UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

IL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO E LA SUA APPLICAZIONE AL PANCREAS ARTIFICIALE

Relatore: Prof. Gaudenzio Meneghesso

Laureanda: Noemi Gonzato

ANNO ACCADEMICO 2021–2022
Data di laurea 22 luglio 2022

INDICE

CONTENUTO DELLA TESI 5

Capitolo 1

INTRODUZIONE 7

1.1 Il Diabete 7

1.2 Terapia Insulinica Tradizionale 8

1.3 Terapia Insulinica Innovativa 9

Capitolo 2

IL PANCREAS ARTIFICIALE 11

2.1 Cos'è il Pancreas Artificiale 11

2.2 Differenza dal controllo a catena aperta 12

2.3 Tipologie di pancreas artificiale 13

2.4 Componenti del Pancreas Artificiale 14

Capitolo 3

SENSORI PER IL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO 17

3.1 Monitoraggio continuo della glicemia 17

3.2 Biosensori sottocutanei 20

3.3 Tipologie di biosensori 21

3.3.1 Biosensori elettrochimici 21

3.3.2 Biosensori a fluorescenza 25

3.3.3 Biosensori a spettroscopia 27

3.4 Funzionamento di un sistema elettronico impiantabile 27

3.5 Utilizzo di altri sensori 32

3.6 Biocompatibilità e durata di vita 33

3.6.1 Risposta fisiologica al corpo estraneo 34

3.6.2 Degradazione delle componenti biologiche del dispositivo 36

3.6.3 Problemi elettronici e meccanici 37

3.7 Selettività 37

Capitolo 4

RIELABORAZIONE DEL SEGNALE CGM 39

4.1 Accuratezza 39

4.2 Calibrazione dei sensori 41

4.3 Filtraggio 45

4.4 Predizione dell'indice glicemico 47

Capitolo 5

STATO DELL'ARTE 51

5.1 Dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia 51

5.2 Sistema ibrido closed-loop 52

5.3 Simulazioni in silico 53

Capitolo 6

CONCLUSIONI 57

BIBLIOGRAFIA 59

CONTENUTO DELLA TESI

Nel capitolo introduttivo vengono presentate le generalità della malattia diabetica, il trattamento tradizionale e quello innovativo.

Successivamente viene presentato il sistema del pancreas artificiale (AP), spiegandone il funzionamento e le varie parti di cui si compone. Viene trattato il sistema di controllo del pancreas artificiale, sottolineandone la sua importanza e comparandolo ad un controllo a catena aperta. Vengono inoltre illustrate le tipologie di pancreas artificiale.

Nel terzo capitolo vengono trattati i dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia, uno degli aspetti fondamentali nel funzionamento del pancreas artificiale. In particolare viene inizialmente analizzato il CGM e la sua importanza nell'applicazione del trattamento del diabete. Vengono poi trattati i biosensori, le varie tipologie di biosensori impiantabili, che permettono il monitoraggio continuo della glicemia e il funzionamento di un sistema elettronico impiantabile per la rilevazione glicemica. Infine vengono considerati degli aspetti che risultano essere critici nell'utilizzo dei dispositivi CGM, ossia la biocompatibilità e la selettività di questi nei confronti delle specie chimiche.

Inoltre viene trattata l'accuratezza dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio e la necessità di rielaborare il segnale rilevato dal sensore, affinché questo possa essere utilizzato in modo ottimale nell' applicazione del pancreas artificiale. Verranno quindi riportate le principali tecniche di rielaborazione del segnale CGM, tra cui la calibrazione, la rimozione della componente rumorosa e la predizione dell'indice glicemico.

Nel capitolo cinque, invece, vengono presentati i sistemi per il monitoraggio continuo del glucosio che sono effettivamente disponibili sul mercato ed il primo sistema ibrido che utilizza il controllo a catena chiusa. Inoltre, come riportato, lo sviluppo del pancreas artificiale è accelerato anche dall'introduzione del simulatore Uva/Padova, approvato

dalla U.S. Food and Drug Administration nel 2008, che permette di testare l'efficacia e la sicurezza del sistema basandosi su modelli matematici.

Infine, vengono esposte le conclusioni, presentandone una visione riassuntiva e le prospettive future nello sviluppo del pancreas artificiale.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Il Diabete

Il diabete è una malattia cronica caratterizzata da una disfunzione della regolazione del glucosio, dovuta ad un'iposecrezione dell'insulina, l'ormone deputato al controllo della glicemia. Ciò comporta, quindi, una grave alterazione del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine.

In un paziente sano la concentrazione media viene mantenuta in un range preciso: in media il valore della glicemia a digiuno è compreso tra 60-100 mg/dl, mentre la glicemia postprandiale può raggiungere valori fino a 140 mg/dl.

In un soggetto diabetico l'alterazione dell'omeostasi del glucosio comporta una variazione dei valori glicemici. Se la concentrazione del glucosio supera la soglia fisiologica si parla di *iperglicemia*, una condizione patologica che può provocare gravi conseguenze all'organismo, come la chetoacidosi diabetica (o coma diabetico), dovuta ad un eccesso di chetoni nel sangue, o la morte. Diversamente, se la concentrazione di glucosio scende al di sotto del range, il paziente va incontro ad uno stato di *ipoglicemia*, anch'essa condizione patologica che comporta la riduzione dell'apporto di glucosio al cervello.

Ciò che rende il diabete una malattia molto grave sono le conseguenze ad esso associate nel lungo termine, causate da una costante presenza di valori glicemici alterati. Tra le conseguenze più comuni ci sono: complicanze cardiovascolari, come arteriosclerosi o microangiopatia diabetica, retinopatia, piede diabetico, nefropatia diabetica, neuropatia diabetica e patologie cerebrali, come l'ictus cerebrale.

Il diabete viene classificato in due maggiori categorie: diabete di tipo 1 o mellito e diabete di tipo 2.

Il diabete di tipo 1 (T1DM), detto insulino dipendente, è causato da una disfunzione autoimmune delle cellule beta del pancreas, responsabili della produzione dell'insulina, con conseguente riduzione o totale mancanza di secrezione dell'ormone, il quale dovrà essere somministrato in modo esogeno

Il diabete di tipo 2, detto insulino indipendente, è la forma di diabete più diffusa. È caratterizzato dallo sviluppo da parte dei tessuti di una resistenza all'insulina ed è dovuto ad un inadeguato stile di vita. Questa tipologia viene trattata attraverso una terapia individuale in relazione alla diversa situazione clinica personale e modificando lo stile di vita del paziente. [1]

Più di 422 milioni di persone al mondo sono affette da diabete e 1,5 milioni di morti ogni anno sono correlate alla malattia. A livello mondiale è considerata una patologia in continua espansione che ad oggi costituisce una delle principali cause di morte [2].

1.2 Terapia Insulinica Tradizionale

Per molti pazienti affetti da diabete mellito (DT1) risulta molto difficile mantenere dei normali livelli di glucosio nel sangue con la terapia tradizionale disponibile, la quale prevede l'automonitoraggio della glicemia mediante una goccia di sangue prelevata dai polpastrelli delle dita delle mani e, in relazione ai valori rilevati, la somministrazione periodica dei boli di insulina nel sottocute, attraverso delle penne pre-riempite.

Al contrario, in caso di ipoglicemia, al paziente deve essere somministrato il glucagone, l'ormone iperglicemico secreto dalle cellule alpha del pancreas, che ha la funzione di aumentare il livello di glucosio nel sangue.

[1] Attanasio et al., «Manuale per la valutazione e l'inquadramento del diabete mellito e delle sindromi ipoglicemiche».

[2] World Health Organization, «Diabetes».

Questa terapia è ogni giorno gestita dal paziente, il quale deve provvedere a prendere continue decisioni terapeutiche, riguardanti la quantità di insulina da iniettare, affinché venga mantenuto un adeguato indice glicemico.

L'alterazione della concentrazione di glucosio, dovuta alla ridotta o mancanza secrezione di insulina, è influenzata, però, oltre che dai pasti, da diversi fattori, come l'attività fisica, lo stato emotivo e fattori ormonali.

Risulta perciò molto difficile tenere conto di tutte queste variabili nella valutazione della terapia. Ciò comporta, quindi, un continuo impegno da parte del paziente per raggiungere l'obiettivo.[3]

1.3 Terapia Insulinica Innovativa

La terapia tradizionale presenta tuttavia molti difetti, dovuti soprattutto allo scarso numero di misurazioni effettuate durante la giornata, all'assenza di informazioni sul livello di glicemia raggiunto durante la notte, alla variabilità dei pasti assunti e dell'esercizio fisico svolto, all'intervento non sempre tempestivo nel caso di ipoglicemie o di iperglicemie.

Tutto ciò ha reso necessario lo studio di nuove tecnologie per garantire un costante controllo glicemico e il raggiungimento di un compenso insulinico ottimale per evitare l'insorgenza di complicanze a lungo termine.

La sfida che oggi pone la tecnologia investe tutto il mondo della diabetologia e l'importanza del monitoraggio da remoto è stata messa in evidenza anche dalla pandemia da COVID-19, mettendo in risalto i grandi vantaggi che l'evoluzione tecnologica offre.

Sul fronte del monitoraggio sono stati sviluppati sensori che permettono il controllo continuo della concentrazione di glucosio, offrendo un migliore compenso glicemico, una minore esposizione ad eventi ipoglicemici e un miglioramento della qualità di vita.

Relativamente alla cura del diabete, invece, l'innovazione ha introdotto i microinfusori, dei dispositivi che permettono l'iniezione di insulina.

[3] Attanasio et al., «Manuale per la valutazione e l'inquadramento del diabete mellito e delle sindromi ipoglicemiche».

Il limite più importante della terapia è riuscire a mimare in maniera fisiologica l'attività di secrezione dell'insulina basale delle cellule beta del pancreas. Il fabbisogno insulinico basale, infatti, rappresenta circa il 30-50% del dosaggio giornaliero e non si distribuisce uniformemente nell'arco di una giornata, ma varia nelle 24 ore.

L'altra componente della terapia con microinfusore è il bolo insulinico effettuato prima del pasto o per correggere una eventuale iperglicemia. In questo caso la somministrazione ricorda quella del bolo insulinico effettuato con la tradizionale penna pre-riempita, con la differenza di non doversi pungere ogni volta in cui si mangia.

I progressi tecnologici sia sul versante terapeutico che su quello del monitoraggio sono stati molto rapidi negli ultimi anni. L'integrazione dei sistemi di controllo continuo e del microinfusore è stato il principale avanzamento terapeutico, che ha portato allo sviluppo del pancreas artificiale. Per tale motivo si stanno imponendo nuovi standard di monitoraggio e di cura, affinché il controllo e la terapia del diabete avvengano in modo automatizzato, diminuendo l'intervento da parte del paziente[4].

[4] Iurato et al., «Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale».

CAPITOLO 2

IL PANCREAS ARTIFICIALE

2.1 Cos'è il Pancreas Artificiale

La difficoltà di gestione degli attuali sistemi di cura per il diabete ha reso necessario lo sviluppo di una modalità di trattamento che aiuti i pazienti T1D a mantenere dei corretti livelli di glucosio nel sangue. Uno dei progetti che l'ingegneria sta portando avanti è lo sviluppo del pancreas artificiale, un sistema che provvede ad erogare insulina in modo automatizzato.

Il pancreas artificiale è un sistema elettromeccanico che utilizza un controllo a catena chiusa per rilasciare autonomamente l'insulina nell'organismo, in modo tale che venga simulata l'attività fisiologica. Infatti, dietro a questa tecnologia c'è l'idea di immettere l'ormone nell'organismo, proprio come viene realizzato dalle cellule beta pancreatiche.

Il pancreas artificiale si compone di tre componenti: un sensore per il continuo monitoraggio del glucosio, un microinfusore per la somministrazione dell'insulina e un algoritmo di controllo che provveda a determinare la quantità di insulina da iniettare, a seconda dell'indice glicemico rilevato dal sensore.[5]

[5] Klein, «Artificial Pancreas: Components, Function, and State of the Art».

2.2 Differenza dal controllo a catena aperta

Il sistema di controllo a catena chiusa (*closed-loop control)*, utilizzato dal pancreas artificiale, è basato sul sistema a feedback negativo. Ciò è permesso dall'affiancamento del sensore per il continuo monitoraggio della glicemia (*CGM*) al microinfusore. Il valore rilevato dal sensore, infatti, risulta essere un parametro cruciale per la terapia, in quanto da esso dipende la quantità di insulina da iniettare, in modo tale da raggiungere un livello di glicemia adeguato.

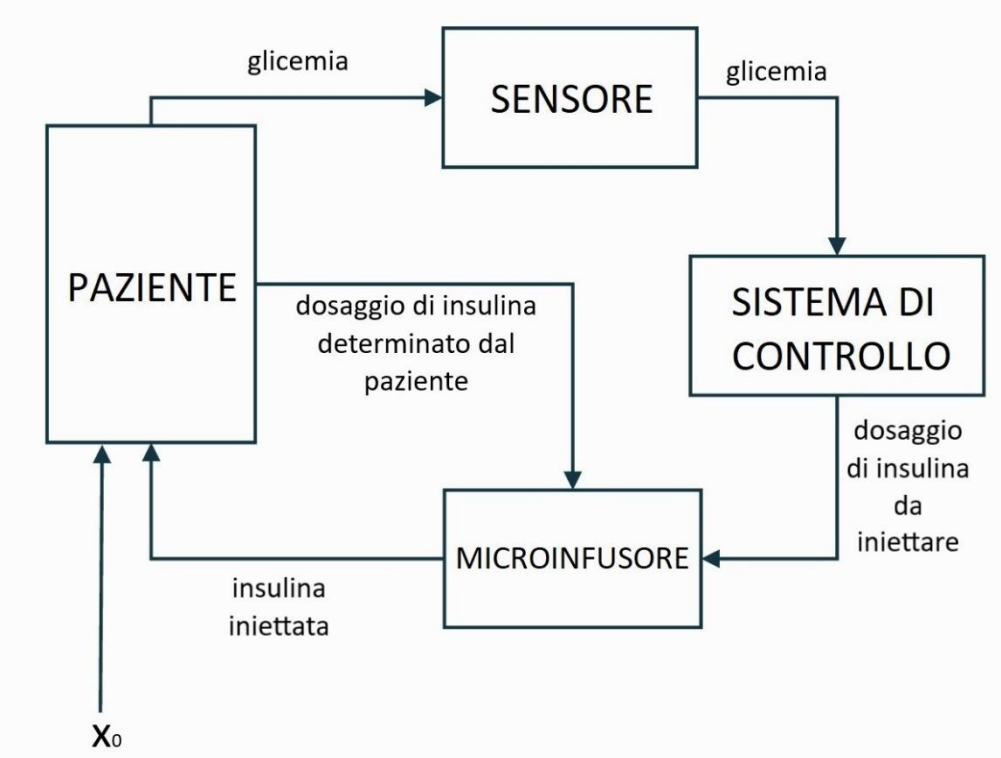

Figura 2.1 SISTEMA DI CONTROLLO A CATENA CHIUSA DEL PANCREAS ARTIFICIALE

Il sensore rileva in tempo reale la concentrazione di glucosio, la quale dipende da fattori esterni (X_0), come i pasti o l'esercizio fisico. Il parametro rilevato viene, poi, dato in ingresso al sistema di controllo, il quale calcola il dosaggio di insulina richiesto da iniettare e lo indirizza al microinfusore. Quest'ultimo provvede ad iniettare nell'organismo l'ormone. In caso di necessità il paziente potrà indicare direttamente al microinfusore di iniettare una certa quantità di insulina.

