dimostrato che buona parte degli eventi ipoglicemici possono essere evitati in questo modo. [21]

Cengiz et al. hanno considerato un sistema a catena chiusa costituito da tre componenti: una pompa di insulina, un sensore CGM e un algoritmo per il rilascio di insulina. Il rilascio di insulina è basato su un modello di risposta insulinica multifasica delle cellule β che consiste di tre componenti: proporzionale (P), integrale (I) e derivativa (D). La componente P rilascia insulina in proporzione alla differenza tra il glucosio misurato dal sensore e quello di riferimento; la componente I risponde a iper- o ipoglicemia persistenti; la componente D risponde a brusche variazioni di glucosio (ROC). Ad ogni tempo n , la somma di queste tre componenti $P_n + I_n + D_n$ determina il rilascio totale di insulina e viene calcolata ogni minuto.

La sospensione del rilascio di insulina da parte del controllore PID non è determinata da una previsione di ipoglicemia, ma piuttosto è una decisione presa minuto per minuto se la somma delle tre componenti è ≤ 0 . Questa somma è ricalcolata ogni minuto e, quando diventa >0 , il rilascio di insulina riprende per quel minuto. [22]

Il sistema PLGM (Predictive Low Glucose Management) presentato da Abraham et al. sospende il rilascio di insulina quando viene previsto che la soglia di ipoglicemia (4.4

mmol/L) preimpostata venga raggiunta in 30 minuti. Nello studio viene determinato il profilo di glucosio plasmatico con il sistema PLGM quando l'ipoglicemia è indotta da 1. Esercizio di moderata intensità; 2. Bolo di insulina sottocutaneo; 3. Aumento del tasso di infusione basale durante la notte. È risultato che il sistema è più efficace nei casi 2 e 3. [23]

2.2.3 ALGORITMI PER LA MODULAZIONE DELL'INSULINA

Nello studio di Breton et al., 24 soggetti hanno utilizzato un dispositivo CGM e un DSS che consiste in una combinazione di titolazione automatica dell'insulina, calcolo del bolo e suggerimento di trattamento con carboidrati. I partecipanti sono stati esposti a una varietà di porzioni e contenuti dei pasti e a due periodi di esercizio da 45 minuti.

Il DSS consiste di due dispositivi di suggerimento real-time, uno per il bolo basato sui dati CGM (CGM-Informed Bolus Advisor) e uno per l'esercizio fisico (Exercise Advisor), e di uno strumento per la titolazione retrospettiva dell'insulina. I due dispositivi real-time sono pensati rispettivamente per modulare ottimamente i boli di insulina in base all'attuale sensibilità di insulina del paziente e per generare un consiglio comportamentale ad hoc per evitare l'ipoglicemia durante un imminente periodo di esercizio fisico. Nel primo caso, la modulazione del bolo di insulina si basa su una stima dell'IE (Insulin Effectiveness- efficacia dell'insulina), un parametro collegato alla sensibilità insulinica, basato su CGM e insulina. Nel secondo, su richiesta dell'utilizzatore, il sistema stima la probabilità che l'attività fisica porti a ipoglicemia e questa viene poi usata per classificare il rischio di ipoglicemia come basso (si può procedere con l'esercizio), medio (il sistema suggerisce di sospendere per due ore il rilascio di insulina basale o di assumere una piccola quantità di carboidrati) o elevato (si consiglia di combinare la sospensione basale e la consumazione di una piccola quantità di carboidrati o di assumere una maggiore dose di carboidrati). L'ultimo modulo consiste in una procedura di ottimizzazione automatica dei parametri di trattamento dell'insulina basata sui dati CGM, l'insulina e i pasti. Esso identifica il rischio sistematico di ipoglicemia e iperglicemia e modula l'insulina basale, il rapporto carboidrati-insulina e il fattore di sensibilità dell'insulina.

È stato dimostrato che la protezione dall'ipoglicemia è stata migliorata significativamente durante l'utilizzo del DSS: la percentuale di tempo speso con la glicemia sotto i 70 mg/dL è stata ridotta, mentre la glicemia media è stata mantenuta. Perciò il sistema si è mostrato in grado di ridurre significativamente la GV (glucose

variability), riducendo l'esposizione all'ipoglicemia, senza aumentare la glicemia media o l'esposizione all'iperglicemia. [24]

Vehi et al. propongono l'applicazione di quattro algoritmi. Il primo sistema genera continui modelli di predizione usando un PH di 60 minuti che fornisce previsioni del BG basate sugli input di CGM, insulina attiva e carboidrati assunti. Il secondo è specializzato nella previsione di eventi ipoglicemici postprandiali per poter ottimizzare il bolo. Il terzo è finalizzato a riconoscere gli episodi di ipoglicemia notturna: l'obiettivo di questo modulo è di avvertire i pazienti riguardo alle occorrenze di episodi di ipoglicemia nelle ore successive mentre i pazienti si stanno preparando per dormire; i pazienti devono segnalare al sistema che stanno andando a dormire e, in base ai dati storici di glucosio, insulina, pasti e attività fisica, il sistema restituirà un messaggio che informa il paziente se c'è un alto rischio di bassi livelli di glucosio durante le successive sei ore notturne. Considerata questa informazione, i pazienti sono in grado di effettuare il trattamento autonomamente, riducendo la velocità di rilascio dell'insulina basale e/o consumando uno snack senza un successivo bolo per aumentare i livelli di glucosio prima di dormire. L'ultimo punta ad implementare un DSS personalizzato capace di identificare scenari come l'esercizio fisico, i giorni di malattia e le abitudini. Infatti, i modelli di predizione generalizzati di solito non sono applicati con successo nel trattamento del diabete a causa della grande variabilità tra i pazienti e nel paziente. [25]

Tuo et al. hanno sviluppato un metodo di regolazione automatica utilizzando un algoritmo di controllo run-to-run (R2R). Per considerare le differenze tra i giorni della settimana e i weekend, un algoritmo di secondo ordine e uno di settimo ordine sono usati per regolare contemporaneamente l'insulina basale e il bolo. Considerando le incertezze della vita reale, sono state incluse incertezze sull'orario e la quantità dei pasti nel testare il metodo. Applicando l'algoritmo R2R nel miglioramento della terapia con pompa di insulina, un giorno può essere considerato come una corsa (run); al giorno k , ci sarà un indice di performance basato sulle letture CGM che è usato per regolare automaticamente l'insulina al giorno $k+1$, perciò l'output può essere più vicino al target desiderato corsa dopo corsa. L'algoritmo R2R di alto ordine proposto ha una robustezza eccellente e può ottimizzare la terapia con pompa di insulina. [26]

Fabris et al. hanno proposto due metodi per ottimizzare il dosaggio di insulina aggiungendo al calcolo del bolo di insulina informazioni su segnali collezionati in real-

time da sensori indossabili. Il primo si basa sui dati CGM e usa una stima dello stato corrente di sensibilità insulinica (IS) del soggetto per modulare la dose di insulina; il secondo utilizza i dati di attività fisica da un tracker per fornire al calcolo del bolo informazioni sull'attività fisica recentemente svolta (attività fisica non programmata ed esercizio fisico).

Nel primo caso, viene stimato un nuovo valore di IS ogni 5 minuti, non appena un nuovo dato CGM diventa disponibile; il bolo di insulina è poi calcolato modulando un bolo standard con il rapporto tra la stima dell'IS usuale dai dati storici e la valutazione real-time dell'IS calcolata su richiesta al momento della somministrazione del bolo e utilizzando la quantità di carboidrati del pasto, il BG, il target glicemico e l'insulina residua attiva. Il sistema somministra quindi una dose di insulina maggiore se viene rilevato un livello di IS più basso del solito, mentre il bolo è ridotto in presenza di IS aumentata.

Il secondo metodo utilizza dati di attività fisica collezionati a intervalli frequenti per rendere noti nella scelta del bolo i cambiamenti nella necessità di insulina dovuti ad attività fisica recentemente svolta. In questo caso, i dati di un contapassi sono utilizzati per monitorare la quantità di attività fisica svolta nel tempo, ma il metodo può essere facilmente adattato per utilizzare altri segnali legati all'attività, come la frequenza cardiaca. Raccolti i dati del conteggio dei passi, in ogni momento del giorno può essere calcolato un indicatore di attività fisica accumulata come somma pesata dei passi precedentemente fatti; questo indicatore (AOB- activity on board) traduce l'impatto glicemico prolungato dell'attività fisica in un singolo numero che quantifica gli effetti residui di abbassamento del glucosio dell'attività svolta precedentemente. Il bolo di insulina è calcolato al momento di un pasto standard adattando il bolo standard in base allo scostamento tra l'AOB real-time e l'AOB ordinario per il corrispondente pasto calcolato dai dati storici. Il metodo modifica il bolo di insulina solo quando l'attività fisica accumulata si scosta dalla routine giornaliera. Il sistema somministrerà quindi una dose di insulina maggiore se il paziente è stato meno attivo del solito nelle ore precedenti a un certo pasto, mentre il bolo sarà ridotto nel caso di un aumento di attività fisica.

I test in silico hanno mostrato un miglioramento nel controllo glicemico postprandiale rispetto al calcolo standard del bolo. [27]

L'algoritmo sviluppato da Ramkissoo et al. di riduzione dell'ipoglicemia indotta da esercizio fisico (EHRA- exercise-induced hypoglycemia reduction algorithm) ha come

obiettivo quello di rilevare l'esercizio aerobico senza l'uso di segnali fisiologici addizionali e di avviare azioni per ridurre il rischio di ipoglicemia. Questo nuovo algoritmo rileva l'esercizio quando una soglia paziente-specifica su un termine di disturbo viene superata e sono passati più di 60 minuti dall'ultima rilevazione. Il parametro di disturbo è un segnale usato per descrivere le variazioni di BG dovute a perturbazioni che non sono descritte dagli altri parametri del modello.

Una volta rilevato l'esercizio fisico, vengono applicate tre azioni di reiezione del disturbo:

1. L'insulina basale è ridotta a zero e il limite superiore dell'insulina attiva è diminuito
2. Il bolo di insulina del pasto successivo è ridotto del 30%
3. Una specifica quantità di carboidrati viene suggerita al paziente.

La prima azione correttiva viene applicata per 60 minuti e poi i valori tornano linearmente ai loro valori nominali lungo un periodo di 120 minuti, ma se vengono raggiunte determinate condizioni tutti i parametri modificati tornano al loro stato nominale. [28]

Infine, Hughes et al. hanno sviluppato due differenti approcci per attenuare il rilascio di insulina basale in base al rischio di ipoglicemia, detti Brakes e Power Brakes.

