

---

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA  
CAMPUS DI CESENA

DIPARTIMENTO DI  
INGEGNERIA DELL'ENERGIA ELETTRICA E DELL'INFORMAZIONE  
"GUGLIELMO MARCONI"

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

DISPOSITIVI MEDICI INNOVATIVI A SUPPORTO  
DELLA TERAPIA NEL PAZIENTE DIABETICO

Elaborato in  
INGEGNERIA CLINICA

Relatore:  
Prof.ssa Cristiana Corsi

Candidato:  
Alice Fantoni

---

II Periodo I Appello  
Anno Accademico 2019/2020  
**Indice**

## Introduzione

### Capitolo 1: Il diabete

#### 1.1 Il diabete mellito

#### 1.2 Diagnosi

#### 1.3 Classificazione, sintomatologia e terapia connessa

#### 1.4 Complicanze

#### 1.5 Trattamento integrato della malattia

##### 1.5.1 Dieta

##### 1.5.2 Esercizio fisico

#### 1.6 Metodo standard per il controllo glicemico

#### 1.7 Epidemiologia

#### 1.8 Impatto a livello nazionale dei costi dei dispositivi per la cura del diabete

### Capitolo 2: Dispositivi di monitoraggio della glicemia

#### 2.1 L'autocontrollo glicemico

#### 2.2 Dispositivi per la misurazione istantanea della glicemia capillare: il glucometro

#### 2.3 Accuratezza del glucometro

#### 2.4 Dispositivi per la misurazione in continuo del glucosio interstiziale minimamente invasivi

##### 2.4.1 Continuous Glucose Monitoring

###### 2.4.1.1 Dispositivi CGM recentemente sviluppati

##### 2.4.2 Evidenze cliniche CGM

##### 2.4.3 Flash Glucose Monitoring e principali differenze con CGM

###### 2.4.3.1 Dispositivi FGM recentemente sviluppati

##### 2.4.4 Evidenze cliniche FGM

##### 2.4.5 Accuratezza dei dispositivi CGM e FGM

##### 2.4.6 Vantaggi/svantaggi dell'rtCGM e dell'FGM e necessità di educazione del paziente

##### 2.4.7 Profilo del paziente ideale all'uso dell'rtCGM e dell'FGM e linee guida di distribuzione dei dispositivi

#### 2.5 Dispositivi per la misurazione in continuo del glucosio interstiziale non invasivi

## Capitolo 3: Dispositivi di somministrazione dell'insulina

3.1 Terapia insulinica multi-iniettiva e i dispositivi tradizionali di somministrazione dell'insulina

3.2 Terapia insulinica con microinfusore

3.3 Microinfusore integrato a monitoraggio in continuo della glicemia

3.3.1 Dispositivi SAP recentemente sviluppati

## Capitolo 4: Prospettive future

4.1 Verso il Pancreas Artificiale: dai primi sistemi alle evidenze cliniche degli ultimi algoritmi di controllo

4.2 Algoritmi di controllo del pancreas artificiale

4.3 La telemedicina nella gestione del diabete

Conclusioni

Bibliografia

## Introduzione

Il diabete mellito (DM) è un disturbo metabolico caratterizzato da una continua instabilità del livello di glucosio del sangue, determinando nel paziente episodi frequenti di iperglicemia (concentrazione di glucosio nel sangue superiore a  $180\text{ mg/dL}$ ), alternati a condizioni di ipoglicemia (concentrazione di glucosio nel sangue inferiore a  $70\text{ mg/dL}$ ). Si tratta di una malattia cronica molto comune, la cui prevalenza, in particolare quella del diabete di tipo 2, è in drammatico aumento. I soggetti diabetici nel 2019 sono circa 463 milioni in tutto il mondo secondo l'International Diabetes Federation (IDF) e basandosi su questi dati, si prospetta un importante aumento entro il 2030. In Italia nel 2016 si è stimato che la patologia interessi il 5,4% della popolazione, cioè circa 3 milioni 200 mila persone, anche se il dato è probabilmente sottostimato per la presenza di un elevato numero di soggetti con diabete non diagnosticato (circa il 6%). Tale incidenza è da attribuirsi anche all'aumento, nei Paesi sviluppati, di soggetti in sovrappeso e obesi e al più facile accesso alle fonti alimentari rispetto ai Paesi in via di sviluppo. Da questi numeri, si può desumere quanto effettivamente il diabete costituisca una malattia di grande impatto socio-economico: non solo per i soggetti che ne sono affetti, in quanto richiede continui e molteplici interventi sui livelli glicemici e un aumento del rischio nello sviluppo di complicanze future, ma anche per i sistemi sanitari nazionali. A livello mondiale, infatti, le spese sanitarie legate al diabete hanno raggiunto i 760 miliardi di dollari nel 2019 e solo in Italia, il costo medio annuo per un paziente diabetico ammonta a circa 2800 euro. Da qui si evince quanto, un'adeguata prevenzione della malattia e il monitoraggio dei livelli di glucosio, attraverso un buono stile di vita e la corretta prescrizione di una terapia, siano la chiave per ridurre il rischio di insorgenza di complicanze e quindi di alleggerire anche le spese legate alla patologia. Oggigiorno il trattamento della malattia diabetica consiste nel monitoraggio della glicemia, nella somministrazione dell'insulina per i pazienti che ne necessitano e nell'integrazione di questi a dieta ed esercizio fisico. L'obiettivo della terapia è quello di mantenere i livelli di glucosio all'interno del range normoglicemico compreso tra gli  $80\text{ mg/dL}$  e i  $120\text{ mg/dL}$ . Gli strumenti ancor oggi più utilizzati nella terapia dell'automonitoraggio glicemico (Self Monitoring of Blood Glucose SMBG) sono i glucometri a pungi-dito. Attraverso questi dispositivi, il paziente effettua la misurazione della glicemia, ponendo una goccia di sangue capillare su una striscia reattiva inserita nello strumento riflettometrico. A seconda del valore di glicemia letto tramite glucometro, viene dosato il bolo di insulina da somministrare. L'iniezione può venir effettuata attraverso iniettori a siringhe convenzionali, iniettori a penna oppure tramite dispositivi a microinfusore (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - CSII). Il trattamento del diabete attraverso glucometro tradizionale presenta

limitazioni, in primis l'invasività dovuta alla necessità di più di una lettura (minimo 3-4 volte) al giorno attraverso campione di sangue e infine, al fatto che questi strumenti non sono in grado di rilevare le escursioni glicemiche che si verificano nell'arco di ore tra una misurazione e l'altra. Per questo motivo, dai primi anni del 2000 sono stati sviluppati dei dispositivi che consentono il monitoraggio in continuo del glucosio (Continuous blood Glucose Monitoring CGM) durante l'intera giornata. Questi strumenti sono in grado di misurare la glicemia ogni 1-5 minuti attraverso un ago-sensore inserito nel sottocute, inviando i valori registrati ad un monitor esterno. L'ulteriore passo avanti per questi dispositivi è avvenuto con l'integrazione del sensore CGM ad un dispositivo a pompa di infusione di insulina CSII, determinando il cosiddetto dispositivo SAP (Sensor Augmented insulin Pump). Questo nuovo strumento, dotato di allarmi che vengono attivati nel caso in cui la glicemia oltrepassi le soglie del range euglicemico, ha aperto le porte allo sviluppo dei sistemi ibridi a circuito chiuso (Hybrid Closed Loop HCL), più comunemente noti come Pancreas Artificiale, un dispositivo costituito da un sensore CGM, un microinfusore CSII e un algoritmo di controllo. In questi più moderni strumenti l'infusione basale di insulina viene modificata in risposta all'iperglicemia, oltre che alla previsione dell'ipoglicemia. Le innovazioni tecnologiche applicate alla terapia del diabete hanno consentito quindi negli ultimi anni di raggiungere traguardi significativi, soprattutto per quanto concerne il monitoraggio continuo della glicemia 24 ore su 24, cercando così di ottenere valori di glucosio più possibili costanti e ad un livello simile a quello fisiologico. Con l'avvento di questi strumenti si è rivoluzionata conseguentemente la comunicazione tra medico e paziente nell'ambito della telemedicina applicata alla diabetologia, perfezionando sempre di più le interfacce specifiche di dialogo che permettono ai pazienti e ai medici la trasmissione di dati clinici e di messaggi inerenti a consigli terapeutici.

Lo scopo della tesi è quello di esporre la patologia diabetica, ponendo in evidenza quanto, le più recenti innovazioni tecnologiche, abbiano portato ad un effettivo miglioramento nella vita del paziente diabetico.

La tesi sarà così strutturata:

Nel Capitolo 1 verrà inizialmente illustrata la malattia diabetica, con particolare riferimento ai criteri standard utilizzati per la diagnosi e il controllo glicemico. Verranno descritte inoltre, la classificazione delle varie tipologie di diabete in relazione alla sintomatologia, il rischio dello sviluppo di complicanze ed il trattamento integrato della patologia connesso alla dieta e all'esercizio fisico. Infine, saranno esposti i dati di incidenza relativi all'epidemiologia e l'impatto a livello nazionale dei costi legati ai dispositivi per la gestione del diabete.

Nel Capitolo 2 verrà dapprima evidenziata l'importanza dell'autocontrollo glicemico nella gestione della malattia per ottenere un buon controllo metabolico, successivamente verranno presentati i dispositivi per la misurazione della glicemia capillare e l'accuratezza degli stessi. Infine, verranno illustrati i dispositivi per il monitoraggio in continuo del glucosio interstiziale minimamente invasivi (CGM) e non invasivi, e dei primi saranno posti in rilievo alcuni di questi strumenti più recenti.

Nel Capitolo 3 sarà presentata la terapia insulinica multiiniettiva (MDI) e i relativi strumenti di somministrazione di insulina convenzionali quali, le siringhe e gli iniettori a penna. Questi strumenti verranno messi a confronto con le più innovative apparecchiature di pompe ad infusione CSII e di queste collegate al monitoraggio in continuo del glucosio tramite sensore CGM.

Infine, nel Capitolo 4 saranno trattati i più recenti sistemi integrati sensore CGM-microinfusore e lo sviluppo di questo circuito verso un dispositivo di Pancreas Artificiale. Verrà poi messa in evidenza l'importanza della telemedicina in ambito diabetologico e di una comunicazione medico-paziente real-time che coinvolga le più recenti innovazioni tecnologiche a sostegno del diabete.

# Capitolo 1

## Il diabete

Il diabete mellito (DM) fa parte di una delle patologie più comuni del sistema pancreatico endocrino. Il diabete è caratterizzato da concentrazioni plasmatiche di glucosio elevate (iperglicemia) dovute ad un'inadeguata secrezione di insulina e/o ad una non corretta risposta delle cellule bersaglio nei confronti dell'insulina.

### 1.1 Il diabete mellito

Il glucosio rappresenta la più importante risorsa di energia ed il suo livello di concentrazione nel sangue dipende essenzialmente dal rapporto tra insulina e glucagone, due ormoni secreti da piccoli gruppi di cellule sparsi nel parenchima pancreatico, note come isole di Langerhans [1]. Se i livelli di glucosio nel sangue sono troppo alti e superano un limitato range di valori (la concentrazione normale varia dai 110 ai 140 *mg/dL*), viene rilasciata insulina dalle  $\beta$ -cellule delle isole di Langerhans attraverso un sistema a retroazione negativa. Invece, se i livelli di glucosio sono troppo bassi viene rilasciato glucagone, ormone peptidico prodotto dalle  $\alpha$ -cellule pancreatiche. Durante l'ora dei pasti il pancreas produce una giusta quantità di insulina nel sangue in modo tale da poter permettere al glucosio di entrare nelle cellule per essere utilizzato come fonte di energia. Il glucosio entra nelle cellule grazie alla diffusione facilitata attraverso la membrana cellulare. Tale diffusione è resa possibile da trasportatori per il glucosio chiamati GLUT. Quando i recettori dell'insulina presenti sulla membrana cellulare vengono attivati, delle vescicole contenenti i GLUT si muovono rapidamente verso la membrana cellulare e si fondono con essa, inserendovi così i trasportatori. Cessata la stimolazione insulinica, le zone di membrana contenenti i trasportatori ritornano nel citoplasma per endocitosi e le vescicole sono pronte per una nuova esposizione all'insulina [35].

Per quanto concerne le persone affette da diabete, il pancreas produce una quantità di insulina insufficiente, o addirittura non ne produce affatto. Per questo motivo la concentrazione del glucosio aumenta superando i valori limite e viene successivamente espulso dall'organismo tramite le urine. L'elevata produzione di urine cariche di glucosio ha dato il nome alla patologia: *diabete* si riferisce al flusso di liquido attraverso un sifone, mentre *mellito* deriva dalla parola miele (e quindi dolce).

## 1.2 Diagnosi

Il diabete è diagnosticato attraverso il dosaggio della glicemia. I valori glicemici oltre i quali si pone la diagnosi di diabete sono variati nel tempo e sono continuamente oggetto di rivalutazione e discussione.

In accordo con l'American Diabetes Association (ADA) si parla di diabete mellito quando sono presenti i sintomi clinici della malattia (poliuria, polidipsia e calo ponderale) e una glicemia casuale misurata in qualsiasi momento del giorno  $\geq 200 \text{ mg/dL}$ . In assenza di sintomi, un valore a digiuno superiore a  $125 \text{ mg/dL}$  è diagnostico per il diabete [2]. Un altro test per il diabete è il test orale di tolleranza al glucosio (OGTT, Oral Glucose Tolerance Test) a 2 ore dal carico. Viene determinata la concentrazione di glucosio plasmatico della persona digiuno (tempo 0). La persona poi assume  $75 \text{ g}$  di glucosio dissolti in  $300 \text{ mL}$  di acqua. La glicemia viene misurata ogni 30 minuti per 2 ore. In un individuo normale vi è un leggero aumento della concentrazione di glucosio plasmatico subito dopo aver assunto la bevanda, successivamente però, il livello torna rapidamente alla normalità grazie alla sopraggiunta secrezione di insulina. In pazienti diabetici invece, la glicemia a digiuno rimane sopra il livello normale e sale ulteriormente quando il glucosio viene assorbito dall'organismo. In questo caso, dopo 2 ore dal carico la glicemia rimane oltre di  $200 \text{ mg/dL}$ . Alterata glicemia a digiuno (IFG, Impaired Fasting Glucose) e ridotta tolleranza ai carboidrati (IGT, Impaired Glucose Tolerance) sono categorie introdotte per indicare uno stato metabolico intermedio tra la normalità e il diabete. Si parla di IFG quando i livelli di glicemia a digiuno sono compresi tra  $100$  e  $125 \text{ mg/dL}$  e di IGT quando la glicemia, determinata 2 ore dopo l'OGTT, è compresa tra  $140$  e  $199 \text{ mg/dL}$ . Le condizioni di IFG

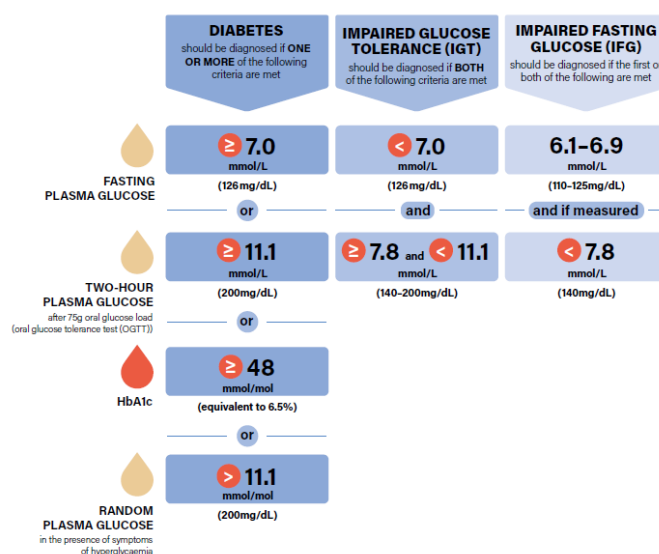


Figura 1: Criteri per la diagnosi del diabete mellito



e IGT non rappresentano patologie di per sé, né si accompagnano ad alcuna sintomatologia clinica, ma sono di interesse medico per l'elevato rischio di diabete e malattie cardiovascolari che le caratterizza. Si ricorre all'utilizzo dell'OGTT sempre meno frequentemente, preferendo la più semplice e standardizzabile misurazione della glicemia a digiuno.

Tuttavia, nei soggetti con IFG e obesità addominale o sindrome metabolica può essere utile l'esecuzione di un OGTT per una migliore definizione diagnostica e prognostica. Nello schema in Figura 1 vengono riportati i criteri per la diagnosi di diabete, IGT e IFG.

### 1.3 Classificazione, sintomatologia e terapia connessa

L'attuale classificazione del diabete mellito è fondata su criteri eziopatogenetici, in particolare le forme più diffuse sono il diabete mellito di tipo 1 ed il diabete mellito di tipo 2. Oltre a queste principali esistono delle forme più rare e meno frequenti nella popolazione.

Il diabete di tipo 1 (T1DM) colpisce circa il 10% della popolazione diabetica e consiste in una condizione di insufficienza insulinica dovuta alla distruzione delle  $\beta$ -cellule. Si tratta generalmente di una malattia autoimmune, nella quale l'organismo non riconosce più le cellule beta come "self" e le attacca mediante anticorpi e globuli bianchi. Il diabete di tipo 1 esordisce nel 50% dei casi a un'età inferiore ai 20 anni e più spesso durante la pubertà. Non è tuttavia raro un esordio nell'infanzia, anche nel primo anno di vita. Poiché i pazienti colpiti da questa patologia presentano un deficit d'insulina, gli unici trattamenti possibili sono le iniezioni dell'ormone. Prima dell'avvento dell'ingegneria genetica, la maggior parte dell'insulina utilizzata farmacologicamente era ottenuta da pancreas suino, bovino o ovino. Successivamente fu clonato il gene dell'insulina umana e da allora, si iniziò a produrre insulina umana artificiale per uso terapeutico. I sintomi clinici più comuni all'esordio del diabete sono poliuria (aumento, transitorio o permanente, della quantità di urina emessa), sete, polidipsia (ingestione di notevole quantità di liquido, sproporzionata al fabbisogno idrico dell'organismo), polifagia, astenia e dimagrimento (Figura 2).



Figura 2: Sintomi tipici del diabete di tipo 1

Il deficit assoluto di insulina e il concomitante aumento dei livelli di glucagone provocano iperglicemia e, quando i livelli glicemici superano la soglia renale per il glucosio ( $180 \text{ mg/dL}$ ), compare glicosuria, che, se di entità notevole, provoca diuresi osmotica con conseguente poliuria e perdita di acqua, glucosio ed elettroliti. In genere, un incremento della sete e dell'introduzione di liquidi (polidipsia) bilancia la poliuria senza un rilevante aumento dell'osmolarità plasmatica. La perdita di peso, nonostante un'esaltazione dell'appetito e dell'assunzione di alimenti (polifagia), è inizialmente dovuta alla perdita di acqua e al depauperamento delle riserve energetiche (glicogeno, trigliceridi) per il venir meno dell'effetto anabolizzante dell'insulina.

