

**ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA**

**CAMPUS DI CESENA**

**SCUOLA DI INGEGNERIA E ARCHITETTURA**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

TITOLO DELL' ELABORATO

**DISPOSITIVI PER L'ASSISTENZA "HOME CARE"**

**DEI PAZIENTI DIABETICI**

Elaborato in

INGEGNERIA CLINICA L

Relatore  
Prof. Claudio Lamberti

Presentata da  
Francesca Perrone

**II Sessione II Appello**

**Anno accademico 2014/2015**



*Alla mia famiglia...  
costruita su mattoni di pazienza*



# *Indice*

<b>INTRODUZIONE</b>	<b>7</b>
<b>1. L'HOME CARE</b>	
1.1 Descrizione	9
1.2 I servizi e i benefici offerti dalla telemedicina	10
1.3 La rilevazione dei parametri vitali attraverso sensori biomedici	16
<b>2. LA MALATTIA DEL DIABETE</b>	
2.1 Il diabete mellito	19
2.2 Opzioni diagnostiche e terapeutiche del diabete	22
2.3 Standard italiani per la cura del diabete mellito	24
<b>3. IL MONITORAGGIO NEI PAZIENTI DIABETICI</b>	
3.1 Il monitoraggio della glicemia	26
3.1.1 Il controllo della glicemia capillare: Il Glucometro	27
3.1.2 Il controllo della glicemia dal liquido interstiziale	29
3.1.2.1 Continuous Glucose Monitoring (CGM devices)	30
3.1.2.2 Tipologie di Continuous Glucose Monitoring (CGM)	33
<b>4. LA SOMMINISTRAZIONE DELL'INSULINA ED I SISTEMI INTEGRATI</b>	
4.1 I sistemi di somministrazione dell'insulina	36
4.1.1 L'iniezione sottocutanea	36
4.1.2 Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII): il Microinfusore	37
4.2 I sistemi integrati: la tecnologia "SAP (Sensor-Augmented insulin Pump)"	42

## **5. INNOVAZIONI RECENTI**

- |   |    |
|---|----|
| 5.1 Il monitoraggio “flash”: il <i>FreeStyle Libre</i> <sup>®</sup>         | 45 |
| 5.2 La tecnologia SAP con sospensione automatica dell’infusione di insulina | 48 |
| 5.3 Il Patch Pump: <i>myLife OmniPod</i> <sup>®</sup>                       | 50 |

**CONCLUSIONI. Sviluppi attesi (o futuri): verso il pancreas artificiale** 52

***Bibliografia*** 54

***Ringraziamenti*** 56

## *Introduzione*

L'obiettivo della tesi proposta è volto ad illustrare come la malattia diabetica può essere gestita a livello domiciliare attraverso dispositivi di monitoraggio della glicemia sempre più innovativi.

La malattia diabetica è un disturbo metabolico che ha come manifestazione principale un aumento del livello di zucchero nel sangue (glicemia) dovuto ad una ridotta produzione di insulina, l'ormone secreto dal pancreas per utilizzare gli zuccheri e gli altri componenti del cibo e trasformarli in energia. È una delle patologie croniche a più ampia diffusione nel mondo, in particolare nei Paesi industrializzati, e costituisce una delle più rilevanti e costose malattie sociali della nostra epoca, soprattutto per il suo carattere di cronicità, per la tendenza a determinare complicanze nel lungo periodo e per il progressivo spostamento dell'insorgenza verso età giovanili.

Le tecnologie applicate alla terapia del diabete hanno consentito negli ultimi vent'anni di raggiungere traguardi molto importanti, soprattutto per quanto riguarda l'ottimizzazione del controllo assiduo dei valori glicemici cercando di mantenerli il più costante possibile e ad un livello simile a quello fisiologico.

La comunicazione medico-paziente è stata rivoluzionata dalla telemedicina che, offrendo la possibilità di una comunicazione agevole, permette di ottimizzare l'utilizzo dei dati raccolti attraverso l'automonitoraggio glicemico e di facilitare gli interventi educativi.

I glucometri, che misurano la glicemia 'capillare', insieme ai microinfusori, sistemi di erogazione dell'insulina sia in maniera continua (fabbisogno basale), che 'a domanda' (boli prandiali), hanno sostanzialmente modificato l'approccio e la gestione del diabete da parte del medico, ma soprattutto hanno favorito al paziente diabetico un progressivo superamento delle limitazioni alle normali attività della vita imposte dalla malattia.

Con il monitoraggio continuo della glicemia 24 ore su 24 infatti, si ha avuto il vantaggio di avere a disposizione un elevato numero di misurazioni puntiformi nell'arco della giornata attraverso sensori glicemici, che applicati sulla pelle sono in grado di 'rilevare' il valore di glucosio a livello interstiziale, per diversi

giorni consecutivi e per mezzo di un trasmettitore wireless, inviano le informazioni al ricevitore che visualizza le letture ottenute dal sensore.

In anni recenti, Il concetto di SAP (Sensor-Augmented insulin Pump) Therapy, è stato introdotto a seguito di studi che hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo della pompa ad infusione continua di insulina (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) associato ai sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (CGM, continuous glucose monitoring) per un significativo miglioramento del controllo glicemico e degli episodi sia di ipoglicemia sia di iperglicemia prolungata. Oggi, grazie ad una nuova funzione è possibile interrompere automaticamente l'erogazione di insulina da parte del microinfusore quando la glicemia, rilevata dal sensore, scende troppo velocemente e raggiunge un limite di allarme.

Integrare lettura della glicemia, infusione e sospensione automatica dell'erogazione di insulina in caso di ipoglicemia ha ovviamente aperto la porta al pancreas artificiale.



# *Capitolo 1*

## *L'Home Care*

### **1.1 Descrizione**

Con il termine di “Home Care”, si definisce la fornitura dell’insieme dei servizi offerti dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) con lo scopo di garantire alle persone non autosufficienti e in condizioni di fragilità, con patologie in atto, percorsi assistenziali nel proprio domicilio, denominati “cure domiciliari” , consistenti in un insieme organizzato di trattamenti medici, infermieristici e riabilitativi, necessari per stabilizzare il quadro clinico, limitare il declino funzionale e migliorare la qualità della vita.

L’idea di effettuare dei servizi direttamente a domicilio non è nuova: già nel XIX secolo si verificarono diverse iniziative soprattutto a Londra, Boston e New York, e fu proprio in questa città che, nel 1947, partì il primo programma di assistenza domiciliare da parte del Montefiore Hospital effettuando prestazioni terapeutiche a casa dei pazienti malati, usufruendo delle attrezzature ospedaliere.

L’assistenza domiciliare è, dunque, un servizio compreso nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in grado di garantire un’adeguata continuità di risposta sul territorio ai bisogni di salute, anche complessi, delle persone non autosufficienti, anziane, e dei disabili ai fini della gestione della cronicità e della prevenzione della disabilità. Alcuni tipi d’assistenza, un tempo incentrati sull’ospedale, risultano perciò sempre più orientati verso l’ambito familiare: alcuni esempi sono l’ossigenazione a breve e lungo termine, la ventilazione meccanica, la nutrizione enterale e parenterale totale, la chemioterapia del cancro ed altre forme di terapia endovenosa, l’assistenza ai malati terminali, la terapia del dolore, la cura e l’assistenza delle persone anziane, l’assistenza dei soggetti invalidi e così via. I settori interessati sono quindi quelli relativi alle malattie croniche ma non solo: si può qui citare l’oncologia, la nutrizione, la nefrologia, la cardiologia, la diabetologia, la pneumologia, la pediatria, la disabilità, la riabilitazione. Inoltre la disponibilità di attrezzature ed apparecchiature sempre più maneggevoli e di peso contenuto facilmente trasportabili e di semplice

utilizzo anche se talvolta di limitate prestazioni, ha favorito sicuramente un'assistenza medica domiciliare.

## **1.2 Servizi e benefici offerti dalla Telemedicina**

La telemedicina è una nuova modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, che impiega le tecnologie innovative di comunicazione, in particolare alle Information and Communication Technologies (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località. La Telemedicina comporta la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico nella forma di testi, suoni, immagini o altre forme necessarie per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il successivo controllo dei pazienti.

I servizi di Telemedicina vanno assimilati a qualunque servizio sanitario diagnostico/ terapeutico. Tuttavia la prestazione in Telemedicina non sostituisce la prestazione sanitaria tradizionale nel rapporto personale medico-paziente, ma la integra per potenzialmente migliorarne efficacia, efficienza e appropriatezza. La Telemedicina deve altresì ottemperare a tutti i diritti e obblighi propri di qualsiasi atto sanitario. Si precisa che l'utilizzo di strumenti di Information and Communication Technology per il trattamento di informazioni sanitarie o la condivisione on line di dati e/o informazioni sanitarie non costituiscono di per sé servizi di Telemedicina. A titolo esemplificativo non rientrano nella Telemedicina portali di informazioni sanitarie, social network, forum, newsgroup, posta elettronica o altro. La Telemedicina si può utilizzare per le seguenti finalità sanitarie:

### ➤ *Prevenzione secondaria*

Si tratta di servizi dedicati alle categorie di persone già classificate a rischio o persone già affette da patologie (ad esempio diabete o patologie cardiovascolari), le quali, pur conducendo una vita normale devono sottoporsi a costante monitoraggio di alcuni parametri vitali, come ad esempio, tasso di glicemia per il paziente diabetico, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di complicazioni.

➤ *Diagnosi*

Servizi che hanno come obiettivo quello di muovere le informazioni diagnostiche anziché il paziente. Un iter diagnostico completo è difficilmente eseguibile attraverso l'uso esclusivo di strumenti di Telemedicina, ma la Telemedicina può costituire un completamento o consentire approfondimenti utili al processo di diagnosi e cura, ad esempio, attraverso la possibilità di usufruire di esami diagnostici refertati dallo specialista, presso l'ambulatorio del medico di medicina generale, la farmacia, il domicilio del paziente.

➤ *Cura*

Servizi finalizzati ad operare scelte terapeutiche ed a valutare l'andamento prognostico riguardante pazienti per cui la diagnosi è ormai chiara. Si tratta ad esempio, di servizi di Teledialisi o della possibilità di interventi chirurgici a distanza.

➤ *Riabilitazione*

Servizi erogati presso il domicilio o altre strutture assistenziali a pazienti cui viene prescritto l'intervento riabilitativo come pazienti fragili, bambini, disabili, cronici, anziani.

➤ *Monitoraggio*

Gestione, anche nel tempo, dei parametri vitali, definendo lo scambio di dati (parametri vitali) tra il paziente (a casa, in farmacia, in strutture assistenziali dedicate...) in collegamento con una postazione di monitoraggio per l'interpretazione dei dati.

I servizi offerti dalla Telemedicina possono essere classificati nelle seguenti macro-categorie:

#### TELEMEDICINA SPECIALISTICA

Comprende le varie modalità di fornire servizi medici a distanza all'interno di una specifica disciplina medica. Può avvenire tra medico e paziente oppure tra due o più medici

- TeleVisita: atto sanitario che interviene in collegamento con il paziente, il quale interagisce a distanza con il medico. La diagnosi può dar luogo alla prescrizione di farmaci o cure;
- TeleConsulto: diagnosi e/o scelta di una terapia senza la presenza fisica del paziente. Si tratta di un'attività di consulenza a distanza fra professionisti i quali formulano la loro diagnosi sulla base delle informazioni contenute nella cartella clinica;
- TeleCooperazione Sanitaria: consiste nell'assistenza fornita da un medico ad un altro professionista della salute impegnato in un atto sanitario o chirurgico. Il termine viene pure utilizzato per la consulenza fornita a quanti prestano un soccorso d'urgenza.