CAPITOLO 3

ALGORITMI DI BRAKES E POWER BRAKES

Gli algoritmi di Brakes e Power Brakes modulano il rilascio di insulina basale da parte della pompa così che la velocità di iniezione di insulina sia estremamente ridotta quando il rischio di ipoglicemia è alto. Inoltre, essi sono combinati con un sistema di allarmi che indica il livello del rischio ipoglicemico dell'utilizzatore per avviare delle azioni "rescue" automatiche dal controllore in una configurazione a catena chiusa oppure raccomandare all'utilizzatore la necessità di intraprendere queste azioni (assunzione di carboidrati) quando viene rilevato un rischio elevato.

Brakes è un algoritmo basato sul rilevamento che riduce il rilascio di insulina basale quando la media mobile di 15 minuti delle misure CGM scende sotto una certa soglia con derivata negativa.

Power Brakes è invece un algoritmo basato sulla predizione che utilizza sia i dati CGM che della pompa di insulina per predire la concentrazione di glucosio nei successivi 15 minuti e di conseguenza ridurre il rilascio di insulina basale.

Questi metodi sono stati poi ulteriormente sviluppati aggiungendo in input all'algoritmo informazioni estratte dai dati CGM storici collezionati nei 30 giorni precedenti, con l'obiettivo di anticipare eventi comportamentali di routine che possono causare ipoglicemia, come l'esercizio o un sovradosaggio rilevante di insulina. [12]

3.1 BRAKES

Brakes è un metodo che implementa l'attenuazione della velocità di rilascio di insulina calcolata utilizzando solo misure CGM col fine di evitare l'ipoglicemia.

L'algoritmo è pensato per ridurre in modo regolare la velocità di rilascio dell'insulina del paziente al tempo attuale monitorando i dati CGM, stimando una misura del rischio attuale di ipoglicemia del paziente ($R(\bar{y}(t))$) e poi calcolando il fattore di attenuazione $\Phi_{brakes}(R(\bar{y}(t)))$:

$$\Phi_{brakes}(R(\bar{y}(t))) = \frac{1}{1 + \Gamma \cdot R(\bar{y}(t))}$$

Dove $\bar{y}(t)$ è una misura dello stato attuale di BG del paziente e Γ è un parametro di "aggressività" paziente-specifico. Il valore ottimale di Γ è scelto per evitare l'ipoglicemia

(70 mg/dL) con la minima aggressività e, dalle analisi di correlazione con parametri biometrici noti paziente-specifici, il valore ottimale viene calcolato secondo la seguente formula di regressione:

$$\Gamma = e^{-0.7672 - 0.0091 \cdot TDI + 0.0449 \cdot CF}$$

(TDI- total daily insulin; CF- correction factor)

Il fattore di attenuazione è utilizzato per calcolare la velocità ridotta della pompa di insulina $J_{actual}(t)$:

$$J_{actual}(t) = \Phi_{brakes}(R(\bar{y}(t)))J_{command}(t)$$

Dove $J_{command}(t)$ è la velocità di iniezione di insulina (U/h) che la pompa somministrerebbe senza Brakes e $J_{actual}(t)$ è la velocità di somministrazione dell'insulina attenuata.

In questo caso, la formula per la funzione di rischio è:

$$R(\bar{y}(t)) = \begin{cases} 10 \left[0.918642(\ln(\bar{y}(t)))^{1.29286} - 7.57332 \right]^2 & \text{se } 20 < \bar{y}(t) < 120 \text{ e } \frac{d\bar{y}}{dt} < 0 \\ 100 & \text{se } \bar{y}(t) \leq 20 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Dove $\bar{y}(t)$ è una media mobile non pesata su 15 minuti delle misure CGM:

$$\bar{y}(t) = \frac{1}{15} \sum_{i=0}^{14} CGM(t-i)$$

con $CGM(t)$ che è definita come la misura del dispositivo CGM al tempo t ; $\frac{d\bar{y}}{dt}$ è il rapporto incrementale nel CGM stimato lungo una finestra di 15 minuti della media mobile e questa condizione su $R(\bar{y}(t))$ è posta per evitare il potenziale rimbalzo in iperglicemia.

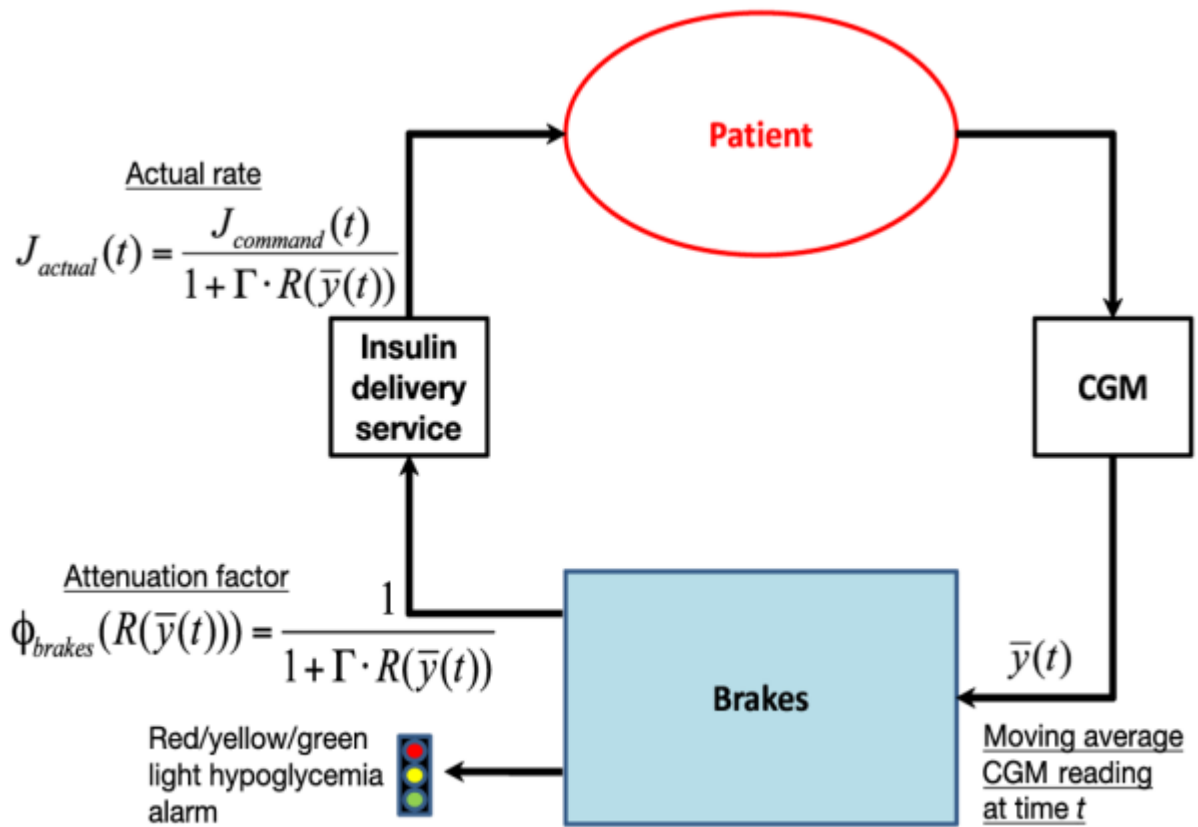


Fig. 5: schema del Brakes

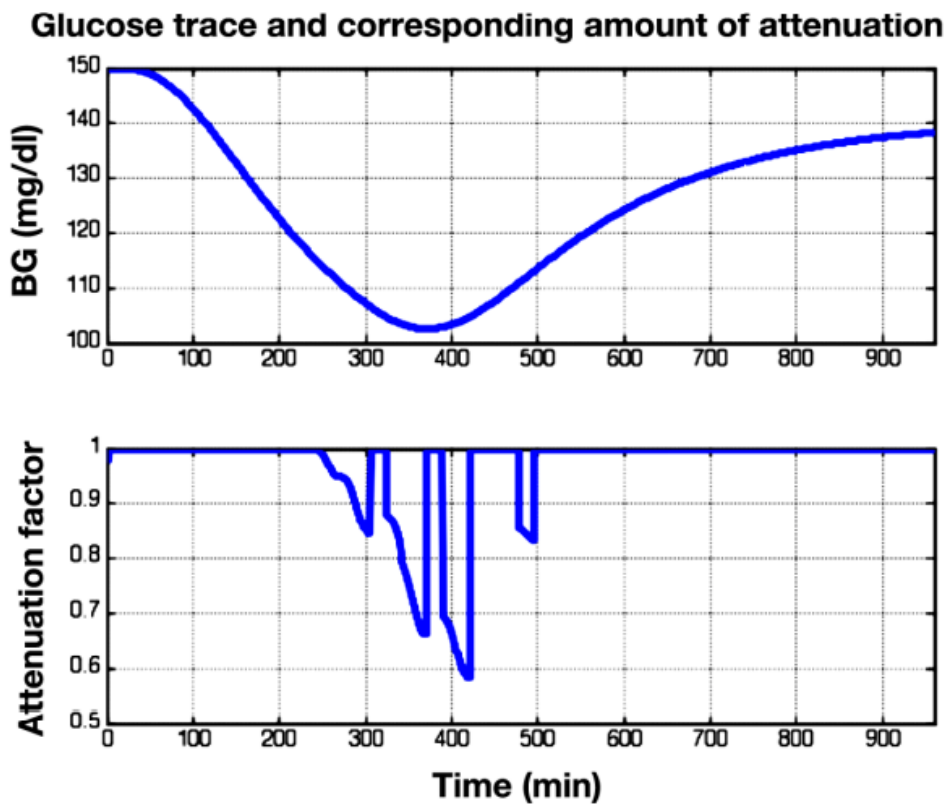


Fig. 6: fattore di attenuazione derivato dall'algoritmo di Brakes con il corrispondente tracciato BG per un soggetto rappresentativo con un segnale di input CGM rumoroso

3.2 POWER BRAKES

Ora introduciamo un algoritmo che è informato con la storia delle velocità di somministrazione dell'insulina passate che permette di diminuire la velocità di rilascio della pompa di insulina in previsione dell'ipoglicemia tenendo conto dell'insulina che è stata iniettata. Questo metodo viene chiamato Power Brakes, in quanto l'utilizzo sia delle informazioni sull'insulina che della predizione migliora la capacità di prevenire l'ipoglicemia attraverso l'attenuazione della pompa.

Nel modello da cui è derivato l'osservatore di stato metabolico, i coefficienti riflettono le dinamiche glucosio-insulina della popolazione media con un tempo di campionamento di un minuto. L'implementazione discretizzata e linearizzata di questo modello è

$$x(k+1) = Ax(k) + Bu(k) + Gw(k)$$

Dove $x(k)$ è lo stato del sistema al tempo di campionamento, $u(k) = J_{actual}(k) - J_{basal}$ (in mU/min) è il segnale input di insulina al passo k , con $J_{actual}(k)$ l'attuale velocità di infusione dell'insulina e J_{basal} il minimo valore nel profilo della velocità basale del paziente, e infine $w(k) = meal(k) - meal_{ref}$ (in mg/min) è il segnale di disturbo del glucosio ingerito al passo k , dove $meal(k)$ è il tasso di glucosio ingerito al passo k e $meal_{ref}$ è il valore input di un pasto di riferimento; le matrici A , B e G sono derivate da un modello con parametri rappresentativi di un paziente adulto medio con diabete di tipo 1.