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) rappresenta il 90% di tutti i casi di diabete. Si manifesta di solito in età adulta e si associa frequentemente alla presenza di obesità. Una caratteristica comune del diabete di tipo 2 è la resistenza all'insulina. Alcuni diabetici di tipo 2 mostrano sia resistenza all'azione dell'insulina sia ridotta secrezione dell'ormone. Altri hanno una secrezione dell'insulina da elevata a normale, ma presentano cellule bersaglio con una ridotta sensibilità all'ormone. Può manifestarsi, analogamente al diabete di tipo 1, con poliuria, sete, polidipsia e astenia, anche se nella maggior parte dei casi i sintomi non sono così severi come quelli del tipo 1: questo perché l'insulina è di solito presente e le cellule, anche se resistenti all'azione insulinica, presentano comunque un certo livello di metabolismo del glucosio. Inoltre, spesso il soggetto è asintomatico e la diagnosi viene fatta per occasionale riscontro di iperglicemia in esami ematochimici di routine. Poiché il diabete di tipo 2 può rimanere a lungo asintomatico (in media 7 anni), un'elevata percentuale di soggetti ignara della malattia può, talora, presentare all'esordio manifestazioni cliniche dovute alle complicanze croniche della malattia (neuropatia periferica, macroangiopatia, retinopatia). La prima terapia raccomandata per la maggior parte dei diabetici di tipo 2 e per quelli che presentano un elevato rischio di sviluppare la malattia consiste nella perdita di peso e nell'aumentare l'esercizio fisico. In alcuni pazienti, la semplice riduzione del peso corporeo risolve la resistenza all'insulina. L'esercizio fisico riduce l'iperglicemia, perché il muscolo scheletrico in attività non richiede insulina per la captazione del glucosio. I farmaci che vengono utilizzati nel trattamento farmacologico del diabete di tipo 2 rientrano principalmente in tre categorie: farmaci che stimolano la secrezione insulinica da parte delle  $\beta$ -cellule, farmaci che aumentano l'azione periferica dell'insulina e farmaci che interferiscono con l'assorbimento intestinale di glucosio [1]. Gli ipoglicemizzanti orali che stimolano il rilascio di insulina sono le sulfoniluree, le glinidi e le incretine. Tra i farmaci che aumentano l'azione periferica dell'insulina ci sono la metformina e i glitazoni. La metformina è un farmaco molto efficace, che a differenza delle sulfoniluree non induce un aumento del peso corporeo, non causa ipoglicemia ed è di basso costo. In genere, viene fatta iniziare la terapia farmacologica orale con metformina quando

gli interventi sullo stile di vita del paziente diabetico di tipo 2 non sono più in grado di mantenere il controllo della glicemia (emoglobina glicosilata  $HbA1c \geq 7\%$ ). Quando la metformina da sola non riesce a mantenere un buon controllo della glicemia occorre aggiungere o utilizzare un altro farmaco. Se non adeguatamente gestito attraverso una dieta bilanciata ed uno stile di vita adeguato, molti diabetici di tipo 2 possono diventare insulino-dipendenti e necessitare, quindi, di iniezioni croniche di insulina.

Una proporzione intorno al 10% dei pazienti inizialmente definiti come diabetici tipo 2 è in realtà affetta da una forma di diabete autoimmune a lenta evoluzione verso l'insulino-dipendenza, definito LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adult), che probabilmente non è altro se non il diabete di tipo 1 dell'adulto. Utilizzando il solo criterio clinico, alla diagnosi della malattia i pazienti sono definiti come diabetici di tipo 2 e iniziano il trattamento con dieta o terapia farmacologica orale. Tuttavia, precocemente si osserva in questi soggetti un deterioramento della funzione  $\beta$ -insulare tale da richiedere la terapia insulinica.

Altre tipologie specifiche di diabete sono un gruppo eterogeneo di forme di diabete secondario a una causa nota. Rientrano in questa categoria: malattie del pancreas esocrino che distruggono oltre l'80% della massa pancreatica, affezioni endocrine responsabili di eccessiva secrezione di ormoni controregolatori, farmaci o sostanze chimiche iperglicemizanti, infezioni virali, difetti genetici della funzione  $\beta$ -cellulare o dell'azione insulinica [2].

Il MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) è una forma rara monogenica di diabete (1-2% dei diabetici). Sono stati descritti sei difetti genetici diversi che, con meccanismi differenti, determinano un'alterata funzionalità della cellula  $\beta$ . Il MODY insorge di solito prima dei 25 anni in assenza di marcatori di autoimmunità e il controllo metabolico viene mantenuto senza insulina per oltre 2 anni. La trasmissione ereditaria dominante (almeno tre generazioni) è ovviamente determinante per l'individuazione di tali pazienti.

Il diabete gestazionale è un diabete diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza e colpisce circa il 4% delle donne in gravidanza. Lo stato di insulino-resistenza che si instaura nelle fasi avanzate della gravidanza determina un aumento della richiesta di insulina e ne rappresenta il probabile substrato fisiopatologico. La maggior parte delle donne ritorna a uno stato di normale tolleranza glucidica dopo la gravidanza, ma tali soggetti hanno un aumentato rischio di sviluppare il diabete nel corso della vita. Infatti, nel 15% circa dei casi, l'iperglicemia che si verifica a seguito di tale condizione può evolvere in diabete di tipo 2. Per escludere tale possibilità, ad almeno sei settimane dal parto, occorre ripetere la curva da carico di glucosio. Il rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 è

elevato in pazienti che hanno mostrato una pregressa presenza di diabete gestazionale, motivo per il quale è importante controllare i livelli di glicemia e di *HbA1c* anche a distanza di anni dal parto.

## **1.4 Complicanze**

Il diabete mellito è caratterizzato da diverse complicanze. Le complicanze si distinguono in complicanze a breve termine, associate ad eventi di ipoglicemia, e in complicanze a lungo termine (croniche), associate ad eventi di iperglicemia. Se la concentrazione del glucosio nel sangue scende al di sotto di  $70 \text{ mg/dL}$  si parla di ipoglicemia. Tali eventi risultano meno frequenti rispetto alle iperglicemie, ma provocano delle complicanze gravi che possono portare a svenimenti o coma: in ipoglicemia, infatti, la concentrazione della principale fonte energetica dell'organismo è insufficiente. Se invece la concentrazione sale oltre i  $180 \text{ mg/dL}$  allora si parla di iperglicemia. I pazienti con diabete, sia di tipo 1 sia di tipo 2, hanno una notevole tendenza a presentare complicanze a lungo termine che, per la loro frequenza, fanno parte della storia naturale della malattia. Le complicanze vascolari del diabete si suddividono in macroangiopatiche e microangiopatiche (retinopatia, nefropatia e neuropatia). Il rischio di svilupparle aumenta con la durata del diabete; tuttavia, poiché il diabete di tipo 2 ha spesso una lunga fase di iperglicemia silente, le complicanze possono essere già presenti al momento della diagnosi. L'iperglicemia cronica è un fattore causale cruciale nello sviluppo delle complicanze microangiopatiche, sia nel diabete di tipo 1 sia nel diabete di tipo 2. Studi di intervento hanno infatti dimostrato che il miglioramento del compenso glicemico ottenuto con terapia intensiva è in grado di prevenire o ridurre significativamente lo sviluppo di retinopatia, nefropatia e neuropatia [2].

## **1.5 Trattamento integrato della malattia**

### **1.5.1 Dieta**

L'American Diabetes Association (ADA) ha sottolineato quanto la terapia nutrizionale medica (Medical Nutrition Therapy MNT) sia fondamentale nella gestione del diabete per ridurre il rischio di complicanze e per prevenire malattie cardiovascolari attraverso il mantenimento di valori di glucosio, di lipidi plasmatici e dei livelli della pressione arteriosa il più possibile vicini alla normalità. È stato dimostrato che non esiste una percentuale ideale di calorie provenienti da carboidrati, proteine e grassi indicata per le persone con diabete. Pertanto, la distribuzione dei macronutrienti dovrebbe essere basata su una valutazione individuale riguardante le preferenze e gli obiettivi metabolici. Gli

obiettivi della MNT nel diabete di tipo 2 si concentrano principalmente sulla perdita di peso. Nei pazienti diabetici sovrappeso o obesi, il calo ponderale rappresenta il principale obiettivo terapeutico poiché si correla ad un miglioramento del compenso glicemico riducendo lo stato di insulino-resistenza. In generale l'alimentazione del paziente diabetico non differisce da una dieta bilanciata raccomandata a tutti i soggetti. La MNT si propone di evitare rapidi sbalzi dei livelli glicemici, prevenire lo sviluppo di complicanze controllando il compenso glicemico, i livelli di pressione arteriosa e di colesterolo. Non sono indicate diete a basso contenuto di carboidrati, ma apporti elevati di carboidrati possono favorire l'iperglicemia, che andrebbe evitata nei pazienti obesi con diabete di tipo 2. Nei pazienti T1DM e soprattutto nei pazienti in terapia insulinica intensiva, per raggiungere un buon controllo glicemico è importante che l'introduzione dei carboidrati con i pasti sia mantenuta in modo costante nelle quantità e nei tempi. In questo senso è molto utile nella dieta il conteggio dei carboidrati: il paziente modifica il dosaggio dell'insulina preprandiale sulla base dei carboidrati che prevede di assumere in quel pasto. Il rapporto insulina/carboidrati varia considerevolmente da individuo a individuo. 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*. L'apporto di grassi non deve contribuire per più del 30-35% ( $\leq 30\%$  se obeso) all'energia totale giornaliera introdotta con gli alimenti. Come per il resto della popolazione viene incoraggiata l'assunzione di cibi ad alto contenuto di fibre e di frutta e verdure [6] [7].

### **1.5.2 Esercizio fisico**

L'esercizio fisico ha plurimi effetti benefici nel paziente diabetico: riduce il rischio cardiovascolare, la pressione arteriosa, il peso corporeo, la massa grassa, la glicemia (durante e dopo l'esercizio) e l'insulino-resistenza. Un programma di esercizio fisico è, pertanto, consigliabile in tutti i soggetti diabetici e rientra nel piano terapeutico del paziente sovrappeso o obeso. Nonostante questi risultati positivi, è importante sottolineare che gli individui con diabete di tipo 1 hanno la tendenza a sviluppare durante l'esercizio fisico sia iperglicemia-chetoacidosi e sia eventi di ipoglicemia. In particolare, questi ultimi sviluppano iperglicemia quando hanno livelli insulinemici bassi: l'organismo, per la produzione di energia, passa ad un metabolismo di tipo lipidico, brucia acidi grassi e trigliceridi e produce corpi chetonici che portano ad una condizione di chetoacidosi. Al contrario, se il livello circolante di insulina è elevato, l'organismo riduce la produzione epatica di glucosio ed aumenta l'ingresso di glucosio nel muscolo, determinando ipoglicemia. Per queste ragioni è di fondamentale importanza controllare la glicemia prima, durante e dopo l'esercizio fisico e se necessario, operare eventuali aggiustamenti facendo uso della terapia insulinica o ingestione di

alimenti a seconda del caso. In caso di glicemia al di sopra di  $250\text{ mg/dL}$  è consigliato ritardare l'attività fisica, mentre è necessario assumere carboidrati con una glicemia sotto i  $100\text{ mg/dL}$ . Ovviamente, questi valori sono indicativi in base alla tipologia di esercizio fisico e alla persona diabetica. Studi clinici hanno fornito prove evidenti sull'abbassamento dell'emoglobina glicosilata con esercizio fisico combinato aerobico e allenamenti di resistenza in adulti con diabete di tipo 2. Nelle linee guida pubblicate dall'OMS nel 2010 si raccomanda, per la popolazione adulta e anziana, ove non ci siano controindicazioni specifiche, almeno 150 minuti a settimana di attività fisica regolare di tipo aerobico di intensità moderata [8].

## 1.6 Metodo standard per il controllo glicemico

La valutazione dell'emoglobina glicata (*HbA1c*) è stato definito il metodo standard di verifica del controllo glicemico a lungo termine. In particolare, secondo un 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 la diagnosi di diabete è più affidabile utilizzare l'*HbA1c* rispetto alla glicemia. L'emoglobina glicata è il prodotto della condensazione delle molecole di glucosio con gli amino gruppi liberi della globina dell'emoglobina. Maggiori sono i livelli medi di glicemia e più elevato sarà il livello di emoglobina glicata. La *HbA1c* circola con i globuli rossi, avendo questi un'emivita di 120 giorni, i livelli di emoglobina riflettono la media della glicemia nei 2-3 mesi precedenti. Il dosaggio della *HbA1c*, insieme con i dati dell'autocontrollo glicemico domiciliare, rappresenta quindi lo strumento più efficace di valutazione della terapia in atto. Inoltre, secondo l'ADA se viene mantenuto un valore di glicemia a digiuno  $> 120\text{ mg/dL}$  e di *HbA1c* al di sotto del 7% (che equivale ad un valore medio di glicemia di  $154\text{ mg/dL}$ ), si riduce il rischio di complicanze associate alla patologia. L'obiettivo a cui si deve puntare in un soggetto diabetico sono quindi livelli di *HbA1c* inferiori al 7%. Nel caso di *HbA1c*  $< 6,5\%$ , è importante che gli eventi di ipoglicemia non siano troppo frequenti [9].

## 1.7 Epidemiologia

Secondo una ricerca Diabetes Atlas pubblicata dall'International Diabetes Federation (IDF) per l'anno 2019 si stima che ci siano 463,0 milioni di diabetici (Figura 3) sia di tipo 1 sia di tipo 2, diagnosticato e non diagnosticato, tra i 20 e i 79 anni in tutto il mondo (cioè il 9,3% di tutti gli adulti in questa fascia di età). È stato stimato che il 79,4% vive in paesi a basso-medio reddito. Basandosi sulle stime del

2019, entro il 2030 sono previsti 578,4 milioni e, entro il 2045, 700,2 milioni di adulti. Per quanto riguarda l'Italia, i dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2000-2016 indicano che il diabete interessa il 5,4% degli italiani, pari a 3 milioni 200 mila persone (Figura 4). Un'altra rilevante fonte di informazioni sulla malattia diabetica è costituita dall'Osservatorio ARNO, che fa riferimento a tre fonti di dati (farmaceutica territoriale, schede di dimissione ospedaliera e archivio delle esenzioni per patologia) relative all'anno 2018. Queste hanno permesso di identificare circa 700 mila persone con diabete, corrispondenti ad una prevalenza del 6,2%, un dato quasi doppio rispetto a quello italiano di 20 anni fa ma abbastanza stabile rispetto a quello di 2 anni fa [4]. Circa il 67% dei diabetici si colloca nella fascia di età pari o superiore ai 65 anni. Un paziente su 5 ha età pari o superiore a 80 anni, l'1% ha età inferiore a 20 anni e circa il 32% dei soggetti è in età lavorativa (20-64 anni). Da qui emerge che moltissimi anziani sono affetti da diabete ma oltre 1 milione di cittadini non sono anziani e sono nel pieno dell'età lavorativa. Per quanto concerne la diffusione del diabete per area geografica, secondo i dati ISTAT, la prevalenza è mediamente più alta nel Sud (6,5%), con un valore massimo registrato in Calabria, e più basso nel Centro (5,7%) e nel Nord (4,7%) [5]. L'insorgere del diabete e di eventuali complicanze è in alcuni casi evitabile adottando lungo il corso della vita comportamenti di prevenzione. È noto che il diabete spesso è associato ad obesità e ad abitudini sedentarie. In particolare, secondo la classificazione proposta dall'OMS, a parità di genere e fascia di età le più elevate prevalenze di obesità si riscontrano tra le persone con diabete: tra i 45 e i 64 anni la percentuale di persone obese tra gli uomini è pari al 28,9% contro il 13,0% di obesi non diabetici, mentre per le donne è del 32,8% contro il 9,5% [10] [11].

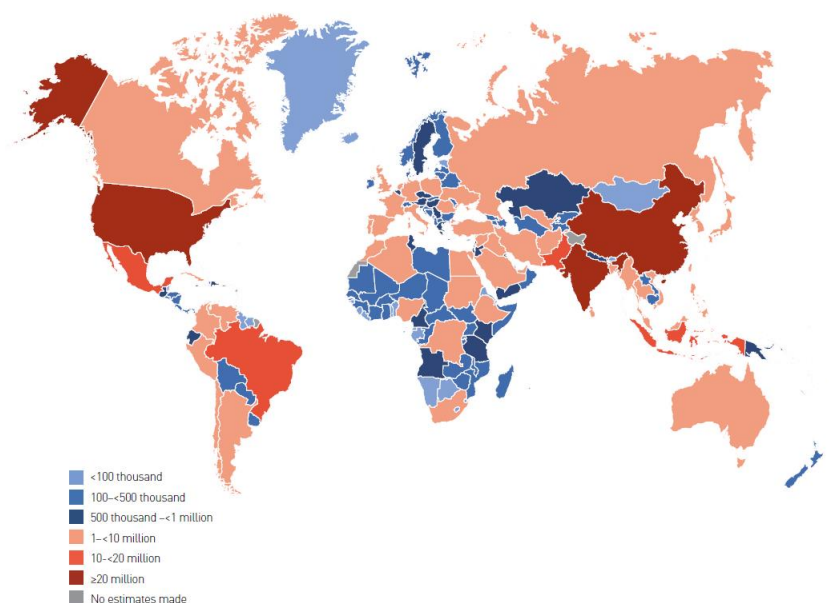


Figura 3: Stima del numero totale di persone con diabete tra i 20 e i 79 anni

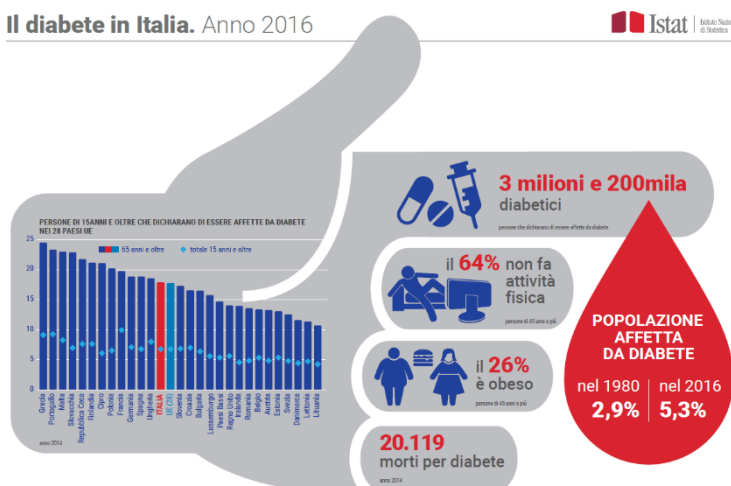


Figura 4: Report ISTAT Il diabete in Italia. Anni 2000-2016

## 1.8 Impatto a livello nazionale dei costi dei dispositivi per la cura del diabete

Nel 2019 l'IDF, sempre per lo studio Diabetes Atlas, ha stimato che il totale di spese sanitarie legate al diabete ha raggiunto 760 miliardi di dollari. Ciò rappresenta un aumento del 4,5% sulla stima del 2017 (727 miliardi USD) e si prevede che l'impatto economico del diabete continui a crescere sulle stime per il 2030 e 2045. A livello internazionale la spesa ha un peso molto differenziato tra le diverse aree geografiche. Infatti, se si guarda la spesa per persona correlata al diabete si nota che esistono grandi disparità: tra i paesi con la più alta spesa annuale c'è la Svizzera con 11.916 USD, seguita dagli Stati Uniti e dalla Norvegia con 9.506 USD e 9.061 USD rispettivamente. I paesi con il più basso indice di spesa annuale per persona sono il Bangladesh (64 USD), la Repubblica centrafricana (72 USD) e il Nepal (80 USD) [10].

Secondo l'Osservatorio ARNO in Italia nel 2019 il costo complessivo per il monitoraggio e la cura del diabete è di circa 2800 euro. Per quanto riguarda la composizione della spesa per circa la metà è da riferire ai ricoveri, per il 16% alla specialistica, per il 31% ai farmaci diversi dagli anti-iperlipidici, per il 9% ai farmaci anti-iperlipidici e per il 4% ai dispositivi (Figura 5). La somma di circa 2800 euro in realtà sottostima la spesa reale perché è definita dalle tariffe standard (sistema dei DRG, nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali). Da qui si può evidenziare inoltre che la spesa per le visite diabetologiche rappresenta solo una piccola parte (1%) della spesa totale [4]. Inoltre, il costo attribuibile alle complicanze rappresenta il 90% del costo della malattia, mentre la gestione del problema metabolico solo il 10%. I soggetti che fanno uso di dispositivi (aghi per penne o siringhe, lancette pungidito e strisce per la misurazione della glicemia) sono circa la metà del totale. Si tratta di una percentuale decisamente bassa se si considera che circa il 25% dei soggetti è in trattamento



insulinico e che oltre il 30% dei soggetti assume secretagoghi (sulfonilurea oppure repaglinide), i quali comportano un rischio di ipoglicemia: evento che andrebbe rivelato proprio con un regolare e ben strutturato automonitoraggio glicemico domiciliare [5].

