

## LA NUOVA ERA DELLA TERAPIA INSULINICA: IL PANCREAS ARTIFICIALE

**Coordinatore**

Vincenzo Toscano

**Editors**

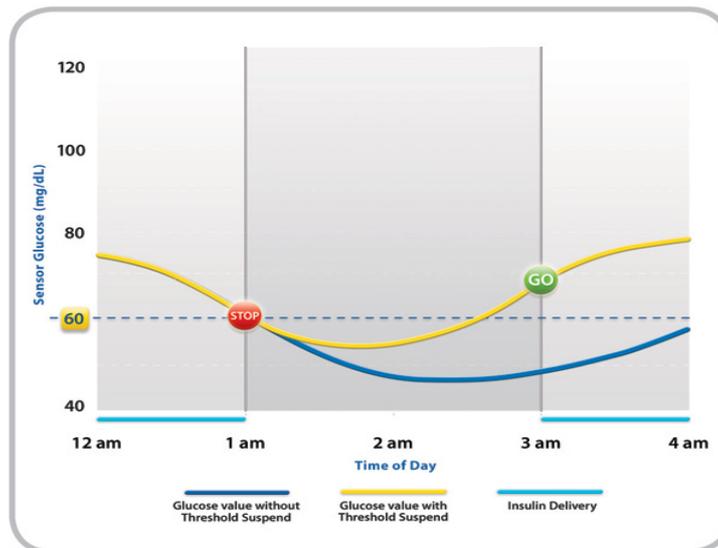
Marco Caputo & Renato Cozzi

Da sempre la sfida che pone la gestione del paziente con diabete tipo 1 (DM1) è il raggiungimento di un compenso glicemico ottimale per evitare l'insorgenza delle complicanze a lungo termine (1). È ormai dimostrato che la terapia insulinica mediante micro-infusore (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva (MDI, *Multiple Daily Injections*) mima più fedelmente la secrezione insulinica fisiologica e permette il conseguimento di obiettivi, sia in termini di TIR (*Time in Range*, glicemia 70-180 mg/dL) sia di HbA1c, spesso non raggiungibili con MDI, con significativa riduzione anche del tempo in ipoglicemia (2).

I sensori glicemici (CGM, *Continuous Glucose Monitoring*) hanno garantito l'evoluzione della terapia insulinica con micro-infusore attraverso la SAP (*Sensor-Augmented-Pump*)-*Therapy*, che rappresentava fino a qualche anno fa il *gold standard* della terapia del DM1. Il sensore ha quindi iniziato ad affiancare il micro-infusore, ma qualsiasi decisione terapeutica era ancora demandata all'utilizzatore.

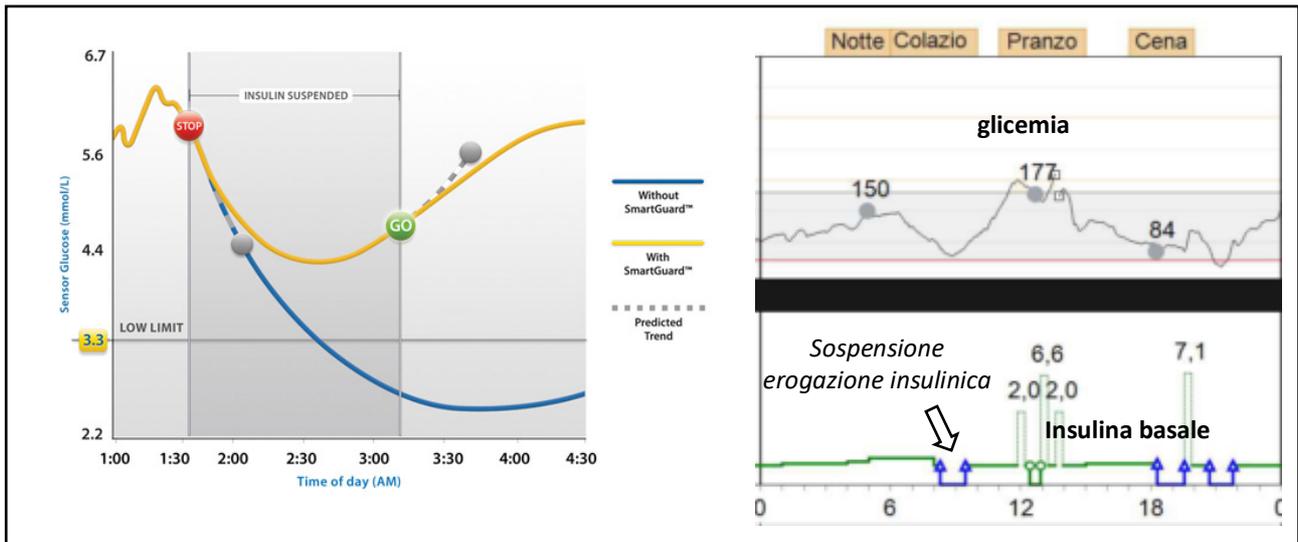
L'introduzione degli **algoritmi decisionali automatici** è stato il primo passo importante nella rivoluzione tecnologica che sta oggi attraversando come un tornado la terapia insulinica con infusore.