L'osservatore di stato è basato su un filtro di Kalman; poiché solo le misure del dispositivo CGM sono disponibili ad ogni periodo di campionamento di un minuto, è necessario calcolare le stime $\hat{x}(k)$ di $x(k)$ basate sulla conoscenza del tasso di insulina infusa $u(k)$ e delle misure $y(k)$ con $y(k) = CGM(k) - G_{ref}$ dove $CGM(k)$ è la lettura del CGM al passo k e G_{ref} è un valore di riferimento del glucosio, qui impostato a 112.5 mg/dL. Costruiamo il segnale di misura come $y(k) = Cx(k) + v(k)$, dove $v(k)$ rappresenta il rumore del segnale CGM ed è aggiunto alla variabile di stato che rappresenta il glucosio plasmatico.

L'osservatore può essere espresso ricorsivamente (come un processo dinamico) e poi viene calcolata una stima della concentrazione del BG previsto al passo k $\hat{y}(k) = C\hat{x}_\tau(k)$.

Nel calcolare $\hat{y}(k)$, τ è un parametro che rappresenta una quantità di tempo in minuti e deve essere specificato; $\tau=0$ corrisponde a stimare il rischio in base alla migliore stima di BG assegnati tutti i dati ricevuti fino al passo k , mentre $\tau>0$ corrisponde a una valutazione

del rischio futuro di ipoglicemia, dando la possibilità ai Power Brakes di intervenire ben prima dell'inizio dell'ipoglicemia. Fissiamo $\tau=15$ minuti.

Una stima della concentrazione di BG ci permette di valutare il rischio di ipoglicemia, ora informato dall'osservatore di stato metabolico, R_m :

$$R_m(\hat{y}(k)) = \begin{cases} 10 \left[0.918642 \cdot (\ln(\hat{y}(k)))^{1.29286} - 7.57332 \right]^2 & \text{se } 20 < \hat{y}(k) < 120 \text{ e } \frac{d\hat{y}(k)}{dk} < 0 \\ 100 & \text{se } \hat{y}(k) \leq 20 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Dove $\frac{d\hat{y}(k)}{dk}$ è il rapporto incrementale nel glucosio previsto lungo una finestra di 15 minuti della media mobile.

Dato $R_m(\hat{y}(k))$, calcoliamo il fattore di attenuazione della pompa di insulina

$$\Phi_{powerbrakes}(R_m(\hat{y}(k))) = \frac{1}{1 + \Gamma R_m(\hat{y}(k))}$$

Che è utilizzato per calcolare la velocità ridotta della pompa

$$J_{actual}(k) = \Phi_{powerbrakes} \cdot J_{command}(k)$$

Dove $J_{command}(k)$ è la velocità di iniezione dell'insulina (U/h) che la pompa somministrerebbe senza Power Brakes e $J_{actual}(k)$ è la velocità attenuata di somministrazione di insulina (U/h).

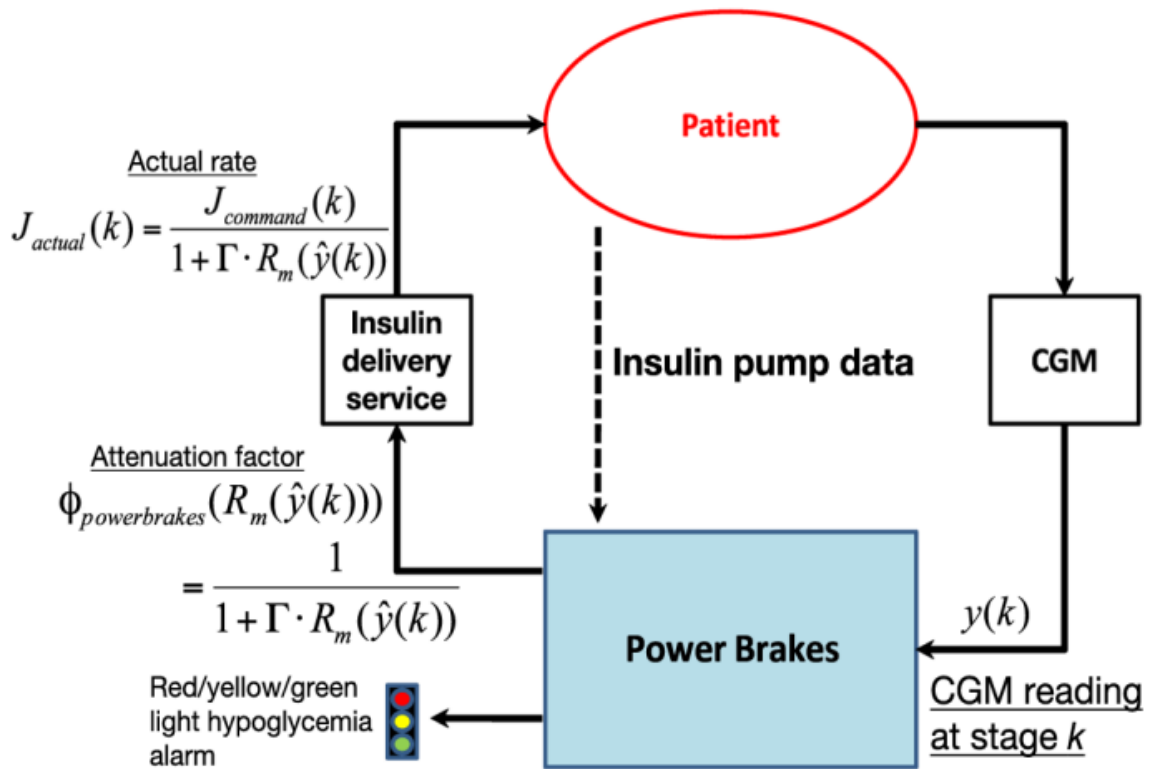


Fig. 7: schema del Power Brakes

3.3 SEGNALAZIONE DEL RISCHIO DI IPOGLICEMIA

È stato poi progettato un corrispondente segnale a semaforo per avvisare l'utilizzatore del suo livello di rischio ipoglicemico. Il semaforo è regolato con il calcolo del rischio come segue, dove K_{red} e $K_{red,IOB}$ sono le soglie di BG utilizzate per determinare il passaggio dal segnale a luce gialla a quello a luce rossa per l'utilizzo rispettivamente insieme a Brakes e Power Brakes.

Per i Brakes, le luci sono regolate in questo modo:

- Se $R(\bar{y}(t)) = 0$, viene accesa la luce verde;
- Se $R(\bar{y}(t)) > 0$ e $\bar{y}(t) \geq K_{red}$, viene accesa quella gialla;
- Se $\bar{y}(t) < K_{red}$, viene accesa quella rossa.

Il valore di K_{red} è scelto a 80 mg/dL.

Per i Power Brakes, le luci sono azionate in modo simile, ma la soglia per l'attivazione è basata su una stima dello stato:

- Se $R_m(\hat{y}(k)) = 0$, viene accesa la luce verde;
- Se $R_m(\hat{y}(k)) > 0$ e $\hat{y}_{shutoff}(k) \geq K_{red,IOB}$, viene accesa quella gialla;
- Se $\hat{y}_{shutoff}(k) < K_{red,IOB}$, viene accesa quella rossa.

$\hat{y}_{shutoff}(k)$ è formulato nello stesso modo di $\hat{y}(k)$ ma tenendo il segnale input di insulina $J_{actual}(k)$ a zero durante l'orizzonte di previsione τ , così da attivare la luce rossa quando viene predetto che nessuna attenuazione della pompa permetterà di evitare l'ipoglicemia. Il valore di $K_{red,IOB}$ è scelto a 77.5 mg/dL.

Per l'implementazione, questo segnale apparirebbe sullo schermo del dispositivo CGM insieme ad un suono di allarme o a una vibrazione. Questa soglia è pensata per garantire all'utilizzatore il tempo per assumere dei carboidrati prima dell'inizio dell'ipoglicemia per mitigare o evitare l'evento. Durante il recupero da un evento ipoglicemico, la luce rossa resta accesa finché almeno l'80% delle precedenti misure CGM non sono sopra i 90 mg/dL.

3.4 TEST IN SILICO

Gli esperimenti sono stati sviluppati sul simulatore metabolico dell'università di Virginia/Padova e sono stati ideati due scenari per causare ipoglicemia se nessuna azione viene compiuta:

1. Alcuni pazienti con diabete di tipo 1 riscontrano una sensibilità all'insulina molto variabile (ad esempio dopo l'attività fisica). In questi pazienti, accade che la loro velocità basale di somministrazione dell'insulina (che è regolata per raggiungere l'euglicemia a digiuno in circostanze normali) è improvvisamente troppo alta, mettendo il paziente a rischio di ipoglicemia. Questo cambiamento nell'efficacia dell'insulina è stato osservato dopo l'esercizio fisico. Questo incremento nella sensibilità all'insulina viene simulato rilasciando due volte la normale velocità basale del soggetto, dove questo aumento nel livello basale può essere usato per simulare l'aumento nella sensibilità di insulina. Tutti i 100 soggetti adulti in silico sono inizializzati alla concentrazione di glucosio di 150 mg/dL e sono soggetti a una velocità di somministrazione dell'insulina basale che è due volte quella che sarebbe richiesta per raggiungere la loro rispettiva concentrazione di glucosio a digiuno di 112.5 mg/dL. L'immagine sottostante mostra i risultati di questo scenario nel caso in cui (a) nessuna azione sia compiuta, (b) vengano applicati i Brakes, (c) vengano applicati i Power Brakes.