Nel corso del 2017 l'Autorità Nazionale Anticorruzione ha avviato un'indagine conoscitiva riguardante il mercato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete [3]. La novità interessante di questo studio è che si tratta di una ricerca effettuata con riferimento alle sole strisce per il controllo della glicemia, in quanto queste, rappresentando i dispositivi medici per la gestione del diabete con maggior impatto di spesa, possono essere considerate come modello del mercato di questi ultimi. Da questa ricerca è emerso che la spesa in Italia per i dispositivi medici è stata di oltre 500 milioni di euro, di cui il 76,6% cioè 389,7 milioni di euro, è attribuibile alle strisce per il controllo della glicemia. Sono stati inoltre spesi 69,2 milioni di euro per gli aghi per penna, 46,3 milioni per le lancette pungidito e 3,4 milioni per le siringhe da insulina. Il costo annuale medio per paziente è risultato pari a 158,9 euro annui a livello nazionale, ma sono presenti elevate differenze a livello regionale. Queste differenze possono derivare da molteplici fattori come una diversa incidenza di diabete tra le varie regioni oppure una diversa distribuzione delle tipologie di diabete (che necessitano di un piano terapeutico differente). Inoltre, si è evidenziato che non necessariamente ad elevati valori di spesa corrisponde un livello di assistenza maggiore, ma potrebbe essere dovuto invece, ad un'inefficienza nell'iter di approvvigionamento dei dispositivi e quindi a prodotti con prezzi decisamente troppo alti.

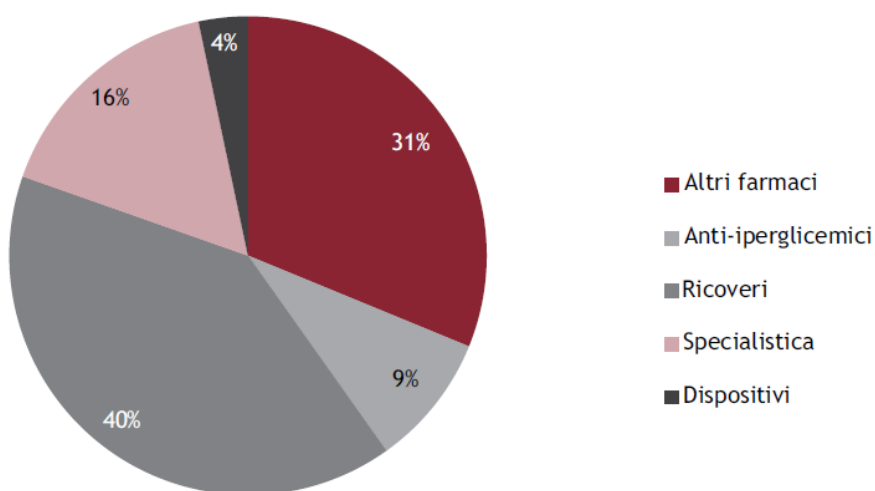


Figura 5: Composizione percentuale della spesa (basata sulle tariffe)

## Capitolo 2

### Dispositivi di monitoraggio della glicemia

#### 2.1 L'autocontrollo glicemico

Con il termine autocontrollo glicemico (Self Monitoring of Blood Glucose - SMBG) vengono generalmente intese quell'insieme di azioni comprendenti la misurazione (monitoraggio) della glicemia capillare, l'interpretazione dei risultati e gli interventi terapeutici successivi volti a migliorarli. La misurazione della glicemia viene effettuata ponendo una goccia di sangue intero capillare, ottenuta pungendo il dito, su una striscia reattiva che viene letta da un riflettometro (glucometro). L'autocontrollo glicemico secondo quanto definito nello Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito SID-AMD, è una componente importante nella gestione della malattia diabetica per ottenere un buon controllo metabolico e per ridurre il rischio di ipoglicemie. È pratica clinica ormai radicata raccomandare al paziente con diabete di tipo 1 il controllo della glicemia prima di ogni somministrazione di insulina in modo da poter aggiustarne il dosaggio sia in base al valore della glicemia e sia in base al contenuto di carboidrati contenuti nel pasto successivo. Nelle raccomandazioni del 2017 l'ADA (American Diabetes Association) [19] afferma che nei pazienti in terapia insulinica multi-iniettiva e/o con microinfusore, l'autocontrollo glicemico dovrebbe essere eseguito sistematicamente prima dei pasti e degli spuntini, occasionalmente dopo i pasti, prima di andare a letto, quando si intraprende l'esercizio fisico, sempre in caso di sospetto ipoglicemia, dopo la correzione di ipoglicemie e prima di guidare. L'SMBG e in particolare un aumento della frequenza dell'autocontrollo porta a provati benefici [14] fra i quali: riduzione dei livelli di emoglobina glicata, identificazione e riduzione delle ipoglicemie, maggiore flessibilità nello stile di vita, rinforzo delle capacità di autogestione. Questa ipotesi confermata da un recente studio clinico randomizzato [13] condotto su adolescenti e giovani adulti con diabete di tipo 1 inizialmente non aderenti all'autocontrollo, avviati all'uso di un sistema innovativo, glucometro + telemedicina, innovativo, o all'uso di un glucometro convenzionale. In entrambi i gruppi, un modesto incremento della frequenza giornaliera dell'autocontrollo glicemico è risultato associato ad un miglioramento significativo dell'emoglobina glicata, senza modifiche terapeutiche.

Per quanto riguarda il diabete di tipo 2 insulino-trattato, nonostante l'SMBG sia raccomandato dalla linee-guida nazionali e internazionali, ancora il suo ruolo non è ben chiaro. È comunque necessario

evidenziare come questa modalità risulti l'unica accurata per rivelare episodi di ipoglicemia asintomatici e sintomatici causate da combinazioni di ipoglicemizzanti orali e insulina e per mettere in evidenza l'iperglicemia postprandiale. Progressivamente, negli anni, è emersa la convinzione che l'autocontrollo della glicemia debba essere parte del percorso di educazione terapeutica strutturata anche per persone con diabete di tipo 2 insulino e non insulino trattato.

## **2.2 Dispositivi per la misurazione istantanea della glicemia capillare: il glucometro**

Il glucometro o refllettometro è lo strumento portatile utilizzato per la determinazione istantanea della glicemia su sangue capillare. Questo apparecchio consente di effettuare una misurazione della glicemia su sangue intero ottenuto solitamente dalla puntura del polpastrello di un dito o di sedi alternative. La goccia di sangue viene posta su una striscia reattiva inserita nello strumento che effettua la lettura (Figura 6). Oggigiorno sono disponibili numerosi modelli di glucometro caratterizzati da semplicità d'uso; tra questi sono preferibili i modelli cosiddetti "no wipe" che non richiedono cioè di asciugare l'eccesso di sangue da riportare sulla striscia reattiva prima della lettura. Il principio su cui è basata 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 di sangue. La reazione avviene quando il campione di sangue è posto sulla striscia reattiva alla glucosio-ossidasi [38]. La misura può essere ottenuta con metodo refllettometrico (intensità del 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 entrambi 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 nelle comuni dosi terapeutiche è generalmente trascurabile.

Ad oggi sono presenti in commercio una grande varietà di strumenti, differenti fra loro per caratteristiche strutturali (dimensioni dello strumento, peso, materiale, maneggevolezza, ecc.) e funzionali (dati di accuratezza e precisione, impostazione automatica di data e ora, deviazione standard, allarmi, indicatori di trend, ecc.) [15]. Fino a qualche anno fa esistevano strumenti che svolgevano, in maniera più o meno accurata, la semplice misurazione della glicemia capillare senza

null'altro aggiungere; questi misuratori “basic” possono essere considerati oramai desueti e fuori dal mercato. Si può individuare una separazione in due diversi gruppi dei sistemi attualmente in uso adatti sia per pazienti con diabete di tipo 1 sia di tipo 2:

- strumenti che misurano, memorizzano, eseguono medie di periodi temporali e permettono l'aggiunta di note (pasti, attività fisica, ecc.). Alcuni strumenti posseggono caratteristiche strutturali e/o funzionali più avanzate quali la possibilità di visualizzare diari più dettagliati ed articolati, eseguire statiche più elaborate, indicatori di trend glicemici, previsione del valore di *HbA1c*.
- strumenti che dispongono di software più complessi (es. calcolatore di bolo, dialogo con microinfusore, misurazione chetonemia, applicazioni per la condivisione su smartphone/web) o caratteristiche strutturali che ne rendono l'uso molto pratico (i cosiddetti sistemi “all in one”).



Figura 6: Glucometro tradizionale con pungidito e strisce reattive

## 2.3 Accuratezza del glucometro

La disponibilità di glucometri accurati ha una doppia valenza. Nel breve termine, l'accuratezza nelle stime dei valori di glicemia è fondamentale per poter prendere le giuste decisioni in ambito terapeutico, cioè ad esempio iniettare una dose adeguata di insulina prima di un pasto. Nel lungo termine, significa poter proporre a ogni paziente l'automonitoraggio strutturato con la finalità di interpretare l'andamento della glicemia nei diversi momenti della giornata e quindi prendere decisioni terapeutiche [12]. È di fondamentale importanza mettere in atto una corretta strategia educativa ad opera dell'intero team diabetologico. Il medico deve “prescrivere” l'automonitoraggio glicemico come strumento terapeutico nell'ambito del piano di cura globale, con la scelta degli strumenti ritenuti

più idonei per quel paziente e secondo precise indicazioni e modalità. La scelta dello strumento più idoneo è compiuta rispettando le esigenze, le caratteristiche e le capacità manuali ed intellettive del singolo paziente. Nelle raccomandazioni del 2012 del gruppo intersocietario AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioc-SIMel [15] sono stati definiti i requisiti qualitativi minimi e desiderabili relativi alle prestazioni analitiche per portare ad una scelta accurata del dispositivo da adottare. Le raccomandazioni esplicitate dal gruppo sono in linea con quelle proposte dello standard ISO (International Organization for Standardization) 15197 del 2013 (che sostituisce la normativa precedente del 2003), che consentono ad una azienda di definire il proprio prodotto accurato e di ottenere la marcatura CE per l'immissione in commercio. La normativa ISO prevede che per valori di glicemia  $< 100 \text{ mg/dL}$ , i valori generati dal glucometro devono variare al massimo di  $\pm 15 \text{ mg/dL}$  rispetto ai valori ottenuti con il metodo di riferimento, mentre per i valori  $\geq 100 \text{ mg/dL}$  i valori glicemici generati dal glucometro devono variare al massimo del  $\pm 15\%$  rispetto sempre al valore generato dal metodo di riferimento. In generale, 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: essa risulta elevata nel range  $50 - 250 \text{ mg/dL}$ , mentre diminuisce per valori di glicemia superiore o inferiore pur rimanendo accettabile nel range  $40 - 500 \text{ mg/dL}$ . Sebbene il valore ideale raccomandato per l'accuratezza sia di un errore analitico inferiore al 5%, l'imprecisione analitica dei glucometri dipende dal tipo di strumento, con un coefficiente di variazione compreso tra 4% e 20% nel range glicemico tra 130 e  $350 \text{ mg/dL}$ . Nonostante tale imprecisione, l'affidabilità del glucometro risulta accettabile quando il suo impiego sia confinato all'automonitoraggio della glicemia, mentre per quanto concerne l'impiego per la diagnosi di diabete, di IFG (alterata glicemia a digiuno) o di IGT (ridotta tolleranza al glucosio), i glucometri non sono al momento raccomandati. Comunemente per i glucometri, parlando di accuratezza, si fa riferimento alla griglia di Clarke-Parkes (Figura 7), e solo raramente vengono presentati i dati di differenza media percentuale relativa (MARD%) che invece sono utilizzati per i sistemi di lettura di glucosio nell'interstizio (Continuous Glucose Monitoring - CGM e Flash Glucose Monitoring - FGM). La MARD% indica la discrepanza tra il valore glicemico determinato con il sistema di lettura e il valore determinato con lo standard di riferimento [12]. Prima si calcola la differenza assoluta tra i due valori glicemici e successivamente la differenza percentuale. I sistemi di autocontrollo sono caratterizzati da valori di MARD% migliori rispetto a quelli ottenuti con CGM e FGM, generalmente tra 5-10%. Tuttavia, anche per quello che concerne la MARD%, le percentuali possono variare ampiamente tra i differenti sistemi di automonitoraggio.

Il glucometro, pur avendo permesso un considerevole miglioramento nella cura del diabete presenta comunque delle limitazioni. In primo luogo, la necessità di prelevare più volte al giorno campioni di sangue, fondamentali per un corretto autocontrollo glicemico, rende l'SMBG una metodica invasiva. In secondo luogo, l'SMBG risulta insufficiente per individuare episodi di ipoglicemia e iperglicemia a causa delle ampie variazioni glicemiche durante la giornata dovute alla dieta, all'esercizio fisico e alla terapia farmacologica che il paziente segue [37]. La Figura 8 mette in evidenza come, durante le 24 ore, le sole misurazioni effettuate attraverso SMBG (mostrate con pallini rossi) non consentano di monitorare in modo preciso l'andamento della glicemia, la quale è caratterizzata da un'ampia variabilità rispetto alle misurazioni effettuate con il glucometro. La misurazione effettuate con un dispositivo CGM (linea blu) mostra effettivamente che il segnale non rimane sempre nel range prestabilito (zona verde), ma presenta invece delle escursioni sia ipoglicemiche e sia iperglicemiche che le prove di glicemia attraverso SMBG potrebbero non essere in grado di rilevare. Appare quindi evidente che la necessità di monitorare la glicemia con una frequenza più alta è fondamentale per avere efficace monitoraggio dei valori glicemici ed un conseguente potenziale miglioramento della terapia del diabete [35].

A partire dai primi anni del 2000 sono state sviluppate nuove tecniche e nuovi dispositivi che consentono di monitorare in maniera continua la glicemia e che allo stesso tempo riducono al minimo l'invasività della procedura. La disponibilità di strumenti in grado di misurare la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale, attraverso un ago-sensore inserito sottocute, consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio, inviando i valori registrati ad un monitor esterno. A differenza del tradizionale controllo glicemico mediante riflettometro, che consente un'estemporanea misurazione della glicemia, il CGM consente la valutazione delle fluttuazioni glicemiche del

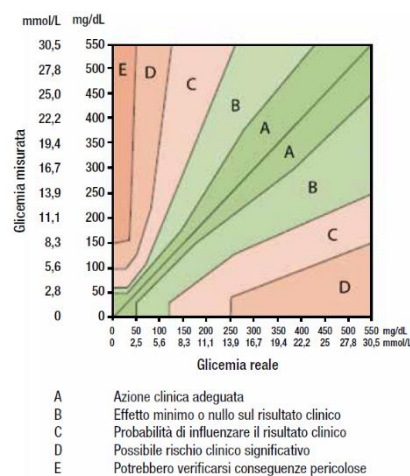


Figura 7: Griglia di Clarke-Parkes

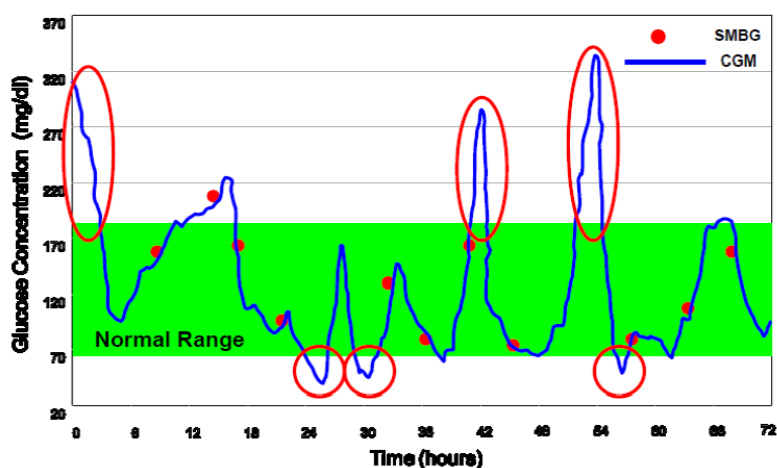


Figura 8: Confronto tra misurazioni SMBG e misurazioni CGM

paziente, i trend di variazioni della glicemia nel tempo e può essere utilizzato con successo per le modifiche degli schemi di terapia individuale necessari per evitare le iperglicemie o pericolose ipoglicemie con conseguente miglioramento del controllo metabolico del paziente. È importante sottolineare che il segnale bioelettrico generato a livello dell'ago-sensore sottocutaneo deve essere “trasformato” in valore di concentrazione di glucosio; è necessario, pertanto, che i dispositivi di lettura del glucosio interstiziale vengano calibrati con il valore di glucosio plasmatico. Inoltre, è importante tenere sempre presente che il glucosio interstiziale richiede un certo intervallo di tempo per equilibrarsi con il glucosio plasmatico. Questo ritardo, definito “lag time” è tanto maggiore quanto più rapida è la variazione della glicemia [20]. Pertanto, ai pazienti è raccomandato di controllare il livello glicemico con misurazione capillare mediante SMBG tutte le volte che il valore del glucosio letto dal dispositivo interstiziale sia in rapida variazione, quando sia necessario prendere una decisione terapeutica (ad esempio un bolo di insulina rapida), e quando il valore letto dal sensore non sia corrispondente ai sintomi percepiti (sintomi da ipoglicemia e lettura CGM nel range di normalità). In realtà, con i dispositivi più recenti questa necessità è stata modificata. Da un punto di vista tecnologico, i sensori CGM possono essere divisi in due categorie: dispositivi minimamente invasivi e dispositivi non invasivi che illustreremo con maggiore dettaglio nei successivi due paragrafi.

## 2.4 Dispositivi per la misurazione in continuo del glucosio interstiziale minimamente invasivi

La disponibilità del monitoraggio continuo della glicemia, che si avvale di sensori per misurare i livelli di glucosio nel liquido interstiziale (Interstitial Subcutaneous Fluid - ISF), contribuisce a

risolvere il problema dell'invasività dell'SMBG riducendo il disagio per i pazienti e fornisce una quantità di dati glicemici estremamente più elevata. Attualmente sono disponibili due tipi di sistemi CGM: il CGM in tempo reale (real-time CGM - rtCGM) e il CGM a rilevazione intermittente (intermittently viewed CGM - iCGM), chiamato anche monitoraggio flash della glicemia (Flash Glucose Monitoring - FGM).

### **2.4.1 Continuous Glucose Monitoring**

Il monitoraggio in continuo del glucosio consente di misurare continuamente la concentrazione di glucosio nei liquidi interstiziali, inviando i dati ad una unità esterna. I dati salvati possono essere visualizzati in due modalità e questo determina la classificazione in due tipologie di dispositivi CGM: CGM retrospettivo e real-time CGM. Il CGM retrospettivo o CGM offline è una tipologia di dispositivo a monitoraggio in continuo utilizzato insieme ad uno specialista [14]. È composto da un registratore che viene scaricato al termine dell'utilizzo del sensore per una lettura retrospettiva da parte del medico. Nel caso di rtCGM, i valori di glucosio sono direttamente visibili dal paziente, il quale ha la possibilità di tenere sotto controllo il proprio andamento glicemico 24 ore su 24 [16]. Il monitoraggio in continuo del glucosio consente di avere un quadro chiaro e costante dei livelli di glucosio, permette di evidenziare, correggere ed evitare iper e ipoglicemie non percepite e fornisce indicazioni utili per ottimizzare il trattamento. Dall'immissione del primo dispositivo per CGM sul mercato nel 1999 (CGMS Medtronic MiniMed), numerosi studi hanno evidenziato gli effetti benefici del monitoraggio in continuo sul compenso metabolico e sulla frequenza di ipoglicemie [20]. È fondamentale ricordare che i dispositivi CGM devono essere calibrati periodicamente con il corrispondente valore di glicemia capillare ottenuto con il SMBG (almeno due volte al giorno). Inoltre, l'uso del CGM è stato finora inteso come aggiuntivo e non sostitutivo del SMBG. Solo recentemente, ai sensori DEXCOM G5 e G6 è stata riconosciuta la possibilità di "uso non aggiuntivo" a SMBG [16]. Inoltre, è stato documentato che l'uso di un dispositivo rt-CGM senza la conferma dell'SMBG non ha determinato peggioramento dell'*HbA1c* o aumento del rischio di ipoglicemie [14]. Le diverse tipologie di sensori di glucosio si differenziano nella metodologia di contatto tra il substrato da analizzare e l'enzima. In particolare, i sensori possono essere ad "ago-cannula", i quali vengono inseriti direttamente nel sottocute, (Figura 9) ed esterni, dove il liquido da esaminare arriva tramite un processo di microdialisi o di ionoforesi. Oggigiorno i sistemi più utilizzati sono i sensori



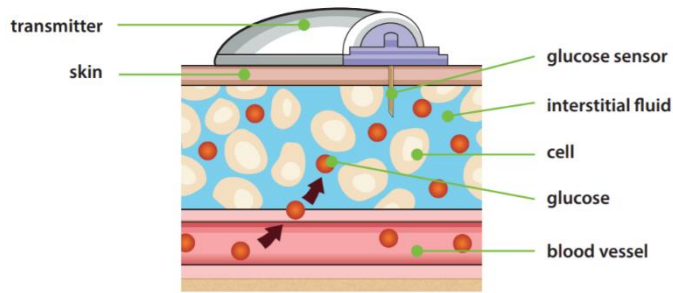


Figura 9: Sensore ad ago-cannula inserito nel sottocute

“minimamente invasivi ad ago-cannula”. Questi sistemi consistono di tre parti principali: un sensore, un trasmettitore e un ricevitore.