#### TELESALUTE

Permette a un professionista medico di interpretare a distanza i dati necessari al telemonitoraggio di un paziente, e, in quel caso, alla presa in carico del paziente. Si possono realizzare diversi tipi di telemonitoraggio: cardiaco, dialitico, dei pazienti diabetici, delle gravidanze a rischio per la gestante e/o per il feto. Solitamente vengono monitorati parametri vitali quali ECG, frequenza cardiaca, pressione sanguigna, saturazione di ossigeno etc. La registrazione e trasmissione dei dati può essere automatizzata o realizzata da parte del paziente stesso o di un professionista sanitario.

#### TELEASSISTENZA SANITARIA

Sistema per la presa in carico della persona anziana o fragile a domicilio tramite la gestione di allarmi, di attivazione dei servizi di emergenza, di chiamate di "supporto" da parte di un centro servizi.

Tabella 1. Classificazione dei servizi di Telemedicina

<b>TELEMEDICINA</b>					
<b>CLASSIFICAZIONE</b>		<b>AMBITO</b>	<b>PAZIENTI</b>		<b>RELAZIONE</b>
TELEMEDICINA SPECIALISTICA	TELEVISITA	sanitario	Può essere rivolta a patologie acute, croniche, a situazioni di post-acuzie	Presenza attiva del paziente	B2C B2B2C
	TELECONSULTO			Assenza del paziente	B2B
	TELECOOPERAZIONE SANITARIA			Presenza del paziente in tempo reale	B2B2C
TELESALUTE		sanitario	Prevalentemente rivolta a patologie croniche	Presenza attiva del paziente	B2C B2B2C
TELEASSISTENZA		socio-assistenziale	Può essere rivolta ad anziani e fragili e diversamente abili		

\*B2B: individua la relazione tra medici

B2B2C: individua la relazione tra un medico e un paziente mediata attraverso un operatore sanitario

B2C: individua la relazione tra medico e paziente

Come riportato nelle “Linee di indirizzo nazionali” elaborate dal Consiglio Superiore di Sanità e rese pubbliche nel febbraio 2014, i benefici che possono scaturire dalla telemedicina, applicata a livello nazionale e in modo uniforme sul territorio sono:

➤ **EQUITÀ DI ACCESSO ALL’ASSISTENZA SANITARIA**

L’equità di accesso e la disponibilità di una assistenza sanitaria qualificata in aree remote possono essere grandemente aumentate dall’uso della telemedicina. Si pensi al mare, alle piccole isole, alla montagna ma anche semplicemente ad aree rurali poco collegate alle città di riferimento.

La telemedicina inoltre può concorrere a migliorare l'assistenza sanitaria in carcere, che presenta disagi e costi aggiuntivi dovuti all'organizzazione dei trasferimenti, una difficoltosa gestione delle emergenze, lunghi tempi di attesa per gli accertamenti diagnostici/specialistici, ed una limitata attività di diagnosi preventiva.

➤ **MIGLIORE QUALITÀ DELL'ASSISTENZA GARANTENDO LA CONTINUITÀ DELLE CURE**

A questa motivazione è legata tutta la telemedicina mirata a portare direttamente presso la casa del paziente il servizio del medico, senza che questo si allontani dal suo studio e senza che il paziente stesso sia costretto a muoversi. La cura delle malattie croniche può rappresentare un ambito prioritario per la applicazione di modelli di telemedicina. Il telemonitoraggio può migliorare la qualità di vita dei pazienti cronici attraverso attività di auto-gestione e monitoraggio remoto, anche ai fini di una deospedalizzazione precoce.

➤ **MIGLIORE EFFICACIA, EFFICIENZA ED APPROPRIATEZZA**

La sfida dei sistemi sanitari dei prossimi anni, legata all'invecchiamento della popolazione e dalla prevalenza delle malattie croniche sull'acuzie, deve essere affrontata anche attraverso un miglior uso del sistema, supportato dall' Information and Communication Technology (ICT). L'introduzione della telemedicina come innovativa modalità organizzativa ha un'immediata ricaduta nel rendere fruibile e continua la comunicazione fra i diversi attori e orientare gli erogatori verso un utilizzo appropriato delle risorse, riducendo i rischi legati a complicanze, riducendo il ricorso alla ospedalizzazione, riducendo i tempi di attesa, ottimizzando l'uso delle risorse disponibili. La disponibilità di informazioni tempestive e sincrone offre inoltre la possibilità di misurare e valutare i processi sanitari con questa modalità organizzativa attraverso indicatori di processo ed esito.

L'utilizzo di strumenti di telemedicina, a titolo esemplificativo, può anche essere a supporto della terapia farmacologica per migliorare la compliance del farmaco. Sono disponibili dispositivi e sistemi per aiutare

il paziente nel processo terapeutico e migliorare i risultati con riduzione degli eventi avversi da farmaci.

➤ **CONTENIMENTO DELLA SPESA**

Uno dei vantaggi dei modelli organizzativi basati sulla telemedicina è rappresentato da una potenziale razionalizzazione dei processi sociosanitari, con un possibile impatto sul contenimento della spesa sanitaria, riducendo il costo sociale delle patologie. Se correttamente utilizzati, i servizi di telemedicina possono contribuire ad una trasformazione del settore sanitario e ad un cambiamento sostanziale dei modelli di business che ad esso sottendono. Alla luce delle precedenti affermazioni, è chiaro infatti come la disponibilità di servizi di telemedicina per aree o pazienti disagiati potrebbe permettere anche una diminuzione delle spese, come pure un aumento dell'efficienza del sistema. Inoltre la telemedicina può essere di supporto alla dimissione protetta ospedaliera, alla riduzione delle ospedalizzazioni dei malati cronici, al minor ricorso di ricoveri in casa di cura e di riposo per gli anziani, alla riduzione della mobilità dei pazienti alla ricerca di migliori cure.

➤ **CONTRIBUTO ALL'ECONOMIA**

Quello della telemedicina e sanità elettronica, e più in generale quello delle tecnologie applicate alla medicina (dispositivi medici), è uno dei settori industriali a maggior tasso di innovazione. Si stima che il mercato per l'e-health abbia un valore potenziale di 60 miliardi di euro, di cui l'Europa rappresenta circa un terzo. Quella dell'e-health è considerata la più vasta industria sanitaria, dopo quella farmaceutica e quella dei dispositivi medici. Il valore globale del mercato della telemedicina è atteso crescere da 9,8 miliardi di dollari nel 2010 fino ad un valore di 27,3 miliardi di dollari nel 2016 secondo uno studio della BBC Research del marzo 2012. L'importanza economica della telemedicina si esplica pertanto non solo in un potenziale contenimento della spesa sanitaria, ma anche in un contributo significativo all'economia, in un settore in cui l'industria europea, ma anche quella nazionale (comprese numerose

piccole e medie imprese) è in buona posizione. E ha subito nell'ultimo decennio una rapida espansione che si prevede continui a crescere a ritmo sostenuto.

### **1.3 La rilevazione dei parametri vitali attraverso sensori biomedici**

Per garantire un'assistenza domiciliare efficace sono sempre più usati dei sistemi home-care, dispositivi installati direttamente a casa del paziente. Questi sistemi consentono la raccolta di dati provenienti da dispositivi di varia natura, come per esempio devices medicali certificati, sensori ambientali e di sicurezza, dispositivi audio/video. L'accesso ai dati, vincolato da opportune procedure di autenticazione, è consentito unicamente alle persone accreditate (MMG, specialisti di riferimento, centri di riferimento ospedaliero, ecc).

Le categorie di pazienti interessate al telemonitoraggio sono:

- Cardiopatici: con scompensi cardiaci, oppure sottoposti ad interventi
- Pazienti affetti da BCPO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva)
- Ipertesi
- Diabetici
- Pazienti che soffrono di più patologie contemporaneamente

Generalmente tra i devices medicali troviamo dispositivi che si occupano di monitorare i parametri vitali principali, ad esempio:

- La misurazione della **glicemia** (livello degli zuccheri nel sangue) avviene per mezzo di un dispositivo chiamato **Glucometro**, che, per il monitoraggio in remoto, viene fornito al paziente. Esso è in grado di comunicare con uno smartphone/tablet/pc in modalità wireless;
- La misurazione della **pressione sanguigna** (pressione sistolica e pressione diastolica, in corrispondenza rispettivamente delle fasi di contrazione e rilassamento del muscolo cardiaco) avviene per mezzo di un dispositivo chiamato **sfigmomanometro** automatico da braccio in grado di comunicare con le apparecchiature di trasmissione.



- La misurazione della percentuale del livello di **saturazione di ossigeno nel sangue (SpO2)** avviene attraverso un dispositivo denominato **pulsossimetro** (o saturimetro) che effettua la misurazione venendo applicato ad un dito della mano, essendo la circolazione più superficiale in questo punto. Esso è in grado di comunicare con le apparecchiature di trasmissione via wireless.
- **La spirometria** è un esame che permette di misurare la quantità di aria che il paziente può inspirare o espirare e il tempo necessario per farlo. Lo strumento che viene usato è denominato **spirometro** e misura quanto efficacemente e velocemente può avvenire lo svuotamento e il riempimento dei polmoni, valutabili in base ai valori dei parametri spirometrici;
- È importante per patologie croniche, come il diabete, monitorare anche il **peso corporeo** del paziente, utilizzando bilance elettroniche con misurazione peso, acquisizione del valore e invio di questo in modalità wireless;
- Il tracciato elettrocardiografico (**ECG**) è la riproduzione grafica dell'attività elettrica del cuore durante il suo funzionamento, registrata dalla superficie del corpo attraverso dispositivi indossabili dotati di elettrodi e sensori tessili per il rilevamento della **frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, angolo di postura del paziente e la temperatura della pelle**. I dati rilevati vengono memorizzati e trasmessi via bluetooth ad un pc o dispositivo mobile;
- La **temperatura corporea** non è necessario che venga telemonitorata, generalmente vengono utilizzati dispositivi con sensori che ne rilevano il valore;

i segnali rilevati vengono trasmessi tramite una connessione wireless o wired all'Aggregation Manager, in genere un pc o uno smartphone. Questo concentratore è in grado di inviare i dati o direttamente in un registro elettronico remoto (cartella clinica-EHR) o indirettamente attraverso un centro di monitoraggio ( Telehealth Service Center ) che li analizza e li smista prima di reinviarli. Le strutture sanitarie e il relativo personale addetto possono in questo modo analizzare in tempo reale i dati ed agire prevenendo e risolvendo eventuali problemi emersi dalle rilevazioni effettuate. Data la vasta quantità di dati da elaborare, spesso vengono stabilite soglie di sicurezza per ogni parametro paziente-patologia.