Al contrario, il sistema di controllo a catena aperta (*open-loop control)*, ossia il sistema di controllo utilizzato dai microinfusori, consiste in un'infusione continua sottocutanea di

insulina (*CSII*) tramite un catetere. L'infusione di insulina è programmata per predeterminati periodi e in diverse fasi del giorno. Il basso livello di insulina basale viene iniettato costantemente, mentre un livello più alto viene introdotto in un certo instante con durata stabilita, per fare fronte ai pasti.[6]

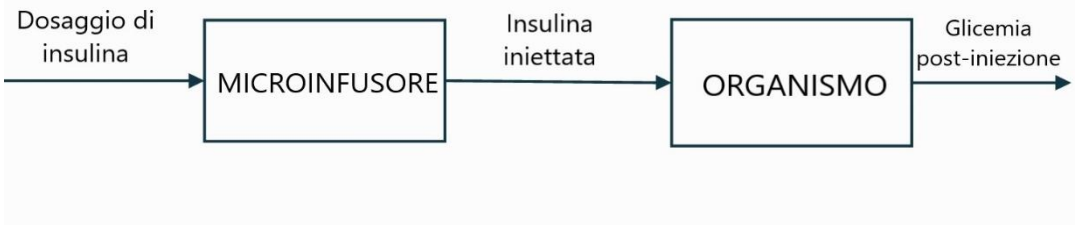

Figura 2.2 SISTEMA DI CONTROLLO A CATENA APERTA

Quest'ultimo sistema risulta, però, essere potenzialmente pericoloso nel momento in cui il corpo diminuisce la produzione di glucosio o nel caso di maggior utilizzo da parte dell'organismo durante l'attività fisica. La continua infusione di insulina, infatti, può causare una rapida diminuzione della concentrazione di glucosio nel sangue, generando gravi eventi ipoglicemici.

Per tale motivo il sistema a catena chiusa risulta essere più sicuro, in quanto l'integrazione di un sistema CGM ad una tecnologia CSII implica una maggiore accuratezza nelle iniezioni di insulina, mantenendo i valori di glicemia entro i valori desiderati, diminuendo il rischio di ipoglicemia.[7]

2.3 Tipologie di pancreas artificiale

Il sistema di controllo a catena chiusa del pancreas artificiale comprende due tipologie: il sistema ibrido (*hybrid closed loop)* e il sistema completamente automatizzato (*full closed-loop)*.

[6] Spencer, «For diabetics: an electronic pancreas».

[7] Foltynski, «How Important Is a Closed-Loop Artificial Pancreas?»

Il sistema ibrido consente di controllare in modo automatico l'infusione sottocutanea di insulina basale, ma richiede l'intervento manuale al momento del pasto: il paziente deve inserire nel sistema, tramite un'applicazione su uno smartphone, informazioni sull'introito di carboidrati del singolo pasto e confermare le unità di bolo di insulina calcolate dal sistema. I sistemi ibridi attualmente in uso mostrano la massima efficacia lungo il digiuno notturno, garantendo circa l'80% del tempo del glucosio tra i 70 e i 180 mg/dl.

La seconda tipologia, invece, è totalmente automatica. Non richiede quindi interventi da parte del paziente, ma compensa in modo autonomo gli effetti di ogni pasto e di ogni altro fattore condizionante. Al momento, però, l'infusione sottocutanea di insulina garantita dal microinfusore non è così rapida da poter garantire un buon controllo in tutte le situazioni. Proprio per questo vengono utilizzati soprattutto modelli ibridi, ma la sperimentazione con quelli completi continua. [8]

I sistemi presentati sono sistemi mono-ormonali, ovvero iniettano in via sottocutanea solo insulina. Da anni, però, si stanno studiando anche sistemi bi-ormonali (*bihormonal hybrid closed-loop*), ovvero sistemi in grado di iniettare in via sottocutanea insulina o glucagone. Quest'ultimo verrebbe infuso nel caso in cui venga rilevato uno stato di ipoglicemia. Lo scopo è quindi quello di simulare in maniera più verosimile possibile l'attività fisiologica dell'omeostasi glucidica, ma la necessità di un secondo microinfusore per l'iniezione del secondo ormone rende il sistema molto complicato.[9]

2.4 Componenti del Pancreas Artificiale

Il pancreas artificiale si compone di tre componenti: un sensore sottocutaneo, un algoritmo di controllo e un microinfusore.

[8] «diabete.com».

[9] Lal et al., «Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabete».

Il *sensore sottocutaneo* è un dispositivo utilizzato per il monitoraggio in continua della concentrazione di glucosio. Tipicamente i sensori utilizzati sono di tipo enzimatico, il cui valore misurato è proporzionale alla concentrazione di glucosio nel sangue. [10]

L'*algoritmo di controllo* ha lo scopo di determinare la quantità di insulina che il microinfusore deve iniettare affinché venga ristabilito un corretto indice glicemico. Sono stati sviluppati diversi algoritmi, tra cui il *controllore proporzionale-integrativo-derivativo (PID)* e il *modello predittivo di controllo* (*model predictive control* o *MPC).*

Il *controllo PID* regola l'infusione di insulina basandosi sullo scarto tra la glicemia rilevata in un dato momento e il target glicemico (componente proporzionale), sulla differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target" (componente integrale) e sulla velocità e sulla direzione del cambiamento dei valori di glucosio (componente derivativa). Questo algoritmo risulta essere reattivo, in quanto è in grado di rispondere alle variazioni glicemiche.

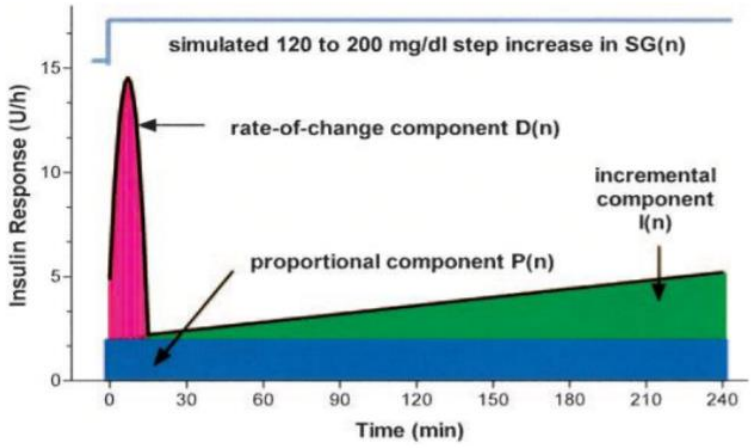

Figura 2.3 MODELLO PID

Il *modello predittivo di controllo (MPC)* prevede i livelli di glucosio sulla base di un modello, minimizzando la differenza tra valori di glucosio predetti e quelli misurati in un dato arco di tempo. [10]

[10] Iacovacci, Ricotti, e Menciassi, «Design and Development of a Mechatronic System for Noninvasive Refilling of Implantable Artificial Pancreas».

Il *microinfusore* è il dispositivo che permette l'iniezione dell'insulina, la cui quantità è determinata dall'algoritmo di controllo. Sono disponibili diverse tipologie di microinfusori: il *microinfusore tradizionale*, *patch insulin pump* e *implanted insulin pump.*

Il *microinfusore tradizionale* è un dispositivo che necessita di un catetere di collegamento tra il serbatoio di insulina e il sistema di infusione, mentre la *patch pump* consiste in un dispositivo attaccato alla superficie della pelle. Esso non richiede la presenza di un catetere, in quanto il sistema di infusione, pompa e serbatoio sono tutti integrati nello stesso dispositivo, che viene applicato direttamente al sito di somministrazione. [11]

Diversamente, la *implanted insulin pump* è un microinfusore impiantabile collocato nella cavità peritoneale dell'addome. Questa tipologia è, però, raramente utilizzata perché presenta diversi limiti. Innanzitutto, il microinfusore necessita di un serbatoio che deve essere ricaricato sfruttando un accesso transcutaneo. Questa procedura deve essere eseguita in ospedale ogni 6-8 settimane attraverso delle apparecchiature chirurgiche. Per rimediare a questa problematica sono stati proposti dei nuovi sistemi di ricarica del serbatoio attraverso delle pillole ingeribili cariche di insulina. Inoltre, per questa tipologia di dispositivi è necessario tenere in considerazione la possibilità di frequenti interventi chirurgici, dovuti all'ostruzione dei cateteri, la sostituzione periodica del microinfusore dovuta all'esaurimento della batteria e un alto rischio di aggregazione dell'insulina nel serbatoio. [11]

Il sistema bi-ormonale, invece, include un microinfusore per l'insulina e uno per il glucagone. Per evitare di iniettare glucagone al posto di insulina o viceversa, i microinfusori devono avere delle connessioni tra le ricariche e il set di infusione diverse per i due ormoni. [12]

[11] D. Sor et al., «Insulin Pumps: Review of Technological Advancement in Diabetes Management».

[12] Blauw et al., «A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas».

CAPITOLO 3

SENSORI PER IL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO

3.1 Monitoraggio continuo della glicemia

Il monitoraggio continuo della glicemia (*continuous glucose monitoring* o *CGM)* è considerato uno delle maggiori innovazioni nella gestione del diabete degli ultimi anni, che ha permesso di monitorare il livello di glicemia dei pazienti diabetici durante la giornata, ma anche di generare dei segnali d'allerta, qualora la glicemia raggiungesse livelli ipoglicemici od iperglicemici.

Essa ha garantito l'evoluzione della terapia attraverso la *Sensor-Argumented Pump (SAP) therapy,* la quale ha rappresentato il primo tentativo di connessione tra sensore e microinfusore. Sebbene il sensore avesse iniziato ad affiancare il microinfusore, qualsiasi decisione terapeutica era domandata all'utilizzatore.

Evidenti benefici sono stati registrati rispetto alla terapia multi-iniettiva, sia sul fronte del compenso glicemico, sia sulla riduzione degli eventi ipoglicemici. L'associazione del monitoraggio in continua della glicemia ha quindi reso la terapia con microinfusore maggiormente efficace e sicura. Questo è stato permesso anche dall'uso della funzione *Low Glucose Suspend (LGS),* che sospende l'infusione di insulina per un massimo di due

ore in assenza di intervento da parte dello stesso paziente, quando il sensore rileva un valore di glucosio che è al di sotto di una soglia ipoglicemica. [13]

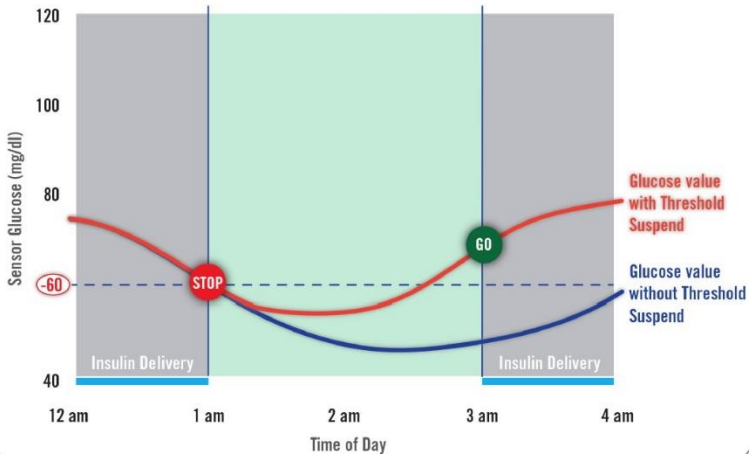

Figura 3.1 FUNZIONE LOW GLUCOSE SUSPEND (LGS): la pompa sospende l'infusione di insulina per due ore se la glicemia scende al di sotto la soglia stabilita.

La tappa successiva verso l'automazione del sistema è stata l'introduzione della funzione *Predictive Low Glucose Suspend, (PLGS)*, che ha introdotto il concetto di predittività. L'algoritmo del sistema, infatti, sulla base previsionale della glicemia a trenta minuti, si assume la decisione terapeutica di interrompere l'infusione insulinica basale in previsione di un evento ipoglicemico. La somministrazione di insulina riparte automaticamente dopo 120 minuti, indipendentemente dal valore glicemico, o già dopo 30 minuti se la glicemia del paziente rilevata dal sensore aumenta oltre un valore soglia definito.

[13] Iurato et al., «Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale».

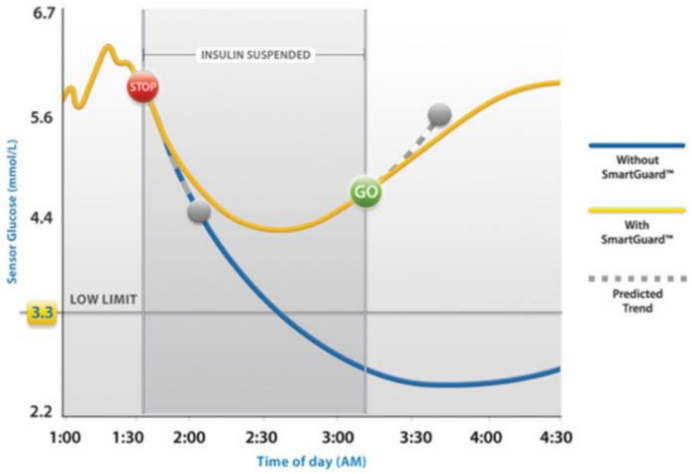

Figura 3.2 La funzione PLGS sospende automaticamente la somministrazione di insulina in previsione di un evento ipoglicemico

La funzione non permette, però, di controllare l'iperglicemia, che, invece, potrebbe essere efficacemente controllata dal pancreas artificiale (PA).