Il sensore vero e proprio consiste in una cannula di pochi mm, che viene impiantata sottocute (generalmente nel braccio o nella zona addominale), al cui interno sono presenti un elettrodo in platino e una matrice contenente l’enzima di rilevazione, la glucosio-ossidasi. Il sensore reagendo con l’ossigeno, trasforma il glucosio in un segnale elettrico proporzionale alla concentrazione dello stesso (Figura 10).

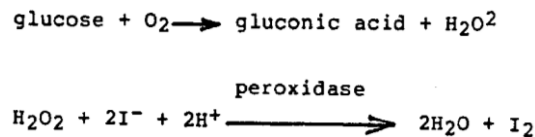


Figura 10: Reazione enzimatica glucosio-ossidasi

Il perossido di idrogeno viene ossidato dall’elettrodo causando il movimento di elettroni e un amperometro misura la corrente elettrica generata. Il trasmettitore, posizionato sul sensore, invia in modalità wireless al ricevitore le informazioni di glucosio rilevate dal sensore. Il trasmettitore ha una durata di circa 6 mesi, mentre al contrario il sensore ha un tempo di indossamento di circa 5-7 giorni. Infine, il ricevitore consiste in un monitor che legge i valori di glicemia nel fluido interstiziale in tempo reale o retrospettivamente. Il software del sensore permette di trasferire, archiviare ed elaborare i dati memorizzati dal CGM e di visualizzarli nelle differenti modalità [38].

### 2.4.1.1 Dispositivi CGM recentemente sviluppati

DEXCOM G6 (DexCom Inc., San Diego, California, U.S.)

Il sistema DEXCOM G6 è un sistema di monitoraggio del glucosio interstiziale certificato per l’utilizzo su adulti e bambini a partire dai 2 anni di età, comprese le donne in gravidanza. L’interpretazione dei risultati del sistema DEXCOM G6 deve basarsi sui trend glicemici e su diverse letture sequenziali nel tempo. Il sensore consente inoltre di rilevare più facilmente gli episodi di

iperglicemia ed ipoglicemia, facilitando le correzioni della terapia a breve e a lungo termine. I componenti del sistema sono (1) l'applicatore automatico (che inserisce il sensore sotto la cute), (2) il sensore e il trasmettitore, il quale è fissato sopra il sensore ed è il "cervello" del CGM che trasmette i dati in modalità BLE (bluetooth low energy) al dispositivo/i di lettura, e (3) i dispositivi di visualizzazione (ricevitore DEXCOM G6 touchscreen e/o smartphone compatibile) (Figura 11). Il nuovo DEXCOM G6 è il primo CGM al mondo che non necessita di calibrazioni dal polpastrello per essere avviato, grazie a un innovativo algoritmo di calibrazione in fabbrica (Factory-Calibrated) testato su ogni sensore. All'inserimento di un codice inizia la sessione del sensore che dura 10 giorni e la cui durata viene monitorata in modo da saperlo con anticipo. Esso è dotato di massima accuratezza a partire dal primo giorno e la mantiene durante la sua intera vita. L'avviso di ipoglicemia urgente viene inviato quando la concentrazione di glucosio sta scendendo così rapidamente da arrivare a  $55 \text{ mg/dL}$  in meno di 20 minuti; in questo modo si ha il tempo di prevenire l'ipoglicemia. È possibile, inoltre, scegliere quale dispositivo di lettura utilizzare per visualizzare i dati: con il ricevitore touchscreen e/o con la App DEXCOM G6 tramite smartphone. Su entrambi i dispositivi di lettura sono impostabili avvisi personalizzabili per la velocità di cambiamento (di discesa e di rialzo) e per la soglia di ipoglicemia/iperglicemia di modo da essere sempre informati e prevenire eventi avversi. Tramite la funzione "Programma avvisi" e "Suona sempre" la App DEXCOM G6 consente di creare dei profili di avvisi (ad esempio un profilo notturno) e ricevere solo gli avvisi G6 anche quando lo smartphone è in modalità silenziosa o "Non disturbare". Con questo dispositivo si sono anche risolti i problemi di letture incorrette in pazienti sotto somministrazione di paracetamolo o acetaminofene che possono produrre falsi positivi di iperglicemia: il nuovo sensore G6 rileva in maniera accurata la quantità di glucosio anche durante l'assunzione di questi farmaci. Anche la fase di inserimento del sensore riveste importanza, infatti il nuovo design dell'applicatore consente di inserire il CGM in maniera facile e veloce. I partecipanti ad uno studio clinico hanno riportato che l'utilizzo del nuovo inseritore automatico risulta essere semplice ma soprattutto non causa il minimo dolore, proprietà che ne avvalorava l'uso con i bambini [14]. Non solo l'applicatore ha un nuovo design, ma anche il trasmettitore e il relativo supporto sono caratterizzati da un profilo più discreto per garantire la massima vestibilità in ogni occasione. Il trasmettitore è riutilizzabile per tutta la durata della batteria (3 mesi). Grazie all'App CLARITY, è possibile visualizzare pattern, trend e statistiche, condividere dati con il clinico di riferimento e ricevere notifiche settimanali sul telefono o via mail riguardo il tempo speso nel target e i pattern glicemici (Figura 11). L'applicazione consente di caricare i propri dati glicemici da un dispositivo Dexcom CGM e di consultarli facilmente sotto forma di grafici [16] [28].

Nella schermata iniziale (Figura 12), è presente un numero con uno sfondo colorato all'interno di un cerchio: il numero è la lettura G6 della glicemia che si aggiorna ogni 5 minuti. Il colore dello sfondo mostra se la lettura G6 è bassa, alta o nell'intervallo ottimale. Il colore dello sfondo del numero è rosso anche nel caso in cui la glicemia sta scendendo tanto rapidamente da arrivare a  $55 \text{ mg/dL}$  o meno entro 20 minuti. Per sapere la direzione della glicemia si osservano le frecce. Nel grafico il puntino più a destra è la lettura G6 attuale, mentre i puntini a sinistra sono le letture G6 precedenti. I colori dello sfondo del grafico mostrano sempre dove si trovano le letture G6.



Figura 11: Sistema CGM DEXCOM G6

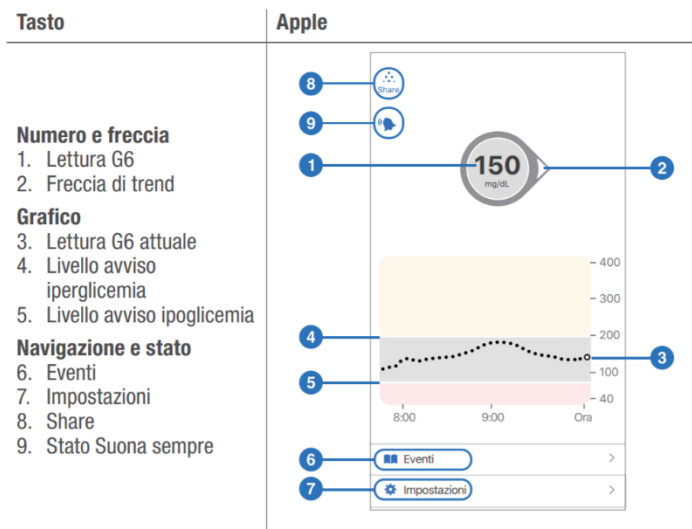


Figura 12: Schermata iniziale visibile dall'App DEXCOM G6

## Glucosio

Glicemia Media

**118** mg/dL

Deviazione Standard

**41** mg/dL

A1C Stimato

**N/D**

Tempo nell'intervallo

0% Molto Alto

9% Alto

**81% Nell'intervallo**

6% Basso

4% Molto Basso

Intervallo ottimale: 70-180 mg/dL

Utilizzo Del Sensore

Giorni con dati CGM

**14%**

2/14

Calibrazioni medie al giorno

**0,0**

## Pattern principali

- 1** Sofia ha presentato un pattern di abbassamenti diurni  
Sofia ha presentato un pattern di abbassamenti significativi tra 21:10 e 22:40.
- 2** Sofia il giorno con i migliori valori glicemici è stato 1 agosto 2020  
I dati glicemici di Sofia rientravano nell'intervallo ottimale per circa il 88% della giornata.

In questo grafico viene visualizzata la media dei dati di 14 giorni

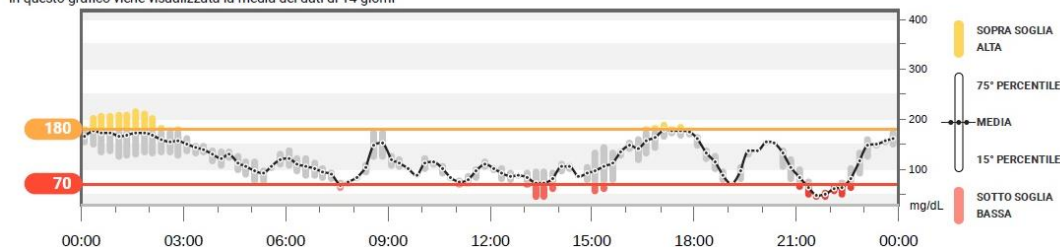


Figura 13: Esempio di uno scarico dati da CGM DEXCOM G6 tramite App CLARITY

## Guardian™ Connect (Medtronic, Minneapolis, Minnesota U.S.)

Il sistema Guardian Connect è indicato per il monitoraggio continuo o periodico dei livelli di glucosio nel liquido interstiziale sottocutaneo in pazienti di età compresa tra i 14 e i 75 anni con diabete mellito. Il sistema fornisce i valori e i trend glicemici in tempo reale tramite l'App Guardian Connect (Figura 15) che deve essere installata su un dispositivo mobile elettronico compatibile. L'App informa se il livello di glucosio percepito dal Guardian Sensor raggiunge o supera i valori di glicemia preimpostati dall'utente. I valori glicemici forniti non devono essere utilizzati direttamente per effettuare aggiustamenti della terapia, piuttosto per fornire un'indicazione di quando la prova di misurazione attraverso SMBG è necessaria. Tutti gli aggiustamenti della terapia devono essere infatti basati su misurazioni ottenute attraverso SMBG e non sui valori forniti dal Guardian Sensor. Il sistema Guardian Connect è composto dai seguenti dispositivi: l'App Guardian Connect, Guardian Sensor e il trasmettitore Guardian Connect. Il Guardian Sensor è indicato per 7 giorni di uso continuativo, mentre il trasmettitore Guardian Connect è testato per molteplici utilizzi su un singolo paziente; esso alimenta il sensore, raccoglie dati e li invia tramite bluetooth all'App. L'App Guardian Connect visualizza i dati della concentrazione di glucosio e fornisce un'interfaccia utente per la calibrazione del sensore, per l'immissione di dati come gli episodi di esercizio fisico e pasti e per l'uploading di

questi sul sito CareLink Persona. Gli utenti che utilizzano questo sistema possono: visualizzare i livelli attuali e i trend del glucosio direttamente attraverso il proprio dispositivo mobile in qualunque momento, ricevere avvisi (inclusi allarmi predittivi da 10 fino a 60 minuti prima) di eventi di glicemia alta e bassa, connettersi con l'operatore sanitario (HCP) tramite la piattaforma del sistema CareLink per consentire il monitoraggio remoto e l'ottimizzazione della terapia e accedere all'App Sugar.IQ. Se non vengono attivati gli allarmi predittivi nell'App, il sensore ha un tasso di rilevamento dell'ipoglicemia del 90,5% (se indossato sull'addome). Con gli avvisi predittivi attivati e impostati a 30 minuti prima di una ipoglicemia, il sistema Guardian Connect ha registrato un tasso di rilevamento dell'ipoglicemia del 98,5% (se indossato sull'addome). Il trasmettitore utilizzato con il la pompa insulinica è differente rispetto al trasmettitore Guardian Connect e non dispone di connettività bluetooth, quindi non è compatibile con l'App Guardian Connect. I microinfusori della serie 600 MiniMed utilizzano infatti il trasmettitore Guardian Link 3 (Figura 14), il quale necessita di una tecnologia wireless differente per comunicare con la pompa. Il guscio del trasmettitore per il sistema Guardian Connect è simile al guscio del trasmettitore per il sistema di pompaggio e differisce da questo dall'incisione "GC" riportata sulla superficie rispetto alla semplice "G" del Guardian Link 3.



Figura 14: A sinistra il trasmettitore Guardian Connect collegato all'App; a destra il sistema integrato trasmettitore Guardian Link 3 e pompa insulinica MiniMed 670G

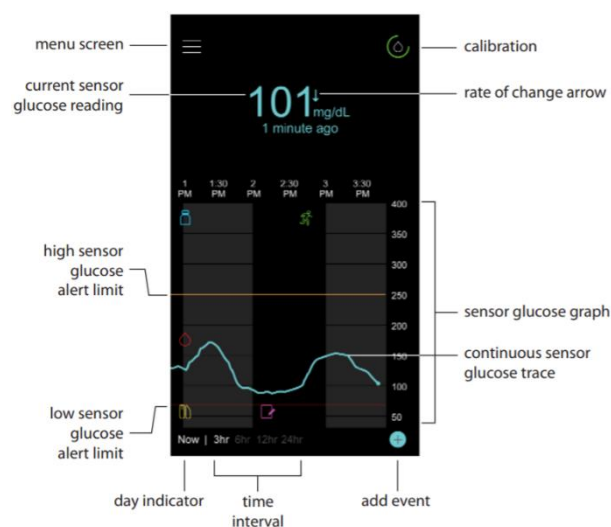


Figura 15: Schermata home visibile dall'App Guardian Connect

Nella schermata home dall'App (Figura 15) si può vedere che il valore di glucosio misurato dal sensore è 101 mg/dL. Si nota anche che il tracciato dell'andamento di glucosio mostra che la glicemia ha avuto una tendenza al ribasso e anche la freccia accanto al valore misurato dal sensore indica che esso è diminuito. La lettura della glicemia viene aggiornata ogni 5 minuti; il sensore legge i valori di glucosio da 40 mg/dL a 400 mg/dL [29] [30].

CGM Eversense XL (Senseonics Inc., Germantown, Maryland, U.S.)

Di recente è stato sviluppato da parte di Senseonics Incorporated un modello di sensore impiantabile sottocute, basato su una tecnologia a fluorescenza (non enzimatica) che viene inserito nel sottocutaneo, rimane in sede e comunica con un trasmettitore esterno dotato di allarmi. La metodologia di lettura basata sulla fluorescenza, differente da quella tradizionale enzimatica, permette di ottenere un'accuratezza elevata e stabile anche nell'impiego fino a 180 giorni di utilizzo e minori interferenze farmacologiche (acetaminofene-paracetamolo). Il sistema rtCGM impiantabile ha dimostrato una MARD% pari a 8,8% e benefici clinici in termini di riduzione dei valori di *HbA1c* e di accettabilità da parte del paziente. Il sistema comprende: un sensore, lungo meno di 2 cm, uno Smart Transmitter e infine l'App Eversense XL installata su dispositivo mobile per la lettura dei valori di glucosio (Figura 16). Il sensore viene inserito da parte di un operatore sanitario sotto la pelle (parte superiore del braccio) e misura il glucosio nel liquido interstiziale. I livelli del glucosio vengono calcolati dallo Smart Transmitter e inviati all'App. Lo Smart Transmitter è un trasmettitore removibile che viene indossato esternamente sopra al sensore, che lo alimenta, e che invia in modalità wireless i dati sul glucosio (tramite Bluetooth) all'App. Lo Smart Transmitter emette anche degli avvisi mediante una vibrazione che viene avvertita dal corpo in base alle impostazioni dei valori di glucosio scelte dall'utente. È dotato di una batteria ricaricabile e può essere riutilizzato fino a un anno. Per calibrare questo sistema CGM e per prendere decisioni terapeutiche occorre un distinto sistema



Figura 16: Sistema CGM Eversense XL

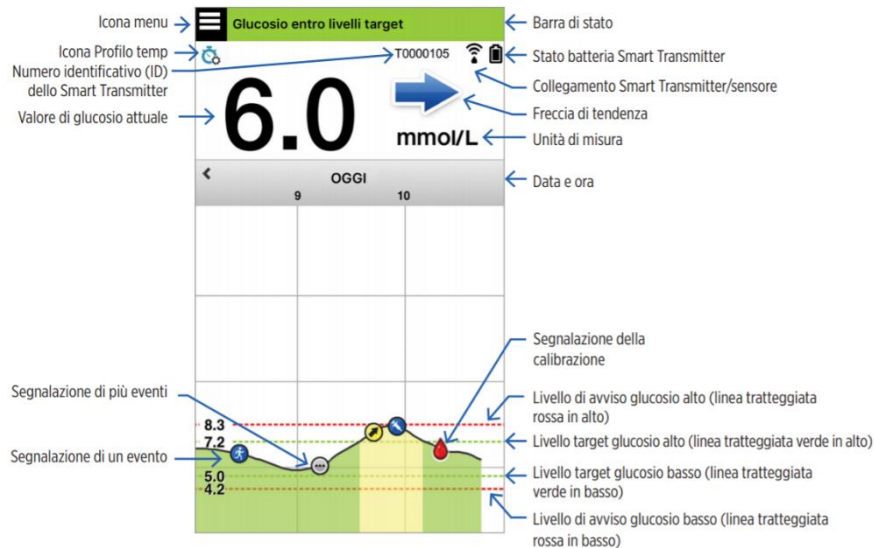


Figura 17: Schermata iniziale IL MIO GLUCOSIO dall'App Eversense XL

per il monitoraggio della glicemia. Se usati in modo corretto, questi componenti garantiscono un monitoraggio continuo del glucosio per tutta la durata operativa del sensore [31].

La schermata IL MIO GLUCOSIO (Figura 17) è la pagina principale dell'App e contiene una serie di dati, tra cui i valori del glucosio, la freccia della direzione e velocità di variazione, il grafico dell'andamento, gli eventi, le calibrazioni, gli avvisi e le notifiche. L'App utilizza i dati di glucosio acquisiti negli ultimi 20 minuti per calcolare le frecce di tendenza. Quando non ci sono abbastanza valori disponibili per il calcolo, la freccia viene visualizzata in grigio. Il grafico dell'andamento serve per rivedere e analizzare i dati storici e l'andamento dei valori del glucosio nel tempo. Inoltre, esso mostra gli eventi che sono stati registrati manualmente nell'app (ad esempio test di calibrazione e attività fisica).

## 2.4.2 Evidenze cliniche CGM

Per valutare l'impatto di questi nuovi dispositivi sul controllo glicemico sono stati effettuati numerosi trial clinici randomizzati [16]. Gli indicatori glicemici più importanti nella pratica clinica attuale sono in primis la modificazione dell'*HbA1c*, il tempo trascorso entro il target glicemico o in ipoglicemia, la variabilità glicemica e la soddisfazione nei confronti del trattamento. Diversi studi hanno dimostrato che l'uso dell'*rtCGM* negli adulti e nei bambini con diabete di tipo 1 riduce i livelli di *HbA1c* dallo 0,4% all'1,0%, indipendentemente dal metodo di somministrazione dell'insulina [14]. Il tempo durante il quale la glicemia rimane entro un determinato range influenza sia l'*HbA1c* sia la variabilità glicemica. L'uso dell'*rtCGM* nei pazienti con diabete di tipo 1 prolunga significativamente il tempo trascorso entro il target glicemico: gli studi hanno tutti evidenziato incrementi di 1,3-2,3 h/die. L'uso dell'*rtCGM* ha un impatto considerevole sui pazienti con diabete di tipo 1 che tendono

a sviluppare un'ipoglicemia grave [16]. In uno studio condotto su pazienti con ridotta consapevolezza di ipoglicemia o con ipoglicemia grave in soggetti sottoposti a terapia multi-iniettiva, l'utilizzo dell'rtCGM ha portato ad una riduzione del 72% il numero degli eventi ipoglicemici rispetto all'SMBG, riducendo inoltre del 65% l'ipoglicemia notturna [14]. Le evidenze sull'impiego del CGM nel DMT2 sono più limitate, ma recentemente in uno studio è stata osservata una riduzione di *HbA1c* pari a 0,3% in pazienti insulino-trattati, con l'impiego continuativo di rtCGM, senza differenze significative su ipoglicemia [15].