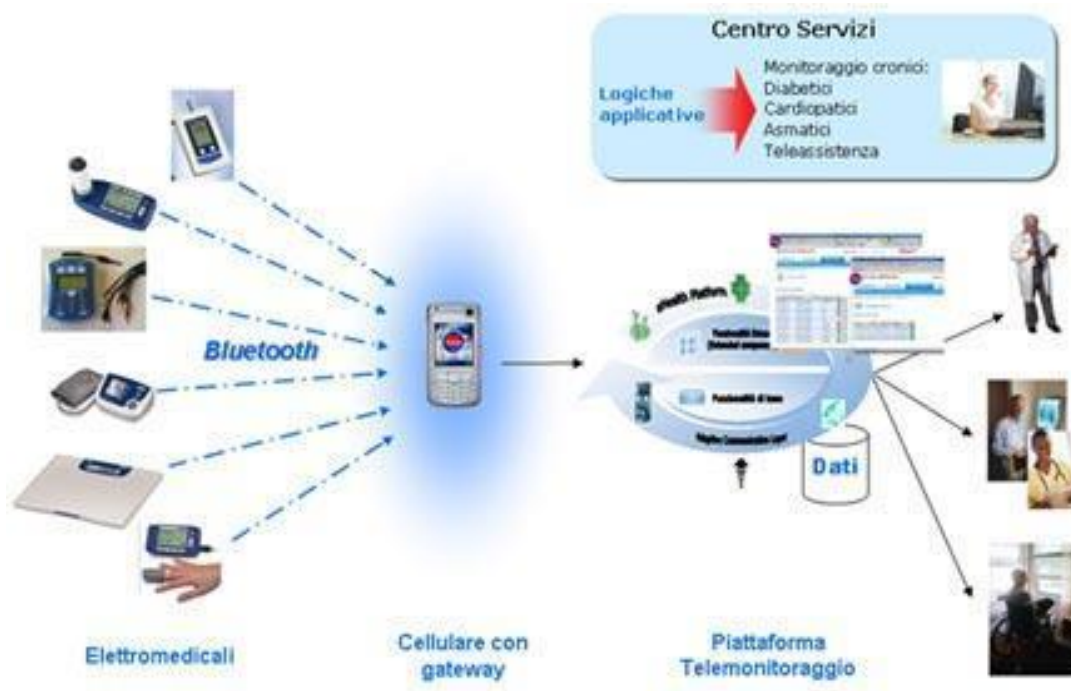


Fig1. Rappresentazione della comunicazione tra tutti i dispositivi per il telemonitoraggio e degli attori coinvolti.

## *Capitolo 2*

### *La malattia del diabete*

Il diabete è una delle patologie croniche a più ampia diffusione nel mondo, in particolare nei Paesi industrializzati, e costituisce una delle più rilevanti e costose malattie sociali della nostra epoca, soprattutto per il suo carattere di cronicità, per la tendenza a determinare complicanze nel lungo periodo e per il progressivo spostamento dell'insorgenza verso età giovanili. Si sta diffondendo sempre di più, tanto che per il 2025 l'Organizzazione mondiale della sanità prevede che il numero di persone colpite possa raddoppiare.

Anche in Italia, purtroppo, la diffusione di questa malattia è notevolmente aumentata, le stime più recenti ed autorevoli sono fornite dai dati Istat 2010, secondo i quali il 4,8% della popolazione italiana soffre di diabete, ovvero circa 2,9 milioni persone. L'incidenza del diabete è maggiore al Sud e nelle Isole con una percentuale pari al 5,5%, seguono il Centro con 4,9% e il Nord con il 4,2%.

Le cause del manifestarsi di quella che viene definita come una vera e propria epidemia sono da ricercarsi in almeno quattro fattori fondamentali: il proliferare di abitudini alimentari scorrette, la crescita del numero di persone obese o in sovrappeso, l'affermarsi di stili di vita sempre più sedentari, l'invecchiamento della popolazione.

#### **2.1 Il diabete mellito**

Il diabete mellito (DM), comunemente definito diabete, è un gruppo di disturbi metabolici che hanno come manifestazione principale un aumento delle concentrazioni ematiche di glucosio (iperglicemia).

Il diabete può essere causato o da un deficit assoluto di secrezione insulinica, o da una ridotta risposta all'azione dell'insulina a livello degli organi bersaglio (insulino-resistenza), o da una combinazione dei due difetti.

L'iperglicemia cronica del diabete si associa a un danno d'organo a lungo termine (complicanze croniche), particolarmente a carico degli occhi,

dell'apparato renale, del sistema nervoso autonomo e periferico, del cuore e dei vasi sanguigni.

E' stata recentemente proposta una nuova classificazione di diabete che tenendo conto dei motivi che hanno prodotto la malattia consenta di uniformare la gestione clinica permettendo una più accurata valutazione dei risultati ottenuti con le terapie. Le più importanti forme di diabete mellito sono:

➤ ***Diabete tipo 1***

Un tempo chiamato diabete insulino-dipendente o diabete giovanile, riguarda il 10% dei casi di diabete e si sviluppa prevalentemente a partire dall'infanzia o dall'adolescenza ma può insorgere a tutte le età è causato dalla distruzione, su base autoimmune o idiopatica, delle cellule Beta del pancreas (nell'area chiamata Isole di Langerhans) deputate alla produzione e rilascio di un ormone chiamato insulina, che controlla e mantiene costante il livello di Glucosio (zucchero) nel sangue. È pertanto caratterizzato da una carenza insulinica assoluta che si instaura in breve tempo; la variante LADA, (*Latent Autoimmune Diabetes in Adult*), ha decorso lento e compare nell'adulto.

➤ ***Diabete tipo 2***

Rappresenta la forma di diabete più comune e interessa il 90% dei casi. Si sviluppa prevalentemente a partire dai 40 anni di età e colpisce principalmente i soggetti obesi o sovrappeso; è causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che in genere progredisce nel tempo e che si instaura spesso su una condizione, più o meno severa, di insulino-resistenza, l'incapacità di alcuni organi a rispondere all'azione dell'insulina per cui il glucosio non riesce ad entrare dentro le cellule, rimanendo quindi nel sangue dove determina l'aumento della glicemia. Normalmente il pancreas cerca di superare questa resistenza producendo più insulina, ma nel tempo questa iperfunzione porta ad un suo progressivo esaurimento funzionale, per cui il pancreas produce sempre meno insulina. L'insulino-resistenza è su base multifattoriale di tipo *pre-recettoriale* (si può riscontrare in caso di infezioni intercorrenti, immobilizzazione prolungata, chetoacidosi, gravidanza, presenza

eccessiva di ormoni antagonisti dell'insulina, ecc.), *recettoriale* con diminuzione della funzionalità dei recettori (si riscontra soprattutto nel diabetico obeso) e *post-recettoriale* con impossibilità per l'insulina di permettere l'utilizzazione del glucosio nella cellula (si osserva nell'obesità e nello stress).

➤ ***Diabete gestazionale (GDM)***

Per diabete gestazionale si intende un aumento dei livelli di glucosio che si manifesta o viene rilevato per la prima volta nel periodo della gravidanza e in genere regredisce dopo il parto.

Questa condizione si verifica nel 8% nelle donne incinte; tuttavia, le donne che ne hanno sofferto presentano un rischio più elevato di sviluppare diabete di tipo 2 in età avanzata.

Pur essendo una condizione transitoria, se non viene diagnosticato ed adeguatamente curato, può portare a delle conseguenze, anche gravi, sia per la madre che per il bambino. È causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete tipo 2.

➤ ***Diabete monogenico***

È causato da difetti genetici singoli che alterano secrezione e/o azione insulinica (es. MODY, diabete lipoatrofico, diabete neonatale).

➤ ***Diabete secondario***

È conseguenza di patologie che alterano la secrezione insulinica (es. pancreatite cronica o pancreatectomia) o l'azione insulinica (es. acromegalia o ipercortisolismo), oppure dipende dall'uso cronico di farmaci (es. steroidi, antiretrovirali, anti-rigetto) o dall'esposizione a sostanze chimiche.

## 2.2 Opzioni diagnostiche e terapeutiche del diabete

La diagnosi di diabete mellito di tipo 1 generalmente è molto semplice perché questa forma di diabete si manifesta con sintomi acuti spesso in relazione a un episodio febbrile, con sete (polidipsia), aumentata quantità di urine (poliuria), sensazione di stanchezza (astenia), perdita di peso, pelle secca, aumentata frequenza di infezioni. Non altrettanto agevole è la diagnosi di diabete di tipo 2, che al contrario è una malattia subdola e in molti casi non diagnosticata se non per caso, in corso di indagini effettuate per altri motivi, o in caso di scompenso acuto, cioè quando le glicemie diventano talmente alte da determinare complicanze. Tuttavia paradossalmente l'esame necessario per porre diagnosi è la semplice esecuzione di una glicemia.

I criteri per la diagnosi di diabete possono essere:

- sintomi di diabete (poliuria, polidipsia, perdita di peso inspiegabile) associati a un valore di glicemia casuale, cioè indipendentemente dal momento della giornata,  $\geq 200$  mg/dl.
- glicemia a digiuno  $\geq 126$  mg/dl. Il digiuno è definito come mancata assunzione di cibo da almeno 8 ore.
- glicemia  $\geq 200$  mg/dl durante una curva da carico (OGTT). Il test dovrebbe essere effettuato somministrando 75 g di glucosio.

Esistono, inoltre, situazioni cliniche in cui la glicemia non supera i livelli stabiliti per la definizione di diabete, ma che comunque non costituiscono una condizione di normalità. In questi casi si parla di Alterata Glicemia a Digiuno (IFG) quando i valori di glicemia a digiuno sono compresi tra 100 e 125 mg/dl e di Alterata Tolleranza al Glucosio (IGT) quando la glicemia due ore dopo il carico di glucosio è compresa tra 140 e 200 mg/dl. Si tratta di situazioni cosiddette di “disglicemia” o di “alterato metabolismo glicidico”, che indicano un elevato rischio di sviluppare la malattia diabetica anche se non rappresentano una situazione di malattia. Spesso sono associati a sovrappeso, dislipidemia e/o ipertensione e si accompagnano a un maggior rischio di eventi cardiovascolari.

La terapia della malattia diabetica ha come cardine l'attuazione di uno stile di vita adeguato, cioè le corrette abitudini alimentari, l'attività fisica e l'astensione dal fumo.

La dieta del soggetto con diabete (definita negli Usa Medical Nutrition Therapy, cioè terapia medica nutrizionale) ha l'obiettivo di ridurre il rischio di complicanze del diabete e di malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio e lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità. In linea di massima, si raccomanda che la dieta includa carboidrati, provenienti da frutta, vegetali, grano, legumi e latte scremato, non inferiori ai 130 g/giorno ma controllando che siano assunti in maniera equilibrata, attraverso la loro misurazione e l'uso alternativo. Va evitato l'uso di saccarosio, sostituibile con dolcificanti. Come per la popolazione generale, si raccomanda di consumare cibi contenenti fibre. Riguardo i grassi, è importante limitare il loro apporto a <7% delle calorie totali giornaliere, con particolare limitazione ai grassi saturi e al colesterolo.

Un'attività fisica di tipo aerobico e di grado moderato per almeno 150 minuti a settimana oppure di tipo più intenso per 90 minuti a settimana è raccomandata per migliorare il controllo glicemico e mantenere il peso corporeo. Dovrebbe essere distribuita in almeno tre volte a settimana e con non più di due giorni consecutivi senza attività

Come per la popolazione generale si consiglia di non fumare, e a tale scopo dovrebbe essere prevista una forma di sostegno alla cessazione del fumo come facente parte del trattamento del diabete.

I diabetici tipo 1 hanno necessità di regolare in maniera più stretta la terapia insulinica all'apporto dietetico e all'attività fisica, mentre per i diabetici tipo 2, che in genere sono anche sovrappeso o francamente obesi, assume maggior importanza un adeguato stile di vita che comprenda riduzione dell'apporto calorico, soprattutto dai grassi, e aumento dell'attività fisica per migliorare glicemia, dislipidemia e livelli della pressione arteriosa

### **2.3 Standard Italiani per la cura del diabete mellito**

È stato da poco pubblicato il rapporto di un Comitato di Esperti nominati dall'*American Diabetes Association (ADA)*, dall'*European Association for the Study of Diabetes (EASD)* e dall'*International Diabetes Federation (IDF)* per rivalutare gli attuali criteri diagnostici per il diabete mellito. Tale comitato, ha ritenuto opportuno suggerire che per la diagnosi di diabete sia più affidabile usare l'HbA1c (emoglobina glicata) rispetto alla glicemia.