I microinfusori dotati delle funzioni LGS e PLGS rappresentano dei precursori del pancreas artificiale, ma la mancanza del controllo a catena chiusa che permette la valutazione dello stato del paziente e la determinazione della quantità di insulina da iniettare risulta essere l'elemento determinante per il completamento del sistema. [14]

Il CGM è una componente fondamentale del pancreas artificiale, in quanto la sua accuratezza e la sua efficacia sono essenziali per il corretto funzionamento dell'intero sistema. Uno dei vantaggi è quello di fornire informazioni in tempo reale sull'andamento dei livelli di glucosio nel corso della giornata, oltre ad informazioni aggiuntive per un controllo glicemico ottimale, quali ad esempio la velocità di variazione della glicemia. In base a ciò, infatti, dipenderà l'attività di iniezione di insulina del microinfusore.

Per l'utilizzo del CGM è previsto l'uso di un biosensore sottocutaneo. Molti dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio sono stati sviluppati, mentre altri sono in via di sviluppo.

[14] Iurato et al., «Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale».

L’uso di questi dispositivi richiede che venga generato un segnale accurato e reale, che il sistema sia stabile a lungo termine e che sia minimamente invasivo per il paziente. Infine, il requisito più importante prevede che il dispositivo sia adatto al paziente.

3.2 Biosensori sottocutanei

Un biosensore è un dispositivo che rileva la presenza di una specifica sostanza chimica o una molecola biologica e produce in uscita un segnale proporzionale alla sua concentrazione. L’uso dei componenti biologici distingue i biosensori dalla più ampia categoria dei sensori biochimici e conferisce un’alta selettività grazie alla specifica interazione biologica tra l’analita e l’elemento di riconoscimento.

Per i sensori sottocutanei, che sono esposti ad un vasto numero di proteine, metaboliti, cellule e sostanze chimiche presenti nell’ambiente fisiologico, questa alta selettività è assolutamente cruciale per un funzionamento accurato, in quanto viene sfruttata la capacità di anticorpi, recettori e acidi nucleici di legarsi in modo specifico alle molecole di interesse.

Il tipico biosensore ha due principali componenti: l’elemento biologico che interagisce con l’analita e il trasduttore fisico che interagisce con l’elemento biologico per convertire l’interazione chimica in un segnale quantificabile.

Il biosensore può essere classificato in due categorie, differenziate dal tipo di componente biologica: i *biosensori di affinità* e i *biosensori catalitici*.

I primi consistono in un trasduttore rivestito con un sottile strato funzionalizzato con la molecola di cattura, che lega selettivamente e irreversibilmente la sostanza ricercata.

Tuttavia, a causa di un tempo di vita in vivo breve, i biosensori di affinità sono raramente utilizzati come biosensori impiantabili e ancora meno nel controllo a catena chiusa.

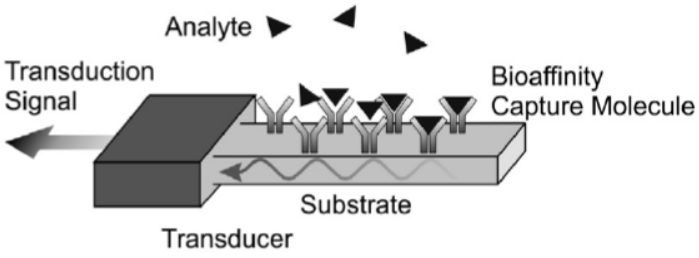

Figura 3.3 BIOSENSORE DI AFFINITÀ

I *biosensori enzimatici* sfruttano un enzima per catalizzare in modo specifico determinate reazioni. In particolare, la presenza di un enzima specifico per una determinata reazione diminuisce l'energia di attivazione e la fa avvenire con una rapidità molto maggiore rispetto a quella che avverrebbe in assenza dell'enzima. La differenza principale degli enzimi dagli altri catalizzatori chimici è la loro estrema specificità al substrato. Essi, infatti, sono in grado di catalizzare solo una reazione o pochissime reazioni simili, poiché il sito attivo interagisce con i reagenti in modo stereospecifico, essendo sensibile anche a piccolissime differenze della struttura tridimensionale.

Sebbene i sensori enzimatici comprendano quelli basati sulla fluorescenza e i trasduttori voltammetrici, i più comuni tra questa categoria sono i sensori amperometrici.[15]

3.3 Tipologie di biosensori

3.3.1 Biosensori elettrochimici

La maggior parte dei biosensori glicemici sono del tipo enzimatico. Questi sono costituiti da uno strato immobilizzato dell'enzima *glucosio ossidasi (GOD)*, utilizzato

[15] Scholtena e Meng, «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications».

come strato biologico di riconoscimento e da una serie di elettrodi, tipicamente di platino, utilizzati come trasduttori.

Il funzionamento del biosensore glicemico è basato sulla reazione di ossidazione del glucosio con l'ossigeno molecolare, catalizzata dal *GOD*, producendo acido gluconico e perossido di idrogeno. Affinché il *GOD* possa catalizzare la reazione, è richiesta la presenza di un cofattore redox, ossia il *FAD (flavina adenina dinucleotide)*, che funge da accettore di elettroni, riducendosi a *FADH2*. Il cofattore viene poi rigenerato reagendo con l'ossigeno, portando alla formazione di perossido di idrogeno.

$$\text{Glucosio} + \text{GOD(FAD+)} \longrightarrow \text{acido gluconico} + \text{GOD (FADH}_2\text{)}$$

$$\text{GOD(FADH}_2\text{)} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{GOD(FAD+)}$$

Reazione enzimatica

La concentrazione del prodotto può essere determinata con diversi metodi, uno dei più utilizzati è quello elettrochimico in cui viene misurata la diminuzione di pH dovuta alla produzione di acido gluconico. Un'altra possibilità è quella di rilevare una riduzione locale della pressione parziale di O_2.[16]

Esistono diverse tipologie di biosensori glicemici elettrochimici.

I sensori di prima generazione utilizzano l'ossigeno fisiologico come accettore di elettroni, consumando O_2 durante l'ossidazione del glucosio e producendo perossido di idrogeno. Consistono in un anodo immobilizzato con il glucosio ossidasi, una membrana semipermeabile all'ossigeno ed un altro elettrodo di riferimento. Il perossido di idrogeno prodotto viene rilevato sulla superficie dell'anodo e la corrente risultante viene misurata come un segnale di concentrazione di glucosio.

[16] Wang, «Electrochemical Glucose Biosensors», 2008.

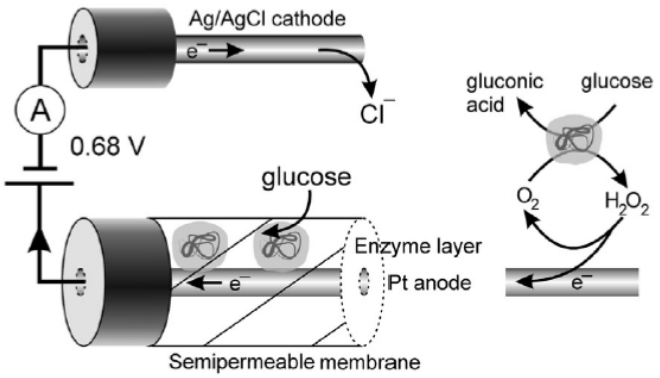

Figura 3.4 BIOSENSORE ENZIMATICO DI PRIMA GENERAZIONE

I sensori di prima generazione hanno però molte limitazioni, come l'alto potenziale richiesto per la misura amperometrica, l'azione di degradazione dell'enzima da parte del perossido di idrogeno o il fatto che il processo non è molto selettivo, in quanto potrebbero esserci anche altre specie chimiche in grado interagire contemporaneamente. Ciò ha motivato lo sviluppo di sensori di seconda e terza generazione.

I biosensori di seconda generazione hanno sostituito l'ossigeno con accettori di elettroni non fisiologici, ossia gruppi redox, che fanno da mediatori, con la capacità di trasportare elettroni dall'enzima alla superficie dell'elettrodo. In tal modo non viene prodotto perossido di idrogeno, ma il mediatore viene ridotto come conseguenza dell'ossidazione enzimatica del glucosio e successivamente riossidato all'anodo.

Questa tipologia di sensori può operare a bassi potenziali, riducendo il rischio di interferenze da composti elettro-ossidabili ed inoltre non dipendono dalla concentrazione fisiologica di O_2. Il loro utilizzo è però limitato a causa della poca stabilità del mediatore e la possibile tossicità. [17]

[17] Wang., «Electrochemical Glucose Biosensors», 2008.

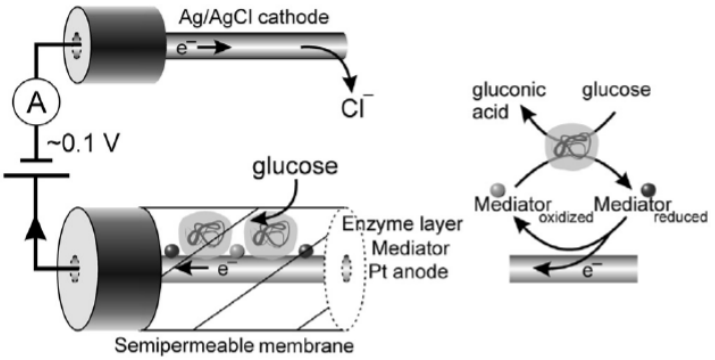

Figura 3.5 BIOSENSORE ENZIMATICO DI SECONDA GENERAZIONE

La terza generazione di sensori è basata sul trasferimento diretto degli elettroni dal glucosio all'elettrodo attraverso il sito attivo dell'enzima. L'assenza del mediatore è il maggior vantaggio di questa tipologia di sensori, che è resa possibile dalla ridotta distanza tra elettrodo ed enzima.

Ciò sopperisce alla presenza di un qualsiasi intermediario e al problema delle interferenze e dell'esaurimento dell'ossigeno.

Queste caratteristiche della terza generazione di biosensori hanno portato allo sviluppo di dispositivi impiantabili ad ago per il monitoraggio continuo in vivo di glucosio nel sangue.[18]

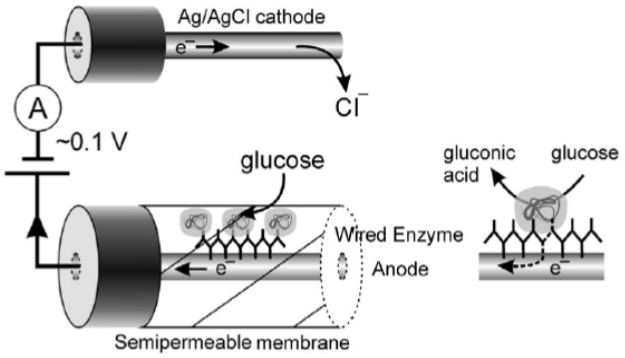

Figura 3.6 BIOSENSORI ENZIMATICI DI TERZA GENERAZIONE

[18] Wang., «Electrochemical Glucose Biosensors», 2008.

La geometria più comune di questi sensori è quella di un ago percutaneo che permetta agli elettrodi di essere inseriti sottopelle per misurare il glucosio interstiziale dal tessuto sottocutaneo. Questo design evita le complicanze associate ad un impianto endovenoso, minimizza l'invasività e permette ai pazienti di facilitare l'impianto.

Inoltre, permette di connettere il sensore ad un trasmettitore esterno, che può trasmettere informazioni attraverso un controllore o uno smartphone esterno, il quale può visualizzare i rilevamenti dei sensori o indirizzarli direttamente ad un microinfusore. [19]

3.3.2 Biosensori a fluorescenza

I *biosensori a fluorescenza* sono basati sulla variazione d' intensità della fluorescenza in base alla concentrazione di glucosio. Consistono in materiali idrogel che immobilizzano acido borico, una sostanza che dà fluorescenza se esposta ai raggi UV.[20]

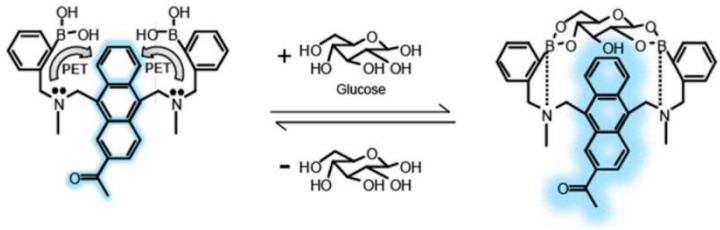

Figura 3.7 ATTIVITÀ DI FLUORESCENZA: attività di fluorescenza dell'acido borico in presenza di glucosio, sollecitato da un segnale luminoso

[19] Scholtena e Meng, «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications».

[20] Eigner, Sas, e Kovács, «Continuous glucose monitoring systems in the service of artificial pancreas».

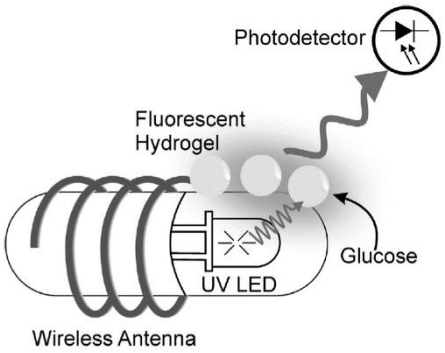

Figura 3.8 BIOSENSORE A FLUORESCENZA

I materiali idrogel sono stati impiantati sottocute nei topi, misurando l'intensità di fluorescenza attraverso la pelle e rilevando il CGM per più di 140 giorni. I risultati hanno dimostrato che i sensori basati sull'utilizzo dell'acido borico sono stabili in vivo per lunghi periodi, anche per più di tre mesi.[21]

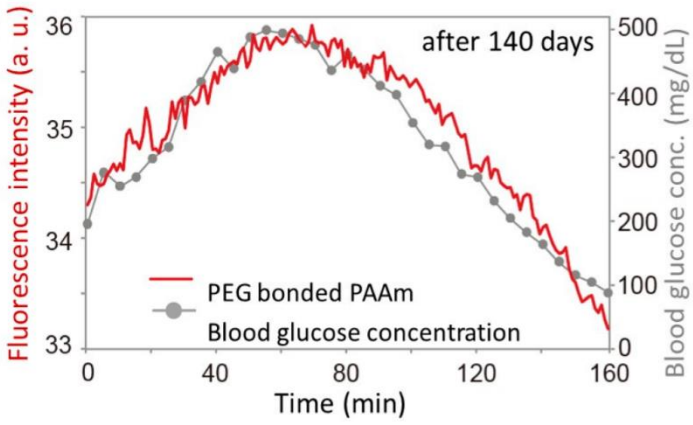

Figura 3.9 INTENSITÀ DELLA FLUORESCENZA DELL'IDROGEL dopo 140 giorni dall'impianto sulla scorta della concentrazione del glucosio nel sangue[21]

Senseonics ha sviluppato dei dispositivi CGMS di piccola dimensione, completamente integrati, che hanno ottenuto l'approvazione FDA (Food and Drug Administration) nel 2018. Il dispositivo è progettato per essere impiantato sottocute per più di 90 giorni. Il

[21] Heo e Kim, «Toward Long-Term Implantable Glucose Biosensors for Clinical Use».

trasmettitore indossabile in wireless attiva la sorgente di luce nel sistema, che stimola la fluorescenza dell'acido borico. L'intensità della fluorescenza è poi misurata da un fotorecettore integrato.