La prima utilizzata è stata la funzione **LGS** (*Low Glucose Suspend*) sul Minimed™ Paradigm Veo del 2009. Per la prima volta i pazienti potevano osservare sullo schermo del micro-infusore la lettura glicemica e le tendenze. Al raggiungimento di una soglia ipoglicemica precedentemente impostata rilevata dal sensore la funzione LGS sospende l'infusione di insulina basale. La somministrazione di insulina riparte dopo 2 ore, indipendentemente dal valore glicemico, o può essere riattivata dal paziente (3).



La tappa successiva, che ha rappresentato una svolta epocale, è stata l'introduzione della funzione **PLGS** (*Predictive Low Glucose Suspend*) sul Minimed™ 640G del 2015, 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 intanto aumenta oltre un valore soglia definito. Sia gli studi RCT che quelli *real-world* hanno dimostrato come questa tecnologia permette di ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia, senza peggiorare né TIR né HbA1c (anzi spesso migliorandoli) (4). Nel 2018 è stato approvato da FDA e successivamente da EMA un altro dispositivo con funzione PLGS, il Tandem t:slim X2™ con Tecnologia Basal-IQ™.



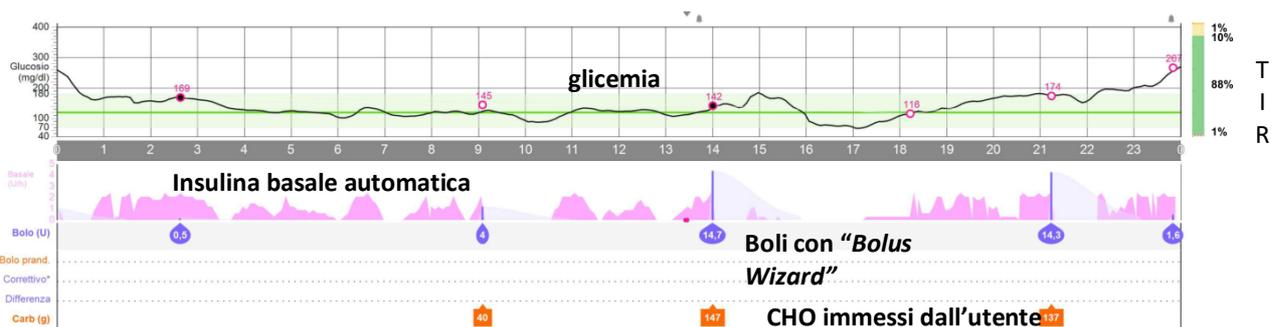


Tra il 2016 (approvazione FDA) e il 2018 (approvazione EMA) è stato introdotto per la prima volta un **sistema ibrido ad ansa chiusa** (HCL, *Hybrid Closed Loop*) sul Minimed™ 670G, che rappresenta il primo tentativo di pancreas artificiale commercializzato e oggi utilizzato su larga scala. Per la prima volta un sistema riesce ad adattare l'infusione insulinica basale alla glicemia rilevata dal sensore, con un algoritmo di tipo PID (*Proportional Integrate Derivative*). La velocità di erogazione dell'insulina basale viene totalmente controllata dall'algoritmo sulla base di tre distinti elementi (5):

1. quanto la glicemia del momento è distante dall'obiettivo glicemico (fissato a 120 mg/dL) (componente *Proportional*);
2. per quanto tempo la glicemia è stata lontana da questo obiettivo (componente *Integral*);
3. quanto rapidamente si sta modificando la glicemia (componente *Derivative*).

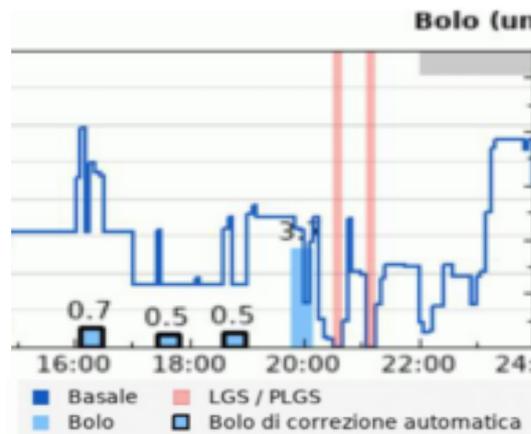
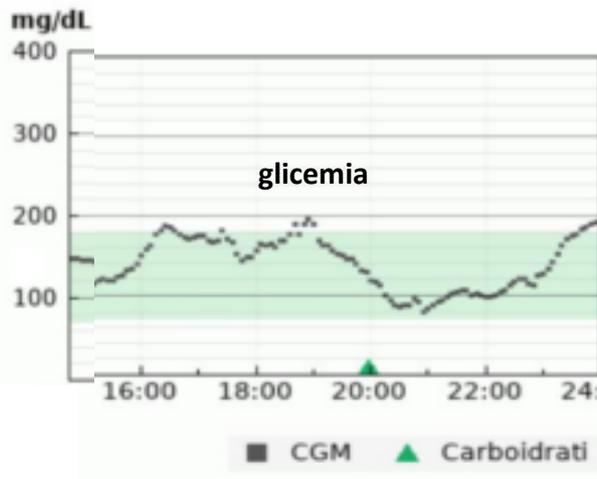
Con questa tecnologia sia i *trial* clinici che gli studi in *real-world* hanno documentato un miglioramento del compenso glicemico (in termini di TIR e di HbA1c) e una riduzione significativa del TBR (*Time below Range*) (6).