L'HbA1c rappresenta, il marker per la valutazione e il monitoraggio del controllo glicemico a medio e lungo-termine (2-3 mesi) del soggetto con diabete mellito e sembra essere un parametro più affidabile e raccomandabile rispetto alla glicemia per i seguenti motivi:

- ha una migliore standardizzazione del dosaggio;
- è espressione della glicemia media di un lungo periodo e non di un singolo momento;
- ha una minore variabilità biologica;
- ha una minore instabilità pre-analitica;
- non ha nessuna necessità di un prelievo dopo 8 ore di digiuno o di un prelievo dopo glucosio orale;
- non soffre di alcuna influenza da parte di perturbazioni acute (es. stress da prelievo);
- è lo stesso parametro usato per il monitoraggio clinico del diabete. Il rapporto enfatizza il concetto che il dosaggio della glicemia è molto meno accurato e preciso di quanto molti ritengano e che più del 12% dei soggetti in cui viene misurata la glicemia potrebbero essere classificati in maniera erronea, anche per instabilità pre-analitica.

Quanto ai criteri diagnostici di diabete basati sulla glicemia, validi per uomini e donne e in tutte le età, essi sono quelli raccomandati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) secondo i quali in assenza dei sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi deve essere posta con il riscontro positivo di almeno due dei seguenti parametri:



- HbA1c  $\geq$  6,5% (con dosaggio allineato NGSP (National Glyco hemoglobin Standardization Program) certificato e standardizzato con il Diabetes Control and Complication Trial (DCCT))
- Glicemia a digiuno (FPG)  $\geq$  126 mg/dl (si definisce digiuno un periodo di assenza di introito calorico di almeno 8 ore)
- Valore glicemico, dopo 2 ore durante un carico orale di glucosio OGTT (2h-75g OGTT)  $\geq$  200 mg/dl (il test deve essere realizzato come descritto dalla World Health Organization, usando un carico di glucosio equivalente a 75 g di glucosio anidro disciolto in acqua)
- In presenza di sintomi tipici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale), la diagnosi deve essere posta con il riscontro, occasionale, anche di un solo valore di glicemia  $\geq$  200 mg/dl.

Qualunque dei tre differenti criteri diagnostici precedentemente citati sia usato, viene raccomandato che sia il test iniziale che quello atto alla conferma della diagnosi sia il medesimo.

## *Capitolo 3*

### *Il monitoraggio nei pazienti diabetici*

#### **3.1 Il monitoraggio della glicemia**

L'obiettivo principale del trattamento del diabete insulino-dipendente consiste nella prevenzione delle complicanze acute e tardive. Questo obiettivo può essere perseguito migliorando il controllo glicemico e cercando di mantenere la glicemia il più costante possibile e ad un livello simile a quello fisiologico. L'automonitoraggio glicemico quotidiano (self-management blood glucose monitoring, SMBG), è parte integrante della strategia terapeutica (AMD-SID 2014). I valori glicemici possono, infatti, cambiare nel corso della giornata e una maggiore consapevolezza da parte del paziente può essere d'aiuto nel monitoraggio costante della propria condizione. E' possibile, quindi, prevenire le gravi complicanze croniche della patologia mantenendo un controllo adeguato della glicemia con le terapie oggi disponibili.

Soltanto con la rilevazione domiciliare della glicemia in momenti diversi della giornata, è possibile avere le indicazioni necessarie per l'aggiustamento della terapia farmacologica o per le modifiche da apportare alla dieta e all'attività fisica svolta. L'autocontrollo glicemico dovrebbe essere eseguito con modalità e frequenza personalizzate su ciascun diabetico in base al tipo di terapia e alla risposta individuale ad essa, nonché adattato e intensificato in base ad eventuali situazioni che possono presentarsi di giorno in giorno (altre patologie, episodi di ipoglicemia asintomatica, ipoglicemie notturne, variazione della terapia ipoglicemizzante, caldo molto intenso e prolungato, stress intenso etc).

L'automonitoraggio glicemico è, perciò, un elemento fondamentale nel processo di educazione dei soggetti diabetici e pertanto *l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e la Società Italiana di Diabetologia (SID)* hanno stilato delle raccomandazioni sull'uso dell'autocontrollo glicemico al proprio domicilio.

Le modalità di automonitoraggio variano in rapporto al tipo di diabete e alle peculiarità dei singoli pazienti:

- **Nei pazienti con diabete di tipo 1**, abitualmente trattati con 3-4 somministrazioni di insulina, il controllo della glicemia deve essere eseguito mediamente 4 volte al giorno: prima di ogni pasto (quindi prima di ogni iniezione) e prima di andare a letto. Può essere utile determinare, sia pure con minore regolarità, anche la glicemia 90 minuti dopo il termine dei pasti. Il diabetico di tipo 1 può, così, essere addestrato ad apportare piccole variazioni alle singole dosi di insulina in rapporto al valore della glicemia.
- **Nel diabete di tipo 2**, caratterizzato da una maggiore stabilità dei valori glicemici, è sufficiente eseguire un controllo più saltuario, limitato mediamente a 1-2 controlli al giorno. La necessità di un controllo glicemico è però maggiore nelle fasi di aggiustamento della terapia. E' opportuno valutare anche i valori post prandiali della glicemia, in considerazione del ruolo a questi attribuito nella genesi delle complicanze.

### **3.1.1 Il controllo della glicemia capillare: il Glucometro**

I Glucometri sono degli apparecchi portatili per la determinazione rapida della glicemia su sangue capillare, costituiscono il mezzo indispensabile per l'autocontrollo glicemico da parte del paziente. Consentono di misurare la glicemia su sangue intero, di solito sangue capillare ottenuto dalla puntura del polpastrello di un dito o sedi alternative. La goccia di sangue viene posta su una striscia reattiva inserita nello strumento per la lettura. Sono disponibili in commercio numerosi modelli caratterizzati da semplicità di uso; tra questi sono preferibili i modelli cosiddetti "no wipe", che non richiedono di asciugare l'eccesso di sangue sulla striscia reattiva prima della lettura ed effettuano la misura senza che l'operatore debba intervenire con manovre a tempi stabiliti. Alcuni apparecchi memorizzano i valori glicemici determinati e possono essere collegati con PC mediante apposito accessorio. Altri modelli possono essere inseriti in sistemi di collegamento per il tele-autocontrollo del diabete.



Fig.2 Esempio di Glucometro

Il principio su cui si basa la misura nei più comuni glucometri validati per uso clinico consiste nella quantificazione di una reazione enzimatica, l'ossidazione del glucosio, che risulta proporzionale alla sua concentrazione nel sangue. La reazione avviene ponendo un campione di sangue su una striscia reattiva alla glucosio-ossidasi. La misura può essere ottenuta con metodo riflettometrico (intensità di colore determinata dal cromogeno che si sviluppa dall'ossidazione del glucosio) o impedenziometrico (conducibilità elettrica del sangue indotta dalla corrente elettrica generata dall'ossidazione del glucosio). In tutti i casi, poiché la misura si basa su una reazione enzimatica, il tempo di reazione costituisce un requisito critico per la misura. Alcuni fattori possono influenzare il risultato della misura (variazione dell'ematocrito, altitudine, temperatura e umidità dell'ambiente, ipossiemia, ipertrigliceridemia), anche se tale influenza non risulta sempre clinicamente rilevante. Al contrario, l'influenza dei farmaci assunti alle comuni dosi terapeutiche è generalmente del tutto trascurabile.

Se effettuata nel pieno rispetto delle norme di corretto utilizzo dettate dal produttore, la stima della glicemia attraverso strisce reattive e glucometro portatile risulta particolarmente accurata. L'accuratezza tra la glicemia misurata dal glucometro e quella determinata con metodiche di laboratorio convenzionali è mediamente buona, ma risulta variabile in rapporto al livello glicemico.

I progressi tecnologici degli ultimi anni hanno infatti permesso di aumentare sensibilmente l'attendibilità della misura, anche in condizioni particolari. Tra queste, il valore di ematocrito, che quando particolarmente basso (< 10-20%) o eccessivamente alto (> 60-65%) potrebbe, a seconda del modello, rendere inaccurata la stima della concentrazione di glucosio nel sangue (sopra o sottostimandola indicativamente di un 10-15%). Analogo discorso per valori glicemici estremamente elevati od estremamente bassi.

Anche la temperatura di esercizio è importante: un ambiente troppo freddo (< 10°C) o troppo caldo (> 40°C) potrebbe falsare i valori glicemici restituiti dall'apparecchio; analogo discorso per i valori di altitudine ed umidità ambientale; infine, possono esservi delle differenze importanti in base al tipo di strisce reattive utilizzate, anche se prodotte dalla stessa azienda e dello stesso modello.

L'affidabilità del glucometro risulta accettabile quando il suo impiego è confinato all'automonitoraggio della glicemia, mentre risulta insufficiente per quanto concerne l'impiego per la diagnosi di diabete, di IFG (alterata glicemia a digiuno) o di IGT (ridotta tolleranza al glucosio). In altre parole, il glucometro deve essere utilizzato soltanto per testare il glucosio nel sangue e solo con campioni di sangue intero capillare. Non può essere usato per la diagnosi del diabete.

### **3.1.2 Il controllo della glicemia dal liquido interstiziale**

Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) è una tecnologia di introduzione piuttosto recente che prevede la misurazione continua dei livelli del glucosio nel liquido interstiziale. Ogni apparecchio è costituito da un sensore e da un sistema di visualizzazione e/o registrazione. Rispetto alle tradizionali metodiche di automonitoraggio, quali la SMBG (*Self-Monitoring of Blood Glucose*), i dispositivi CGM rilevano in modo continuo i livelli di glucosio, offrendo quindi il vantaggio di avere a disposizione un elevato numero di misurazioni puntiformi nell'arco della giornata (si arriva quasi a 300 misurazioni), ma soprattutto la possibilità di valutare l'aspetto dinamico del controllo glicemico ossia la variabilità nel tempo (ampiezza e rapidità delle oscillazioni).

### 3.1.2.1 Continuous Glucose Monitoring (CGM):

L'uso dei dispositivi di monitoraggio continuo di glucosio interstiziale, viene proposto in alternativa all'automonitoraggio pluri-quotidiano con glucometri a strisce reattive.

I sistemi CGM sono strumenti portatili che misurano in continuazione (24 ore su 24) i livelli di glucosio nell'organismo. Si basano sull'impiego di biosensori, dispositivi dotati di un sistema di rilevazione che misura la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale sottocutaneo che circonda le cellule, tramite l'utilizzo di un sistema enzimatico, associato ad un sistema di conversione delle variazioni dei livelli di glucosio nell'organismo in segnali elettronici digitali di intensità proporzionata alla concentrazione del glucosio. Il liquido interstiziale è in equilibrio con quello plasmatico con una latenza temporale, che è minima in condizioni stazionarie di glicemia, ma che si allunga in condizioni di rapida variabilità glicemica (ipo- o iper-glicemia); questa condizione, definita "*lag time*", oscilla nei diversi strumenti tra 5 e 20 minuti e deve essere tenuta in considerazione quando si utilizza il dato soprattutto per aggiustamenti terapeutici immediati. Esistono vari tipi di sensori di glucosio; i diversi modelli si differenziano nel metodo impiegato per mettere in contatto il substrato da analizzare e l'enzima:

- sensori "ad ago-cannula" che vengono inseriti direttamente nel sottocute,
- sensori esterni, nei quali il liquido da esaminare arriva tramite un processo di microdialisi o con un procedimento di ionoforesi.

I sistemi di monitoraggio oggi maggiormente utilizzati usano sensori "minimamente invasivi" ad ago-cannula. Il sensore ad ago è costituito da una cannula, che si impianta sottocute, della lunghezza di pochi mm, al cui interno vi sono un elettrodo in platino e una matrice contenente l'enzima di rilevazione, la Glucosio-Ossidasi. Questo enzima, in presenza di glucosio e ossigeno, catalizza una reazione che conduce come ultimo passo alla produzione di una corrente di elettroni proporzionale ai livelli di glucosio. Un algoritmo trasforma la differenza di potenziale in concentrazioni di glucosio, basandosi su valori di glicemia capillare presi come riferimento in diversi momenti della giornata (calibrazione).