### **2.4.3 Flash Glucose Monitoring e principali differenze con CGM**

Una nuova modalità di monitoraggio del glucosio è il cosiddetto “Flash Glucose Monitoring”, una rilevazione del glucosio interstiziale “on demand”, cioè a richiesta del paziente. Si tratta di un sistema che utilizza un sensore ad ago-cannula inserito sottocute e sostituito ogni 14 giorni, in grado di leggere le concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale. Sia i sensori rtCGM e sia FGM eseguono una lettura continua della glicemia in tempo reale. L'FGM fornisce questa informazione ogni volta che il paziente scansiona il sensore mediante il lettore del dispositivo o un'applicazione sul proprio smartphone (è necessaria la scansione fisica almeno ogni 8 ore), mentre l'rtCGM trasmette passivamente i dati al lettore o allo smartphone senza necessità di intervento da parte dell'utilizzatore. Inoltre, l'rtCGM avvisa gli utilizzatori in caso di ipoglicemia o iperglicemia, mentre l'FGM non lo fa. In aggiunta, l'FGM è esso stesso un glucometro, rendendo dunque possibile la misurazione della glicemia capillare in caso di necessità [16]. Una differenza importante tra i sistemi rtCGM e FGM consiste nel fatto che, per mantenere l'accuratezza, l'rtCGM richiede che l'utilizzatore esegua una o due volte al giorno la calibrazione del sensore mediante una misurazione SMBG. Al contrario, i sensori FGM sono pre-calibrati dal produttore. L'FGM è un dispositivo non fornito di allarmi e che non si collega con pompe ad infusione di insulina [15]. L'FGM basato sul sistema FreeStyle Libre è stato approvato negli USA e nell'UE per il dosaggio insulinico senza necessità di una misurazione aggiuntiva con digitopuntura, così come i sistemi rtCGM Dexcom G5 e G6 [14]. La verifica del valore glicemico con il tradizionale SMBG è sempre raccomandata quando vi sono variazioni rapide delle concentrazioni di glucosio, sintomi di ipoglicemia o discrepanza tra dato misurato e sintomi del paziente. Un'altra differenza considerevole tra le tecnologie rtCGM e FGM consiste nel fatto che i sensori FGM lavorano a un potenziale elettrico notevolmente inferiore rispetto ai sensori rtCGM, il che migliora la loro stabilità.

Un vantaggio importante di queste due tipologie di dispositivi è rappresentato dal fatto che essi, accanto alla lettura della glicemia, generano abitualmente delle frecce di tendenza direzionali. Tali



freccie di tendenza forniscono informazioni sulla direzione e sulla velocità di modificazione (Rate of Change RoC) dei livelli di glucosio nel liquido interstiziale e vengono generate analizzando la pendenza dei valori di glucosio nell'ISF durante i 15 minuti precedenti [16]. L'abbinamento tra una lettura istantanea dei valori di glucosio e una freccia di tendenza direzionale è uno strumento potente che aiuta a prendere decisioni corrette nell'autogestione del diabete, cosa non possibile con le misurazioni SMBG. Oltre alle informazioni di tipo immediato rappresentate dalla lettura glicemica e dalle frecce di tendenza associate, un vantaggio riconosciuto dei sistemi rtCGM e FGM è costituito dal fatto che essi possono memorizzare i valori del glucosio per effettuare un'analisi retrospettiva del controllo glicemico nel corso di settimane o mesi, in funzione del periodo di tempo durante il quale il paziente ha indossato il sensore. Sia il sistema rtCGM sia quello FGM sono dotati di specifici strumenti di reporting che possono fornire i dati sulle raccolte delle letture glicemiche e delle loro tendenze (corredate della data e dell'orario) nell'arco di un singolo giorno o di diversi giorni. Un'evoluzione importante, per l'analisi retrospettiva di questi profili, è stata l'introduzione del profilo glicemico ambulatoriale (Ambulatory Glucose Profile - AGP), che consiste in uno standard internazionale condiviso per la presentazione e l'interpretazione dei pattern glicemici giornalieri, mediante l'utilizzo di grandi quantità di dati raccolti da questi sistemi [20]. L'AGP mostra grandi quantità di dati glicemici come se tutte le letture fossero avvenute in un unico periodo di 24 ore, il cosiddetto "giorno modale". È possibile creare un profilo che si riferisca ai dati raccolti in un arco temporale da 5 giorni fino a 3 mesi. Questi profili "globali" possono fornire un feedback importante riguardo all'ipoglicemia (specialmente sui pattern ipoglicemici notturni) e ai periodi di variabilità glicemica, compresi i picchi post-prandiali. Inoltre, usando i profili che coprono singoli giorni o periodi più estesi, è possibile valutare l'impatto delle dosi di insulina, dei pasti, dell'attività fisica, dello stress e di altre variabili, in modo da esaminare gli outcome a lungo termine delle modificazioni terapeutiche.

#### **2.4.3.1 Dispositivi FGM recentemente sviluppati**

FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care, Alameda, California, U.S.)

Il sistema di monitoraggio Flash del glucosio FreeStyle Libre è indicato per la misurazione dei livelli di glucosio nei fluidi interstiziali di persone diabetiche a partire dai 4 anni di età, incluse le donne in gravidanza. FreeStyle Libre è composto da due parti principali: un lettore portatile e un sensore da porre sulla pelle, che misura e memorizza automaticamente e continuamente i livelli di glucosio giorno e notte. Il sensore aggiorna il risultato del livello di glucosio ogni minuto e memorizza fino a 8 ore di dati ad intervalli di 15 minuti. Il lettore viene usato per la scansione wireless del sensore e

per ottenere i valori del glucosio. Il lettore dispone anche di un misuratore incorporato della glicemia e dei chetoni, da usare con le apposite strisce FreeStyle Optium. Il lettore e il sensore sono progettati per sostituire il test della glicemia attraverso automonitoraggio del diabete. Il sistema è composto quindi da un kit del lettore e un kit del sensore. Il kit del lettore contiene il lettore FreeStyle Libre e il caricatore del lettore (comprendente cavo USB e adattatore di alimentazione). Il lettore è in grado di memorizzare circa 90 giorni di storico del glucosio e note inserite su attività, quali assunzione di insulina, cibo o esercizio fisico. Il kit del sensore include la scatola del sensore (usata con l'applicatore del sensore per preparare il sensore all'uso) e l'applicatore del sensore. Il sensore dispone di un ago-cannula che viene inserita appena sotto la pelle e può essere indossato fino a 14 giorni. Nell'applicazione del sensore è importante scegliere accuratamente il sito di inserimento (FreeStyle Libre è testato per la parte posteriore del braccio) e cambiare di volta in volta il sito ad ogni applicazione. La schermata dei valori del glucosio rilevati dal sensore viene visualizzata dopo aver usato il lettore per eseguire la scansione del sensore (Figura 18). I risultati includono il glucosio attuale, una freccia di tendenza indicante la direzione in cui sta procedendo il glucosio e un grafico dei valori attuali e registrati. La freccia di andamento del glucosio potrebbe non sempre apparire con la lettura. Il grafico visualizza i valori del glucosio fino a  $350\text{ mg/dL}$  (che corrisponde a  $21\text{ mmol/L}$ ). I valori del glucosio superiori a  $350\text{ mg/dL}$  sono visualizzati a  $350\text{ mg/dL}$ . Se sul lettore viene visualizzato LO, il valore è inferiore a  $40\text{ mg/dL}$ , se invece viene visualizzato HI, il valore è superiore a  $500\text{ mg/dL}$ . Se il glucosio supera i  $240\text{ mg/dL}$  o è inferiore a  $70\text{ mg/dL}$ , viene visualizzato un messaggio sullo schermo con scritto rispettivamente "Glucosio alto" e "Glucosio basso", mentre se la glicemia è prevista superiore a  $240\text{ mg/dL}$  o inferiore a  $70\text{ mg/dL}$  entro 15

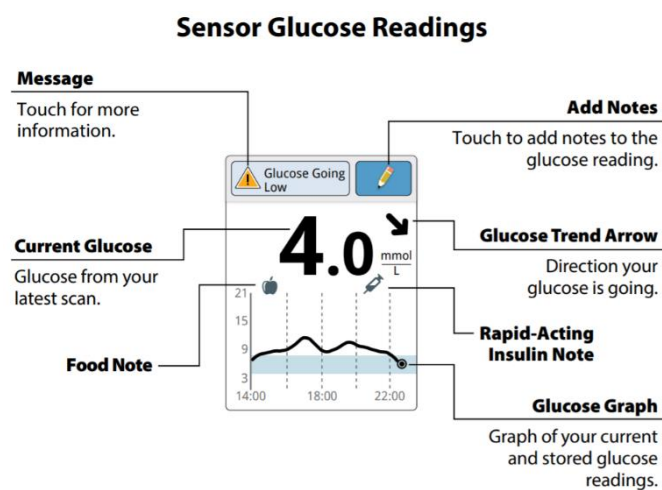


Figura 18: Schermata con il valore di glucosio rilevato tramite lettore

minuti, verrà visualizzato un messaggio sullo schermo con scritto “Glucosio in aumento” o “Glucosio in diminuzione” (Figura 19).

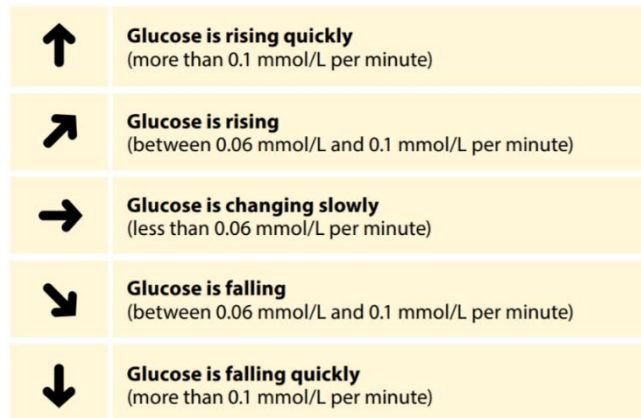


Figura 19: Freccie di tendenza indicanti la direzione in cui sta procedendo il glucosio

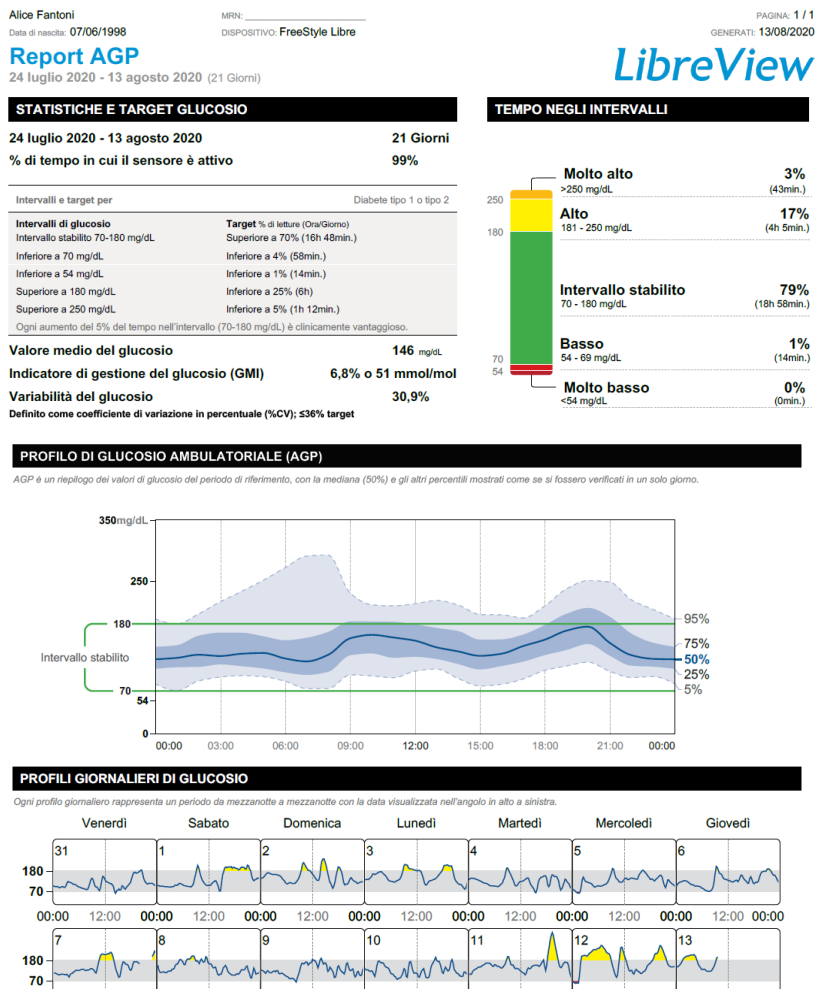


Figura 20: Esempio di scarico dati tramite software LibreView

Il grafico giornaliero consente di avere una visione dei valori del giorno precedente e l'andamento dei livelli di glucosio nell'intervallo target nelle ultime 24 ore. Il report "Tempo nel valore stabilito" mostra la percentuale di tempo in cui i livelli di glucosio sono superiori, inferiori o entro i valori stabiliti durante il periodo di riferimento selezionato. Il software disponibile per FreeStyle Libre, LibreView, consente di creare il profilo glicemico (AGP); esso viene creato usando i dati raccolti con il sistema FreeStyle Libre in vari giorni o settimane, dopodiché il software aggrega le letture in un singolo periodo di 24 ore, creando la presentazione di una "giornata tipica" (Figura 20). La possibilità di visualizzare i dati in questo modo consente di identificare i momenti della giornata in cui i livelli di glucosio del paziente diabetico subiscono le oscillazioni maggiori rispetto all'intervallo stabilito. Sul report oltre all'intervallo stabilito di glucosio si può visualizzare la lettura di glucosio medio giornaliero, il periodo in cui sono stati raccolti i dati acquisiti e la variazione in un periodo di 24 ore. a linea mediana blu indica la lettura media e le aree di colore azzurro chiaro e azzurro più intenso, percentili, indicano le variazioni rispetto a questa lettura media [32] [33].

#### **2.4.4 Evidenze cliniche FGM**

Sia uno studio prospettico condotto in bambini e adolescenti con diabete di tipo 1 e sia una recente analisi su pazienti adulti DMT1 [16], hanno evidenziato un effetto favorevole dell'FGM sui livelli di *HbA1c*. L'utilizzo del dispositivo FGM ha mostrato un aumento significativo del tempo entro il target (0,9-1,0 h/die) sia negli adulti sia nei bambini/adolescenti. L'altro obiettivo fondamentale nella gestione dei pazienti diabetici, in particolar modo in coloro trattati con terapia insulinica o sulfaniluree, è quello di ridurre il rischio di ipoglicemia. Sia l'FGM sia l'rtCGM esercitano un notevole beneficio su questo outcome. In due studi randomizzati [14] il tempo durante il quale gli utilizzatori del sistema FGM FreeStyle Libre hanno avuto valori glicemici inferiori a  $3.9 \text{ mmol/l}$  ( $70 \text{ mg/dL}$ ) è risultato ridotto del 38% nel primo studio e del 43% nel secondo, rispetto a quanto osservato in soggetti che utilizzavano l'SMBG. Inoltre, in questi pazienti si è ridotta anche l'ipoglicemia notturna.

#### **2.4.5 Accuratezza dei dispositivi CGM e FGM**

Sia l'rtCGM sia l'FGM misurano il glucosio nel liquido interstiziale invece che nel sangue capillare come fanno i glucometri per SMBG. Tenendo presente che il sangue e l'ISF sono compartimenti fisiologici diversi (e che quindi seguono dinamiche differenti), ciò ha diverse implicazioni importanti per l'interpretazione dei dati acquisiti con l'rtCGM e con l'FGM. A differenza della misurazione capillare o plasmatica della glicemia, la determinazione del glucosio interstiziale può accompagnarsi

ad un ritardo specie in condizioni di rapide variazioni della glicemia come quelle successive all'assunzione di un pasto o a rapide ipoglicemie, questo poiché il glucosio impiega un certo tempo per raggiungere l'equilibrio tra i due compartimenti. In condizioni stazionarie, si stima che questo intervallo sia di 5-10 minuti sia per l'rtCGM sia per l'FGM. Un altro aspetto è rappresentato dal tempo necessario per la stabilizzazione del segnale al sensore una volta introdotto nel tessuto sottocutaneo. Questo è dovuto al necessario processo di equilibrio tra l'analita e la superficie del sensore; più breve è il tempo di equilibrio più velocemente il segnale del sensore raggiunge una stabilità nel tempo. Dall'altro lato è necessario che il segnale si mantenga stabile nel tempo dopo il suo inserimento nel sottocute; alcuni sensori evidenziano una perdita di sensibilità del segnale nel tempo che si accompagna ad una ridotta accuratezza del sistema rispetto alle variazioni reali della glicemia. È necessario ricordare inoltre che, l'accuratezza delle misurazioni del glucosio effettuate con i sensori sull'ISF non è costante, ma varia in funzione dei livelli glicemici e della velocità con cui avviene il ricambio del glucosio ematico. Gli standard ISO riferiti all'accuratezza dei sistemi per la misurazione della glicemia richiedono che un valore misurato dal sensore sia compreso nei  $15 \text{ mg/dL}$  di differenza per valori di glicemia  $< 75 \text{ mg/dL}$  rispetto al sistema di riferimento e nel 20% per un valore  $> 75 \text{ mg/dL}$ . Pertanto, l'accuratezza del sensore viene espressa come percentuale dei dati che rientrano in questi requisiti. In un confronto diretto riguardante l'accuratezza di FreeStyle Libre e Dexcom G5 [37], è emerso che entrambi i sistemi lavorano in maniera efficiente e sicura, ma il sensore Dexcom G5 ha una maggiore accuratezza a tutti i valori glicemici, tranne in caso di ipoglicemia. Quando è stata esaminata l'accuratezza durante le oscillazioni glicemiche, il Dexcom G5 è risultato più preciso del FreeStyle Libre quando le concentrazioni di glucosio aumentavano, sia lentamente sia rapidamente. Nessuna differenza di accuratezza è stata invece osservata quando i livelli glicemici si riducevano rapidamente.

#### **2.4.6 Vantaggi/svantaggi dell'rtCGM e dell'FGM e necessità di educazione del paziente**

Nella pratica quotidiana molti utilizzatori di rtCGM o FGM potrebbero avere difficoltà a tollerarne un uso prolungato a causa delle preoccupazioni riguardanti diversi aspetti: accuratezza, educazione all'impiego del dispositivo, frequenza degli allarmi e interruzioni delle attività. Pertanto, è di fondamentale importanza garantire che l'implementazione di questi sistemi sia accompagnata dall'adozione di misure educative e di supporto volte a migliorare le capacità del paziente che ne fa uso, sia dal punto di vista di un uso ottimale della tecnologia e sia dal punto di vista di adattare i propri bisogni all'utilizzo a lungo termine dell'rtCGM o dell'FGM stessi [20]. In generale, i potenziali

vantaggi/rischi dell'rtCGM/FGM possono essere essenzialmente tre: (1) il rischio di una correzione eccessiva dell'iperglicemia o dell'ipoglicemia, (2) la possibilità che i benefici degli allarmi dell'rtCGM siano vanificati qualora gli utilizzatori sviluppino il cosiddetto “affaticamento da allarme”, silenziando la funzione di allarme o evitando di usare l'rtCGM per questo motivo e infine, (3) la possibilità che l'adesivo necessario per mantenere nella loro sede cutanea i sensori provochi una reazione allergica. Ognuno di questi punti è riconosciuto come un possibile problema nell'uso quotidiano di questi dispositivi e ciascuno di essi deve essere adeguatamente discusso nella fase di educazione e addestramento del paziente in fase di inizio dell'utilizzo di questi sensori [18].

#### **2.4.7 Profilo del paziente ideale all'uso dell'rtCGM e dell'FGM e linee guida di distribuzione dei dispositivi**

Il paziente ideale da avviare all'utilizzo di rtCGM/FGM continuativo deve essere già in terapia intensiva MDI ottimizzata (Multiple Daily Injections) o a CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) e già educato alla corretta gestione della terapia insulinica. Le caratteristiche del paziente associate a migliori outcome sono le seguenti: disponibilità all'impiego continuativo, disponibilità ad effettuare SMBG come suggerito, capacità di gestire correttamente lo strumento e di interpretare i dati derivanti dal monitoraggio e utilizzarli per opportune decisioni terapeutiche e buona compliance alla terapia e al programma di follow-up [18].