In viola è rappresentata l'insulina basale e la sua "magnitudo", che varia in funzione della glicemia. Al paziente viene richiesto di eseguire i boli con il calcolatore del bolo, inserendo i carboidrati che verranno consumati ai pasti.



L'ultima evoluzione del sistema HCL è l'**AHCL** (*Advanced Hybrid Closed Loop*), con un algoritmo capace non solo di controllare automaticamente l'erogazione dell'insulina basale, ma in grado anche di erogare boli correttivi in automatico alla predizione di glicemie superiori a determinati obiettivi o se la glicemia permane elevata a dispetto di una velocità insulinica basale "massimale". Il primo sistema di tal genere che ha ricevuto l'approvazione da parte di FDA è stato il Tandem t:slim X2™ con Tecnologia Control-IQ™, mentre in Europa è stato il Minimed™ 780G (7-8). Anche stavolta la velocità di erogazione dell'insulina basale viene totalmente controllata dall'algoritmo in funzione nel sistema (PID, nel Minimed™ 780G; MPC, Modello Predittivo di Controllo nel sistema Tandem t:slim X2™ con Tecnologia Control-IQ™). Rispetto al sistema precedente l'algoritmo qui controlla anche

l'erogazione di eventuali piccoli boli di correzione in automatico. Al paziente viene sempre richiesto di eseguire i boli ai pasti con il calcolatore inserendo i carboidrati che verranno consumati.



Sistemi con algoritmi commercializzati in Italia				
Funzione	Micro-infusore	Sensore	Piattaforma <i>web-cloud</i>	Età di utilizzo
<b>LGS</b>	Minimed™ Paradigm Veo*	Enlite™ Sensor	Carelink®	Nessun limite
<b>PLGS</b>	Tandem t:slim X2™ con tecnologia Basal-IQ™	Dexcom® G6	Diasend®	Dai 6 anni
	Minimed™ 640G	Enlite™ Sensor e Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Nessun limite
<b>HCL</b>	Minimed™ 670G	Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Dai 7 anni
<b>AHCL</b>	Tandem t:slimX2™ con tecnologia Control-IQ™	Dexcom® G6	Diasend®	Dai 6 anni
	Minimed™ 780G	Guardian™ Sensor 3	Carelink®	Dai 7 anni

\*Sistema ormai obsoleto, non più prodotto

Accanto ai dispositivi "ufficiali", è doveroso citare anche il fenomeno definito "DIY APS" (*Do It Yourself Artificial Pancreas System*), un vero e proprio "Fai-Da-Te" utilizzato da pazienti con DM1 e loro familiari di solito particolarmente esperti in informatica: in questo caso vengono utilizzati micro-infusori per lo più di vecchia generazione, un CGM e un algoritmo gratuitamente scaricato dal *web* (appunto *Open APS*) (9), che controlla la pompa in base al dato del CGM. Si tratta di un sistema ancora non riconosciuto dalle società scientifiche, poiché il collegamento micro-infusore e CGM avviene tra strumenti non studiati né progettati per comunicare tra loro, con aspetti anche medico-legali particolarmente critici.

**Bibliografia**

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* [1993, 329: 977-86](#).
2. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. CSII vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol* [2019, 56: 973-80](#).
3. Agrawal P, Welsh JB, Kannard B et al. Usage and effectiveness of the low glucose suspend feature of the Medtronic paradigm Veo insulin pump. *J Diabetes Sci Technol* [2011, 5: 1137-41](#).
4. Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al. Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* [2018, 41: 303-10](#).
5. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic Minimed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes* [2019, 37: 94-5](#).
6. Faulds ER, Zappe J, Dungan KM. Real-world implications of hybrid closed loop (HCL) insulin delivery system. *Endocr Pract* [2019, 25: 477-84](#).
7. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, et al. Successful at-home use of the Tandem Control-IQ artificial pancreas system in young children during a RCT. *Diabetes Technol Ther* [2019, 21: 159-69](#).
8. Nimri E, Grosman B, Roy A, et al. Feasibility study of a Hybrid Closed-Loop system with automated insulin correction boluses. *Diabetes Technol Ther* [2020, DOI: 10.1089/dia.2020.0448](#).
9. [Open Artificial Pancreas System project](#).