Questi dispositivi potrebbero ridurre il numero di calibrazioni necessarie per monitorare la concentrazione di glucosio, mantenendo un'accuratezza elevata e monitorando la concentrazione di glucosio per un periodo prolungato.

3.3.3 Biosensori a spettroscopia

I biosensori a spettroscopia sono basati sullo scattering Raman, una tecnica di analisi dei materiali basata sul fenomeno di diffusione di una radiazione elettromagnetica monocromatica.

L'analita viene colpito da una radiazione elettromagnetica monocromatica proveniente da una sorgente laser. La radiazione elettromagnetica interagendo con gli elettroni delle molecole induce su di esse un dipolo elettrico oscillante, responsabile del processo di diffusione della radiazione incidente. Analizzando la radiazione diffusa si possono distinguere le diverse molecole che presentano diverse energie, permettendo di distinguere, quindi, le molecole di glucosio.

I dispositivi che utilizzano questa tecnica sono, però, in fase di sviluppo.[22]

3.4 Funzionamento di un sistema elettronico impiantabile

Il sensore glicemico più utilizzato è il sensore amperometrico che sfrutta la combinazione di tre elettrodi: l'elettrodo di lavoro *(working electrode WE)*, l'elettrodo ausiliario *(counter electrode CE)* e l'elettrodo di riferimento *(reference electrode RE)*. L'elettrodo di lavoro funge da superficie sulla quale ha luogo la reazione elettrochimica.

[22] Eigner, Sas, e Kovács, «Continuous glucose monitoring systems in the service of artificial pancreas».

Infatti, esso presenta un layer dell'enzima glucosio-ossidasi che catalizza l'ossidazione del glucosio in acido gluconico, producendo una piccola corrente nell'elettrodo.

L'elettrodo di riferimento viene utilizzato per la misura del potenziale elettrochimico a partire dal potenziale di cella, che è pari alla differenza di potenziale tra l'elettrodo di lavoro e l'elettrodo di riferimento.

L'elettrodo ausiliario, invece, è un conduttore inerte, come l'oro, su cui non avvengono reazioni elettrochimiche, ma il suo scopo è quello di garantire il flusso di corrente attraverso la cella elettrochimica. Viene quindi utilizzato per assicurare che la corrente non circoli attraverso l'elettrodo di riferimento, in quanto ciò potrebbe influenzare il potenziale di quest'ultimo.[23]

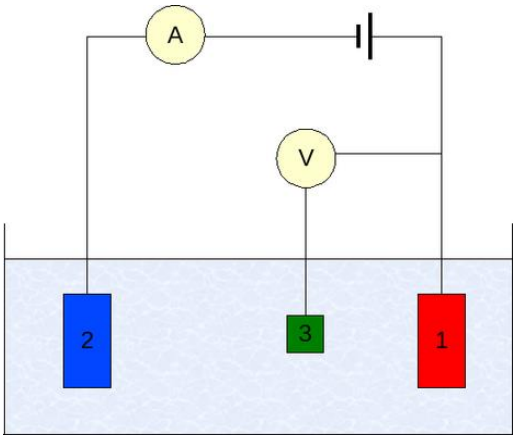

Figura 3.10 Set-up di un sensore amperometrico
1) elettrodo di lavoro 2) elettrodo ausiliario 3) elettrodo di riferimento

I diversi componenti che costituiscono un sistema elettronico impiantabile per la rilevazione glicemica sono i seguenti:

- Riferimento di tensione Bandgap
- Potenziostato
- Blocco di modulazione del segnale
- Un collegamento induttivo tra il lettore esterno e il microsistema impiantabile

[23] Ahmadi e Jullien, «A Wireless-Implantable Microsystem for Continuous Blood Glucose Monitoring».

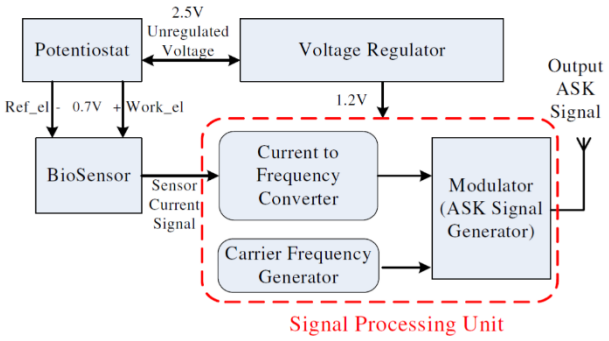

Figura 3.11 DIAGRAMMA A BLOCCHI DEL SISTEMA IMPIANTABILE

Il *riferimento di tensione Bandgap* è un circuito che produce in uscita una tensione indipendente dai cambiamenti di temperatura, permettendo di fornire una tensione stabile in ingresso al blocco di modulazione del segnale.

Il *potenziostato* è un circuito utilizzato per mantenere costante la differenza di potenziale al valore di 0.7 V tra l'elettrodo di lavoro e l'elettrodo di riferimento. In questo modo la corrente scorre tra l'elettrodo di lavoro e l'elettrodo ausiliario, evitando di passare attraverso quello di riferimento e permettendo di mantenere il suo potenziale costante.

Affinché non fluisca corrente negli ingressi dell'amplificatore e venga mantenuto il cortocircuito virtuale tra i due, l'amplificatore operazionale presenta un alto guadagno ed un'alta impedenza d'ingresso.[24]

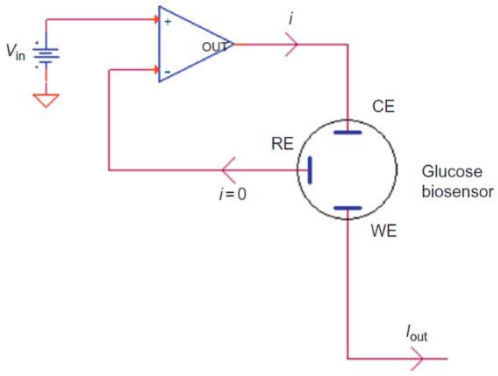

Figura 3.12 MISURA AMPEROMETRICA DEL GLUCOSIO CON UN POTENZIOSTATO

[24] Fitzpatrick, *Implantable Electronic Medical Devices*.

Il *blocco di modulazione del segnale* ha lo scopo di associare un segnale, detto modulante, ad un altro segnale, detto portante, che presenta le caratteristiche adatte ad essere trasmesso ad un ricevitore esterno al corpo. Il segnale prodotto è detto modulato. La modulazione converte la banda occupata dallo spettro del segnale modulante, banda base, in una banda posta a frequenze maggiori, detta banda traslata.[25]

Una tecnica di modulazione è rappresentata dalla *Modulazione a spostamento di ampiezza (ASK* o *Amplitude Shift Keying)*. Questa si basa sulla variazione dell'ampiezza del segnale sinusoidale portante con il ritmo del segnale modulante. Il modulatore trasmette la portante senza nessuna variazione quando il segnale dati è a livello alto (1 bit), mentre blocca la portante quando il segnale dati è a livello basso (0 bit).

Esso comprende due circuiti: il generatore del segnale modulante e il generatore del segnale portante.

Il primo converte la corrente del sensore in un segnale modulante. La corrente del sensore alimenta lo specchio di corrente, il quale carica il condensatore C_{int} fino alla tensione di alimentazione. Quando il condensatore è carico, la tensione all'ingresso del Trigger di Schmitt diminuisce fino ad un valore soglia, in corrispondenza del quale la tensione d'uscita assume un valore basso. Il trigger di Schmitt permette quindi di trasformare un segnale analogico, in un'uscita che varia soltanto tra due valori di tensione a seconda che l'ingresso superi una certa soglia o sia inferiore a una seconda soglia più bassa.

Figura 3.13 SQUADRAMENTO DEL SEGNALE CON IL TRIGGER DI SCHMITT

L'output viene poi invertito nel valore più alto dall'inverter. Quest'ultimo è collegato ad un transistor PMOS, che agisce da interruttore. Infatti, quando la sua tensione in input

[25] Zhang et al., «A low power sensor signal processing circuit for implantable biosensor applications, Haider, Mohammad A Huque, and».

è alta, esso mette in connessione l'alimentazione V_{dd} e l'ingresso del trigger di Schmitt. Ciò scarica il condensatore e perciò ricomincia un nuovo ciclo.

La velocità di carica del condensatore dipende dallo specchio di corrente, il quale è a sua volta dipendente dalla corrente del sensore. Per questo motivo, la frequenza del segnale d'uscita è direttamente proporzionale alla corrente del sensore.

Il generatore del segnale portante, invece, dà in uscita il segnale portante, che non ha un contenuto informativo, ma presenta invece caratteristiche adatte alla trasmissione e una frequenza maggiore rispetto al segnale modulante.[26]

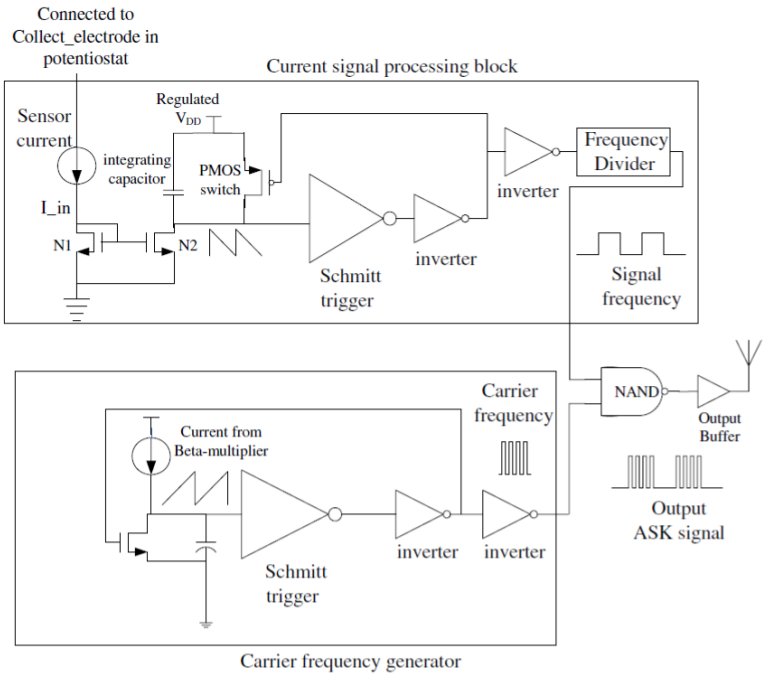

Figura 3.14 CIRCUITO DEL BLOCCO DI MODULAZIONE DEL SEGNALE

Infine, un *collegamento induttivo* è utilizzato nel sistema per trasmettere potenza al sensore impiantabile e per trasmettere il segnale modulato dal sensore all'unità esterna. L'utilizzo di questa metodologia è preferibile rispetto ad altri sistemi per la prolungata durabilità d'uso e per il minor rischio d'infezione rispetto all'utilizzo di batterie, che presentano una limitata vita d'uso e la necessità di ricambio o ricarica.

[26] Islam e Haider, *Sensors and Low Power Signal Processing*.

La connessione induttiva è formata da una coppia di induttori disposti coassialmente. Nel primo induttore viene fatta passare una corrente che crea un campo elettromagnetico, producendo una tensione nel secondo induttore.

La prestazione di questa connessione dipende dalle dimensioni degli induttori, dallo spazio tra i due induttori e la frequenza di funzionamento. Maggiore è la dimensione dell'induttore, maggiore è la sua efficienza. Inoltre, aumentando lo spazio tra gli induttori, l'efficienza del sistema diminuisce. Infine, la frequenza di funzionamento dovrebbe essere mantenuta ad un livello abbastanza basso affinché venga minimizzato l'assorbimento da parte del tessuto, ma sufficientemente alto per permettere il trasferimento del segnale. [27]

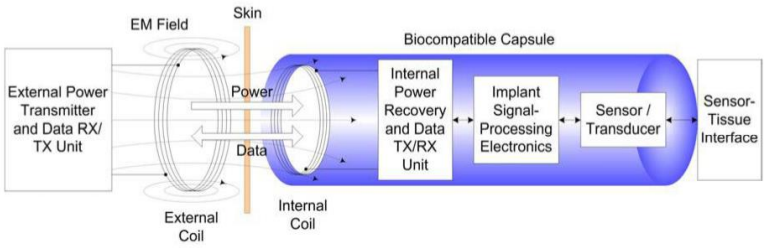

Figura 3.15 SCHEMATIZZAZIONE DI UN SISTEMA IMPIANTABILE CHE SFRUTTA L'UTILIZZO DI UN COLLEGAMENTO INDUTTIVO

3.5 Utilizzo di altri sensori

Accanto ai dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia, altri sensori possono essere inclusi nel sistema del pancreas artificiale con lo scopo di rilevare parametri fisiologici che, direttamente o indirettamente, influenzano il monitoraggio della concentrazione di glucosio. Per questi parametri non solo la sicurezza dell'adattamento dell'algoritmo di controllo è importante, ma anche la sicurezza del metodo di rilevamento. Proprio come per i sensori glicemici, l'accuratezza è la principale questione da tenere in considerazione perché questa potrebbe portare ad un'inadeguata

[27] Ahmadi e Jullien, «A Wireless-Implantable Microsystem for Continuous Blood Glucose Monitoring».

correzione della somministrazione di insulina. Il requisito dell'accuratezza dipende da quanto il parametro misurato è rilevante per l'algoritmo di controllo.

Oltre alla dieta del paziente, l'attività fisica è considerata il principale fattore perturbante del controllo della glicemia. L'influenza dell'esercizio fisico dipende da molteplici fattori relativi al paziente e per questo motivo è difficile includerlo nel controllo a catena chiusa.