In Italia nell'ultimo decennio l'utilizzo di queste tecnologie innovative per la gestione del diabete ha avuto una diffusione esponenziale. La continua evoluzione della tecnologia che porta allo sviluppo di sistemi di monitoraggio del glucosio sempre più accurati e con funzioni sempre più avanzate, ha reso necessari continui e frequenti aggiornamenti delle normative e disposizioni regionali, che ne regolano la prescrizione e la rimborsabilità. Questa continua evoluzione della materia rende conto della grande difformità di prescrizioni tra le varie regioni italiane, che in alcuni casi non tengono conto delle tecnologie più recenti. Per quanto riguarda i sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio interstiziale con metodologia enzimatica, è prevista la rimborsabilità in tutte le regioni. In particolare, nella maggioranza delle Regioni esistono delibere regionali specifiche, che richiedono la compilazione di un piano terapeutico. Secondo quanto affermato in un'indagine della Società Italiana di Diabetologia (SID) sulle differenze regionali nell'accesso a farmaci, presidi e servizi per la persona con diabete per l'anno 2018, l'indicazione all'utilizzo dei sensori real-time è prevalentemente limitata al DMT1 con specifiche caratteristiche (elevata variabilità glicemica con rischio di ipoglicemie, scompenso glicemico). Per quel che riguarda le persone con diabete di tipo 2, in alcuni casi è previsto l'utilizzo del rtCGM in persone in terapia insulinica multi-iniettiva ad elevato rischio di ipoglicemia

oppure l'utilizzo di un numero limitato di sensori ad uso retrospettivo. In tutte le Regioni è prevista la rimborsabilità del sensore FGM da parte del SSN per le persone con DMT1, pur con difformi limitazioni. In 9 regioni è prevista la rimborsabilità anche per le persone con DMT2: in 7 casi solo per chi è in terapia insulinica multi-iniettiva con differenti indicazioni; in 5 casi con indicazioni specifiche, indipendenti dal tipo di trattamento insulinico [17].

## **2.5 Dispositivi per la misurazione in continuo del glucosio interstiziale non invasivi**

Lo sviluppo di dispositivi non invasivi per il monitoraggio in continuo del glucosio (NI-CGM) risale ormai a tre decenni fa, quando furono rilasciati i primi dispositivi. Sono tutt'ora in fase di sviluppo e ci vorranno ancora diversi anni di ricerca per arrivare ad un perfezionamento nella qualità delle misure fornite. A differenza dei dispositivi minimamente invasivi che effettuano la misura del glucosio nell'interstizio, i sensori non invasivi utilizzano svariati metodi di misura transcutanei, tra cui tecniche di irradiazione del tessuto, analisi delle radiazioni assorbite e di scatter e metodi ottici come le radiazioni infrarosse. La stima dei livelli di glucosio viene ottenuta quindi combinando questi segnali attraverso un modello matematico che richiede una fase di calibrazione iniziale sfruttando una glicemia di riferimento del campione (Reference Blood Glucose). Molti di questi dispositivi subito dopo essere usciti sul mercato, come GlucoWatch Biographer (Cygnus Inc., Redwood, CA, USA) e Pendra (Pendragon Medical Ltd., Zurigo, Svizzera), furono rapidamente scartati principalmente a causa di problematiche di inesattezza e di usabilità. In particolare, Pendra dopo aver ottenuto la marcatura CE nel 2003, fu messo fuori commercio nel 2005 quando alcuni test mostrarono un non buon funzionamento del dispositivo. Pendra utilizzava la tecnologia della spettroscopia di impedenza per misurare il valore glicemico. Con l'applicazione di un piccolo campo magnetico, il sensore misurava il flusso di sodio attraverso la membrana mitocondriale, associabile al consumo di glucosio, per poi tradurlo in livello glicemico equivalente. GlucoWatch approvato dalla FDA nel 2001, otteneva il campione di glucosio direttamente attraverso la pelle applicando una corrente a basso dosaggio sulla cute del braccio per attirare ioni tramite la tecnica della "reverse iontophoresis". Il liquido interstiziale era estratto attraverso la cute assieme al glucosio, presente in concentrazioni minime (circa 1/1000 della concentrazione ematica). La reazione tra glucosio e l'enzima glucosio-ossidasi, contenuto in dischi di idrogel, produceva una corrente elettrica che veniva tradotta in un segnale equivalente al livello glicemico mediante sempre un algoritmo di conversione dati. Il dispositivo che era indossato come un orologio da polso, fu ritirato dal mercato nel 2006 a causa dei risultati

contrastanti sull'affidabilità e sull'accuratezza clinica. Una delle maggiori problematiche di questa tipologia di sensori consiste nel fatto che essi interagiscono con molteplici fattori ambientali e fisiologici, come per esempio la perfusione sanguigna, le variazioni di temperatura e la sudorazione che agiscono come fattori di disturbo. Nella stessa linea, progetti come le lenti a contatto sviluppate da Google e Novartis hanno dato attesa di ottimi risultati, ma ancora una volta non sono seguiti ulteriori progressi a causa delle difficoltà nel rilevare il glucosio accuratamente dalle lacrime. Di conseguenza, questi e molti altri risultati infruttuosi hanno lasciato molti dubbi riguardo al fatto se sia effettivamente possibile misurare il glucosio in modo che non richieda alcun prelievo. In generale, la maggior parte della ricerca e degli sforzi fatti per lo sviluppo di tecnologie non invasive si è focalizzata sulla banda nanometrica dello spettro elettromagnetico e sulle proprietà ottiche del glucosio. Infatti, la molecola di glucosio ha interessanti proprietà tra le quali chiare linee di assorbimento, buona profondità di penetrazione della pelle e particolari modalità di vibrazioni dovute a legami atomici tra carbonio, ossigeno e idrogeno, che fanno sì che questa molecola sia facilmente identificabile con l'attrezzatura corrente. Purtroppo, molte altre molecole e fluidi possiedono caratteristiche simili, ponendo quindi problemi di interferenza, selettività e sensibilità che sono stati la causa principale del fallimento di molti dei dispositivi sviluppati. Di conseguenza, i gruppi di ricerca si sono concentrati su altre frequenze dello spettro soprattutto ultrasuoni, basse radiofrequenze e microonde. Ma anche in questo caso si presenterebbe l'ostacolo dell'interferenza causata dall'utilizzo di queste bande di frequenza da parte di molte altre applicazioni, tra cui le telecomunicazioni, i radar, le TV e le radio. Pertanto, dal momento che ciascuna di queste tecniche presenta dei limiti, per il futuro dei dispositivi di rilevamento del glucosio non invasivo si penserebbe di fare affidamento sulla combinazione delle diverse tecniche in un unico dispositivo che analizza le caratteristiche del glucosio da diverse angolazioni e quindi, ottenere dati significativi che portino allo sviluppo di un dispositivo veramente accurato e affidabile [22] [23].



## Capitolo 3

### Dispositivi di somministrazione dell'insulina

La terapia farmacologica del DMT1 consiste nella terapia sostitutiva con insulina. Esistono evidenze incontrovertibili che, nel diabete di tipo 1 il miglioramento del controllo glicemico consente di prevenire la comparsa e la progressione delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia) e della neuropatia diabetica; inoltre, è noto che vantaggi analoghi si abbiano, a lungo termine, nella prevenzione della malattia cardiovascolare [14]. Dall'altra parte, la riduzione dell'emoglobina glicata e della glicemia attraverso l'intensificazione della terapia si accompagna ad un aumento del rischio di ipoglicemia. Pertanto, il trattamento del diabete di tipo 1 mira al raggiungimento di glicemie non troppo elevate contenendo per quanto possibile il rischio di ipoglicemie. Questo obiettivo viene generalmente perseguito attraverso l'impiego di schemi terapeutici basal-bolus che consistono nella somministrazione di insulina a breve durata d'azione ai pasti (bolus) associata ad una inulinizzazione basale ottenuta tramite iniezione sottocutanea di insulina ad azione lenta, oppure attraverso l'infusione sottocutanea continua di insulina ad azione rapida con microinfusori.

#### **3.1 Terapia insulinica multi-iniettiva e i dispositivi tradizionali di somministrazione dell'insulina**

La terapia insulinica multi-iniettiva (Multiple Daily Injections - 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 soddisfare il fabbisogno insulinico basale (insulinemia basale). Le insuline cosiddette "prandiali" sono somministrate prima dei 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. A tutto ciò, vanno aggiunte quelle iniezioni di insulina rapida qualora si verificano eventi caratterizzati da valori glicemici troppo alti. Gli analoghi rapidi dell'insulina (lispro, aspart e glulisine) hanno un inizio di azione più rapido, una durata di azione più breve e un picco di concentrazione plasmatica più ampio e precoce rispetto all'insulina umana regolare, consentendo un miglior controllo della glicemia in fase post-prandiale precoce e riducendo il rischio di ipoglicemia

in fase post-prandiale tardiva. Inoltre, la cinetica degli analoghi rapidi consente la somministrazione subito prima del pasto, anziché 20-30 minuti prima come l'insulina umana regolare. L'emivita di queste insuline rapide, quando vengono iniettate per via endovenosa, è molto breve (circa 5 minuti) e il suo effetto scompare entro 30 minuti. Per quanto concerne gli analoghi lenti dell'insulina, sono disponibili tre diverse molecole (glargine, detemir e degludec) che hanno caratteristiche cinetiche diverse tra loro [14]. In generale tutti gli analoghi lenti hanno un'emivita più lunga rispetto all'insulina umana (Neutral Protamin Hagedorn – NPH); inoltre, tutti presentano una maggiore riproducibilità nell'assorbimento da un giorno all'altro, consentendo una migliore stabilità della glicemia e, in ultima analisi, una riduzione del rischio di ipoglicemia. Le insuline a lunga durata d'azione hanno la caratteristica di rimanere in circolo fino a 35 ore dall'iniezione; iniziano ad avere un effetto entro circa 2 ore dalla somministrazione, hanno un picco dopo 6-10 ore e si esauriscono dopo circa 16-30 ore.

È consigliabile l'esecuzione dell'iniezione di insulina in zone del corpo sempre diverse, soprattutto quando si usano terapie di tipo intensivo (3-4 iniezioni giornaliere), in modo da evitare complicanze lipoatrofiche o lipoipertrofiche nella zona dell'iniezione. I dispositivi convenzionali per la somministrazione di insulina sono le siringhe e gli iniettori a penna (Figura 21). Le siringhe da insulina (100 unità/ml) sono facilmente utilizzabili e garantiscono un'alta precisione permettendo di frazionare anche le unità della dose del bolo da iniettare. Le penne sono i dispositivi più accettati dai bambini e dai soggetti in trattamento intensivo per la comodità e perché l'iniezione risulta meno dolorosa, essendo l'ago di dimensioni minori. Esse sono dotate di una cartuccia contenente insulina e di una scala graduata per misurare la dose da somministrare. Attualmente, nella pratica clinica, vengono usate l'insulina umana o i suoi analoghi. In passato era disponibile l'insulina animale, che oggi è stata abbandonata per la sua potenziale immunogenicità. L'insulina umana NPH è prodotta con un processo semisintetico a partire dall'insulina suina oppure con un processo biosintetico, che si avvale della trascrizione di DNA ricombinante umano, inserito in colture batteriche di *Escherichia*



Figura 21: Iniettore a penna

*coli*. Gli analoghi dell'insulina umana sono ottenuti modificando la sequenza amminoacidica della molecola dell'insulina con tecniche di laboratorio specifiche [38] [39].

### **3.2 Terapia insulinica con microinfusore**

La terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion - CSII) può essere considerato il gold standard della terapia insulinica intensiva, sia essa associata a un sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (real time o intermittente), sia in combinazione con il solo monitoraggio puntiforme della glicemia capillare.

Rispetto alla multi-iniettiva la terapia insulinica con pompa mima più fisiologicamente la secrezione insulinica pancreatico e permette aggiustamenti più accurati della dose. Utilizzando esclusivamente insulina solubile ad azione rapida, il cui assorbimento sottocutaneo è relativamente costante e riproducibile, l'infusione basale (programmabile e modificabile) permette un controllo più preciso della glicemia. A questo risultato contribuisce anche la possibilità di usare boli differenziati per una migliore gestione dei pasti. I potenziali benefici della terapia con CSII sono: un miglior controllo dei livelli glicemici (*HbA1c*), una riduzione della variabilità glicemica (tempo in target), una minor frequenza di ipoglicemie severe, una riduzione del fabbisogno insulinico giornaliero e un miglioramento della qualità della vita grazie soprattutto alla riduzione della paura per l'ipoglicemia e a una maggiore flessibilità nello stile di vita. Inoltre, recenti dati sembrano indicare un vantaggio della terapia con CSII rispetto alla multi-iniettiva sia in termini di sviluppo delle complicanze sia di mortalità [14].

In generale, l'efficacia della terapia con CSII rispetto alla terapia multi-iniettiva è stata confrontata in numerosi studi [20], i quali presentano una notevole eterogeneità in termini di numerosità, caratteristiche dei pazienti ed endpoint valutati. Inoltre, recenti evidenze suggeriscono l'utilizzo della terapia CSII anche per pazienti con diabete di tipo 2 in cui la terapia multi-iniettiva benché ottimizzata non consente il controllo dei livelli glicemici.

Il microinfusore ha al suo interno una cartuccia (serbatoio) riempita di insulina ad azione rapida che viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione; il set di infusione è costituito da un catetere di lunghezza variabile che termina con un ago-cannula, la quale viene solitamente inserita sottocute 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. I microinfusori rilasciano sia insulina basale sia insulina pre-prandiale. L'insulina basale

agisce lentamente e viene distribuita in microdosi durante il giorno: questa dinamica imita la produzione basale di insulina effettuata dal pancreas per supportare le normali funzioni di base del corpo, esclusa l'assunzione di cibo. L'insulina pre-prandiale (bolo) è, invece, ad azione rapida e serve a correggere gli sbalzi glicemici che si possono avere dopo un pasto. L'insulina pre-prandiale viene rilasciata sulla base di un algoritmo personalizzato per ciascun paziente, dato dalla glicemia pre-prandiale e l'apporto stimato di carboidrati che si prevede assumere in quel pasto per poter calcolare automaticamente il bolo insulinico. È necessario sottolineare che anche se il microinfusore è uno strumento che rende più flessibile la terapia insulinica, la sua efficacia è ancora altamente dipendente dalla persona che lo utilizza e dal livello di esperienza del team diabetologico che la prende in carico. Si può affermare che il successo della terapia con microinfusore è strettamente dipendente dalle abilità e dalle competenze del paziente che lo utilizza. È chiaro quindi che la terapia con microinfusore richiede una adeguata istruzione da parte del team multidisciplinare competente all'uso di tale terapia. In aggiunta a ciò, l'apporto di notevoli migliorie agli strumenti CSII determina la necessità di un'adeguata selezione del paziente candidato e la scelta dello strumento.

Oggigiorno esistono diversi modelli di pompe ad infusione. Nella scelta dello strumento è importante considerare le caratteristiche strutturali del dispositivo quali le dimensioni e il peso, che possono essere non di secondo piano per chi effettivamente deve "indossare" lo strumento. Per quanto riguarda le caratteristiche funzionali, vanno valutate le specifiche dell'infusione basale, dei boli, degli allarmi/avvisi, del tipo di connettività e dei set infusionali. Le pompe presenti sul mercato hanno tutte una velocità minima di infusione basale (compresa tra 0,02 U/h e 0,1 U/h) con la possibilità per alcuni di settare la velocità oraria. Inoltre, le pompe ad infusione in commercio hanno un numero di profili programmabili compreso tra 2 e 8. Una delle funzioni più utili della terapia con CSII è la possibilità di modificare l'infusione basale, permettendo un miglior controllo glicemico in situazioni in cui si abbia una variazione del fabbisogno insulinico a causa di fattori quali attività fisica, malattia, turni di lavoro, alternanza lavoro/riposo, iper- e ipoglicemia. L'arresto dell'infusione basale è una funzione prevista in tutti i microinfusori di insulina. Lo stop di emergenza spesso viene sostituito nell'uso quotidiano dalla programmazione di una infusione basale temporanea ridotta del 100% per ragioni di sicurezza (ripresa automatica dell'erogazione basale al termine del programma temporaneo), dal momento che nonostante la presenza di avvisi e allarmi quando il microinfusore resta in sospensione prolungata, talvolta i pazienti non ne riattivano l'erogazione, in particolare nelle ore notturne, con rischi di elevata iperglicemia.

L'attuale generazione di pompe di erogazione intelligenti è dotata di un calcolatore di bolo (che permette di ottimizzare la dose insulinica prandiale e/o di correzione di una iperglicemia) e della

funzione "insulin on board" (che fornisce dati sull'insulina residua ancora attiva nell'organismo dell'ultima dose somministrata, al fine di minimizzare il rischio di ipoglicemie). Il calcolatore di bolo (o suggeritore di bolo) è certamente una delle funzionalità più interessanti: diversi studi [21] hanno evidenziato come il suo utilizzo si associ a un miglioramento del controllo in pazienti che utilizzano la tecnica del conteggio dei carboidrati. Attraverso questa funzione, avendo correttamente preimpostato i parametri della terapia intensiva (obiettivo glicemico, fattore di sensibilità, rapporto insulina/carboidrati) e fornendo il valore della glicemia e la quantità di carboidrati che si prevede verranno assunti, si ottiene la precisa quantità di insulina da praticare con il bolo. Attraverso il calcolo dell'insulina residua viene detratta l'eventuale quota di insulina (bolo precedente) che ancora non ha agito.

Di particolare importanza è stata l'introduzione nei microinfusori delle funzioni "low glucose suspend" (LGS) e "predictive low glucose suspend" (PLGS) che permettono la sospensione automatica dell'infusione insulinica per un massimo di 2 ore nel caso in cui il sensore rilevi un valore di glucosio al di sotto di una soglia prestabilita (LGS) o predica un imminente episodio di ipoglicemia (PLGS). La LGS contribuisce a limitare la durata dell'ipoglicemia e la PLGS la previene, risultando pertanto particolarmente utili nelle persone con alto rischio di ipoglicemia asintomatica.

Tutti i microinfusori dispongono inoltre, di sistemi per la rilevazione di un non corretto funzionamento. Gli utilizzatori tendono generalmente ad essere infastiditi dalla mancanza di discrezione (importanza degli allarmi vibranti) e dai falsi allarmi per iper-/ipoglicemia dei sistemi che supportano integrazione con CGM, con la possibilità di sviluppare il ben noto fenomeno dello "stress da allarme" che porta il paziente a disattivare completamente alcune funzioni o silenziare, se possibile, avvisi e allarmi. Come per i dispositivi CGM/FGM, anche i CSII hanno la possibilità di analizzare i dati della terapia (e del monitoraggio glicemico), tramite l'utilizzo di software/portali che permettano la visualizzazione di tutti i parametri della pompa, le modalità di gestione medie e analitiche di ogni giornata che forniscono una visuale a 360° della "real life" superando ampiamente le informazioni fornibili dai "vecchi" diari dell'autocontrollo.

Per quanto riguarda la valutazione economica, analizzando diversi studi riguardanti il rapporto costo/efficacia della terapia CSII nei confronti della MDI [14] è emerso che nei pazienti con diabete di tipo 1 che presentano scarso controllo metabolico e/o ipoglicemie frequenti e/o problematiche, la CSII è considerata appunto "cost-effective" nei confronti di MDI, grazie alla riduzione dell'emoglobina glicata e alla più bassa frequenza di ipoglicemie.

Secondo l'indagine condotta dalla SID sulle differenze regionali nell'accesso a farmaci, presidi e servizi per la persona con diabete, la diffusione dei microinfusori insulinici in Italia condotta nel 2013, ha censito 217 strutture diabetologiche italiane che seguivano circa 11.000 cittadini in trattamento con pompa insulinica. Si stima che questo numero sia attualmente triplicato. I microinfusori insulinici (sia i modelli standard sia i patch pump) sono rimborsati dal SSN in tutte le regioni italiane. È sempre prevista la prescrivibilità nel caso di diabete tipo 1 e del diabete gravidanza. In 13 regioni esiste l'indicazione anche nel diabete tipo 2, ma solo in casi particolari; in tre regioni (Trentino-Alto Adige, Emilia-Romagna e Umbria) non è prevista la rimborsabilità nel DMT2 [17].