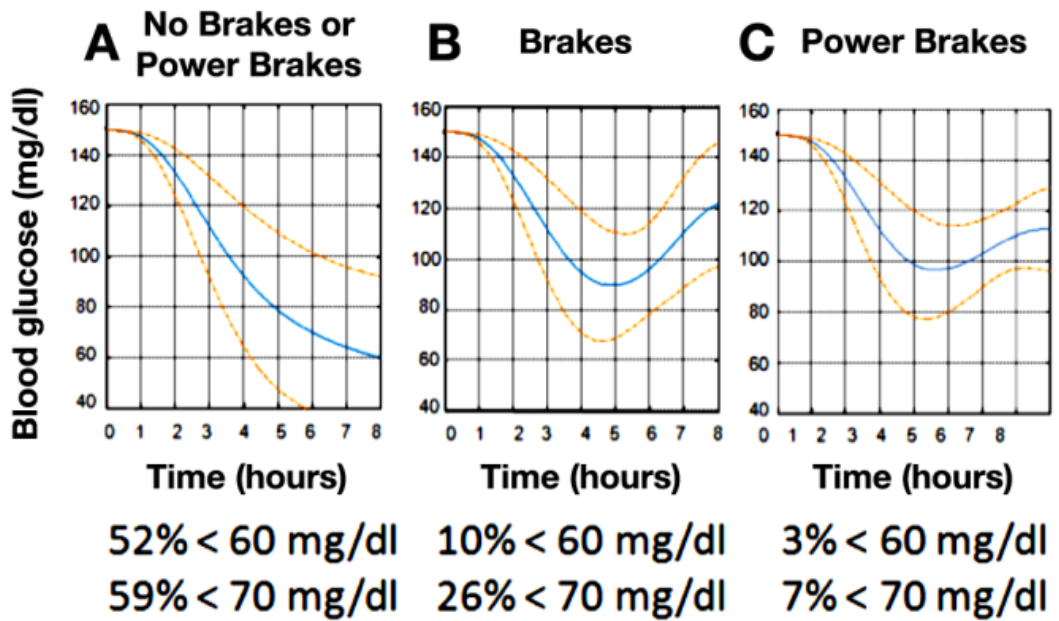


Fig. 8: scenario di velocità basale aumentata. I grafici mostrano il tracciato BG medio (blu) per 100 soggetti e la deviazione standard ± 1 (arancione)

2. I pazienti spesso somministrano i boli di insulina pre-pasto in previsione del pasto che stanno per consumare. In circostanze inusuali, il paziente potrebbe dimenticarsi o non essere in grado di consumare il pasto previsto. Questo scenario pone il paziente in un rischio severo di ipoglicemia. Questo caso viene simulato somministrando un bolo pre-pasto per un pasto che viene saltato. La quantità di questo bolo è pensata in modo tale che il soggetto scenda ad una concentrazione di BG di 50 mg/dL (da un valore iniziale di 150 mg/dL) se il pasto viene saltato. La grandezza del pasto saltato varierà da paziente a paziente, in base alla sua sensibilità all'insulina. Si può anche pensare a questo scenario come al caso in cui un paziente somministri un bolo che è troppo grande per correggere una deviazione positiva da una concentrazione di glucosio target. Il paziente potrebbe voler somministrare un bolo con lo scopo di tornare a una concentrazione di glucosio di 90 mg/dL, ma il bolo potrebbe essere stato erroneamente calcolato per raggiungere un target di 50 mg/dL.

La figura sottostante mostra i risultati di questo scenario nel caso in cui (a) nessuna azione sia compiuta, (b) vengano applicati i Brakes, (c) vengano applicati i Power Brakes.

L'immagine successiva mostra invece il modo in cui l'allarme a luce rossa possa essere utilizzato per somministrare carboidrati: in questo caso, 15 g di carboidrati vengono somministrati nel momento in cui la luce rossa è attivata.

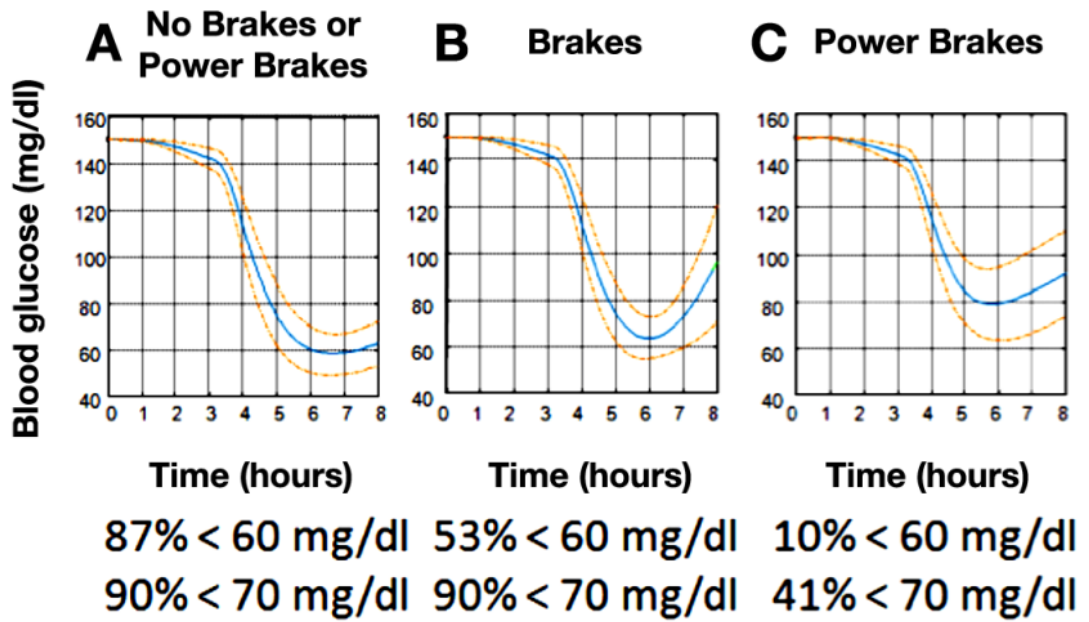


Fig. 9: scenario di pasto saltato (o bolo troppo grande). I grafici mostrano il tracciato BG medio (blu) per 100 soggetti e la deviazione standard ± 1

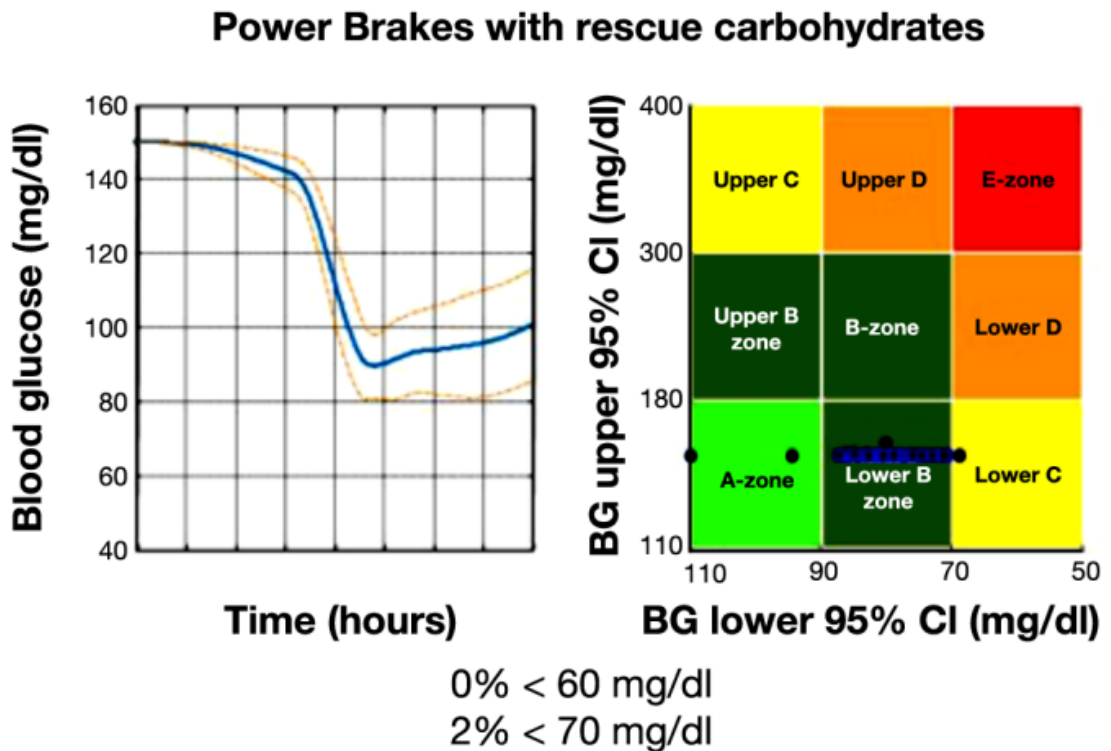


Fig. 10: scenario di pasto saltato (o bolo troppo grande). Power Brakes è utilizzato per attenuare la velocità di somministrazione dell'insulina e l'allarme a luce rossa provoca la somministrazione automatica di 15 g di carboidrati. Il grafico a sinistra mostra il tracciato BG medio (blu) per 100 soggetti e la deviazione standard ± 1 (arancione). Il grafico a destra mostra l'analisi della griglia di controllo della variabilità per ognuno dei 100 soggetti, con CI intervallo di confidenza (confidence interval)

In entrambi gli scenari, i risultati indicano l'abilità sia di Brakes che di Power Brakes di ridurre l'incidenza di ipoglicemia quando paragonati al caso in cui nessuna azione viene compiuta.

Nello scenario 1, Brakes funziona bene per attenuare gradualmente la velocità di somministrazione dell'insulina in risposta alla graduale decrescita nel BG quando l'informazione sull'insulina non è disponibile.

Nel secondo scenario, Power Brakes, utilizzando le informazioni sulla somministrazione dell'insulina, è consapevole che il grande bolo rilasciato in previsione di un pasto porterà a una diminuzione della concentrazione di BG. Questo è riflesso nella stima prevista dello stato di BG ottenuta dal modello di cinetica glucosio-insulina e dall'osservatore di stato metabolico. Power Brakes agisce in modo aggressivo nello scenario 2, considerando l'effetto previsto dell'insulina attiva (IOB). Un altro vantaggio chiave del Power Brakes è la sua performance durante un recupero da una discesa a basso BG: non appena il rapporto incrementale del BG predetto è positivo, l'effetto di attenuazione è sospeso.

Nel caso dello scenario 1, dove la velocità basale è raddoppiata, non riscontriamo un rimbalzo nella concentrazione di glucosio sopra 180 mg/dL in seguito all'attenuazione della pompa sia per Brakes che per Power Brakes (dove, seguendo il recupero dai bassi livelli di BG, la velocità basale è tornata a quella basale normale) nel corso delle 12 ore di simulazione. Nello scenario 2, dove l'algoritmo di attenuazione della pompa risponde a un sovradosaggio di bolo di insulina, rimbalzi sopra i 180 mg/dL avvengono in meno del 3% dei soggetti.

Nelle tabelle sottostanti, vengono mostrate la sensibilità, i falsi allarmi a luce rossa e il tempo per le statistiche di evento ipoglicemico per il sistema di allarme nel caso degli scenari di (1) elevato tasso basale e (2) sovradosaggio di bolo. Per ogni scenario consideriamo l'avviso a luce rossa pensato sia per Brakes che Power Brakes, come precedentemente descritto. I risultati indicano la capacità dell'allarme di fornire un avviso che può essere utilizzato per indurre l'assunzione di carboidrati. La percentuale di episodi ipoglicemici rilevati rappresenta solo la percentuale di episodi rilevati prima dell'inizio dell'ipoglicemia. Gli eventi che provocano l'allarme a luce rossa in un qualunque momento dopo l'inizio dell'ipoglicemia non sono considerati eventi "rilevati", perché assumiamo che lo scopo dell'allarme a luce rossa sia di avvisare il sistema di controllo (o l'utilizzatore) così che possano essere avviate azioni per prevenire o mitigare l'evento. Le statistiche tempo all'evento (time to event) indicano che i Power Brakes, grazie alla loro capacità di tenere conto dell'insulina attiva, forniscono un tempo più lungo, in media, tra l'allarme a luce rossa e l'evento ipoglicemico.