L'annuncio di un imminente esercizio fisico è necessario per ridurre preventivamente l'insulina erogata, in modo tale da evitare un evento ipoglicemico. L'inclusione di un sensore che monitori l'esercizio fisico, come le wristband indossabili che rilevano la frequenza cardiaca, non sarà in grado di ridurre l'infusione di insulina in anticipo, ma può essere utilizzato per ridurre il dosaggio dell'ormone somministrato durante ed anche successivamente all'esercizio fisico, in quanto lo sport influenza la concentrazione di glucosio nel sangue anche per diverse ore successive. Specialmente in caso di attività fisica serale, questo rappresenta uno strumento utile per prevenire il rischio di eventi ipoglicemici notturni.

I sensori valutati per misurare l'esercizio sportivo nel controllo glicemico in catena chiusa includono gli accelerometri, sensori per la frequenza cardiaca e per la temperatura. Generalmente, il sensore per l'esercizio fisico viene inserito nel sistema del pancreas artificiale per ridurre il rischio di episodi di ipoglicemia.[28]

3.6 Biocompatibilità e durata di vita

Una buona compatibilità è un requisito fondamentale per il costante funzionamento di un dispositivo che viene impiantato nel tessuto sottocutaneo, come lo è il pancreas artificiale.

La biocompatibilità dei biomateriali utilizzati per i sensori impiantabili è una delle maggiori barriere per l'uso delle funzioni a lungo termine. Dal momento in cui il sensore viene impiantato nel tessuto sottocutaneo, esso sarà soggetto alla risposta dell'organismo.

[28] Blauw et al., «A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas».

La reazione dell'organismo ad un corpo estraneo causa cambiamenti nella diffusione del glucosio, inducendo rilevazioni inaccurate.

I sensori impiantabili devono fare i conti con le difficoltà dovute alle condizioni in vivo. L'ambiente fisiologico può accelerare la degradazione delle componenti elettriche e la risposta fisiologica può ostacolare o distruggere le funzionalità del sensore.

Le infiltrazioni di umidità nei materiali porosi e la risposta fisiologica ad un corpo estraneo iniziano immediatamente. Già dal primo giorno dall'impianto, infatti, è in moto una risposta infiammatoria acuta e i componenti subiscono già una prima degradazione.
Con il passare dei giorni si instaura un'infiammazione cronica per eliminare il corpo estraneo, attraverso la formazione intorno ad esso di una capsula fibrotica. Alla fine del primo mese gli strati sottili di barriera sono soggetti a penetrazioni d'acqua e alla corrosione dei componenti di metallo o componenti elettroniche.
Se la biocompatibilità è buona, il sensore è soggetto a minori errori e l'infiammazione risulta essere moderata.

I maggiori ostacoli nell'estensione del tempo di vita sono: la risposta dell'organismo al corpo estraneo, la degradazione delle componenti ed insufficienze elettroniche e meccaniche.[29]

3.6.1 Risposta fisiologica al corpo estraneo

La risposta fisiologica descrive le reazioni biologiche conseguenti ad un impianto di un corpo esterno nell'organismo. Tipicamente consiste in una risposta infiammatoria e una conseguente cicatrizzazione. Immediatamente all'inserimento, il tessuto danneggiato e il sistema vascolare rilasciano piastrine e coagulanti che si agglomerano nel sito della lesione.

L'infiammazione acuta è caratterizzata da un'infiltrazione di mastociti e neutrofili nel sito d'impianto, seguito da un'infiammazione cronica e con il tentativo da parte delle

[29] Scholtena e Meng, «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications».

cellule di eliminare il dispositivo. Inoltre, tra la prima e la quarta settimana si forma una capsula fibrotica di collagene intorno all'impianto.

Un utilizzo a lungo termine delle funzioni, come quelle per il pancreas artificiale, richiede di minimizzare la risposta fisiologica al corpo estraneo. Per estendere il ciclo di vita del dispositivo possono essere utilizzati dei materiali, tra cui il titanio, che possiedono una buona biocompatibilità.

I biosensori che richiedono un involucro esterno semipermeabile agli analiti incorporano spesso materiali idrogel, data l'alta porosità e le proprietà biomimetiche.

La *PEGilazione*, ossia il processo di formazione del legame covalente della catena polimerica del glicole polietilenico (*PEG*) ad un'altra molecola, è una tecnica promettente per aumentare la biocompatibilità. Ciò rende più stabile l'interfaccia tra il sensore e il tessuto sottocutaneo.

È bene tenere in considerazione anche gli aspetti fisici di design, tra cui la forma, la dimensione e le proprietà meccaniche del dispositivo. Questi parametri giocano un ruolo importante nella biocompatibilità. Infatti per molti materiali una superficie ruvida, affilata e rigida contribuisce ad avere una maggiore infiammazione, un maggior numero di macrofagi all'interfaccia del sensore e una formazione più veloce della capsula fibrotica. Inoltre la sollecitazione di un impianto rigido può indurre danni ed irritazioni al tessuto.

Contrariamente a quanto si possa pensare, la dimensione del dispositivo non ha un impatto sulla gravità della risposta dell'organismo, ma sulla ferita e sul tessuto.

Con i miglioramenti nel rendere minimi e flessibili i sensori, essi sono progettati per ridurre la risposta infiammatoria, permettendo di prolungare la durata del sensore, come richiesto nell'utilizzo del pancreas artificiale. Questi, infatti, provocano minori danni al tessuto sottocutaneo.

Altre strategie per estendere il ciclo di vita di un sensore è l'utilizzo di farmaci in grado di alterare o mitigare la risposta infiammatoria. Questo approccio è comune per i sensori intravascolari, la cui presenza può causare la coagulazione del sangue, con successivi effetti trombotici. Per questi dispositivi è stato utilizzato un sottile strato di anticoagulanti, come l'eparina. Per quanto riguarda i sensori sottocutanei, invece, è stata migliorata la risposta infiammatoria ed è stato aumentato il ciclo di vita attraverso l'uso del *desametasone*, sostanza inibitrice della *tirosin-chinasi*, utilizzato per contrastare la risposta fibrotica e ridurre l'infiammazione cronica del tessuto.

Un approccio alternativo prevede l'uso di *fattori di crescita dell'endotelio vascolarizzato (VEGF)* per promuovere la formazione del tessuto vascolare intorno alla capsula fibrotica, permettendo la diffusione degli analiti attraverso di essa, migliorando la performance del sensore ed estendendo il suo ciclo di vita.[30]

3.6.2 Degradazione delle componenti biologiche del dispositivo

I componenti biologici dei dispositivi hanno un tempo di funzionamento limitato nelle condizioni in vivo. I recettori biologici o gli enzimi possono essere degradati o consumati dalla risposta immunitaria e questo può comportare dei ritardi delle rilevazioni dei sensori o il malfunzionamento delle componenti.

I sensori enzimatici , che utilizzano le componenti biologiche come componenti catalitiche, possono essere soggetti ad un graduale deterioramento dell'enzima. Questi, infatti, sotto condizioni fisiologiche, come la temperatura o il pH, possono subire un cambiamento nella conformazione, una denaturazione o l'ossidazione. Per questo motivo i sensori necessitano di legami reticolati e un design che permetta di funzionare nell'ambiente biologico per un lungo tempo. Ad esempio, l'enzima glucosio ossidasi si mantiene nell'ambiente biologico per pochi giorni. La sua durata può essere prolungata fino a tre mesi in seguito alla formazione di legami con la *glutaraldeide*, ma l'enzima tende a degradarsi molto più velocemente a causa dell'azione del perossido di idrogeno. Per questo motivo l'enzima ha una vita operativa di circa una settimana. La problematica può essere aggirata, però, incorporando un eccesso di glucosio ossidasi e attuando ricalibrazioni multiple durante il giorno.

Recentemente sono stati sviluppati delle nanostrutture di carbonio o di metallo su cui legare l'enzima. Queste, però, non hanno dato dei significativi miglioramenti per la stabilità in vivo. [31]

[30] Scholtena e Meng., «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications».

3.6.3 Problemi elettronici e meccanici

Altri problemi nell'applicazione del pancreas artificiale possono essere dovuti a guasti elettronici o meccanici. I primi sono causati da sollecitazioni e possono comportare problematiche, come la rottura di fili, l'usura o rottura delle componenti. I secondi, invece, sono dati dalle infiltrazioni di umidità e possono portare al corto circuito o alla corrosione.

I sensori impiantabili devono essere fisicamente resistenti, dal momento in cui dovranno fare fronte a spostamenti e sollecitazioni. Alternativamente, i dispositivi potranno essere resi internamente flessibili, attraverso l'uso di polimeri più leggeri. L'isolazione elettrica deve essere tenuta in considerazione per fare fronte all'esposizione cronica ai fluidi fisiologici ad elevate temperature (37°C). Infatti, polimeri comunemente utilizzati nell'elettronica e nelle industrie mediche, considerati idroresistenti, potrebbero funzionare solo per pochi giorni sotto queste condizioni.

Anche sottili strati di materiali utilizzati tipicamente come barriera possono subire queste infiltrazioni da un'esposizione prolungata in vivo.[31]

3.7 Selettività

I sensori sottocutanei richiedono un'eccezionale selettività verso le specie di interferenza, in quanto sono esposti ad un grande numero di interazioni, con un elevato rischio di rilevare delle misure anomale. Per esempio, i sensori enzimatici possono essere sensibili al paracetamolo o in alcuni casi all'ossigeno.

La possibilità che il sensore rilevi le concentrazioni di un'altra specie è quindi un problema da minimizzare. Si è perciò cercato di aggirare la problematica utilizzando delle

[31] Scholtena e Meng., «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications».

membrane semipermeabili selettive nei confronti delle specie. L'uso delle membrane può, però, limitare la sensitività, aumentando il ritardo tra il cambiamento fisiologico e la risposta del sensore.

La selettività è, perciò, un ostacolo per i biosensori impiantabili che deve essere migliorato per ottenere dei sistemi in grado di monitorare la concentrazione di glucosio, senza interferenze da altre specie chimiche.[32]

[32] Scholtena e Meng. «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications».

CAPITOLO 4

RIELABORAZIONE DEL SEGNALE CGM

4.1 Accuratezza

L'accuratezza della misurazione del segnale glicemico è essenziale per il funzionamento del pancreas artificiale. Sebbene molte tipologie di sensori siano in via di sviluppo, al giorno d'oggi soltanto biosensori sottocutanei enzimatici sono utilizzati a questo scopo. Questi generano una corrente proporzionale alla concentrazione di glucosio presente nel mezzo interstiziale. È necessaria, quindi, una calibrazione che permetta di individuare la corretta concentrazione di glucosio nel sangue.

Una deviazione positiva dalla reale glicemia aumenta il rischio di ipoglicemia, mentre delle rilevazioni sottostimate aumentano il rischio di iperglicemia, a causa di un inappropriato dosaggio di insulina.

L'accuratezza di un sensore è tipicamente quantificata attraverso l'Errore Assoluto Relativo Medio (MARD) tra la misura CGM e la rilevazione della glicemia.

Per un numero N di misurazioni, il MARD è dato dalla seguente formula:

$$MARD = \frac{1}{N}\sum_{i}^{N}\left|\frac{fsensor(ti)-fref(ti)}{fref(ti)}\right|$$

dove *fsensor(ti)* è la rilevazione del sensore al tempo ti e *fref(ti)* è il valore corrispondente di riferimento.[33]

Il valore MARD rappresenta la variazione nelle misurazioni tra un sensore e un segnale di riferimento calcolato come media in un campione di popolazione. Bassi valori, circa minori al 10%, indicano un sensore accurato, mentre alti valori di MARD possono essere indicativi di bassa selettività, errori dovuti alla calibrazione, ritardi fisiologici o della presenza di rumore e distorsione nel segnale rilevato.[34]

L'uso di un secondo sensore può essere una strategia per aumentare l'accuratezza della rilevazione della glicemia. L'inclusione di questo, infatti, può essere utile nel caso in cui le rilevazioni del primo risultino inaccurate ed il rischio di ipoglicemia sia quindi elevato. La media delle rilevazioni di sensori multipli può migliorare la precisione e ridurre il margine d'errore del segnale rilevato

L'accuratezza del sistema di monitoraggio della concentrazione di glucosio viene valutata anche attraverso la griglia di Clarke-Parkes. Questa rappresenta una modalità grafica dell'accuratezza clinica, confrontando il valore generato dal sistema di monitoraggio e il valore reale di riferimento. La griglia è divisa in cinque zone che esprimono l'accuratezza del segnale rilevato. La zona A indica che la rilevazione del sensore differisce in misura inferiore al 20% , rappresentando quindi una buona accuratezza del dato glicemico. La zona B indica una lettera che differisce dal segnale originale con un errore accettabile, rappresentando, quindi, una buona accuratezza del segnale. Al contrario, i valori che si trovano nelle zone C,D ed E rappresentano un livello di accuratezza minore. Nelle zone C e D il valore glicemico presenta un errore molto rilevante rispetto al segnale originale. La zona più pericolosa è rappresentata dalla zona E, in cui i valori determinati presentano il massimo d'errore, rappresentando quindi il maggior caso di imprecisione.[35]

[33] Scholtena e Meng., «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications».

[34] Blauw et al., «A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas».

[35] Toffanin et al., «Towards a Run-to-Run Adaptive Artificial Pancreas: In Silico Results».

Si vuole perciò massimizzare l'accuratezza dei sensori, ottimizzando le loro rilevazioni e facendole ricadere nella fascia A.

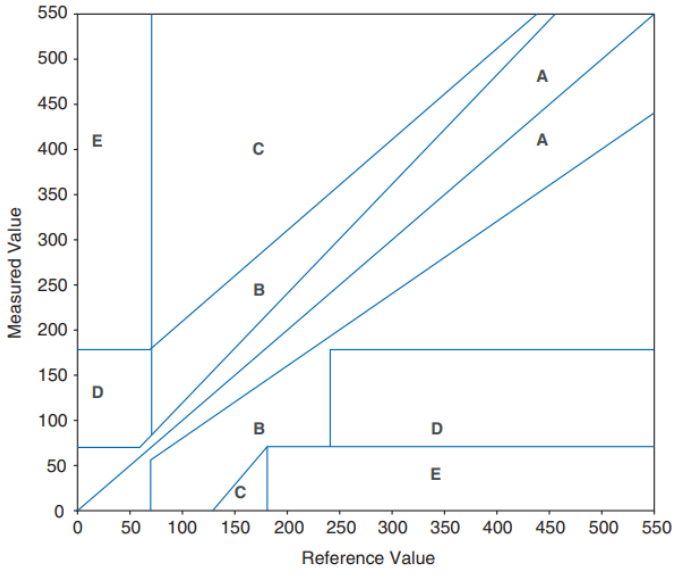

Figura 4.1 GRIGLIA DI CLARKE-PARKES

4.2 Calibrazione dei sensori

Problemi di calibrazione possono essere fattori critici nell'applicazione del pancreas artificiale, perché rendono inesatto il reale indice glicemico, comportando quindi errori nella quantificazione di insulina da iniettare per mantenere il valore nel range glicemico.