I Sistemi per il Monitoraggio Continuo della Glicemia sono costituiti da un sensore, un trasmettitore e un ricevitore.

Un esempio di sistema CGM per rilevare trend e pattern glicemici nelle persone adulte e sui bambini di età compresa tra i 2 e 17 anni con diabete di Tipo 1 e di Tipo 2 è il *Dexcom G4 Platinum* così costituito:

- Il **senore** elettrochimico impiantato sotto la cute, preferibilmente dell'addome, è un dispositivo monouso sterile che ha durata media di 6-7 giorni e misura fino a quasi 300 livelli di glucosio nel fluido interstiziale ogni giorno (uno ogni 5 minuti).

Il senore contiene l'enzima glucosio-ossidasi che, reagendo con l'ossigeno, trasforma il glucosio in un segnale elettrico ( $2e^-$ ) proporzionale alla concentrazione dello stesso.

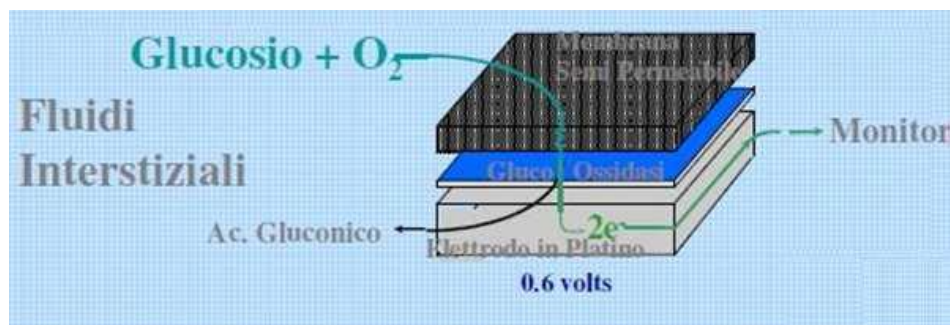
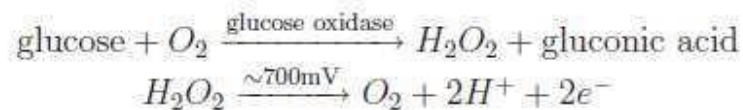



Fig.3 glucosio-ossidasi

- Un **trasmettitore** posizionato sul senore, invia in modalità wireless al ricevitore le informazioni sul glucosio rilevate dal senore con un raggio d'azione pari a massimo 6 metri. A differenza del senore, il trasmettitore è riutilizzabile (ha durata di circa 6 mesi): quindi al termine dei 7 giorni di durata del senore, è necessario sostituire solo quest'ultimo.
- Il **ricevitore** è un piccolo dispositivo palmare che visualizza le letture di glucosio ottenute dal senore, le frecce indicanti l'andamento e la velocità di variazione di tali valori e il grafico trend.

Un **software** consente di trasferire, archiviare ed elaborare i dati memorizzati dal sistema di monitoraggio in continuo e di visualizzarli in differenti modalità identificando facilmente anomalie glicemiche tramite un sistemi di allarme per valori troppo alti o troppo bassi o per variazioni glicemiche troppo rapide.

### Sensore




*\* Durante i processi di produzione, non viene aggiunto latex*

**Il Sensore Dexcom G4\* è un sensore elettrochimico su base enzimatica che misura il glucosio nel fluido interstiziale (ISF)**

Range glicemico	40-400mg/dL   2,2-22,2mmol/L
Durata del sensore	7 giorni
Condizioni di conservazione	Temperatura: 2°C - 25°C   Umidità: 0% - 95% RH
Sterilizzazione	Sterilizzato con radiazioni
Siti di iniezione	Addome (adulti e bambini 2+); Alto gluteo (bambini 2-17)

---

### Trasmittitore




**Il Trasmittitore raccoglie le letture del Sensore e le invia wireless al Ricevitore**

Dimensioni	3,8x 2,3 x 1,3 cm (L x W x H)
Peso	10 g (incluso il sensor pod)
Range di raccolta dati & frequenza	6 metri   2,4 GHz
Condizioni operative	Temperature: 10°C - 42°C   Umidità: 10% - 95% RH
Protezione dall'umidità	IP28: immersione temporanea
Batterie	Non-ricaricabili; batterie all'ossido d'argento
Garanzia	6 mesi

---

### Ricevitore



*Disponibile in mg/dL o mmol/L*

**Il Ricevitore mostra le letture glicemiche e fornisce le informazioni di trend ed avvisa il paziente del raggiungimento dei valori soglia alti o bassi**

Dimensioni	10,1x 4,6 x 1,3 cm (L x W x H)
Peso	69 g
Memoria	30 giorni di dati glicemici
Batteria ricaricabile	3 giorni
Conservazione/ Condizioni operative	Temperatura: 0°C - 45°C   Umidità: 10% - 95% RH
Garanzia	1 anno

**Informazioni sul display:**

- Grafici trend: 1, 3, 6, 12, e 24 ore sono visibili sullo schermo
- Frecche trend: indicano rapide salite/discese ( $\geq 3\text{mg/dL/min}$ ) salite/discese ( $2-3\text{mg/dL/min}$ ), lente salite/discese ( $1-2\text{mg/dL/min}$ ) o costante (*nessuna salita/discesa*  $\geq 1\text{mg/dL/min}$ )
- Allarmi di glicemia alta o bassa: personalizzabile con i target range glicemici del paziente
- Allarmi di salita/discesa: allarmi opzionali per avvisare il paziente se i livelli glicemici sono cambiati. L'allarme può essere settato a 2 o 3 mg/dL/min
- Allarme di ipoglicemia di sicurezza: uno speciale allarme di glicemia bassa non modificabile settato a 55mg/dL (3,05 mmol/L)

Fig.4 Composizione del sistema CGM Dexcom G4 Platinum

32





fig.5 Software Dexcom Studio

### 3.1.2.2 Tipologie di Continuous Glucose Monitoring (CGM):

Esistono due tipologie di dispositivi CGM:

#### ➤ CGM Offline

È uno strumento diagnostico dedicato allo specialista. Comprende un registratore che non consente la visione del dato da parte del paziente mentre indossa il dispositivo. Il registratore viene scaricato al termine dell'uso del sensore per una lettura retrospettiva da parte del medico specialista. Questa modalità permette quindi una valutazione del controllo metabolico non "alterata" dalla possibile interferenza data dall'azione del paziente in risposta alla visione del dato glicemico, garantendo così una diagnosi più precisa del controllo nel periodo di utilizzo.

#### ➤ Real-Time CGM (rt-CGM)

Nel quale i valori del segnale CGM sono direttamente visibili e utilizzati dal paziente perché capaci di registrare centinaia di letture quotidiane e allertare i pazienti quando i valori di glicemia diventano troppo alti o troppo bassi.

Vedendo gli indici del glucosio e sentendo gli allarmi sonori incorporati nel sistema, i pazienti possono intervenire tempestivamente per correggere la tendenza della glicemia ed evitare così complicazioni acute, come il coma da iperglicemia o ipoglicemia, e sul lungo termine

prevenire le complicanze croniche che con il tempo possono compromettere le funzioni di molti organi vitali come cuore, rene e sistema nervoso. Grazie a questo sistema Real-Time, i pazienti acquisiscono la possibilità di tenere sotto controllo la propria condizione 24 ore su 24. La sperimentazione clinica recentemente condotta sulla base di uno studio internazionale multicentrico ha dimostrato che grazie all'utilizzo di questo strumento i pazienti con diabete di tipo 1 migliorano in misura significativa il proprio controllo glico-metabolico misurato mediante emoglobina glicata (HbA1c).

Il monitoraggio continuo della glicemia è indicato nei pazienti con diabete di tipo 1, in particolare nei casi in cui i pazienti hanno una considerevole variabilità glicemica, con significative oscillazioni della glicemia durante la giornata o con frequenti ipoglicemie notturne. Le informazioni che si ottengono dal monitoraggio continuo della glicemia sono utilizzate dal diabetologo e dal paziente per migliorare il dosaggio dell'insulina somministrata mediante iniezione o microinfusore.

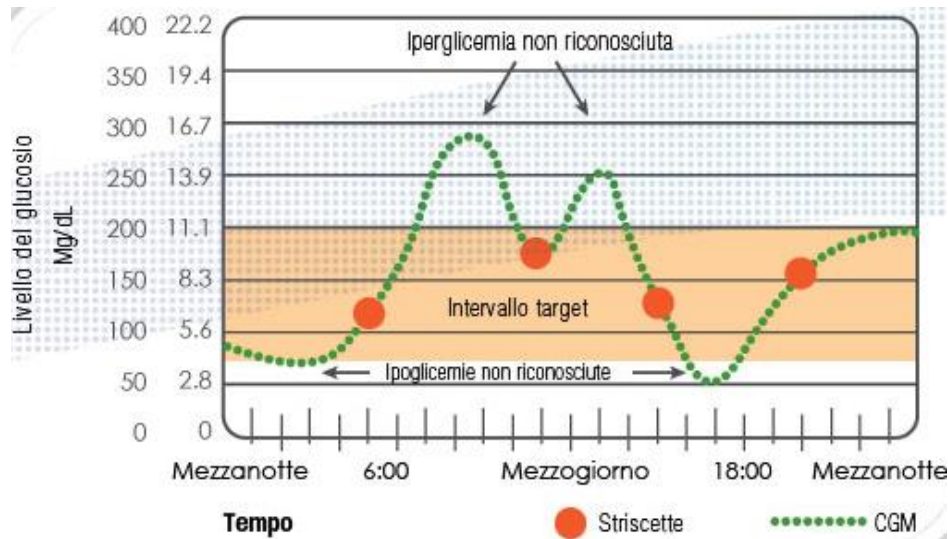


Fig.6 Trend glicemico ad intervalli regolari

Negli ultimi anni è stata prodotta una quantità sempre crescente di evidenza clinica sul CGM, sia attraverso studi randomizzati e controllati (RCT) che studi osservazionali, in particolare per quanto riguarda il Real Time. Questi studi hanno mostrato come l'utilizzo del CGM sia in grado di ridurre i livelli di

HbA1c, aumentare la percentuale di soggetti che raggiungono i target terapeutici e ridurre il rischio di ipoglicemie, centrando quindi l'obiettivo terapeutico della gestione del diabete. Molti di questi studi riguardano la forma più avanzata di CGM Real Time, ossia quella associata al microinfusore di insulina nei cosiddetti "Sistemi Integrati" o "Sensor Augmented Pump (SAP) therapy".

## ***Capitolo 4***

### ***I sistemi di somministrazione dell'insulina ed i sistemi integrati***

#### **4.1 I sistemi di somministrazione dell'insulina**

La somministrazione di insulina può avvenire con iniezioni multiple giornaliere (Multiply Daily Injections - MDI) utilizzando la siringa o la penna, oppure attraverso terapia iniettiva insulinica sottocutanea continuativa (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - CSII) utilizzando un microinfusore.

Compito di una corretta terapia insulinica è conciliare la quasi normalizzazione della glicemia con la minore incidenza possibile di episodi ipoglicemici. Infatti uno stretto controllo della glicemia si associa abitualmente a un maggior rischio di ipoglicemia. Per raggiungere tale obiettivo è necessario uno schema terapeutico che riproduca in circolo il profilo insulinemico fisiologico con picchi di insulina ai pasti ed adeguati livelli insulinemici nei periodi interprandiali. Tale modello di terapia, noto come "bolo basale", è realizzabile sia con un trattamento multi-iniettivo che con l'infusione continua mediante microinfusore.

##### **4.1.1 L'iniezione sottocutanea**

La terapia insulinica multi-iniettiva sottocutanea è nella maggior parte dei diabetici tipo 1 in grado di realizzare, pure con i suoi limiti, un soddisfacente controllo metabolico.

La terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) prevede la somministrazione di boli di insulina ad azione rapida o ultrarapida ai pasti per rispondere al fabbisogno insulinico prandiale (boli prandiali) e la somministrazione di singole o multiple iniezioni di insulina ad azione intermedia-lenta per rimpiazzare il fabbisogno insulinico basale (insulinemia basale).

Le insuline "prandiali", sono somministrate prima dei tre pasti, in dosi pari al 10-15% del fabbisogno giornaliero per pasto, per evitare eccessive escursioni glicemiche postprandiali.

Lo scopo dell'insulinizzazione basale è quella di mantenere quasi normale la glicemia tra i pasti e nel periodo notturno.

L'iniezione di insulina va eseguita in zone del corpo sempre diverse, soprattutto quando si usano terapie di tipo intensivo (3-4 iniezioni giornaliere), in modo da evitare complicanze lipo-atrofiche o lipo-ipertrofiche nella zona dell'iniezione. In genere l'insulina viene somministrata con la siringa o con le penne.

Le siringhe da insulina (100 unità/ml) sono facilmente utilizzabili in ogni situazione e sono monouso; le penne, sono i dispositivi più accettati dai bambini e dai soggetti in trattamento intensivo perché l'ago è nascosto e piccolo per cui l'iniezione è meno dolorosa. Sono dotate di una cartuccia contenente insulina e di una scala graduata per misurare la dose da somministrare.



Fig.7 siringa insulinica e penna insulinica

#### **4.1.2 Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII): il Microinfusore**

La terapia con microinfusore nasce negli anni Sessanta, ma i primi apparecchi per l'infusione, poiché di grandi dimensioni e difficilmente indossabili, rendevano la somministrazione di insulina molto rudimentale e permettevano nella maggior parte dei casi una sola velocità di infusione basale che risultava complessa da gestire. Per questo venne presto abbandonata a favore di altri tipi di somministrazione più pratici, e per molti anni la terapia più all'avanguardia fu la multi-iniettiva tramite siringhe o penne da insulina.

All'inizio degli anni Novanta venne, però, dimostrato come il controllo glicemico ha un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze croniche legate al diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia, piede diabetico e malattie cardiovascolari) e la terapia con microinfusore tornò di grande attualità: da quel

momento sono stati studiati e sviluppati microinfusori di dimensioni sempre più ridotte e meglio gestibili, e la somministrazione di insulina è stata sempre più precisa e modulabile

Le pompe per l'insulina o microinfusori, sono dispositivi che consentono l'infusione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII).

La pompa ha al suo interno una cartuccia/siringa riempita di insulina ad azione rapida che viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione; questo è costituito da un catetere di lunghezza variabile che termina con un ago-cannula che viene solitamente inserito sottocute, negli arti superiori e inferiori, nei glutei, ma generalmente in regione addominale, facendo attenzione a ruotare le sedi di inserzione per evitare la formazione di lipodistrofie locali. La sostituzione dell'ago-cannula viene effettuata ogni 3-7 giorni.

Oggi ne esistono di diversi modelli e i più recenti sono dei veri e propri computer, di dimensioni ridotte e in grado di emettere segnali acustici in caso di problemi tecnici di funzionamento (per esempio occlusione del set di erogazione oppure batteria scarica, livelli fuori target di ipo/iperglicemia).

Ciò che ha reso questi strumenti ottimali, è la possibilità di infondere insulina secondo due modalità:

➤ **Continua (infusione basale):**

Soddisfa il fabbisogno insulinico giornaliero indipendentemente dal cibo assunto dal paziente e regola la produzione epatica di glucosio per mantenere l'euglicemia (70-140 mg/dl). Essa avviene a velocità di infusione programmata, costituita dall'infusione continua di piccole dosi di insulina, che viene determinata dal proprio medico sulla base delle specifiche necessità della persona e che imita la produzione basale di insulina effettuata dal pancreas per supportare le normali funzioni di base del corpo (esclusa l'assunzione di cibo).

L'erogazione basale può inoltre essere adattata a specifiche esigenze nel corso della giornata, per esempio può essere sospesa o aumentata / diminuita per un certo intervallo di tempo: questo non sarebbe possibile effettuando iniezioni di insulina giornaliere.

➤ **“a richiesta” (boli insulinici pre-prandiali):**

Cioè con una somministrazione di insulina regolata e attivata direttamente dal paziente, appunto “a richiesta”, in base alle esigenze del momento (per compensare il cibo che si sta per mangiare o per correggere valori elevati di zuccheri nel sangue) riproducendo, così, in modo più preciso la presenza fisiologica dell’ormone naturale nel corpo che varia nell’arco della giornata.

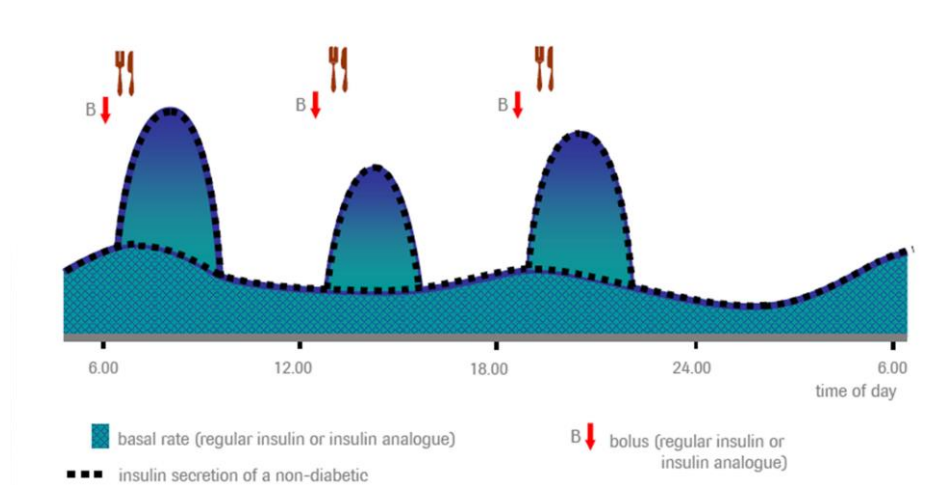


Fig.8 “secrezione” di insulina nella terapia con microinfusore (CSII)

La complessità di esecuzione del calcolo mentale può facilitare erronei dosaggi del bolo insulinico, perché spesso i pazienti saltano il bolo o si affidano a stime empiriche nel determinare il dosaggio, portando a gravi conseguenze cliniche. Il calcolo manuale infatti, non tiene conto dell’effetto residuo dell’insulina attiva somministrata con i precedenti boli, il che può portare ad un’inappropriata sovrapposizione di boli causando ipoglicemia.

Per tali ragioni, negli ultimi anni i microinfusori insulinici sono stati dotati di **calcolatori automatici dei boli insulinici** che aiutano a determinare la corretta dose di insulina quando è necessario un bolo per un pasto contenente carboidrati e/o per correggere le ipo/iperglicemie.

Il calcolo della dose insulinica tiene in considerazione i seguenti parametri:

- valore glicemico attuale;
- target glicemico;
- assunzione di carboidrati;

- rapporto carboidrati/ insulina;
- fattore di sensibilità insulinica;
- durata d'azione dell'insulina.

È da considerare che i differenti calcolatori di bolo automatici, pur utilizzando le stesse funzioni di base, differiscono tra di loro nei protocolli di impostazione e negli algoritmi utilizzati per il calcolo dei boli di correzione.

Un esempio di microinfusore corredato di sistema di calcolo dei boli è l'Accu-Chek Combo di Roche, composto da un microinfusore e da un misuratore di glicemia che integra le funzioni per il calcolo di bolo e permette il controllo totale a distanza tramite il collegamento bidirezionale tra i due strumenti grazie alla connessione Bluetooth.



Fig.9 Accu-Chek Combo – Roche

Il sistema ha un'ampia gamma di funzioni programmabili per facilitare la gestione individuale del diabete tra le quali "*Consiglio bolo*", calcolatore automatico di bolo che permette ai pazienti di soddisfare più accuratamente i requisiti di dosaggio dell'insulina prandiale, di migliorare le escursioni glicemiche postprandiali e di raggiungere il controllo glicemico ottimale con un periodo di tempo prolungato all'interno dell'intervallo di normalità.

Il calcolo del bolo automatizzato favorisce una migliore aderenza al regime terapeutico da parte del paziente, più incline a somministrare i boli secondo necessità, promuovendo un miglior controllo glicemico.

La funzione "*Consiglio bolo*" considera l'impatto dei pasti (apporto di carboidrati) sui boli di correzione in relazione alla variazione dei livelli glicemici



nel corso del tempo infatti, tutti i boli raccomandati dallo strumento sono determinati in relazione al target di riferimento che viene stabilito dall'utente e può essere modificato individualmente programmando specifici parametri.

Il “*Consiglio bolo*” considera il bolo prandiale come costituito da due componenti:

- **Insulina pasto-centrica**, che gestisce l'assunzione di carboidrati;
- **Insulina gluco-centrica**, che gestisce i valori glicemici fuori intervallo target;

ma durante il calcolo del bolo di correzione, l'algoritmo considera solo l'insulina gluco-centrica come “attiva” e cioè in grado di ridurre attivamente la glicemia. Questo approccio riduce la probabilità di registrare livelli di glicemia al di fuori dell'intervallo target dopo i pasti e favorisce un controllo più accurato della glicemia rispetto ad altri sistemi, in quanto le quantità di bolo di correzione tendono ad essere meglio dosate.

Il sistema dispone di un “avviso ipoglicemia” che può essere impostato ad una certa soglia. L'algoritmo suggerisce una quantità di carboidrati da assumere al fine di incrementare la glicemia fino al valore target.

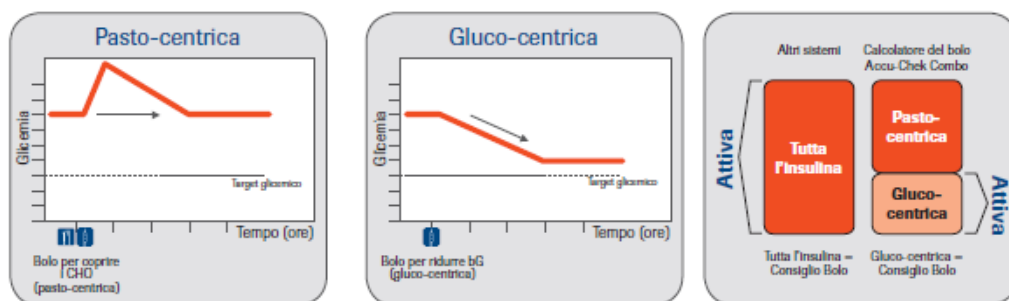


Fig.10 insulina pasto centrica vs insulina gluco-centrica

Inoltre, è sempre presente la possibilità di visualizzare su pc i dati raccolti da *Accu-Chek Combo* grazie a un software, utile per i professionisti sanitari, che fornisce un quadro chiaro e completo per individuare la migliore scelta terapeutica e per impostare un più efficace confronto con il paziente.

## **4.2 I sistemi integrati: la tecnologia “SAP (Sensor-Augmented insulin Pump)”**

Il concetto di SAP (Sensor-Augmented insulin Pump) Therapy è stato introdotto in anni recenti, a seguito di studi che hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo della pompa ad infusione continua di insulina (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) associato ai sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (CGM, continuous glucose monitoring). Infatti i sistemi CGM “stand alone” possono essere utilizzati in associazione ai microinfusori, permettendo così a questi pazienti di avere un monitoraggio della glicemia in continuo per potersi regolare di conseguenza con una maggiore precisione, rispetto alle sole rilevazioni capillari della glicemia, la somministrazione di insulina mediante il microinfusore.