Table 1. Red Light Alarm Statistics for Scenario 1		
Scenario 1	Brake red light	Power Brake red light
% detected (prior to event)	80.77	94.23
% false alarm	15.38	6.77
Minimum BG for false alarms (mg/dl)	76.17	74.63
Time to event (min)	16.49	17.16

Table 2. Red Light Alarm Statistics for Scenario 2		
Scenario 2	Brake red light	Power Brake red light
% detected (prior to event)	83.52	93.41
% false alarm	6.59	3.30
Minimum BG for false alarms (mg/dl)	75.52	77.23
Time to event (min)	10.19	28.51

Gli esperimenti di simulazione presentati offrono la possibilità di approfondimento nell'uso di Brakes e Power Brakes per pazienti in vivo in configurazione a catena aperta, in modalità di avviso e a catena chiusa. Nella modalità di avviso, la comunicazione con l'utilizzatore attraverso l'allarme a luce rossa gli dà l'opportunità di rispondere all'aumento del rischio ipoglicemico. In una futura configurazione a catena chiusa, l'attenuazione graduale della velocità di somministrazione della pompa di insulina e la somministrazione di carboidrati sotto forma di infusione automatica di glucosio offre la possibilità di prevenire eventi ipoglicemici. [29]

3.5 UPDATED BRAKES

Successivamente, Hughes et al. hanno mostrato come l'utilizzo di dati storici di misure di glucosio possa informare e migliorare la capacità dei Brakes di prevenire l'ipoglicemia in real-time. Gli Updated Brakes sono basati su un modello paziente-specifico tempo-variante che riflette la traiettoria tipica delle fluttuazioni glicemiche durante il giorno. Il

rischio di ipoglicemia rafforzato storicamente induce un aumento nell'aggressività dell'attenuazione dell'insulina rispetto ai Brakes originali, basati solo sui dati real-time. Attraverso l'uso dei dati real-time disponibili integrati con informazioni storiche di glucosio per stimare il rischio ipoglicemico, è possibile anticipare e prevenire meglio l'ipoglicemia.

La novità di questo algoritmo è che riceve i dati non solo delle misure di glucosio real-time e della somministrazione di insulina, ma anche informazioni storiche che permettono di valutare il rischio ipoglicemico attribuito a eventi di routine (come l'esercizio fisico o il costante sovradosaggio di insulina) che influenzano le fluttuazioni glicemiche in modo tempo- e paziente-specifico, permettendo di anticiparli e in modo da migliorare l'algoritmo di Brakes.

Le fonti di dati real-time che consideriamo sono:

- Le stime di BG ottenute attraverso l'utilizzo di un dispositivo CGM
- I dati di somministrazione dell'insulina ottenuti dalla pompa di insulina

Utilizzando le misure del sensore di glucosio e le informazioni sull'insulina al tempo t , assumiamo un modello lineare tempo-invariante della cinetica glucosio-insulina e utilizziamo un filtro di Kalman per stimare la concentrazione di BG del paziente. I dati real-time sono utilizzati insieme alle informazioni delle misure storiche di glucosio per predire meglio un imminente rischio di ipoglicemia.

Questo algoritmo utilizza le informazioni sull'insulina come una componente fondamentale nella stima dei livelli di BG con l'obiettivo primario di informare gli algoritmi di sicurezza che compiono azioni automatiche per prevenire o mitigare la gravità di un evento ipoglicemico. Inoltre, l'algoritmo anticipa la possibilità di un rischio di ipoglicemia in base agli eventi comportamentali di routine del paziente, puntando sull'impatto storico che questi eventi hanno sulle fluttuazioni glicemiche.

I dati CGM collezionati fungono da sorgente di dati storici. La scelta di collezionare dati storici di output (misure di glucosio sottocutaneo) piuttosto che di input (pasti, insulina, esercizio fisico) è motivata dal fatto che i primi permettono di focalizzarsi sul creare un modello della reazione del paziente a un certo comportamento piuttosto che sul comportamento stesso.

Assumiamo di collezionare un set di misure CGM ogni ciclo di minuti k del giorno per $k=\{1, 2, \dots, \text{floor}(1440/\text{cycle})\}$, dove il valore di "cycle" è scelto per ottimizzare la

capacità dell’algoritmo di individuare le fluttuazioni periodiche nel profilo di glucosio che non sono attribuite al rumore CGM.

L’obiettivo è quello di determinare la traiettoria del glucosio dal passo k al passo $(k + \text{floor}(30/\text{cycle}))$ sulla base dei dati CGM storici.

Viene definito il modello lineare tempo-invariante:

$$BG_{hist}^{k+\text{floor}(\frac{30}{\text{cycle}})} = \beta_{0,k} + \beta_{1,k} \cdot X^k + \varepsilon_k$$

Dove X^k rappresenta il valore CGM al passo k , $BG_{hist}^{k+\text{floor}(\frac{30}{\text{cycle}})}$ rappresenta il valore CGM a 30 minuti da k e ε_k il termine di errore del modello lineare ad ogni passo k assumendo che i termini di errore siano indipendenti e distribuiti normalmente. Utilizzando i dati CGM storici collezionati, si determinano $\beta_{0,k}$ e $\beta_{1,k}$ collezionando tutte le coppie (CGM(k), CGM($k+\text{floor}(30/\text{cycle})$)) e utilizzandole per costruire un modello lineare ad ogni passo k .

Inoltre, inseriamo come parte del modello storico la probabilità di ipoglicemia basata sui dati collezionati. Definiamo $p_{hypo}(k)$ per $k=\{1, 2, \dots, \text{floor}(1440/\text{cycle})\}$ la probabilità di ipoglicemia ad ogni step di tempo

$$p_{hypo}(k) = \frac{|CGM(k) < 70|}{|CGM(k)|}$$

Dove CGM(k) rappresenta una misura CGM storica collezionata al passo k (ogni valore minore di 70 mg/dL è considerato ipoglicemia). $p_{hypo}(k)$ è utilizzato nella regolazione della soglia di attivazione dell’algoritmo di Brakes. Insieme, la probabilità di ipoglicemia e il modello di traiettoria del BG codificano le informazioni storiche riguardanti l’estensione e la traiettoria del BG in diminuzione.

Definiamo BG_{risk} l’input all’algoritmo di Brakes precedentemente descritto, così che il rischio di ipoglicemia al tempo t sia dato da:

$$R(BG_{risk}(t)) = \begin{cases} 10[\gamma_\theta(\ln(BG_{risk}(t))^{\alpha_\theta} - \beta_\theta)]^2 & \text{se } 20 < BG_{risk}(t) < \theta \text{ e } \frac{dBG_{risk}(t)}{dt} < 0 \\ 100 & \text{se } BG_{risk}(t) \leq 20 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases}$$

L’input della funzione è la stima di BG (mg/dL), l’output è una misura del rischio ipoglicemico compresa tra 0 (nessun rischio) e 100 (rischio elevato). I parametri γ_θ , α_θ e β_θ sono determinati sulla base del valore della soglia di attivazione del Brakes θ (mg/dL).

La condizione sulla pendenza del BG, $\frac{dBG_{risk}(t)}{dt} < 0$, è utilizzata per garantire che l'attenuazione della velocità di somministrazione dell'insulina sia sospesa durante il recupero dall'ipoglicemia per ridurre la possibilità di un rimbalzo in iperglicemia.

Il fattore di attenuazione della velocità di rilascio della pompa di insulina è calcolato come:

$$\varphi\left(R(BG_{risk}(t))\right) = \frac{1}{1 + \Gamma \cdot R(BG_{risk}(t))}$$

Con Γ che è un parametro di aggressività paziente-specifico determinato sulla base dei parametri biometrici del paziente insulina giornaliera totale (U) e fattore di correzione (mg/dL/U).

La velocità modificata di somministrazione dell'insulina (U/h) è data da:

$$J_{actual} = \varphi(R(BG_{risk}(t)))J_{command}(t)$$

Dove $J_{command}(t)$ (U/h) rappresenta la velocità di somministrazione dell'insulina che era programmata per la pompa.

Nell'implementazione originale $BG_{risk}(t) = \widehat{BG}(t + \tau|t)$ per $\tau=15$ minuti, dove $\widehat{BG}(t|t)$ è la stima del BG ottenuta dall'osservatore di stato date le informazioni CGM e di somministrazione dell'insulina fino al tempo t, e $\widehat{BG}(t + \tau|t)$ è l'estrapolazione lineare ottenuta utilizzando il modello lineare di cinetica glucosio-insulina con gli input del modello, insulina e CGM, tenuti costanti lungo l'orizzonte di predizione τ . La soglia di attivazione del Brakes θ è fissata a 120 mg/dL, con i parametri $\gamma_\theta, \alpha_\theta$ e β_θ calcolati di conseguenza.

Nell'implementazione proposta, i dati storici informano l'input BG così che il $BG_{risk}(t)$ sia definito da:

$$BG_{risk}(t) = \beta_{0,k^*} + \beta_{1,k^*} \cdot \widehat{BG}(t|t)$$

Dove $\widehat{BG}(t|t)$ rappresenta la migliore stima corrente del livello di BG basata sulle informazioni CGM e di insulina e k^* tale che $(k \cdot cycle - t)$ per $k \in \{1, 2, \dots, \text{floor}(\frac{1440}{cycle})\}$ sia minimizzata e non negativa. Il valore di θ nell'implementazione di Brakes informata storicamente varia in base a p_{hypo} ed è dato da:

$$\theta = \begin{cases} 140, & \text{se } p_{hypo}(k^* + \tau_{hypo}^*) > p_{thresh} \\ 120, & \text{altrimenti} \end{cases}$$

Dove τ_{hypo}^* minuti e p_{thresh} sono parametri regolati per ottimizzare l'utilizzo dei dati storici di probabilità dell'ipoglicemia.