Per questo motivo è necessario ricalibrare il segnale CGM, ossia elaborare il segnale d'uscita del sensore attraverso un algoritmo, con lo scopo di migliorarne l'accuratezza.

Un fattore importante relativo alla calibrazione è il posizionamento del sensore. Infatti per ridurre l'invasività esso viene posizionato nel tessuto sottocutaneo, dove viene misurata la concentrazione di glucosio interstiziale (IG) e non la concentrazione di glucosio nel sangue (BG). In seguito ad un pasto questi due parametri possono essere nettamente differenti a causa dell'esistenza di una cinetica tra la concentrazione di

glucosio nel sangue e quella interstiziale. È quindi necessario considerare la relazione presente tra le concentrazioni nei due compartimenti, descritta da:

$$I\dot{G}(t) = -\frac{1}{\tau}IG(t) + \frac{g}{\tau}\mathrm{BG(t)}$$

dove "g" rappresenta una costante, che può essere considerata pari ad 1 in uno stato stazionario, dato che la concentrazione di glucosio nel sangue e nel tessuto interstiziale sono uguali. "τ" è una costante di tempo, che può variare in base all'individuo. In seguito alla calibrazione, la differenza tra la concentrazione di glucosio rilevata e i campioni di CGM può essere dovuta a questa cinetica.

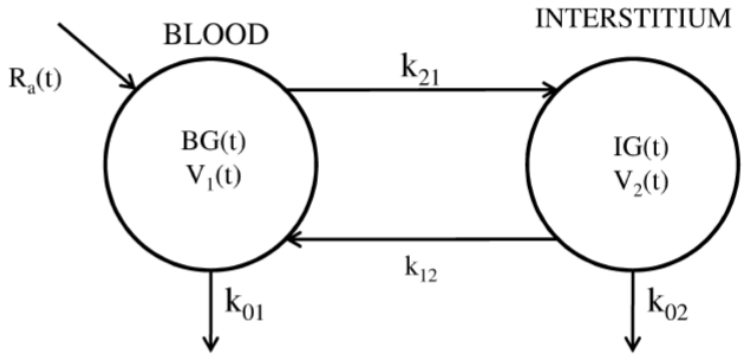

Figura 4.2 COMPARTIMENTI CHE DESCRIVONO LA CINETICA IG-BG

Una procedura di calibrazione, per un'applicazione offline, è stata presentata da King et al, basata su un modello lineare:

$$y(t)=ax(t)+b$$

dove "a" e "b" sono parametri determinati adattandoli ad una coppia di valori BG e CGM.

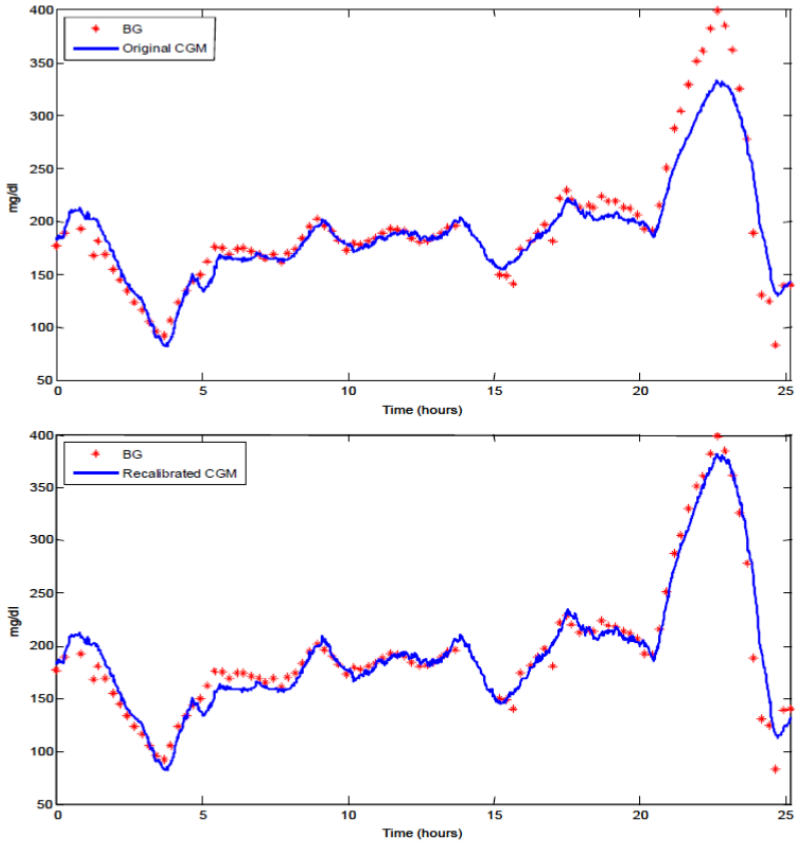

Figura 4.3 CGM RICALIBRATO ATTRAVERSO IL METODO DI KING ET AL: nel grafico superiore è presentata la misurazione della concentrazione di glucosio (indicate con le stelle rosse) e la misurazione del CGM (linea blu); nell'immagine sottostante, invece, è rappresentata la concentrazione di glucosio nel sangue (stelle rose) e il segnale CGM calibrato (linea blu).[36]

Un metodo di ricalibrazione più sofisticato è l'utilizzo di una versione del filtro Kalman, che sfrutta alcuni automonitoraggi della concentrazione di glucosio (SMBG) e stima un fattore di correzione per la rilevazione del sensore.

Questi metodi di ricalibrazione, però, non tengono conto della distorsione introdotta dalla cinetica BG-IG. Ciò è stato considerato da Buckingham e Knobbe nell'uso del filtro esteso di Kalman (EKF). Questa idea è stata ulteriormente sviluppata nel lavoro di

[36] Facchinetti, Sparacino, e Cobelli, «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues».

Facchinetti et al[37], in cui vengono considerati dei campioni di riferimento (SMBG) rilevati da automonitoraggi della glicemia.

$$SMBG(k) = \varphi(k)BG(k) + e(k)$$

dove φ(k) è un valore pari ad 1 al tempo k di acquisizione di SMBG.
Il CGM viene descritto da:

$$CGM(k) = (1 + \alpha(k))IG(k) + v(k)$$

dove IG(k) rappresenta il valore reale della concentrazione di glucosio interstiziale, v(k) è l'errore additivo e α(k) è un valore moltiplicativo che simula la deviazione del guadagno del sensore rispetto al valore ideale unitario.

Come mostrato nella figura 4.3, le simulazioni in silico hanno mostrato un miglioramento dell'accuratezza del segnale CGM rispetto ai metodi di calibrazione di King et al e di Knobbe e Buckingham.

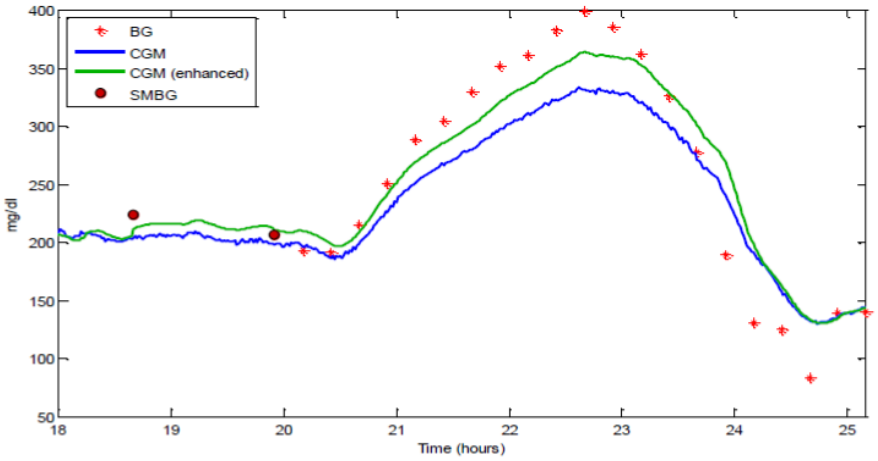

Figura 4.4 CALIBRAZIONE DEL SEGNALE CGM ATTRAVERSO L'ALGORITMO SVILUPPATO DA FACCHINETTI ET AL: nel grafico è presentato il segnale CGM rilevato dal sensore (linea blu), il segnale ricalibrato CGM (linea verde) che può essere confrontato con i valori

[37] Facchinetti, Sparacino, e Cobelli, «Enhanced Accuracy of Continuous Glucose Monitoring by Online Extended Kalman Filtering».

della concentrazione di glucosio nel sangue (stelle rosse); per ottenere la calibrazione del segnale sono stati utilizzati soltanto due campioni SMBG.[38]

Il problema della calibrazione è tutt'ora oggetto di studio.

4.3 Filtraggio

Un altro aspetto importante riguardante il segnale rilevato dal dispositivo CGM è il filtraggio. Il segnale originale rilevato, infatti, presenta una componente rumorosa, che deve essere rimossa attraverso l'uso di un filtro con lo scopo di rendere la rilevazione attendibile per ricavare informazioni utili.

Il rumore tipicamente domina il segnale alle alte frequenze ed è considerato additivo:

$$y_k = u_k + v_k$$

dove u_k è la componente utile del segnale, mentre v_k è quella rumorosa rilevata al tempo t_k.

Per rimuovere la componente rumorosa può essere utilizzato un filtro causale passa basso. Questa tecnica può comportare, però, alcuni problemi, come l'introduzione di una distorsione nel segnale utile u_k.

Nei dispositivi CGM commerciali le tecniche di filtraggio più utilizzate sono il filtraggio non lineare e il filtro a media mobile.

Per quanto riguarda quest'ultimo filtro, di ordine M, la stima del segnale al tempo di campionamento k-esimo è una somma pesata degli ultime M campioni.

[38] Facchinetti, Sparacino, e Cobelli, «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues».

$$\hat{u}_k = \frac{1}{\sum_{i=1}^{M} c_i} (c_i y_k + c_2 y_{k-1} + \ldots + c_M y_{k-M+1})$$

Tutti i c_k possono essere considerati uguali oppure possono essere considerati $c_i=\mu^i$ con μ compreso tra (0,1).

All'aumentare dell'ordine M del filtro, la riduzione del rumore migliora, ma può essere introdotta una distorsione nel segnale.

Un esempio di filtraggio con il filtro a media mobile è presentato nella Figura 4.5.

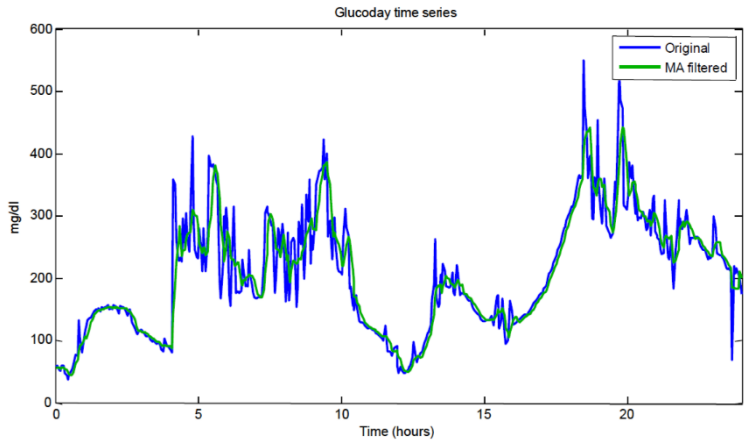

Figura 4.5 FILTRAGGIO DEL SEGNALE CON IL FILTRO A MEDIA MOBILE CON M=5 E μ=1: nel grafico viene presentato il segnale originale rumoroso con la linea blu, mentre il segnale filtrato in verde. [39]

Appare quindi necessario utilizzare un algoritmo ottimo di filtraggio per migliorare il rapporto segnale-rumore.

[39] Facchinetti, Sparacino, e Cobelli. «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues».

4.4 Predizione dell'indice glicemico

Una delle più importanti applicazioni dei sensori CGM per il pancreas artificiale è la predizione degli eventi ipoglicemici ed iperglicemici.

Questa funzione viene utilizzata nei pazienti che utilizzano il sensore singolarmente per permettere di prevedere la concentrazione di glucosio nel sangue e generare un segnale d'allarme nel caso in cui la glicemia prevista non sia compresa nei valori di riferimento. Questa applicazione gioca un ruolo cruciale nel pancreas artificiale, in quanto la previsione dei valori glicemici preannunciano se eventi ipoglicemici od iperglicemici si verificheranno in un tempo relativamente breve ed in base a ciò verrà riadattata la quantità di insulina da iniettare.

Sono stati proposti diversi algoritmi per implementare la funzione, tra cui l'approccio proposto in [40], in cui la previsione viene elaborata sulla base dei valori CGM passati e su un modello serie temporale adatto ad anticipare le misurazioni dalla serie temporale CGM.

Considerando un orizzonte di predizione (predicted horizon o PH), ossia l'intervallo di tempo su cui devono essere elaborati i controlli futuri, pari a 30 o 45 minuti e due modelli di serie temporali:

$$u_i = \alpha t_i + \beta$$

$$u_i = a\, u_{i-1} + w_i$$

dove i=1,2,…n indica l'ordine dei campioni di glicemia campionati fino al tempo di campionamento t_n e w_i rappresenta il rumore additivo a media nulla e varianza σ^2.
I parametri delle serie temporali vengono adattati ad ogni tempo di campionamento in modo tale da tracciare i cambiamenti nella dinamica del segnale.

[40] Facchinetti, Sparacino, e Cobelli, «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues»., «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues».

Sia θ il vettore dei parametri che descrivono la serie temporale. Ad ogni tempo di campionamento viene determinato un nuovo valore di θ , adeguando i dati u_n,, u_{n-1}, u_{n-2}, attraverso il metodo dei minimi quadrati. Nella determinazione di questi parametri tutti i dati precedenti possono essere presi in considerazione attraverso un'opportuna ponderazione. Tipicamente viene utilizzata una ponderazione esponenziale μ^k del campione preso k istanti precedenti all'istante di campionamento effettivo, con μ compreso tra i valori (0,1). Il parametro μ è detto forgetting factor e diminuisce man mano che ci si allontana nel tempo dal campione attuale, in quanto viene attribuito un peso maggiore alle misure recenti e un peso minore alle misure più lontane nel tempo.