Nel tempo sono stati apportati numerosi miglioramenti riguardo l'accuratezza e l'affidabilità dei dispositivi, per favorire al team diabetologico la migliore valutazione possibile della situazione glicemica del paziente e consentendo di pianificare le opportune modifiche della terapia insulinica. Un esempio di ottimizzazione della terapia insulinica con microinfusore, è la soluzione adottata da Roche, riguardo l'abbinamento del ricevitore *Dexcom G4 Platinum*, citato nel precedente capitolo, con il microinfusore per insulina *AccuCheck Combo*, per periodi prolungati di tempo o solamente per l'impostazione iniziale della terapia CSII, come holter glicemico oppure con dati visibili per l'analisi dei dati in retrospettivo a scopo diagnostico educativo; ma ulteriori miglioramenti sono stati effettuati da altre aziende come Medtronic e Animas che hanno invece introdotto una ulteriore innovazione tecnologica con sistemi che combinano in un unico dispositivo integrato le funzioni di monitoraggio continuo e di somministrazione dell'insulina.

Uno dei più importanti studi sulla combinazione di questi sistemi è stato condotto dall'*Age.Na.S. (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali)*, che ha pubblicato un report HTA (Health Technology Assessment) sull'uso dei devices innovativi per la gestione del diabete nei bambini e negli adolescenti e ha valutato l'efficacia clinica e la sicurezza dell'integrazione dei due dispositivi.

Emerge che in relazione alla frequenza di utilizzo del sensore, si è verificata una riduzione significativa della HbA1c, fino a 1 punto % nei pazienti in terapia con sistema combinato rispetto a coloro che erano in terapia con solo microinfusore.

Un successivo passaggio di miglioramento di questo abbinamento è stata la messa in commercio del primo sistema che ha integrato funzionalmente la CGM con la CSII (in Italia intorno al 2006). Il sistema è infatti costituito da un microinfusore sottocutaneo di insulina, da un sensore della glicemia ad ago e da un trasmettitore che invia i dati glicemici direttamente al microinfusore; il paziente è così in grado di vedere il valore della propria glicemia in tempo sullo stesso display del microinfusore, senza dover guardare due sistemi distinti. Oltre al valore glicemico di quel dato momento, è possibile visualizzare sullo schermo un grafico di tendenza della glicemia relativo alle ultime ore, o a tutta la giornata. È possibile impostare dei limiti di sicurezza (sia per i valori alti sia per quelli bassi), superati i quali si attiva un segnale d'allarme. L'uso dei sistemi integrati può determinare un significativo miglioramento del controllo glicemico (riduzione media di HbA1c -0,7%), una riduzione della variabilità glicemica e degli episodi sia di ipoglicemia sia di iperglicemia prolungata.

In seguito è stato introdotto sul mercato il primo sistema con interazione tra sensore e microinfusore in cui il sensore può "intervenire nella terapia", in quanto se si scende al di sotto di un valore impostato dal medico/paziente, il microinfusore si arresta automaticamente fino a 2 ore, dopo le quali riprende il suo normale funzionamento.



Fig.11 Esempio di Sistema Integrato SAP

## *Capitolo 5*

### *Innovazioni recenti*

#### **5.1 Il monitoraggio “flash”: il *FreeStyle Libre*®**

Sebbene l'emoglobina glicata (HbA1c) sia attualmente considerata un parametro affidabile per determinare il grado di compenso del diabete e venga usata come discriminante per intraprendere decisioni terapeutiche riguardanti la patologia, ha, senz'altro, delle limitazioni. Si è visto, infatti, che dietro ad un valore di HbA1c di 6,5%, apparentemente soddisfacente, si nascondono spesso ampie fluttuazioni glicemiche, con bassi valori glicemici (ipoglicemie) bilanciati da elevati valori glicemici (post-prandiali).

Per raccogliere queste informazioni, il monitoraggio della glicemia è una parte integrante e preziosa della gestione quotidiana del diabete in quanto permette al medico di comprendere meglio in che modo agire. In particolare, l'azienda Abbott Diabetes Care, impegnata nella produzione e commercializzazione di sistemi per il monitoraggio della glicemia, ha progettato *FreeStyle Libre*, un sistema di monitoraggio della glicemia chiamato “Flash”, attualmente approvato in sette paesi dell'Unione Europea: Italia, Germania, Francia, Olanda, Spagna, Svezia e Regno Unito.

È il primo sistema che riesce a dare un profilo glicemico completo sfruttando una tecnologia avanzata con sensori da indossare, senza usare lancette e senza pungere il dito; è meno intrusivo rispetto ai tradizionali BGM (sistemi di monitoraggio del glucosio nel sangue), infatti, rende il test del glucosio meno fastidioso e permette al paziente e ai medici di comprendere meglio il profilo glicemico e attuare le migliori strategie terapeutiche per un'ottimale gestione del diabete.

Il sistema ha due componenti: un sensore monouso e un lettore:

- **Il sensore** è dotato di un filamento sterile (largo 0,4 mm, inserito in sede sottocutanea per circa 5 mm) fissato a un piccolo disco (35 mm x 5 mm, dimensioni paragonabili a quelle di una moneta da due euro), che viene applicato tramite un adesivo sul retro della parte superiore del braccio; è resistente all'acqua (fino a 1 metro di profondità non oltre i 30 min) e quindi non crea problemi anche sotto la doccia, in piscina o durante una qualsiasi attività fisica. Il sensore misura in modo autonomo il livello di glucosio nei fluidi interstiziali memorizzandone in continuo i valori, 24 ore su 24 è progettato per rimanere applicato al corpo per un massimo di 14 giorni. La sua accuratezza in questo periodo è stata clinicamente dimostrata, con una differenza relativa assoluta media (MARD) dell'11,4% rispetto ai test della glicemia. Il sensore aggiorna le letture ogni minuto e memorizza i dati ogni 15 minuti;



Fig. 12 sensore FreeStyle Libre

- **Il lettore** sfrutta l'avanzata tecnologia di scansione Nfc (near field communication) del sensore per ottenere i valori del glucosio nei fluidi interstiziali; esso infatti, passato sul sensore, anche attraverso gli indumenti (spessore fino a 4 millimetri), è in grado di rilevare il valore della glicemia in modo veloce (meno di un secondo) e indolore e di memorizzare 90 giorni di storico ed eventuali note inserite su attività quali assunzione di insulina, cibo, esercizio fisico, assunzione di farmaci etc., Queste informazioni contribuiscono a comprendere dettagliatamente il modo in cui queste attività incidono sul glucosio, fornendo un quadro completo della glicemia degli ultimi 3 mesi.



Fig.13 lettore FreeStyle Libre

Con l'ausilio di un software, l'Ambulatory Glucose Profile (AGP), appositamente progettato, è possibile scaricare dal lettore i dati standardizzati della glicemia e visualizzarli graficamente, con un'interfaccia chiara e intuitiva, in pattern glicemici giornalieri di immediata comprensione.

La raccolta continua dei dati glicemici riduce la mancanza di dati (durante il giorno e la notte), consentendo così agli operatori sanitari e ai pazienti di migliorare e/ ottimizzare il processo decisionale, l'analisi delle informazioni e la gestione della malattia.

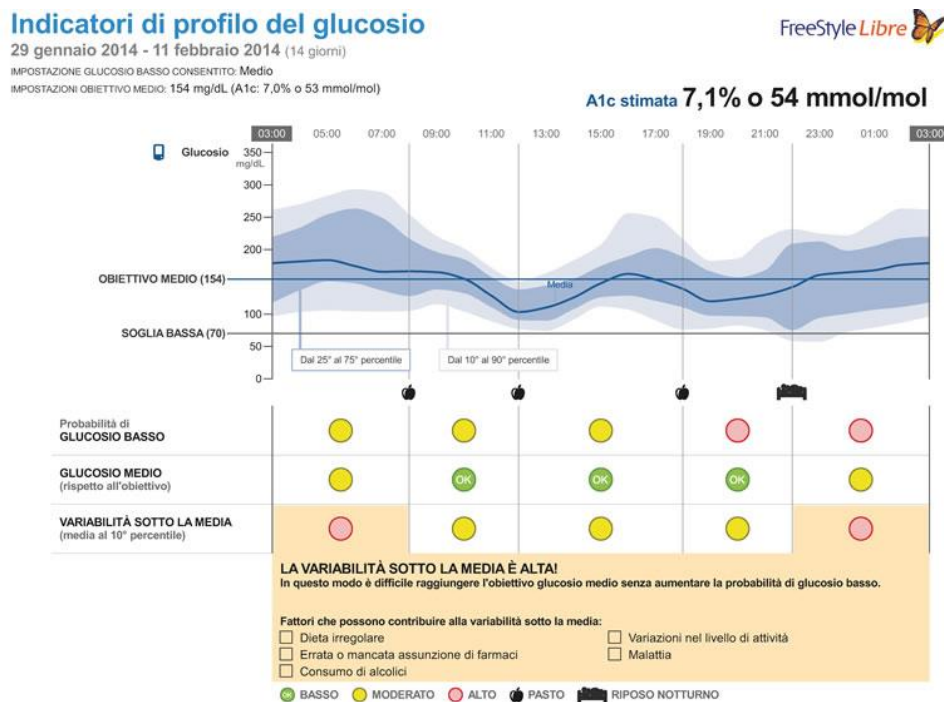


Fig.14 software FreeStyle Libre

## 5.2 La tecnologia SAP con sospensione automatica dell'infusione di insulina

È noto ormai da moltissimi studi, che il microinfusore collegato al sensore è più efficace rispetto alla terapia con il solo microinfusore e molto di più rispetto alla terapia multi-iniettiva nel migliorare il controllo glicemico. Questa opportunità è tanto maggiore quanto più la persona con diabete 'indossi' il sensore e impari a gestire bene tutte le informazioni che riceve; questa tecnologia migliora il controllo glicemico (cioè riduce l'emoglobina glicata); il sensore infatti, grazie a particolari allarmi, offre al paziente la possibilità di ridurre/evitare l'ipoglicemia.

Purtroppo, nonostante gli allarmi, non sempre i pazienti reagiscono in modo appropriato. In soccorso a questo problema è quindi intervenuta una particolare funzione nota come LGS (*lowglucose suspend*) o funzione di sospensione e riavvio predittivo dell'erogazione basale di insulina), progettata per la protezione del paziente; grazie alla tecnologia brevettata *SmartGuard* il nuovo dispositivo MiniMed 640G4 della Medtronic infatti, è in grado di prevenire eventuali ipoglicemie gravi, sospendendo in modo automatico l'erogazione di insulina quando l'algoritmo prevede l'avvicinarsi del valore del glucosio del sensore al limite ipoglicemico e riavviando l'erogazione di insulina solo quando i livelli di glucosio del sensore sono ristabilizzati.

Avere una migliore protezione dall'ipoglicemia di giorno e di notte, è possibile grazie all'opportunità di impostare un limite ipoglicemico diverso per fasce orarie.

Tuttora si sta lavorando alla messa a punto di una nuova funzione, più sofisticata, la *Predictive Low Glucose Suspend* (PLGS), per cui, oltre alla funzione automatica di sospensione, c'è un algoritmo capace di 'predire', in base all'andamento della glicemia, il rischio che la glicemia continui a cadere fino a raggiungere, nei successivi 30 minuti, un valore francamente ipoglicemico. In base a questa predizione, il microinfusore interrompe l'infusione prima di raggiungere la soglia di ipoglicemia.