### **3.3 Microinfusore integrato a monitoraggio in continuo della glicemia**

Il microinfusore può essere abbinato o integrato ad un dispositivo di CGM (Sensor Augmented insulin Pump - SAP). 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 più preciso rispetto alle sole rilevazioni capillari della glicemia, consentendo la somministrazione di insulina mediante il microinfusore. In ogni caso l'associazione o l'integrazione dei due dispositivi fornisce in tempo reale il profilo glicemico durante l'utilizzo della CSII, con i relativi allarmi, permettendo così all'utente aggiustamenti del dosaggio di insulina sia immediati sia retrospettivi. In persone con diabete di tipo 1 sia adulte sia in età pediatrica, la SAP riduce i livelli di *HbA1c* molto più della terapia multiiniettiva (-0,68%) o la tradizionale CSII (-0,26%) senza aumentare il rischio di ipoglicemia [15]. La riduzione dell'*HbA1c* è tanto maggiore quanto più elevati sono i valori di partenza e per quanto più tempo viene usato il sensore. In un importante studio riguardante la combinazione microinfusore-sensore CGM condotto dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali [16] è stato pubblicato un report di basato sull' health technology assessment (HTA) sull'uso dei devices innovativi per la gestione del diabete nei bambini e negli adolescenti. In questo report è stata valutata l'efficacia clinica e la sicurezza dell'integrazione dei due dispositivi ed emerge che, in relazione alla frequenza di utilizzo del sensore, si è verificata una riduzione significativa della *HbA1c*, fino ad un punto percentuale nei pazienti in terapia con sistema combinato rispetto a coloro che erano in terapia con il solo microinfusore. Rispetto alla multi-iniettiva, al microinfusore integrato con il sensore si associa anche a una riduzione del tempo passato in iperglicemia e un aumento della soddisfazione per il trattamento.

Le funzioni di sospensione dell'infusione insulinica (LGS e PLGS) sono state implementate anche nei SAP. In questi dispositivi, la prima funzione sospende la somministrazione basale di insulina in

risposta ad un valore basso di glicemia rilevato dal sensore. La somministrazione di insulina riparte automaticamente dopo 120 minuti indipendentemente dal valore glicemico o può essere riattivata prima manualmente dal paziente. La funzione PLGS sospende automaticamente l'infusione di insulina in previsione di un evento ipoglicemico. Come per la funzione LGS, se non vi è intervento da parte del paziente, la somministrazione di insulina ripartirà automaticamente dopo un massimo di 2 ore; peraltro, se il livello di glucosio aumenterà oltre il livello soglia predefinito, la somministrazione di insulina potrà ripartire automaticamente già dopo 30 minuti. Data la recente immissione in commercio di tali sistemi non ci sono ancora studi clinici validi che confrontino queste due funzioni. Un solo studio di simulazione [14] ha evidenziato che la funzione PLGS riduce l'ipoglicemia severa rispetto a CSII + SMBG. Nei pazienti con ipoglicemia asintomatica riduce non solo la frequenza delle ipoglicemie severe e moderate ma anche il tempo trascorso in ipoglicemia. Il trattamento LGS è sicuro e non causa "rebound iperglicemico grave", per cui è gradito dal paziente. Diversi trials randomizzati controllati [20] hanno inoltre dimostrato che la funzione PLGS rispetto a SAP senza la funzione di sospensione automatica dell'insulina, oltre a ridurre la durata e la frequenza di ipoglicemia notturna, evita gli eventi ipoglicemici lievi, moderati e severi sia negli adulti sia nei bambini/adolescenti.

Al momento non esistono linee-guida internazionali che identifichino la popolazione da trattare con SAP piuttosto che con CSII tradizionale. È sempre necessario sottolineare come l'impiego del sistema SAP richieda la capacità del paziente di comprendere e usare il sistema, nonché la necessità all'uso continuativo del sensore (almeno il 70% del tempo) previa adesione a un programma strutturato di educazione terapeutica. Riguardo a studi di costo/efficacia, un solo studio [14] ha dimostrato che SAP, rispetto a CSII + SMBG, ha un costo benefico favorevole perché ritarda la comparsa e riduce l'incidenza di complicanze acute e croniche del diabete.

### **3.3.1 Dispositivi SAP recentemente sviluppati**

MINIMED™ 670G Insulin Pump System (Medtronic, Minneapolis, Minnesota U.S.)

Il sistema Medtronic MiniMed 670G è progettato per la somministrazione continua di insulina basale e di boli (a velocità e quantità selezionabili dall'utente) per la gestione del diabete mellito di tipo 1 a partire dai 14 anni di età, che necessitano di terapia di infusione oltre che di un monitoraggio continuo dei livelli di glucosio misurati nel fluido sottocutaneo. Il MiniMed 670G include la tecnologia SmartGuard, la quale può essere programmata per regolare automaticamente l'erogazione di insulina basale a seconda del valore di glucosio letto dal sensore di monitoraggio continuo: nel caso in cui si noti una discesa della glicemia al di sotto dei valori di soglia predefiniti, la pompa sospende



Figura 22: Sistema integrato Medtronic MiniMed 670G composto dal sensore Guardian Link e la pompa ad infusione

l'erogazione di insulina. Il sistema è composto dai seguenti dispositivi: la pompa ad infusione MiniMed 670G, il trasmettitore Guardian Link, il sensore Guardian, l'applicatore-serter e il misuratore di glucosio CONTOUR NEXT Link 2.4 (figura 22). Il Guardian Sensor è destinato all'uso con il MiniMed 670G per monitorare continuamente i livelli di glicemia. È indicato come dispositivo aggiuntivo per completare (non sostituire) le informazioni ottenute da uno strumento standard di automonitoraggio del glucosio. Il sensore è monouso ed ha una sessione di vita di 7 giorni di uso continuo. L'applicatore viene utilizzato come ausilio per l'inserimento del sensore. Il trasmettitore Guardian Link alimenta il sensore, raccoglie e calcola i dati provenienti da questo, per poi inviarli in modalità wireless alla pompa MiniMed. Il glucometro wireless CONTOUR NEXT LINK 2.4 viene utilizzato per la misurazione SMBG tramite prelievo di sangue capillare da polpastrello. Il misuratore è da usare in combinazione alle strisce reattive CONTOUR NEXT. Effettuato il test, il glucometro trasmette il valore al microinfusore, facilitando così il trasferimento di informazioni con il software Medtronic CareLink attraverso l'utilizzo della comunicazione radiofrequenza.

Nella schermata Home di base della pompa sono presenti le icone di stato, l'ora corrente, la lettura del glucosio tramite sangue capillare BG se è stata effettuata o immessa manualmente negli ultimi 12 minuti e l'insulina attiva cioè l'ammontare del bolo di insulina ancora in circolo. La tecnologia SmartGuard è settabile nella modalità Manuale oppure nella modalità Auto. La modalità Manuale con la funzione "Gestione Ridotta" (Low Management), può interrompere e riprendere automaticamente l'erogazione di insulina in base ai valori glicemici misurati dal sensore e al raggiungimento del limite inferiore, evento determinante per la sospensione dell'infusione. Nel caso in cui si sia verificato l'evento di sospensione, l'infusione di insulina basale riprende automaticamente se il valore glicemico è in aumento o se viene raggiunto un tempo di sospensione massimo di due ore.



Quando la pompa è in modalità Auto invece, l'erogazione di insulina basale è controllata automaticamente. Se il microinfusore viene integrato al sistema CGM allora alla schermata di Home viene aggiunta la visualizzazione del grafico dell'andamento del glucosio SG misurata da sensore (Figura 23). Si può osservare che la lettura del glucosio corrente è 100 mg/dL e tramite le frecce di tendenza che il valore sta scendendo verso il basso.

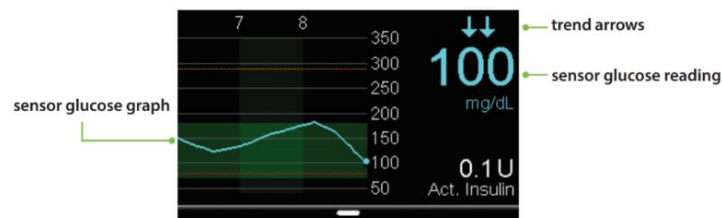


Figura 23: Visualizzazione della schermata home della pompa ad infusione MiniMed 670G connessa con il sensore Guardian Link

Le impostazioni di avviso e di sospensione di SmartGuard sono molto utili poiché personalizzabili a seconda delle esigenze dell'utilizzatore e sono applicabili sia alla modalità Manuale che alla modalità Auto. Il grafico di Figura 24 mostra che le diverse impostazioni possono essere personalizzate sia per letture di glucosio alto che basso. In particolare, questi avvisi consentono di essere informati se la glicemia sta aumentando rapidamente (Rise rate), si sta avvicinando al limite superiore (Alert before high) o ha raggiunto il limite (Alert on high). Riguardo agli avvisi di glucosio basso, per prima cosa è necessario impostare il limite inferiore; con l'avviso "Suspend before low" il microinfusore interromperà temporaneamente l'erogazione dell'insulina se il valore di glucosio si avvicina al limite (ciò impedisce di ricevere insulina aggiuntiva che continuerebbe ad abbassare il livello di glicemia). "Alert before low" è un avviso che si comporta in modo diverso a seconda di come è impostata la sospensione prima del minimo: se "Suspend before low" è attivo allora si è avvisati quando l'insulina viene sospesa, mentre se è disattivato allora si è avvisati quando il sensore prevede il raggiungimento del limite basso di lì a 30 minuti. Per quanto concerne gli avvisi "Suspend on low" e "Alert on low", essi hanno le stesse caratteristiche dei precedenti, cambia solo che sono attivati quando raggiungono effettivamente il limite. Ovviamente le funzioni "Suspend on low" e "Suspend before low" sono possono essere attive contemporaneamente. Si può quindi affermare che SmartGuard riproduce



Figura 24: Impostazioni di avviso e di sospensione di SmartGuard

⚠ =!

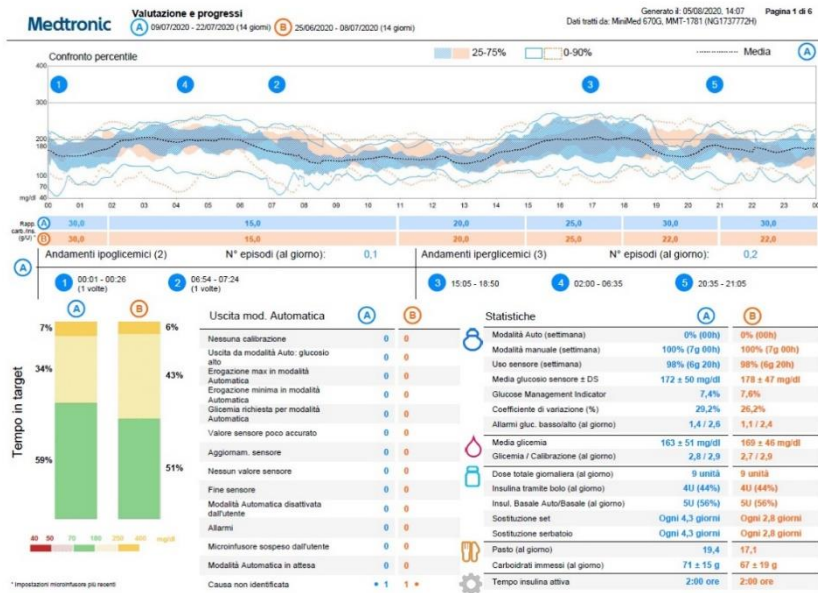
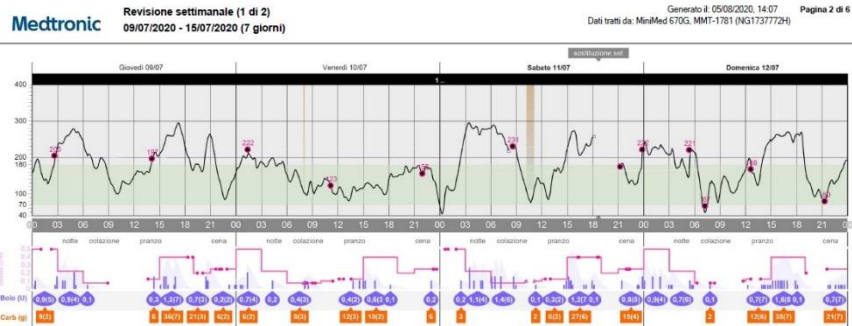


Figura 25: Esempio di scarico dati tramite il software CareLink

alcune funzioni di un pancreas sano ed offre una maggiore protezione dagli eventi ipoglicemici [29] [30].

Una recente novità nel campo dei dispositivi di pompaggio di insulina integrati a sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale è l'annuncio da parte di Ypsomed e di DexCom Inc. della loro collaborazione per lo sviluppo di un sistema ibrido ad ansa chiusa. Questa partnership si traduce in un passo in avanti verso la completa integrazione dei valori di glucosio da parte del sensore CGM DEXCOM G6 nella soluzione per la gestione della terapia di Ypsomed. Oggi mylife YpsoPump è un dispositivo a microinfusore molto semplice da utilizzare, caratterizzato da una cartuccia di insulina pre-riempita che eroga insulina senza dover effettuare operazioni manuali di riempimento. Mylife YpsoPump si connette a mylife App e a mylife Software tramite Bluetooth, consentendo il trasferimento automatico dei dati della terapia. Grazie a questa connessione, i pazienti possono consultare tutti i dati fondamentali della propria terapia direttamente su mylife App e utilizzarli per calcolare i boli consigliati utilizzando il suggeritore di bolo. I pazienti possono inoltre, importare e consultare i dati relativi la propria terapia dai vari dispositivi del sistema in mylife Cloud (Figura 26).

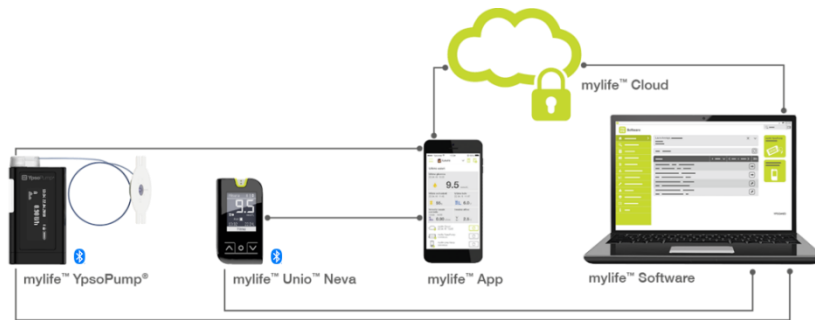


Figura 26: Sistema mylife comprendente la pompa di infusione mylife Ypsopump, il glucometro mylife Unio Neva, la mylife App e infine il software e il Cloud.



Figura 27: Schermata home visibile dalla mylife App

Gli utilizzatori di dispositivi mylife Diabetescare possono analizzare e gestire i dati della propria terapia con mylife Software. Statistiche e report chiaramente strutturati offrono un quadro completo dell'andamento della terapia, mostrando potenziali punti di ottimizzazione della stessa. Come risultato della collaborazione Ypsomed-DexCom, gli utilizzatori del CGM G6 e del microinfusore di insulina mylifeYpsPump avranno tutti i dati rilevanti della terapia nella mylife App sul proprio smartphone (Figura 27). Ogni cinque minuti, il sensore CGM invierà i valori correnti di glucosio alla mylife App dove valori e grafici saranno visualizzati. In aggiunta, la mylife App avviserà gli utenti quando i valori di glucosio sono troppo alti o bassi. Impostazioni e configurazione del sensore saranno disponibili direttamente nella mylife App. Gli utilizzatori saranno in grado di inviare i propri dati del CGM e della pompa di insulina via wireless dalla mylife App al mylife Cloud, di modo da condividerli con il proprio operatore sanitario. L'integrazione dei dati del CGM Dexcom è un significativo passo avanti nel programma mylife Loop di Ypsomed. L'obiettivo del programma è un sistema di terapia

del diabete modulare e quindi personalizzabile con un microinfusore di insulina completamente controllabile via smartphone, con l'opzione futura di aggiungere un ibrido ad ansa chiusa supportato dall'algoritmo Dexcom [33] [34].

## Capitolo 4

### Prospettive future

Nel corso degli ultimi anni la ricerca scientifica in ambito diabetologico si è focalizzata sullo sviluppo di dispositivi che, in modo autonomo o automatico, possano sostituire la funzione endocrina svolta dal pancreas e quindi, riescano a controllare la concentrazione di glucosio nel sangue 24 ore su 24 erogando la giusta quantità di insulina necessaria al paziente diabetico. Nel precedente capitolo, ci si è soffermati su una delle più recenti tipologie di dispositivi che oggi giorno vengono a sostegno della terapia diabetica, cioè il sistema a microinfusore integrato/abbinato ad un dispositivo di monitoraggio continuo del glucosio sottocutaneo in real-time CGM. Questo sistema configura il dispositivo denominato SAP, il quale fornisce il profilo glicemico con i relativi allarmi, permettendo così all'utente aggiustamenti del dosaggio di insulina sia immediati che retrospettivi. Un ulteriore sviluppo della SAP, sono i cosiddetti sistemi ibridi (Hybrid Closed Loop - HCL) nei quali l'infusione basale di insulina viene modificata anche in risposta all'iperglicemia, oltre che alla previsione dell'ipoglicemia, e il Fully Automatic Artificial Pancreas, cioè il pancreas artificiale (PA) nel quale si realizza una automazione completa tra il CGM e il CSII, utilizzando un algoritmo installato su un chip o un dispositivo dedicato [24].

Il raggiungimento della normo-glicemia nel caso delle persone con DMT1 è difficile da ottenere senza incontrare il rischio di ipoglicemia e un grande sforzo nella gestione della malattia. I benefici ottenuti con la terapia insulinica intensiva hanno portato allo sviluppo di dispositivi quali le pompe ad infusione di insulina CSII per ottenere un controllo glicemico ottimale, ridurre il rischio di ipoglicemia e portare ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti diabetici. I microinfusori di insulina possono essere utilizzati in associazione con i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio CGM, consentendo agli utilizzatori di aggiustare manualmente la velocità di infusione a seconda del valore letto dal sensore CGM. Gli ultimi sistemi CGM recentemente sviluppati evidenziano una elevata affidabilità e precisione, determinando un buon monitoraggio del glucosio e una minor comparsa di ipoglicemia.

Il pancreas artificiale, conosciuto in diabetologia come sistema di controllo a circuito chiuso del glucosio è un dispositivo più sofisticato, che combina la pompa di infusione ad insulina e il CGM con un algoritmo di controllo, fornendo insulina in modo sensibile, modificando il tasso di infusione di insulina in base ai livelli di glucosio misurati dal sensore (sistema a circuito chiuso a singolo ormone). Il glucagone e altri ormoni possono essere infusi in risposta alla concentrazione di glucosio con

sistemi a circuito chiuso a doppio ormone. L'algoritmo di controllo è il componente chiave di un sistema a circuito chiuso, dirigendo la somministrazione di insulina in risposta al livello di glucosio misurato, favorendo al contempo la variabilità tra i singoli pazienti, i limiti del sensore di glucosio e della pompa e i ritardi della cinetica. L'algoritmo può essere incorporato all'interno della pompa oppure in un dispositivo separato, ad esempio in uno smartphone e in quest'ultimo caso i componenti comunicano in modalità wireless [24] [37].

#### **4.1 Verso il Pancreas Artificiale: dai primi sistemi alle evidenze cliniche degli ultimi algoritmi di controllo**

I primi sviluppi del pancreas artificiale possono essere ricondotti agli anni '60, quando la possibilità di un controllo esterno del glucosio nel sangue fu individuata attraverso l'introduzione del primo sistema di pancreas artificiale commerciale prodotto nel 1977, Biostator (Miles Laboratories, Elkhart, IN, USA). Questo primo dispositivo combinava il monitoraggio del glucosio da sangue intero ogni minuto con infusioni di insulina intravenosa e destrosio (glucosio). I limiti di questo primo pancreas artificiale erano legati alla semplicità dell'algoritmo, alle dimensioni dei singoli componenti del sistema a circuito chiuso, alla necessità di un accesso intravenoso e allo spreco di sangue venoso: si trattava di un macchinario inutilizzabile al di fuori dell'ospedale [38].