Dopo aver determinato θ, il modello è utilizzato per calcolare la predizione delle livello di glicemia Q,
dove $Q \cdot T_s = PH$, con T_s tempo di campionamento:

$$\check{u}_{n+Q} = a^Q u_n$$

Degli indici utili nella valutazione della prestazione dei modelli è l'errore quadratico medio di previsione (MSPE), considerato per misurare quanto vicino è il segnale di predizione al segnale originale, o l'energia delle differenze di secondo ordine del segnale di predizione, che riflette la presenza di oscillazioni nel segnale di previsione. Un ulteriore indice è il ritardo del segnale di previsione rispetto al segnale originale.

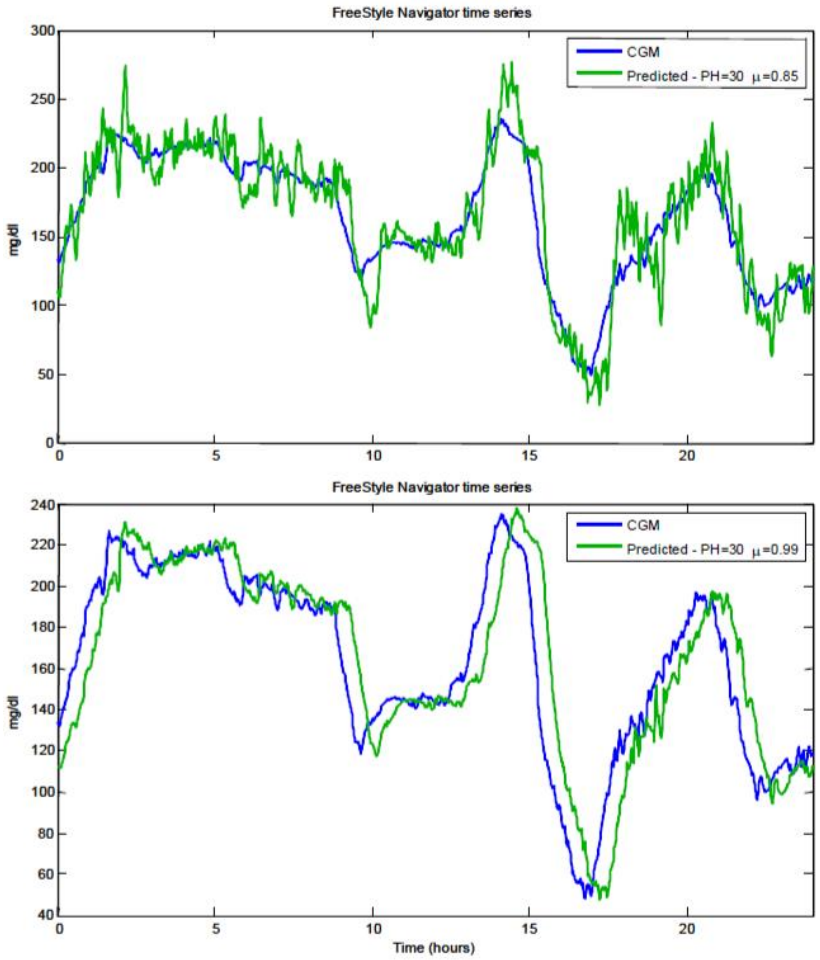

Figura 4.6 PREDIZIONE DELL'INDICE GLICEMICO A PARITÀ DI PH: i valori rilevati dal sensore sono rappresentati in blu, mentre la previsione dell'andamento glicemico sono presentati con la linea verde. In entrambi i casi viene considerato un PH pari a 30 minuti, ma nel grafico superiore viene preso in considerazione μ pari a 0.85, mentre nel grafico inferiore μ è uguale a 0.99. Il segnale di previsione risulta essere ritardato e più rumoroso rispetto al segnale originale. [41]

Come mostrato nella Figura 4.6, un parametro μ elevato garantisce una maggiore stabilità nella previsione del segnale, ma implica la perdita della capacità di monitorare in modo tempestivo dei cambiamenti nell'andamento della glicemia.

[41] Facchinetti, Sparacino, e Cobelli, «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues»., «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues».

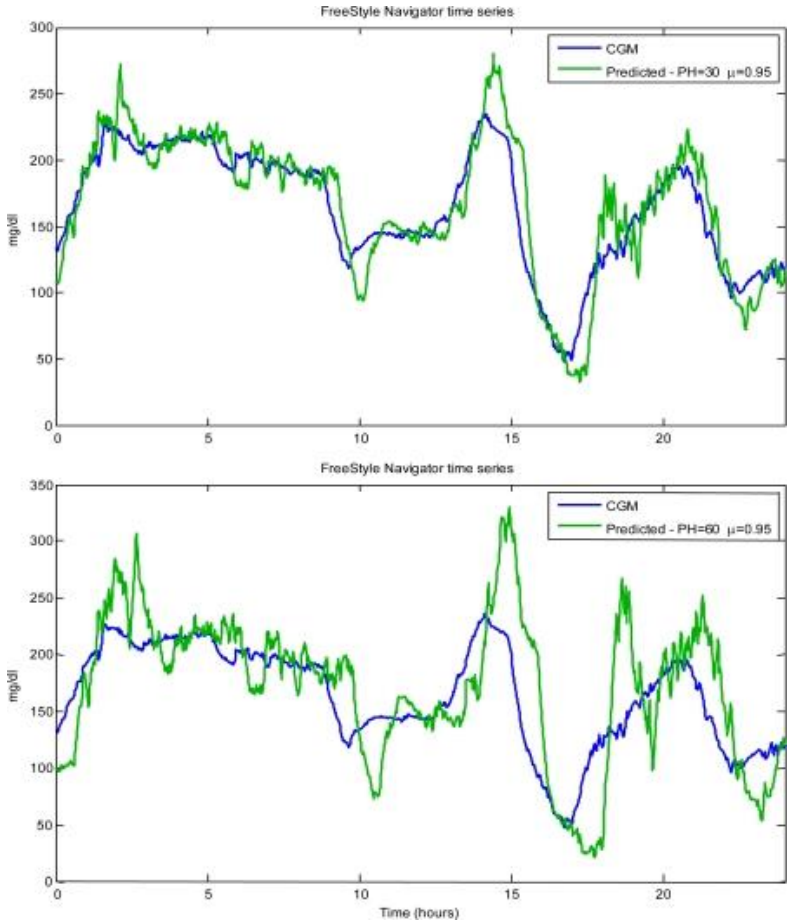

Figura 4.7 Predizione dell'indice glicemico in un paziente diabetico a parità del parametro μ: per entrambi i grafici è stata considerata la stessa serie temporale della Figura 15. Come nel caso precedente, vengono rappresentato in blu il segnale originale ed in verde i segnali di previsione. Il valore del parametro μ considerato nei due grafici è pari a 0.95, mentre il valore di PH cambia nei due casi. Nel grafico superiore, infatti, il PH è uguale a 30 minuti, mentre in quello inferiore 60 minuti. [42]

Come dimostrato nella Figura 4.7, anche il PH ha un ruolo importante nella previsione dell'andamento glicemico. Infatti un incremento del PH comporta un maggiore ritardo, un conseguente errore di predizione maggiore e delle oscillazioni nel segnale di predizione maggiori.

Per tale motivo è necessario ottimizzare i valori di PH e il parametro μ.

[42] Facchinetti, Sparacino, e Cobelli, «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues»., «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues».

CAPITOLO 5

STATO DELL'ARTE

5.1 Dispositivi per il monitoraggio continuo della glicemia

I dispositivi CGM, se usati singolarmente, aiutano il paziente a monitorare la glicemia e permettono di ricavare informazioni sull'influenza della dieta, dell'esercizio fisico e sul dosaggio di insulina.

Minimed è il primo sistema CGM, sviluppato da Medtronic e approvato dalla FDA nel 1999. Il dispositivo, però, non era inteso per essere usato in tempo reale e il suo utilizzo doveva avvenire in concomitanza alle punture sulle dita.

Negli ultimi vent'anni, dall'introduzione del primo dispositivo CGM, molti nuovi sistemi sono stati introdotti e hanno rivoluzionato la gestione del diabete.

Freestyle Navigator è il primo dispositivo CGM di Abbott, approvato dalla FDA nel 2008. Recentemente l'azienda ha introdotto il sistema Freestyle Libre Flash, che può essere utilizzato per due settimane, senza il bisogno di cambiare il sensore, e senza necessità di ricalibrazione. Le informazioni vengono trasferite al lettore quando questo si trova in prossimità del sensore. Mentre negli Stati Uniti il sistema è stato approvato per pazienti con età maggiore ai 18 anni, in Europa e in Australia risulta valido anche per bambini a partire dai 4 anni.

Un altro dispositivo CGM è il sistema *G6 CGM*, sviluppato nel 2018 da Dexcom, un'azienda specializzata nello sviluppo di dispositivi per il monitoraggio continuo del

glucosio. Il sensore è stato approvato per essere utilizzato per 10 giorni, senza necessità di ricalibrazione in questo periodo. Attraverso un'applicazione nello smartphone si può impostare il range glicemico oltre il quale deve essere generato un segnale d'allerta. Inoltre le informazioni possono essere condivise con più smartphone, consentendo anche ai genitori dei pazienti pediatrici di monitorare la misurazione.

Infine *Seaseonics Eversense* è il dispositivo che utilizza l'interazione tra la luce LED e un polimero a fluorescenza per rilevare la concentrazione di glucosio interstiziale. Il trasmettitore è applicato sulla cute e vibra per le segnalazioni d'allerta degli eventi ipoglicemici o iperglicemici.

Il sensore necessità di due calibrazioni giornaliere. [43]

5.2 Sistema ibrido closed-loop

L'unico sistema ibrido a catena chiusa è il dispositivo *Medtronic 670G*, approvato negli Stati Uniti ed in Europa nel 2016 per pazienti di età superiore ai sette anni. Esso include un dispositivo CGM, una pompa di insulina e un algoritmo di controllo PID. Il sensore glicemico elettrochimico viene inserito in via sottocutanea dal paziente e rileva i livelli di glucosio ogni cinque minuti.

Essendo un sistema ibrido, possiede due funzionalità: una automatica e una manuale. La prima richiede l'inserimento, da parte del paziente o di uno specialista, di informazioni tecniche, come la quantità basale, la quantità di carboidrati introdotta nei pasti e altri fattori correttivi. La parte automatica, invece, utilizza l'algoritmo PID per modificare continuamente l'infusione dell'insulina basale, basandosi sui dati di rilevazione del sensore, sulla velocità di cambiamento della glicemia o sulla quantità di insulina erogata nei precedenti sei giorni. Questo avviene attraverso l'erogazione di micro boli insulinici, che vengono adattati dall'algoritmo.

Inoltre il sistema include una tecnologia "*Suspend on low*" e "*Suspend before low*". La prima sospende l'infusione di insulina quando la glicemia raggiunge il limite inferiore,

[43] Allen e Gupta, «Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas».

mentre la seconda la sospende quando la concentrazione di glucosio è pari a 70 mg/dl ed è prevista una diminuzione ulteriore nei successivi trenta minuti. L'infusione riprende, poi, automaticamente , almeno dopo trenta minuti, quando la concentrazione di glucosio si trova sopra il limite inferiore.

Altri pancreas artificiali sono in via di sviluppo o in fase di trial clinici. Tra questi c'è Ilet Bionic Pancreas di Beta Bionics, un sistema per l'infusione di insulina e di glucagone.[44]

5.3 Simulazioni in silico

Lo sviluppo futuro del pancreas artificiale è accelerato dalla modellizzazione matematica del sistema e delle simulazioni computerizzate.

Una simulazione realistica computerizzata può dare importanti informazioni sull'efficacia, sulla sicurezza e sulle limitazioni degli algoritmi di controllo a catena chiusa. [45]

Nel 2008 è stato approvato dalla U.S. Food and Drug Administration il simulatore UVA/Padova di soggetti T1DM, sviluppato dalle Università di Padova e Virginia in sostituzione alla sperimentazione animale per i test preclinici sul controllo del pancreas artificiale. La simulazione tiene conto di 300 pazienti virtuali, di cui 100 adulti, 100 adolescenti e 100 bambini, ognuno caratterizzato da diversi parametri metabolici per descrivere la popolazione T1DM. Inoltre vengono considerati un simulatore dell'errore del sensore CGM e un simulatore dell'infusione insulinica.[46]

Il simulatore UVA/Padova è basato su un modello matematico del sistema glucosio-insulina, sviluppato sulla base dei dati ricavati da 204 soggetti non diabetici. Il modello assume che i sottosistemi di glucosio e di insulina siano collegati l'uno con l'altra dal

[44] Allen e Gupta., «Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas».

[45] Cobelli, Renard, e Kovatchev, «Artificial Pancreas: Past, Present, Future».

[46] Kovatchev et al., «In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes».

controllo dell'insulina sulla base dell'utilizzo del glucosio e sulla produzione endogena. Il sottosistema del glucosio consiste in un modello bi-compartimentale di cinetiche del glucosio. Anche il sottosistema dell'insulina è descritto come un modello a due compartimenti, il primo rappresentante il fegato e il secondo il plasma.[47]

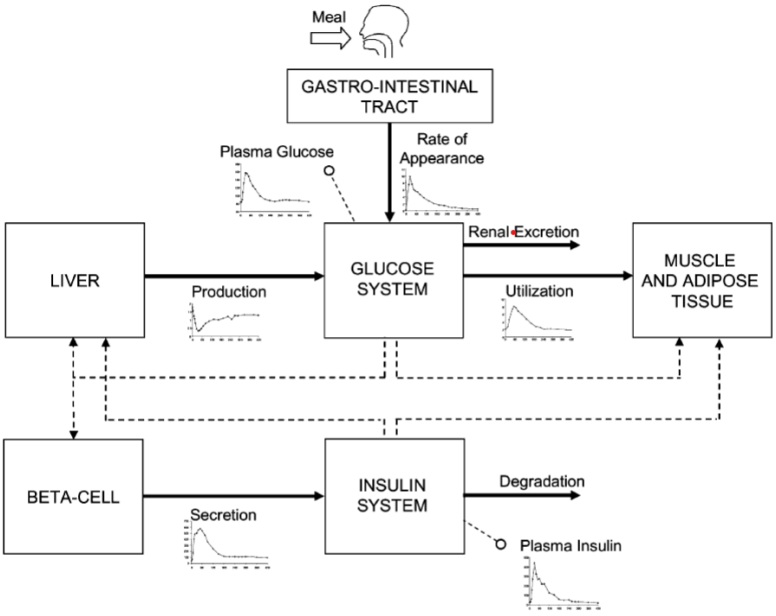

Figura 6.1 SCHEMA DEL SISTEMA DI CONTROLLO GLUCOSIO-INSULINA utilizzato per ricavare il modello matematico utilizzato nel simulatore[41]

Il simulatore del sensore, invece, è sviluppato sulla base dell'analisi dell'errore, che viene modellizzato come una componente dovuta al trasporto dal sangue all'interstizio e una dovuta ad un rumore bianco.