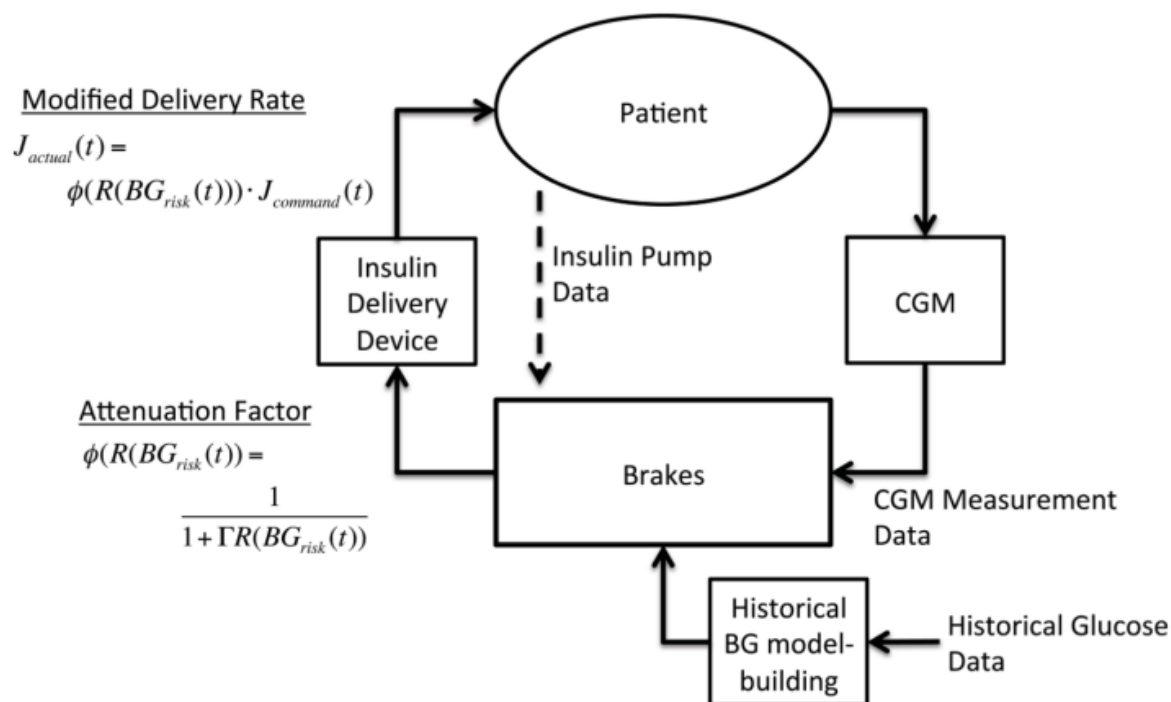


Fig. 11: schema dei Brakes informati storicamente

Con uno studio in silico è stato valutato l'utilizzo dei dati CGM storici per migliorare la performance dei Brakes. Il modello storico è stato costruito col valore di "ciclo"=30 minuti per ottimizzare la performance ed evitare una discontinuità nei parametri del modello che può essere causata dal rumore del CGM. Assumiamo che il rilascio della pompa di insulina possa essere modificato minuto per minuto. Il valore di τ_{hypo}^* è scelto attraverso test di simulazione per ottimizzare la performance e impostato a 60 minuti. Sono stati simulati e collezionati 30 giorni di dati CGM storici, dove i dati assumono che l'algoritmo originale di Brakes sia utilizzato nelle impostazioni di rilascio della pompa di insulina del paziente così che i dati storici riflettano l'impatto dell'azione dei Brakes senza che vengano utilizzate le informazioni storiche.

Behavioral Assumptions for Historical Data Collection

Behavioral Profile	Meal 1	Meal 2	Snack 1	Meal 3	Snack 2
Expected meal size (g CHO)	60	70	20	85	35
Std. dev. of meal size (min.)	15	30	5	20	10
Earliest mealtime (min.)	400	600	1020	1080	1260
Most likely mealtime (min)	420	720	1050	1140	1320
Latest mealtime (min)	600	900	1080	1260	1440
Std. dev. of mealtime	30	20	15	90	40

Assunzioni di comportamento alimentare random con orari dei pasti e quantità estratti da una distribuzione normale con media (deviazione standard) assegnata

I pasti, in particolare gli snacks, possono essere saltati se la quantità di carboidrati a loro associata è 0 g. Assumiamo che il rilascio di insulina segua un tipico approccio di terapia a catena aperta con i boli somministrati ai pasti calcolati sulla base dell'attuale frazione di carboidrati (gCHO/U) e fattore di correzione (mg/dL/U) del paziente con un BG target di 130 mg/dL e altrimenti con l'insulina basale.

In aggiunta a questo, è stata simulata una perturbazione che è verosimile accada in ipoglicemia: è un incremento nel tasso basale pensato per rappresentare un aumento della sensibilità del paziente all'insulina, dove l'intensità della perturbazione è data dal valore del moltiplicatore del tasso basale nominale. Il disturbo rimane di intensità costante lungo la sua durata e poi decresce linearmente per un periodo di 12 ore.

Dopo aver collezionato 30 giorni di dati storici simulati per 100 soggetti adulti in silico, i dati CGM raccolti vengono utilizzati per costruire i modelli lineari tempo-varianti per ogni soggetto adulto. Poi è stato condotto uno scenario simulato di 1680 minuti (28 ore) con lo stesso comportamento alimentare random e caratteristiche di perturbazione dove applichiamo, per confronto, l'algoritmo di Brakes nelle sue implementazioni originale e informata storicamente.

Ogni soggetto in silico ha un set unico di coppie $(\beta_{0,k}, \beta_{1,k})$ e parametri $p_{hypo}(k)$ per $k = \{1, 2, \dots, 48\}$ pensato per catturare l'effetto sulla traiettoria della glicemia di vari comportamenti che avvengono durante il giorno con una certa regolarità. I test svolti mostrano che l'assunzione di un modello lineare per la traiettoria del BG è ragionevole.

Per alcuni pazienti l'aumento nel tasso basale attorno alle 3 pm non ha un effetto notevole sulle fluttuazioni glicemiche. In altri pazienti, i risultati mostrano che sono più sensibili

alle deviazioni dalla loro sensibilità all'insulina nominale. È in questi pazienti che il modello storico si dimostra particolarmente efficace.

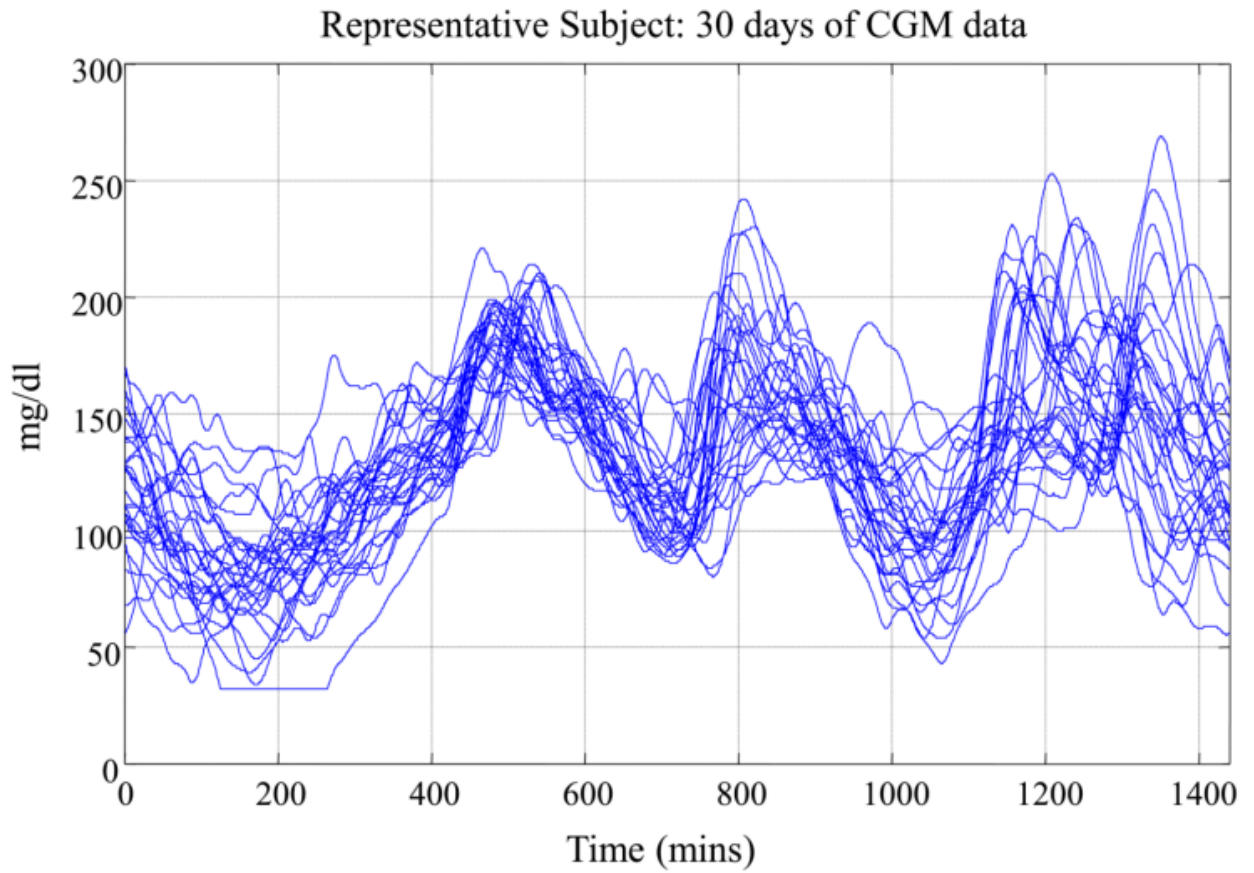


Fig. 12: 30 giorni di dati CGM storici collezionati per un soggetto rappresentativo