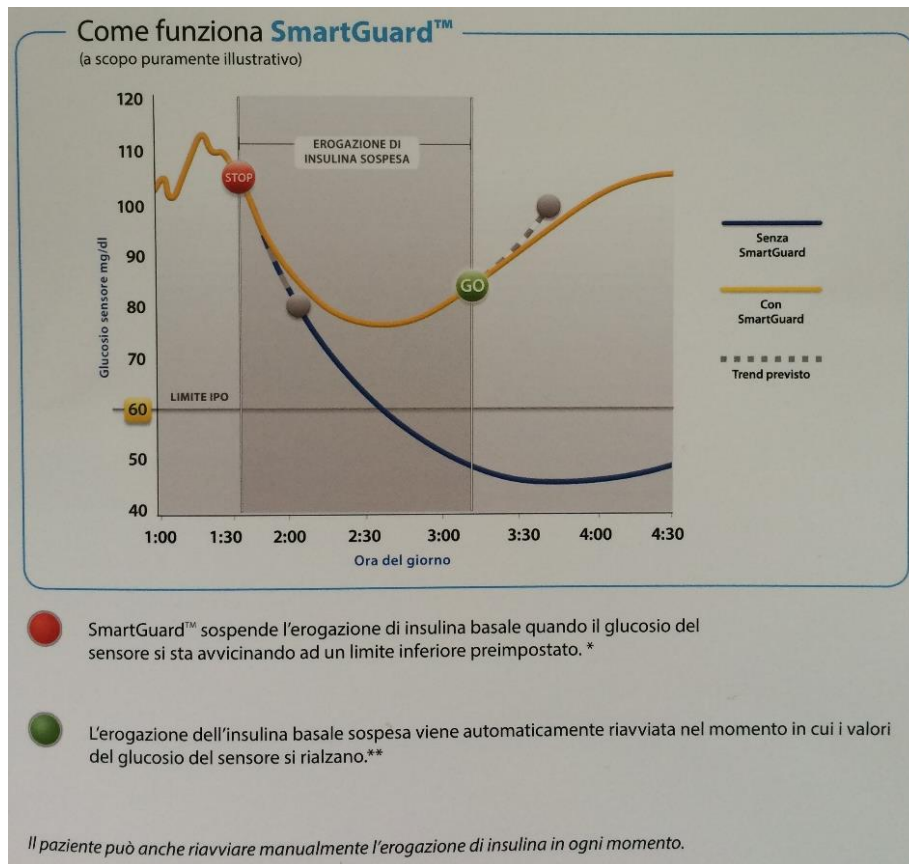


Fig.15 esempio di funzione LGS (*low glucose suspend*)



Fig.16 Esempio di Sistema Integrato SAP con sospensione automatica di infusione di insulina

## 5.2 Il Patch Pump: *myLifeOmniPod*<sup>®</sup>

Negli ultimi anni, il progresso della tecnologia ha in parte rivoluzionato l'approccio al diabete di tipo 1 consentendo progressivamente una gestione migliore della terapia insulinica, più efficiente e più vicina alle esigenze delle persone, considerando anche pazienti di giovane età.

Tecnicamente si tratta di un Patch Pump, *myLifeOmniPod*, un microinfusore-cerotto senza cateteri, molto piccolo e comodamente indossabile sotto i vestiti, che assicura un'erogazione continua dell'ormone, garantendo un controllo metabolico ottimale riducendo la variabilità glicemica nell'arco della giornata. Il microinfusore-cerotto commercializzato dall'azienda Ypsomed, è stato presentato ufficialmente in Italia al XXV Congresso Nazionale della *SID*, la *Società Italiana di Diabetologia* (Bologna, 28-31 maggio 2014).

Il Sistema *myLifeOmniPod*<sup>®</sup>, nella sua semplicità, è composto solo da due elementi:

- il **Pod** costituito da serbatoio di insulina, set di infusione e pompa, si applica direttamente sulla pelle in modo adesivo e consente di erogare insulina per la durata di tre giorni, senza bisogno di un set di infusione separato; è comandato via radio dal PDM;



Fig.17 POD

- il **PDM Personal Diabetes Manager**, un palmare per il comando da remoto, grande come un cellulare, che si può non indossare e svolge la funzione di glucometro e nello stesso tempo da suggeritore di bolo.



Fig.18 PDM

Grazie alla compattezza del sistema, il Patch Pump non necessita di essere scollegato dal corpo, a differenza di quanto accade con i microinfusori tradizionali. Il paziente, così, riceve insulina senza interruzioni, anche quando vuole fare il bagno, nuotare, praticare sport; il microinfusore-cerotto infatti, risponde con particolare efficacia anche alle esigenze dettate dallo stile di vita dei soggetti sportivi oltre che a quelle dei pazienti in età pediatrica.

## *Conclusioni*

### *Sviluppi attesi (o futuri): verso il Pancreas artificiale*

Le tecnologie applicate alla terapia del diabete hanno consentito negli ultimi vent'anni avanzamenti molto rilevanti, rivelandosi fondamentali soprattutto per l'ottimizzazione del controllo del glucosio nel sangue.

In particolare, il ruolo dell'innovazione tecnologica è, infatti, volto alla gestione della patologia nel modo più semplice e fisiologico possibile, al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti. I dispositivi di ultima generazione finora disponibili sul mercato, la cui efficacia è stata dimostrata non solo nel trattamento del diabete di tipo 1, detto insulino dipendente, ma anche nei pazienti con diabete di tipo 2 in controllo glicemico non ottimale, integravano in un unico sistema le funzioni di monitoraggio dei livelli di glucosio ed erogazione dell'insulina.

Uno stretto controllo glicemico può prevenire le complicanze a lungo termine del diabete infatti, l'obiettivo della cura della patologia è stato quello di normalizzare la glicemia senza causare ipo-iper-glicemia. Per rendere più facile il raggiungimento di questo obiettivo sono stati sviluppati gli analoghi dell'insulina e sono stati migliorati i sistemi per la somministrazione di insulina.

La massima priorità delle case produttrici dei sistemi integrati è la creazione di un pancreas artificiale, attualmente in fase sperimentale, che muove verso un sistema a circuito chiuso e consente in modo autonomo e automatico, di controllare i livelli di glucosio 24 ore al giorno, 7 giorni su 7 ed eroga l'esatta quantità di insulina necessaria.

Un pancreas artificiale si compone di tre elementi: un sensore per la lettura in continuo della glicemia, un algoritmo di controllo che riproduce la funzione della cellula beta del pancreas e un microinfusore per l'erogazione di insulina.

Nello specifico, la misura della glicemia fatta dal sensore viene trasmessa all'algoritmo di controllo contenuto nel 'cellulare' che elabora i dati e, sulla base

di questi, ordina al microinfusore quanta insulina infondere per mantenere la glicemia in un intervallo prossimo alla normalità.

L'algoritmo di controllo è definito di tipo 'predittivo' cioè capace di prevedere, sulla base dei dati a disposizione, l'andamento della glicemia nel futuro immediato e quindi di scegliere se confermare o modificare la quantità di insulina da infondere per mantenere la glicemia nell'intervallo di quasi-normalità.

Gli ambiti di miglioramento del pancreas artificiale riguardano soprattutto la parte bio-ingegneristica cioè l'algoritmo di controllo, il 'cervello' pensante del sistema. In futuro saranno testati algoritmi previsionali cimentandoli con variabili difficili da interpretare, quali l'assunzione di pasti più variegati, attività fisiche più complesse e condizioni stressanti. Andremo insomma a valutare come si comporta il pancreas artificiale in situazioni che esulano dalla routine quotidiana.

## ***Bibliografia e Sitografia***

C. Pecoraro - Congresso nazionale F.I.Te.La.B. 3 dicembre 2014 Telemedicina: una risorsa per il sistema sanitario

Documento del Ministero della Salute e della Ricerca “Telemedicina, linee di indirizzo nazionali”

L’home care, dal sito: <http://www.domotica.ch>

Piano sulla malattia diabetica - Epidemiologia – pubblicazione 1885:  
<http://www.salute.gov>

<http://www.aemmedi.it>. Statuto giornate vietri-04\_DiBlasi

<http://assobiomedica.it>.Diabete-microinfusione1

A. A. M. Passamonti. Aggiornamento dei criteri diagnostici per il diabete I emoglobina glicata.

International Expert Committee Report on the role of HbA1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009

Istat 2013. Indagine multiscopo. Aspetti della vita quotidiana

Consensus Committee. Consensus Statement on the worldwide standardization of the haemoglobin A1c measurement: American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007

L. Mazzei, Studio dell’Assobiomedica, Prospettive e aspetti critici della telemedicina, dal sito: <http://telemeditalia.it>

G. Arcuri – Dispense del corso di informatica medica e reti di telemedicina, Ingegneria Biomedica, Unibo.

G. De Petris– “e-Health- Telemed System”- Telemed Italia.

C. D’Alessandro – Tesi: Sistemi per il monitoraggio ECG domiciliare

G. Gallo - Tesi: Sistemi di telemedicina territoriale: integrazione dei dati dai pazienti domiciliari e analisi di rischio sui sistemi coinvolti

S. Maltoni, A. Negro, F. Trimaglio, L. Vignatelli, L. Ballini (short report n.6 –Agenzia sanitaria e Sociale Regionale – Regione Emilia Romagna. Bologna Ottobre 2012). Dispositivi medici innovativi nella gestione del diabete

E. Trifoglio. Tesi: Il monitoraggio continuo del glucosio: sviluppo di una metodologia per il confronto e l’ottimizzazione di algoritmi predittivi

<http://www.associazionemediciendocrinologi.it/materiali/news/ameflash/ame-flash-12-giugno2013>

Dexcom G4 User Guide, May 2012. LBL-011277 Rev04, LBL-011346 Rev02.

Accu-Check Combo. Compendio sulla terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore (CSII)

Sistema integrato MiniMed 640G. Medtronic. Depliant scheda tecnica

FreeStyleLibre. Abbott Diabetes Care. Scheda tecnica .<http://www.freestylelibre.it>

MylifeOmnipod. Ypsomed. Panoramica prodotto. <http://it.mylife-diabetescare.ch>

In arrivo il pancreas artificiale – avere un algoritmo per amico.  
<http://www.liberoquotidiano.it>

G. Freckmann et al. Clinical Performance of Three Bolus Calculators in Twenty-Four Subjects with Type 1 Diabetes Mellitus: A Head-to-Head Comparison. Poster presentato in occasione dell'Assemblea annuale dell'American Diabetes Association del 2010, Orlando.2010.

McDaniel et al. Differences in Management of Post-Prandial Hyperglycemia by Automated Bolus Calculators is Due to Distinct Insulin on Board Algorithm. Poster presentato in occasione della 2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, 2009.

## *Ringraziamenti*

Il mio primo pensiero è rivolto alla mia famiglia, per essermi vicino in ogni momento della mia vita, perché nonostante gli sforzi e i sacrifici mi ha permesso di studiare lontano da casa e mi sostiene in ogni mia scelta. Dalle sue sorprendenti manifestazioni di amore e affetto ho tratto la forza per superare ogni mia difficoltà e ho trovato gli stimoli per dedicarmi a questo lavoro.

Sentitamente ringrazio il mio relatore, Prof. Claudio Lamberti, per avermi consigliato un tema così interessante e avermi dato la possibilità di confrontarmi con nuovi e stimolanti argomenti come questo.

Con profonda stima ringrazio la Dott.ssa Cristina Mazzotti, per la disponibilità e cortesia dimostratemi, preziose sono state le sue indicazioni con le quali sono stata costantemente guidata nell'elaborazione di questa tesi.

Desidero ringraziare la Dott.ssa Costanza Santini, per la sua collaborazione e gentilezza nell'indirizzare il mio lavoro di tesi e avermi fornito dati indispensabili per la realizzazione della stessa.

Affetto e gratitudine è rivolto alle mie amiche, con le quali ho condiviso pensieri e momenti di gioia, di sconforto, pareri, riflessioni e consigli, per avermi sostenuto e incoraggiato in questo percorso e per essere state sempre al mio fianco regalandomi con la loro semplicità, innumerevoli sorrisi.

Un grazie di cuore a tutti coloro che credono e che crederanno in me.