Per condurre la simulazione sono stati simulati diversi errori, la cui distribuzione è stata comparata con la distribuzione dell'errore di un normale sensore. Queste, come si vede nella tabella riportata nella Figura 5.3, non presentano significative differenze.[41]

[47] Dalla Man, Rizza, e Cobelli, «Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System».

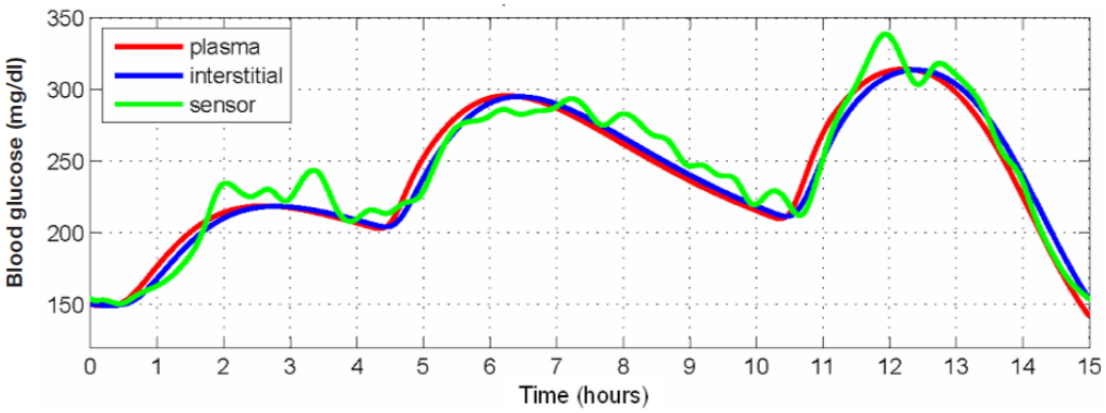

Figura 5.2 SIMULAZIONE DELL'ERRORE CGM: In rosso è presentato il livello ottimale di glucosio nel plasma, in blu quello ideale dell'ambiente interstiziale, mentre in verde la concentrazione di glucosio interstiziale affetta da rumore[48]

Empirical Versus Simulated Frequency of the Errors of FreeStyle Navigator

Bins	Empirical frequency (%)	Simulated frequency (%)
[-∞,-30] mg/dl	0.5	0.6
[-30,-20] mg/dl	2.9	1.9
[-20,-10] mg/dl	11.4	12.2
[-10,0] mg/dl	34.6	36
[0,10] mg/dl	33.9	30.7
[10,20] mg/dl	11.4	12.4
[20,30] mg/dl	3.5	3.9
[30,∞] mg/dl	1.8	2.2

Figura 5.3 DISTRIBUZIONI DELL'ERRORE EMPIRICO E SIMULATO utilizzando il dispositivo Freestyle Navigator[43]

Infine, il principale scopo dell'utilizzo del simulatore è la possibilità di testare l'efficacia del controllo in catena chiusa.

Di seguito, nella Figura 5.3, viene presentato un esempio di simulazione in silico per monitorare la concentrazione di glucosio nel sangue.

[48] Kovatchev et al., «In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes».

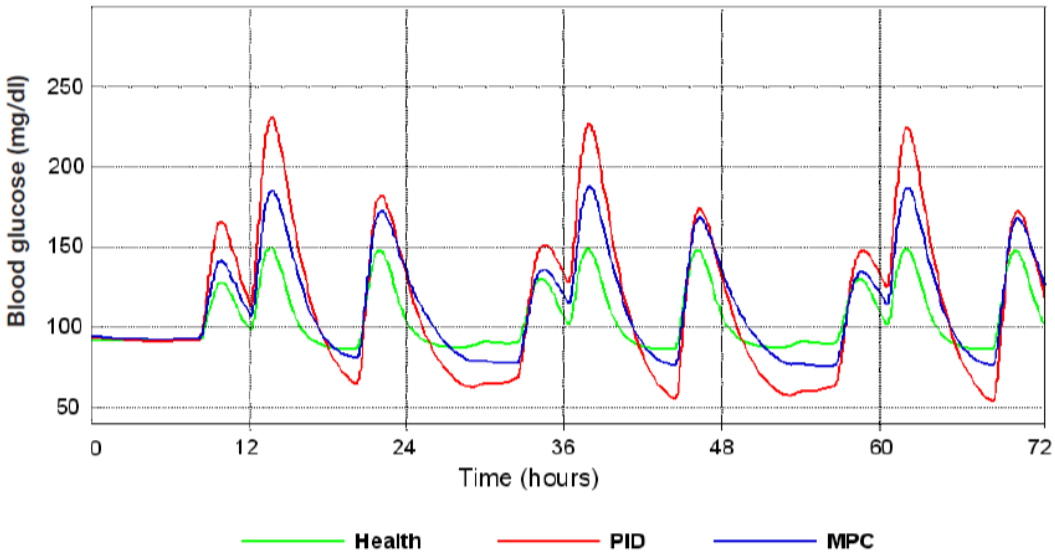

Figura 5.4 SIMULAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI GLUCOSIO NEL PLASMA: nel grafico vengono confrontate le concentrazioni di glucosio nel plasma durante 72 ore in un soggetto sano (linea verde), in un soggetto affetto da diabete controllato da un algoritmo PID (linea blu) e un soggetto diabetico controllato da un algoritmo MPC.[49]

Come si vede da grafico l'algoritmo di controllo PID tende ad iniettare un quantitativo eccessivo di insulina, inducendo l'ipoglicemia qualche ora dopo.

[49] Kovatchev et al., «In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

Il diabete è una malattia cronica e con un alto impatto sociale che richiede un monitoraggio costante e un'intensa terapia insulinica. La tecnologia diabetica si è costantemente evoluta nel corso degli anni per migliorare la qualità di vita e migliorare l'assistenza dei pazienti che ne sono affetti.

L'arrivo sul mercato dei sistemi ibridi a controllo chiuso per l'infusione di insulina sono attribuibili ai recenti avanzamenti nei campi della tecnologia dei biosensori e dello sviluppo degli algoritmi di controllo. In particolare, lo sviluppo dei dispositivi per il monitoraggio continuo del glucosio hanno rivoluzionato la gestione del diabete, sia nel suo utilizzo come sistemi individuali, sia come integrazione ad una pompa insulinica. Questi permettono di monitorare in modo continuo la glicemia del paziente, di ricavare informazioni utili e necessarie nella gestione della terapia e di avvisare il paziente, attraverso segnali d'allarme, se la glicemia raggiunge valori pericolosi, in prevenzione di eventi ipoglicemici o iperglicemici.

La maggior parte dei biosensori sottocutanei utilizzati sono sensori elettrochimici, che utilizzano l'enzima glucosio ossidasi. La biocompatibilità, la stabilità dell'enzima, la durata di permanenza in vivo e la necessità di ricalibrare il segnale possono rappresentare ancora delle difficoltà nel loro utilizzo, mentre i sensori a fluorescenza potrebbero rappresentare il futuro per questo tipo di tecnologia, data la capacità di una permanenza maggiore in *vivo*.

Inoltre la rilevazione della glicemia è messa in difficoltà anche dagli aspetti dovuti al rumore nella rilevazione o alle cinetiche esistenti tra la concentrazione di glucosio nel sangue, il parametro da misurare, e la concentrazione del glucosio interstiziale, ossia il

parametro che viene effettivamente rilevato dal sensore. Sono stati sviluppati diversi metodi per migliorare il segnale rilevato, ricalibrarlo o per prevedere l'indice glicemico, in modo tale da poter generare dei segnali d'allerta nel caso in cui venga previsto un evento ipoglicemico o iperglicemico.

L'obiettivo atteso per il futuro è quello di sviluppare un sistema in grado di regolare la terapia insulinica in modo completamente automatico, sulla base dei valori rilevati dal dispositivo per il monitoraggio continuo della glicemia e senza la necessità di inserire il quantitativo di carboidrati assunti attraverso il pasto da parte del paziente.

Il CGM è una parte fondamentale dell'AP, poiché ogni algoritmo, per quanto valido, ha bisogno di rilevazioni glicemiche affidabili. Molti sensori di ultima generazione hanno MARD relativamente basse, risultando perciò accurati, mentre altri non necessitano di calibrazioni.

Sebbene esistano sistemi in grado di sospendere l'infusione, questi non prevengono totalmente gli eventi ipoglicemici, i quali potrebbero essere risolti attraverso l'uso di sistemi, attualmente in fase di sperimentazione, in grado di infondere glucagone.

Inoltre i pazienti non sono sempre in grado di quantificare in modo esatto i carboidrati introdotti. Ciò si traduce in un errore nella quantità di insulina da iniettare ed un conseguente rischio iperglicemico post-prandiale.

Da molto tempo si è inseguito il sogno della creazione del pancreas artificiale. Nel 2016 la Food and Drug Administration ha dato il via libera al primo dispositivo con questa funzione, definito dal Time "una delle migliori invenzioni dell'anno". L'avanzamento tecnologico in questo ambito ha avuto un grande sviluppo negli ultimi anni e l'idea della creazione di un fully closed-loop sembra possa essere un obiettivo di un futuro ormai prossimo.

BIBLIOGRAFIA

Ahmadi, Mohammad Mahdi, e Graham A. Jullien. «A Wireless-Implantable Microsystem for Continuous Blood Glucose Monitoring». *IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems* 3 (2009).

Allen, Natalie, e Anshu Gupta. «Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas». *Diagnostics* 9 (2019).

Attanasio, Roberto, Giorgio Boretta, Roberto Castello, Valerio Chiarini, Romolo Dorizzi, e Annamaria Dalmasso. «Manuale per la valutazione e l'inquadramento del diabete mellito e delle sindromi ipoglicemiche», 2007.

Blauw, Helga, Patrick Keith-Hynes, Robin Koop, e J. Hans De Vries. «A Review of Safety and Design Requirements of the Artificial Pancreas». Biomedical Engineering Society, 2016.

Cobelli, Claudio, Eric Renard, e Boris Kovatchev. «Artificial Pancreas: Past, Present, Future». *Diabetes* 60 (novembre 2011): 2672–1682.

D. Sor, Nicoleta, Alicia J. Jenkins, Elizabeth A. Bond, e Fnu Shashpal. «Insulin Pumps: Review of Technological Advancement in Diabetes Management». *The American Journal of the Medical Sciences* 358, n. 5 (novembre 2019).

Dalla Man, Chiara, Robert A. Rizza, e Claudio Cobelli. «Meal Simulation Model of the Glucose-Insulin System». *IEEE transactions on biomedical engineering* 54, n. 10 (ottobre 2007).

«diabete.com», s.d.

Eigner, György, Péter István Sas, e Levente Kovács. «Continuous glucose monitoring systems in the service of artificial pancreas». *IEEE*, 2014.

Facchinetti, Andrea, Giovanni Sparacino, e Claudio Cobelli. «Enhanced Accuracy of Continuous Glucose Monitoring by Online Extended Kalman Filtering». *Diabetes Technology & Therapeutics* 12, n. 5 (s.d.).

Facchinetti, Andrea, Giovanni Sparacino, e Claudio Cobelli. «"Smart" Continuos Glucose Monitoring Sensor: Online Signal Processing Issues». *Sensors* 10 (2010): 1.

Fitzpatrick, Dennis. *Implantable Electronic Medical Devices*, 2014.

Foltynski, Piotr. «How Important Is a Closed-Loop Artificial Pancreas?» International Center for Artificial Organs and Transplantation and Wiley Periodicals, Inc. Invited Editorial How, 2018.

Heo, Yun Jung, e Seong-Hyok Kim. «Toward Long-Term Implantable Glucose Biosensors for Clinical Use». *Applied Sciences*, 2019.

Iacovacci, Veronica, Dario Ricotti, e Arianna Menciassi. «Design and Development of a Mechatronic System for Noninvasive Refilling of Implantable Artificial Pancreas». IEEE, 2014.

Islam, Syed Kamrul, e Mohammad Rafiqul Haider. *Sensors and Low Power Signal Processing*, s.d.

Iurato, M.P., C. Licciardello, D. Moretti, C. Finocchiaro, e G. Papa. «Nuovi orizzonti nella terapia insulinica con microinfusore: il pancreas artificiale». *The Journal of Amdt* 24, n. 2 (2021).

Klein, Shawn. «Artificial Pancreas: Components, Function, and State of the Art». *Medical Frontiers* 6, n. 1 (2009).

Kovatchev, Boris, Marc Breton, Claudio Cobelli, e Chiara Dalla Man. «In Silico Preclinical Trials: A Proof of Concept in Closed-Loop Control of Type 1 Diabetes». *Journal of Diabetes Science and Technology* 3, n. 1 (gennaio 2009): 44–55.

Lal, Rayhan A., Laya Ekhlaspour, Bruce Buckingham, e Korey Hood. «Realizing a Closed-Loop (Artificial Pancreas) System for the Treatment of Type 1 Diabete». *Endocrine Review* 40, n. 6 (dicembre 2019).

Scholtena, Kee, e Ellis Meng. «A Review of Implantable Biosensors for Closed-Loop Glucose Control and Other Drug Delivery Applications». International Journal of Pharmaceutics, 2018.

Spencer, W.J. «For diabetics: an electronic pancreas». IEEE, 1978.

Toffanin, Chiara, Roberto Visentin, Mirko Messori, Federico Di Palma, Lalo Magni, e Claudio Cobelli. «Towards a Run-to-Run Adaptive Artificial Pancreas: In Silico Results», s.d.

Wang, Joseph. «Electrochemical Glucose Biosensors». *Chemical Reviews* 108, n. 2 (2008).

World Health Organization. «Diabetes», s.d. https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1.

Zhang, Mo, Mohammad R Haider, Mohammad A. Huque, Mohammad A Adeeb, Shaela Rahman, e Syed K Islam. «A low power sensor signal processing circuit for implantable biosensor applications, Haider, Mohammad A Huque, and». *Smart Materials and Structures*, 2007.