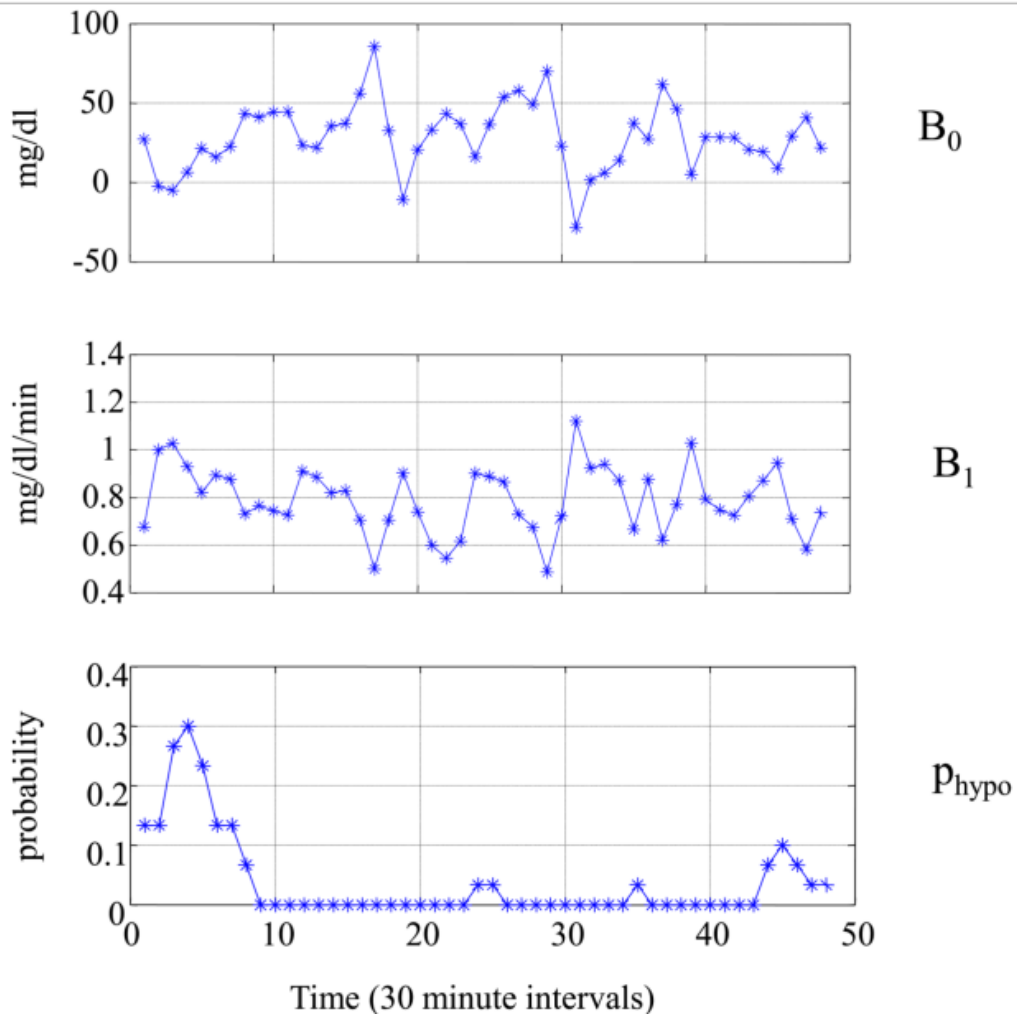


Fig. 13: parametri del modello storico di un soggetto rappresentativo

Dalla figura 13 si osserva che l'aumento nella soglia di attivazione, corrispondente a una $p_{hypo} \neq 0$, avviene attorno alle 9:30 pm e continua lungo la fine della giornata e nelle ore del mattino, durante le quali il cambiamento nella sensibilità all'insulina dovuto alla perturbazione comporta un rischio di ipoglicemia maggiore per il soggetto. Un valore di 60 minuti per τ_{hypo}^* permette di anticipare l'aumento di sensibilità aumentando la soglia di attivazione del Brakes prima dell'inizio dell'ipoglicemia.

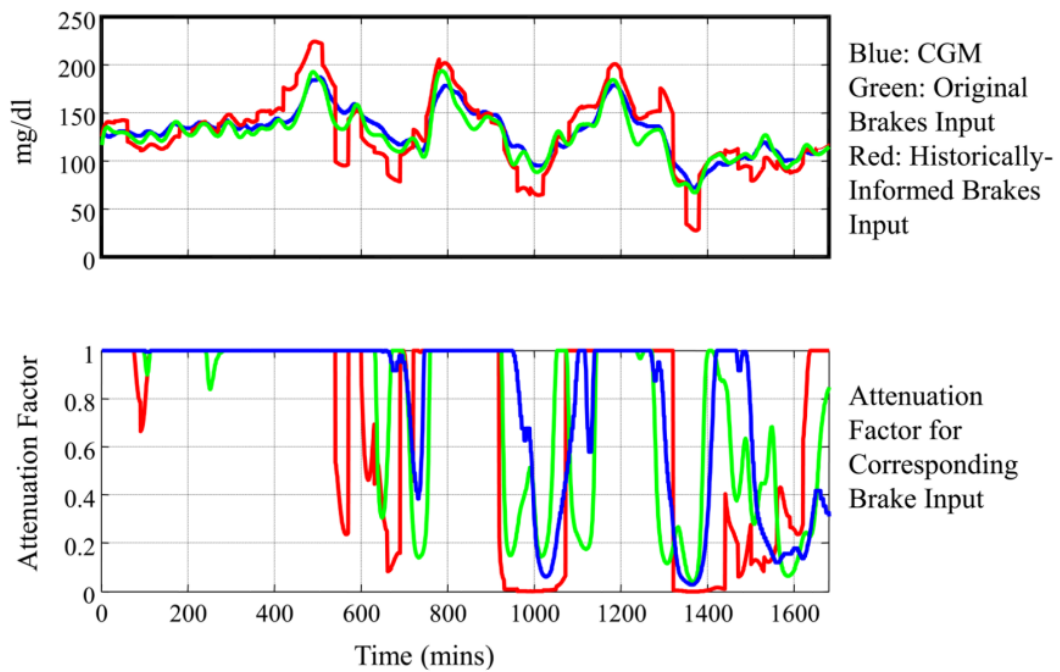


Fig. 14: nel grafico sopra: in blu il CGM, in verde BG_{risk} dall'implementazione dei Brakes originali, in rosso BG_{risk} dal modello con informazioni storiche.

Nel grafico sottostante è rappresentato il corrispondente fattore di attenuazione $\varphi(R(BG_{risk}(t)))$

La figura 14 mostra nella parte superiore 3 tracce per lo stesso soggetto rappresentativo: il grafico blu rappresenta il CGM del paziente, quello rosso è il valore di output ottenuto dal modello lineare con informazioni storiche (l'input dei Brakes informati storicamente) e quello verde rappresenta il segnale BG output dalla procedura di stima e predizione dello stato (l'input all'algorithm di Brakes originale). Il corrispondente fattore di attenuazione risultante da ogni input utilizzato nella parte superiore è mostrato nel grafico sottostante.

Un confronto tra i grafici indica che quello rosso è in grado di anticipare meglio l'aumento della sensibilità all'insulina e il risultante abbassamento del BG rispetto all'output del filtro di Kalman in verde, in quanto il primo è codificato con informazioni storiche che portano ad un inizio dell'attenuazione più aggressivo e anticipato. Sia il grafico rosso che quello verde mostrano miglioramenti rispetto alla capacità del CGM di anticipare l'abbassamento del BG e la successiva attenuazione della velocità di somministrazione dell'insulina.

In Silico Population Results: median (IQR, [90% CI])

Results	No Brakes	Original Brakes	New Brakes
% time in target	73.7(22.0,[61.8,100])	99.9(6.9,[87.9,100])	100(6.5, [88.1,100])
Mean BG (mg/dl)	107.8(14.1,[94.6,120.7])	127.2(6.3,[121.8,133.2])	128.8(7.7,[121.8,137.3])
Minimum BG (mg/dl)	40.3(38.6,[7.7,76.2])	78.5(18.2,[58.4,94.9])	80.3(16.2,[62.2,94.0])
# of subjects experiencing hypo	84	28	18
Severity of hypo event (mg/dl)	33.3 (30.8,[6.2,60.3])	61.0 (9.1,[46.5,67.9])	61.2(12.3,[49.3,68.1])
Time spent in hypo (min)	408.0(350.5,[0,624.5])	0(18.5,[0,75])	0(0,[0,63])

Questa tabella riassume i risultati della popolazione nel caso di nessuna attenuazione, implementazione dei Brakes originali e implementazione dei Brakes con informazioni storiche. Poiché l'obiettivo dell'attenuazione della velocità di somministrazione dell'insulina è la prevenzione dell'ipoglicemia, i risultati si focalizzano sulla capacità di questo algoritmo di ridurre l'incidenza di ipoglicemia, in particolare quando il rischio di ipoglicemia del paziente è collegato ad un disturbo comportamentale.

Per un piccolo aumento nel BG medio e nella percentuale di tempo speso nel range target, siamo in grado di ridurre l'incidenza di ipoglicemia nel complesso e in particolare nel range "critico" da 900 a 1680 minuti di circa il 25% rispetto all'implementazione dei Brakes originali. È presente un aumento statisticamente significativo nel BG minimo in tutti i 100 soggetti in silico e viene ridotto il numero totale di soggetti che sperimentano ipoglicemia quando il nuovo algoritmo viene utilizzato. [30]

3.6 RISULTATI

Dei due metodi descritti per attenuare i livelli di insulina gradualmente per evitare il rischio di ipoglicemia, mentre quello di Brakes può calcolare l'attenuazione della pompa senza accedere alla storia dell'insulina, Power Brakes utilizza il feedback della pompa di insulina per aumentare l'accuratezza della stima del rischio di ipoglicemia. I metodi di attenuazione della pompa per la prevenzione dell'ipoglicemia sono in contrasto con i metodi di sospensione della pompa in quanto non comportano la complessità di decidere esattamente quando sospendere e quando riprendere l'operazione, con entrambe le decisioni che sono ostacolate dal rumore e dagli errori del dispositivo CGM. Una lieve attenuazione della velocità di somministrazione della pompa di insulina basata sul rischio permette di gestire in modo opportuno il caso in cui il glucosio sta diminuendo ma non è ancora ad un livello pericoloso. In questo caso errori nel segnale CGM possono solo

diventare errori nel grado di attenuazione in quanto non c'è mai un momento in cui dev'essere presa la decisione di un'attenuazione netta.

Inoltre, è presente anche il sistema di allarme che comunica con l'utilizzatore per indicare il livello del rischio ipoglicemico. I risultati sottolineano la capacità dell'avviso a luce rossa di portare all'assunzione di carboidrati per prevenire l'evento ipoglicemico.

È stata dimostrata l'efficacia di Brakes e Power Brakes nel ridurre l'incidenza di ipoglicemia in due scenari simulati: uno scenario di velocità basale aumentata e uno in cui un bolo viene somministrato per un pasto poi saltato. In questi scenari, l'incidenza di ipoglicemia con l'utilizzo dei Power Brakes è stata ridotta, rispettivamente, dell'88% e del 94%, una volta definita l'ipoglicemia al di sotto dei 70 mg/dL, come riportato nelle linee guida dell'American Diabetes Association. Nel primo scenario, non è avvenuto nessun rimbalzo sopra i 180 mg/dL (il limite superiore desiderato) in seguito all'ipoglicemia. Inoltre, il sistema di allarme dell'ipoglicemia, portando all'assunzione di carboidrati, riduce l'incidenza di ipoglicemia del 98%. [29]

L'introduzione di informazioni storiche comportamentali e metaboliche riguardanti il comportamento del paziente nel tentativo di migliorare il controllo glicemico sta diventando sempre più importante come parte dello sviluppo di algoritmi di controllo della somministrazione di insulina personalizzati e di sistemi di supervisione della sicurezza. Il metodo degli Updated Brakes integra i dati storici delle misure di glucosio nella stima del rischio di ipoglicemia in real-time di un paziente. La valutazione di questo rischio informa la graduale e automatica attenuazione della velocità di rilascio dell'insulina pensata per prevenire o mitigare l'ipoglicemia. I risultati indicano che i dati CGM storici possono migliorare la performance del metodo di prevenzione dell'ipoglicemia rispetto all'uso dei soli dati real-time. [30]

CONCLUSIONI

Con un numero sempre maggiore di pazienti diabetici, è fondamentale lo studio di nuove tecnologie e metodologie per una terapia sicura, meno invasiva e che richieda sempre meno interventi da parte del paziente. I sensori CGM e le pompe di insulina hanno già avuto un notevole impatto sulla gestione di questa malattia, ma l'accuratezza di questi strumenti non è tale da garantire con sicurezza la capacità di rimanere nel range di normoglicemia. In particolare, spesso i pazienti vivono episodi di ipoglicemia che, se non trattata, può portare alla perdita di coscienza e addirittura alla morte. In questi casi, le attuali tecnologie non hanno modo di intervenire e deve essere il paziente stesso a gestire la complicazione, sospendendo manualmente il rilascio di insulina e/o assumendo carboidrati. Inoltre, la paura dell'ipoglicemia è una preoccupazione rilevante per molti pazienti e influenza la decisione del paziente sull'utilizzo di un sistema di pancreas artificiale.

Gli algoritmi presentati sono un esempio di come si stia cercando di rendere più autonoma la gestione del diabete: oltre alla possibilità di sospendere automaticamente la pompa di insulina nel caso in cui sia stata rilevata ipoglicemia da parte del sensore CGM, è possibile regolare e attenuare la velocità di somministrazione anche sfruttando la capacità di prevedere l'andamento glicemico futuro. In questo modo è possibile prevenire e non solo mitigare gli eventi ipoglicemici e, grazie ad un sistema di avviso del rischio ipoglicemico, si può intervenire assumendo una dose di carboidrati.

L'obiettivo è quello di creare sistemi a catena chiusa in cui il calcolo del rischio di ipoglicemia, la successiva attenuazione della velocità di somministrazione dell'insulina, la somministrazione di carboidrati e l'anticipazione di comportamenti abitudinari siano automatici e sicuri, in modo da garantire ai pazienti una qualità di vita migliore.

BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://www.siditalia.it/divulgazione/conoscere-il-diabete#:~:text=Il%20diabete%20%C3%A8%20una%20malattia,che%20viene%20prodotto%20dal%20pancreas.>
- [2] <https://www.epicentro.iss.it/diabete/>
- [3] Cappon G, Noaro G, Camerlingo N, Cossu L, Sparacino G, Facchinetti A; The Padova Decision Support System for Type 1 Diabetes: Current State of Development
- [4] Vehí J, Contreras I, Oviedo S, Biagi L, Bertachi A; Prediction and prevention of hypoglycaemic events in type-1 diabetic patients using machine learning. <https://doi.org/10.1177%2F1460458219850682>
- [5] Kovatchev B, Cobelli C; Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:502–510 | DOI: 10.2337/dc15-2035
- [6] Turksoy K, Kilkus J, Hajizadeh I, Samadi S, Feng J, Sevil M, Lazaro C, Frantz N, Littlejohn E, Cinar A; Hypoglycemia Detection and Carbohydrate Suggestion in an Artificial Pancreas. *J Diabetes Sci Technol.* 2016 Oct; 10(6): 1236–1244. doi: 10.1177/1932296816658666 EX 15
- [7] Cryer P, M. D.; Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.003
- [8] Cryer P; The Barrier of Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes.* 2008 Dec; 57(12): 3169–3176. doi: 10.2337/db08-1084 PMID: 19033403
- [9] Palerm C, Zisser H, Jovanovič L, Doyle F; A Run-to-Run Control Strategy to Adjust Basal Insulin Infusion Rates in Type 1 Diabetes. *J Process Control.* 2008; 18(3-4): 258–265. doi: 10.1016/j.jprocont.2007.07.010
- [10] Potti L, Haines S; Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: A primer on insulin pumps. Published concurrently in *Pharmacy Today* and the *Journal of the American Pharmacists Association* (available online at www.japha.org)
- [11] Baghelani M, Abbasi Z, Daneshmand M, Light P; Non-invasive continuous-time glucose monitoring system using a chipless printable sensor based on split ring microwave resonators. *Scientific Reports* | (2020) 10:12980 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69547-1>
- [12] Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A, Sparacino G; Calibration of Minimally Invasive Continuous Glucose Monitoring Sensors: State-of-The-Art and Current Perspectives. *Biosensors (Basel).* 2018 Mar; 8(1): 24. doi: 10.3390/bios8010024

- [13] Vettoretti M, Facchinetti A; Combining continuous glucose monitoring and insulin pumps to automatically tune the basal insulin infusion in diabetes therapy: a review. *BioMed Eng OnLine* (2019) 18:37 <https://doi.org/10.1186/s12938-019-0658-x>
- [14] Valla V; Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pumps. *Adv Exp Med Biol.* 2012;771:414-9. doi: 10.1007/978-1-4614-5441-0_29
- [15] Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A; Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J* 2019;43:383-397 <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121> pISSN 2233-6079 · eISSN 2233-6087
- [16] Camerlingo N, Vettoretti M, Del Favero S, Cappon G, Sparacino G, Facchinetti A; A Real-Time Continuous Glucose Monitoring Based Algorithm to Trigger Hypotreatments to Prevent/Mitigate Hypoglycemic Events. *Diabetes Technology and Therapeutics*
© Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/dia.2019.0139
- [17] Turksoy K, Kilkus J, Hajizadeh I, Samadi S, Feng J, Sevil M, Lazaro C, Frantz N, Littlejohn E, Cinar A; Hypoglycemia Detection and Carbohydrate Suggestion in an Artificial Pancreas. *J Diabetes Sci Technol.* 2016 Oct; 10(6): 1236–1244. doi: 10.1177/1932296816658666
- [18] Zecchin C, Facchinetti A, Sparacino G, Cobelli C; Reduction of Number and Duration of Hypoglycemic Events by Glucose Prediction Methods: A Proof-of-Concept In Silico Study. *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS* Volume 15, Number 1, 2013^a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/dia.2012.0208
- [19] Choudhary P, Shin J, Wang Y, Evans M, Hammond P, Kerr D, Shaw J, Pickup J, Amiel S; Insulin Pump Therapy With Automated Insulin Suspension in Response to Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 2011 Sep; 34(9): 2023–2025. doi: 10.2337/dc10-2411
- [20] Ly T, Nicholas J, Retterath A, Davis E, Jones T; Analysis of Glucose Responses to Automated Insulin Suspension With Sensor-Augmented Pump Therapy. *Diabetes Care.* 2012 Jul; 35(7): 1462–1465. doi: 10.2337/dc12-0052
- [21] Buckingham B, Chase P, Dassau E, Cobry E, Clinton P, Gage V, Caswell K, Wilkinson J, Cameron F, Lee H, Bequette W, Doyle F; Prevention of Nocturnal Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension. *Diabetes Care.* 2010 May; 33(5): 1013–1017. doi: 10.2337/dc09-2303
- [22] Cengiz E, Swan K, Tamborlane W, Steil G, Steffen A, Weinzimer S; *Diabetes Technol Ther.* 2009 Apr; 11(4): 207–210. doi: 10.1089/dia.2008.0102
- [23] Abraham M, de Bock M, Davey R, O’Grady M, Ly T, Paramalingam N, Keenan B, Ambler G, Fairchild J, O’Connell M, Cameron F, King B, Davis E, Jones T;

- [24] Breton M, Patek S, Lv D, Schertz E, Robic J, Pinnata J, Kollar L, Barnett C, Wakeman C, Oliveri M, Fabris C, Chernavvsky D, Kovatchev B, Anderson S; Continuous Glucose Monitoring and Insulin Informed Advisory System with Automated Titration and Dosing of Insulin Reduces Glucose Variability in Type 1 Diabetes Mellitus. DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS Volume 20, Number 8, 2018 ^a Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/dia.2018.0079
- [25] Josep Vehí, Iván Contreras, Oviedo S, Biagi L, Bertachi A; Prediction and prevention of hypoglycaemic events in type-1 diabetic patients using machine learning. <https://doi.org/10.1177/1460458219850682>
- [26] Tuo J, Sun H, Shen D, Wang H, Wang Y; Optimization of insulin pump therapy based on high order run-to-run control scheme. College of Information Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, PR China
- [27] Fabris C, Ozaslan B, Breton M; Continuous Glucose Monitors and Activity Trackers to Inform Insulin Dosing in Type 1 Diabetes: The University of Virginia Contribution. Sensors (Basel). 2019 Dec; 19(24): 5386. doi: 10.3390/s19245386
- [28] Ramkissoon C, Bertachi A, Beneyto A, Bondia J, Vehi J; Detection and Control of Unannounced Exercise in the Artificial Pancreas Without Additional Physiological Signals. IEEE JOURNAL OF BIOMEDICAL AND HEALTH INFORMATICS, VOL. 24, NO. 1, JANUARY 2020
- [29] Hughes C, Patek S, Breton M, Kovatchev B; Hypoglycemia Prevention via Pump Attenuation and Red-Yellow-Green “Traffic” Lights Using Continuous Glucose Monitoring and Insulin Pump Data. Journal of Diabetes Science and Technology Volume 4, Issue 5, September 2010 © Diabetes Technology Society
- [30] Hughes-Karvetskia C, Pateka S, Bretonb M, Kovatchev B; Historical Data Enhances Safety Supervision System Performance in T1DM Insulin Therapy Risk Management. Comput Methods Programs Biomed. 2013 February; 109(2): 220–225. doi:10.1016/j.cmpb.2011.12.016

RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare il professor Facchinetti, mio relatore, per la disponibilità mostrata fin da subito e per avermi permesso di conoscere un ambito di ricerca che ho scoperto interessarmi.

Il mio primo pensiero va a mia mamma che ha sempre fatto il possibile per me e mi dimostra ogni giorno come non sia mai troppo tardi per dedicarsi a ciò che si ama, a mio papà che mi ha insegnato che la cosa importante è mettere tutta me stessa in ciò che faccio e ai miei fratelli, Giulio con cui sono cresciuta e Matteo che, seppur lontano, ha sempre creduto in me.

Se sono riuscita a superare i momenti difficili lo devo soprattutto a Silvia con cui so di poter condividere tutto e che c'è sempre stata, insieme a Lisa e al gruppo delle "Santepere".

Sono felice di concludere questo percorso insieme a Filippo con cui ho preparato la maggior parte degli esami e che mi ha sempre spinto a migliorarmi.

Voglio dedicare questo traguardo ad Alberto, futuro medico, che riesce a regalarmi spensieratezza e felicità e a cui auguro con tutto il cuore di raggiungere il proprio obiettivo, e un pensiero va ad Elisa che sarà sempre una parte fondamentale della mia vita.

Infine ringrazio mia nonna, mia cugina e il resto della famiglia per aver sempre creduto in me e mando un abbraccio all'altra mia nonna che sapeva che ce l'avrei fatta. Ricordo anche la mia prof di matematica del liceo, per me un punto di riferimento.

Un ultimo saluto va alla ginnastica artistica per avermi trasmesso valori che mi hanno reso ciò che sono: anche se questo capitolo si è concluso, ciò che mi ha insegnato farà sempre parte di me.