I microinfusori che forniscono insulina ad azione rapida iniziarono a svilupparsi verso la fine degli anni '70, ma l'incremento del loro utilizzo negli ultimi 20 anni è il risultato di una evoluzione nell'affidabilità tecnologica delle pompe, di una riduzione delle dimensioni e prove evidenti di beneficio clinico. Lo sviluppo di sistemi a circuito chiuso fu inizialmente ostacolato da una limitata precisione e accuratezza dei sistemi CGM, un assorbimento relativamente lento dell'insulina ad azione rapida quando somministrata nel sottocutaneo ed algoritmi di controllo inadeguati per far fronte alla variabilità intra-soggettiva. Miglioramenti significativi nei componenti del sistema a circuito chiuso, soprattutto la precisione dei dispositivi CGM, la connessione wireless e la definizione degli algoritmi, hanno portato allo sviluppo di diversi prototipi di ricerca closed-loop. L'interesse per l'applicazione di questa tecnologia nella gestione del DMT1 è stato subito sostenuto da diverse iniziative internazionali.

Nel 2005 il Juvenile Diabetes Research Foundation Artificial Pancreas Project [25] mirava già ad accelerare l'approvazione di normative che assicurassero la copertura assicurativa sanitaria per l'adozione da parte dei medici delle tecnologie CGM e del pancreas artificiale. Nel 2006, la FDA

aggiunse il pancreas artificiale nell'iniziativa per la popolazione pediatrica "Critical Path" [25] volta ad affrontare gli ostacoli normativi e promuovere l'applicazione nella pratica clinica di questo dispositivo medico unico. Nel 2009, la forma più semplice di dispositivo per la somministrazione di insulina automatizzata divenne disponibile in commercio; si trattava di una pompa ad infusione integrata con un sistema CGM che sospendeva l'iniezione di insulina fino a due ore quando veniva rilevata l'ipoglicemia. Nel 2011 però, i prototipi a circuito chiuso venivano ancora valutati in strutture di ricerca clinica altamente supervisionate per brevi periodi di tempo. I primi studi a circuito chiuso venivano condotti durante la notte, quando si verificano gli eventi ipoglicemici più gravi e la concentrazione di glucosio non è influenzata dai pasti e dall'attività fisica [38]. I primi studi clinici randomizzati condotti su adulti e bambini evidenziarono che la somministrazione di insulina a circuito chiuso durante la notte aumentava significativamente la percentuale di tempo trascorso nel target di glicemia e riduceva il tempo trascorso in ipoglicemia [25]. Questi risultati dimostrarono il potenziale del sistema ibrido a circuito chiuso nella pratica clinica. Per il suo utilizzo diurno, il controllo del glucosio a circuito chiuso presenta ulteriori ostacoli quali, l'assunzione di cibo e l'esercizio fisico. La concentrazione di glucosio postprandiale risulta essere particolarmente difficile da monitorare con un ritardo nell'assorbimento a seguito dell'infusione di insulina e nella caratteristica imprevedibile della glicemia durante e dopo il pasto. Una soluzione pragmatica è quella di combinare boli prandiali avviati dal paziente (sistema ibrido a circuito chiuso). I sistemi completamente chiusi sono interamente automatizzati offrendo il vantaggio di un intervento ridotto da parte dell'utilizzatore, ma presentano notevoli limitazioni rispetto al circuito ibrido, come le escursioni iperglicemiche e l'ipoglicemia postprandiale tardiva. In una ricerca [25] nella quale erano sottoposti pazienti adulti con diabete di tipo 1, è stato dimostrato che l'aggiunta di glucagone ai sistemi a circuito chiuso (a doppio ormone) durante eventi di ipoglicemia imminente, porta alla riduzione del tempo in questo stato. Dal 2011 fino ad oggi, gli studi clinici si sono focalizzati su valutazioni non supervisionate di durata di diversi mesi in situazioni di vita quotidiana utilizzando sistemi portatili wireless a circuito chiuso. Questi dispositivi hanno dimostrato efficacia e sicurezza in bambini, adolescenti, adulti e donne in gravidanza con DMT1. Inoltre, è risultato subito chiaro che i sistemi closed-loop, confrontati con la terapia SAP o CSII, migliorano il controllo glicemico e riducono la comparsa di episodi di ipoglicemia [25]. Dati di metanalisi provenienti da diversi studi hanno dimostrato che i sistemi a circuito chiuso aumentano il tempo trascorso nel range normo-glicemico (3,9–10,0 mmol/L) per 24 ore del 9,6% (approssimativamente 140 minuti su un periodo di 24 ore) [24]; questo incremento del tempo nel target è dovuto alla riduzione del tempo speso in iperglicemia. Inoltre, il tempo trascorso in ipoglicemia risulta essere minore del 1,5% (circa 20 minuti su un periodo di 24 ore). L'uso di questi

dispositivi ha inoltre, un effetto benefico sul livello medio di glucosio, che viene ridotto dello 0,48 mmol/L. I sistemi a circuito chiuso con modulazione autonoma nella somministrazione di insulina in modalità glucosio-reattivo riducono i rischi e gli oneri indotti dall'esercizio fisico nei pazienti con DMT1. Infatti, l'infusione di insulina tramite il dispositivo a circuito chiuso in adolescenti con diabete di tipo 1 ha evidenziato un miglioramento, se confrontato con terapia SAP, nel monitoraggio glicemico e una riduzione del tempo in ipoglicemia dell'1,4% durante l'attività sportiva. Inoltre, i sistemi closed-loop a doppio ormone sono risultati più performanti rispetto ai sistemi mono-ormone, mantenendo i valori di glucosio in gran parte all'interno del target [25]. Le differenti tipologie di esercizio fisico, la durata e l'intensità rimangono comunque, difficili parametri a cui il dispositivo completamente automatizzato deve far fronte. Una soluzione che potrebbe portare ad ottenere migliori prestazioni durante l'attività sportiva potrebbe essere l'integrazione con segnali aggiuntivi provenienti dalla tecnologia indossabile, ad esempio il monitoraggio della frequenza cardiaca e l'accelerometria.

## 4.2 Algoritmi di controllo del pancreas artificiale

Il controllo della concentrazione di glucosio nei dispositivi closed-loop agisce secondo un meccanismo a feedback. In particolare, i valori assunti dalla variabile in uscita (cioè la concentrazione di glucosio sottocutanea, misurata dai sensori CGM) vengono riportati in ogni istante all'ingresso dell'algoritmo di controllo per essere confrontati con il segnale di riferimento (l'infusione di insulina tramite CSII), dopo che sono stati valutati attraverso una opportuna funzione di trasferimento che tiene conto di tutte i parametri come pasti, esercizio fisico, che interagiscono con il sistema glucosio-insulina. Da questo confronto, il segnale in uscita sarà nuovamente input del blocco del sistema che caratterizza il controllo. La progettazione degli algoritmi di controllo parte dalla modellizzazione del metabolismo del glucosio e l'azione dell'insulina, che è l'oggetto del controllo, e procede fino a quando non si è raggiunto l'obiettivo, ovvero il mantenimento della glicemia nei range appropriati e limitare l'escursione glicemica. Le due principali strategie di controllo di pancreas artificiale che garantiscono buone performance sono il controllo PID (Proportional Integral Derivative) e il controllo MPC (Model Predictive Control). In generale, la secrezione pancreatica di insulina e la concentrazione di glucosio nel sangue sono approssimabili secondo una legge che realizza un controllo di tipo proporzionale e derivativo del tipo:

$$SR(t) = a \cdot G(t) + b \cdot \frac{dG(t)}{dt} + c$$



dove  $SR(t)$  è la secrezione di insulina,  $G(t)$  è la concentrazione di glucosio nel sangue e  $a, b, c$  sono i parametri [38].

L'algoritmo PID regola la secrezione di insulina in base all'azione proporzionale (il valore del segnale di errore), all'azione integrale (i valori passati del segnale errore) e all'azione derivativa (la variazione del segnale errore). In particolare, la componente proporzionale aumenta il rilascio di insulina quando la glicemia attuale è superiore a quella basale, diminuisce il rilascio di insulina quando la glicemia attuale è inferiore a quella basale e infine, non applica alcuna azione quando il valore di glucosio attuale equivale a quello basale; la componente integrativa aumenta il rilascio di insulina quando l'integrale della differenza dei valori di glucosio attuale e basale è positivo, mentre diminuisce il rilascio quando l'integrale è negativo; la componente derivativa aumenta il rilascio di insulina se i valori di glucosio ematico aumentano nel tempo, mentre diminuisce il rilascio se tali valori stanno invece diminuendo. Uno dei primi studi in vivo con l'utilizzo dell'algoritmo PID [25] ha evidenziato un abbassamento dei casi di ipoglicemia, la quale veniva rilevata dal sensore di glucosio CGM e portava quindi ad una sospensione dell'erogazione di insulina. I livelli di glicemia postprandiale sono risultati un po' più elevati rispetto ai livelli fisiologici; tuttavia, per far fronte ad una concentrazione di glucosio un po' più alta si potrebbe somministrare al paziente un bolo di insulina prima dei pasti oppure potenziare la componente derivativa del PID. A differenza del PID, l'algoritmo di controllo MPC è detto "predittivo", in quanto riesce a prevedere sulla base dei valori forniti dalle misure acquisite, l'andamento della glicemia negli istanti temporali successivi e di modificare la quantità di insulina da infondere per mantenere la glicemia all'interno del target. Il controllo MPC utilizza un modello dinamico del sistema metabolico del paziente e di conseguenza, appare più adatto per limitare i ritardi dovuti al rilevamento di glucosio da parte del sensore CGM e all'infusione di insulina. In questo modo esso appare un ottimo strumento per quanto riguarda la previsione sugli effetti dei pasti ed evita fluttuazioni dei livelli di glucosio grazie all'introduzione di vincoli sulla velocità di erogazione di insulina che ne evitano il sovradosaggio. Negli studi clinici effettuati in comparazione all'algoritmo PID [38], il modello di controllo MPC ha mostrato un tempo di permanenza nell'intervallo normoglicemico maggiore rispetto al primo e valori medi di glucosio significativamente più bassi. Entrambi i controllori a circuito chiuso hanno ridotto al minimo sia la percentuale degli eventi ipoglicemici e sia la durata degli stessi.

Dal momento che la ricerca ha dimostrato che questi sistemi a circuito chiuso rappresentano un approccio sicuro ed efficace nel trattamento delle persone con diabete di tipo 1, studi futuri sull'applicazione di questi dispositivi dovrebbero continuare a riportare gli algoritmi di controllo in condizioni non ideali o comunque di adattamento di situazioni di vita quotidiana, in modo da poter

verificare a livello clinico la validità di questi dispositivi per uso diffuso. In generale, si tratta di dispositivi il cui sviluppo sarà notevolmente influenzato dall'applicazione della modellazione matematica e di algoritmi di simulazione al computer. Tuttavia, l'utilizzo di modelli che simulano gli andamenti di una popolazione media, sono ancora insufficienti per far fronte alla variabilità intersoggettiva dei parametri metabolici. Per cui il passo successivo sarà quello di adottare simulatori che ricalchino queste differenze tra i pazienti diabetici.

Da porre in ultima evidenza è la diffusione, accanto ai dispositivi ibridi a circuito chiuso/pancreas artificiale, di un nuovo fenomeno che potremmo definire “medicina fai da te”. In particolare, si tratta di prototipi di pancreas artificiale, noti come “do-it-yourself artificial pancreas system” (DIY APS) ideati, progettati e diffusi dalle community di pazienti diabetici e di loro familiari. Essi hanno creato questi sistemi abbinando software open-source e piccoli hardware informatici con dispositivi, quali pompe per infusione e sensori CGM, più antiquati. Ovviamente questi strumenti non presentano al momento, nessuna approvazione da parte della comunità scientifica, ma sono supportati dalla Juvenile Diabetes Research Foundation, organizzazione che sostiene la ricerca sul diabete tipo 1 a livello mondiale. È obbligatorio porre in evidenza che non esistono tutt'ora trial clinici atti a dimostrare la sicurezza e l'efficacia di questi dispositivi, che quindi, non sono riconosciuti dagli organi regolatori; tuttavia, alcuni report, presentati a congressi o sul web da parte di pazienti che ne fanno uso in completa autonomia, mostrano buoni risultati. Le problematiche inerenti a questo fenomeno sono principalmente quattro: (1) in questi sistemi vengono utilizzati componenti (microinfusori) per lo più di vecchia generazione, (2) il collegamento CSII-CGM avviene tra strumenti che non sono progettati né studiati per comunicare tra loro, (3) gli algoritmi di controllo non sono stati testati adeguatamente per confermare la loro validità e sicurezza e infine (4) l'impiego di metodiche non autorizzate, nel quale non si possono conoscere gli effettivi risvolti clinici a breve e lungo termine, rende ancor più complessa la responsabilità giuridica di coloro che offrono a tutti questi sistemi, ma anche del diabetologo di riferimento. Nonostante tutte queste incertezze, il movimento DIY si sta rapidamente diffondendo tanto che la JDRF sta supportando la diffusione di protocolli aperti che garantiscano però la sicurezza dei pazienti; inoltre, anche alcune aziende di tecnologie diabetologiche di riferimento, si stanno muovendo in questa direzione offrendo i propri strumenti per l'utilizzo in open [24].

### **4.3 La telemedicina nella gestione del diabete**

Una delle definizioni più esaustive di telemedicina è quella concordata a livello CEE da una commissione di esperti, secondo cui viene definita come: *“l'integrazione, monitoraggio e gestione*

*dei pazienti, nonché l'educazione dei pazienti e del personale, usando sistemi che consentano un pronto accesso alla consulenza di esperti ed alle informazioni del paziente, indipendentemente da dove il paziente o le informazioni risiedano".* Secondo invece, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la si può definire come: *"l'erogazione di servizi di cura ed assistenza, in situazioni in cui la distanza è un fattore critico, da parte di qualsiasi operatore sanitario attraverso l'impiego delle tecnologie informatiche e della comunicazione per lo scambio di informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di malattie e traumi, alla ricerca e alla valutazione e per la formazione continua del personale sanitario, nell'interesse della salute dell'individuo e della comunità"* [38]. Nonostante la parola telemedicina sia comunque utilizzata da molto tempo, ancora oggi evoca diverse reazioni e punti di vista; infatti, essa passa per essere celebrata come metodica avveniristica, ma per questo tuttavia relegata ancora ad esperienze isolate e sperimentali, fino ad essere criticata poiché metodica complessa e costosa. In realtà, è necessario sottolineare che oggi la gestione dei dati clinici a distanza attraverso una rete informatica rappresenta una procedura consolidata all'interno di diversi programmi sanitari, ad esempio l'utilizzo di cartelle cliniche informatizzate e gestite via web, le varie attività di collegamento e di consulto a distanza tra specialisti, il monitoraggio a distanza dei parametri clinici di pazienti affetti da patologie croniche. Nella valutazione degli eventuali benefici che telemedicina offre, si dovrebbe distinguere tra i vari tipi di gestione dei dati clinici a distanza e tra i diversi tipi di tecnologie utilizzate, come il teleconsulto (cioè la condivisione dei dati a distanza solo tra operatori sanitari), il telenursing e callcenters (programmi di educazione terapeutica a distanza), le cartelle cliniche via web, il monitoraggio a distanza dei parametri vitali dei pazienti cronici e la trasmissione attiva dei dati dei pazienti agli operatori sanitari associata alle varie tipologie di feedback (messaggi automatici generati dal software sulla base di pre-impostazioni, messaggi vocali, sms, fax da parte degli operatori sanitari) [26]. Tra gli obiettivi della telemedicina è bene sottolineare il miglioramento degli outcomes clinici, l'ottimizzazione delle risorse, ma soprattutto il miglioramento della qualità della vita dei pazienti.

Il diabete mellito è un emblematico esempio di malattia cronica la cui gestione clinica potrebbe trovare importanti benefici nella telemedicina: essa, infatti, rappresenta una importante applicazione come supporto alla gestione della terapia insulinica intensiva. In diversi studi [27] la telemedicina ha contribuito a migliorare l'outcome metabolico, innegabilmente legato alla realizzazione di un contatto medico-paziente più frequente e regolare superando i limiti dovuti alla distanza, agli impegni lavorativi e alle limitazioni di mobilità in pazienti anziani o donne in gravidanza. In generale, l'outcome clinico in termini di vero e proprio effetto sull'emoglobina glicosilata non è significativo

[27]. I benefici apportati dalla telemedicina sono piuttosto da ricercarsi nel benessere psicologico del paziente diabetico, nella sua qualità di vita e nella percezione della malattia.

Sicuramente, quando si cerca di analizzare gli esiti di un sistema di gestione che comprenda la telemedicina è necessario distinguere tra i vari tipi di tecnologia utilizzata. È importante sottolineare che la semplice trasmissione dei dati dell'autocontrollo che serve solo al diabetologo per valutare una eventuale modifica della terapia, ha un esito clinico minore rispetto ad un sistema telematico che completa la trasmissione dei dati con un feedback terapeutico educativo che raggiunge il paziente in real-time. Feedback che potrebbe consistere in un allarme automatico generato secondo algoritmi preimpostati, grafici che permettono al paziente una lettura critica dei dati che ha prodotto oppure ancora, attraverso comunicazioni dirette da parte degli operatori sanitari. Sicuramente uno dei sistemi di comunicazione ancor'oggi più utilizzati tra medico e paziente è l'e-mail [20]. In particolare, con tale sistema, in diabetologia, si comunicano i diari glicemici giornalieri, le modifiche della dose insulinica ed eventuali problemi burocratici. In generale quindi, l'e-mail risulta essere, rispetto alla comunicazione via telefono, preferita nelle situazioni non urgenti, soprattutto considerando il numero elevato in crescita di pazienti diabetici. Solo negli ultimi anni si sono perfezionati sempre di più i sistemi di comunicazione specifici di diabetologia che, nell'ambito di programmi di telemedicina, permettono ai pazienti e ai medici di trasmettere dati e messaggi inerenti a consigli terapeutici. La maggior parte di tali sistemi riguarda pazienti con pompa ad infusione oppure sensori a monitoraggio del glucosio in continuo. Un esempio è la piattaforma CareLink, fornita da Medtronic, caratterizzata da sistema ad accesso CareLink Personal per pazienti e dal software CareLink Pro per i medici. Il paziente grazie al sistema online e attraverso un dispositivo di trasmissione wireless (microinfusore o sensore CGM), possono collegarsi in qualsiasi momento al sistema per poter trasferire i dati dal proprio dispositivo di monitoraggio o di somministrazione di insulina. Il medico tramite CareLink Pro può disporre in qualsiasi momento di un rapido accesso ai dati del paziente ed interagire con essi attraverso il sistema di messaggiera. L'utilizzo di tecnologie più avanzate che forniscano immediatamente un responso e una lettura critica dei dati raccolti può risultare molto utile, poiché il medico ha la possibilità di effettuare variazioni anche frequenti della terapia, senza il disagio per il paziente in termini di dispendio di tempo e di difficoltà logistiche; ciò tipicamente si esprime in un miglioramento dell'esito clinico. Grazie alle tecnologie oggi a disposizione è necessario che la telemedicina diventi effettivamente qualcosa di più di una semplice telemetria, ovvero non una semplice raccolta e trasmissione di dati che vengono analizzati da un operatore. La presenza di un supporto decisionale ovvero ottenere in modo automatico, dopo l'immissione dei dati nel sistema informatico da parte del paziente, un consiglio terapeutico in tempo reale attraverso l'elaborazione

elettronica dei dati, è un punto fondamentale che deve necessariamente appartenere a tutti i dispositivi a supporto del paziente diabetico. Di conseguenza, al di là del telemonitoraggio, l'obiettivo è quello di avere una telemedicina che possa permettere ad esempio di gestire algoritmi di calcolo e di modifica della dose insulinica supportando il diabetico nella corretta autogestione della terapia. Un altro esempio di sistema di telemedicina utilizzabile non solo per i pazienti che fanno uso di microinfusori o sensori CGM e che permette al medico di gestire a distanza i parametri di calcolo e al paziente di avere un tempestivo aggiornamento sul suo profilo terapeutico sulla base del responso del medico, è il DID (Diario Interattivo del Diabete). In questo sistema, il diabetico utilizza un calcolatore di bolo insulinico collocato sul suo smartphone che funziona anche come diario elettronico, registrando i dati che poi vengono trasmessi al diabetologo. Il diabetologo, a sua volta, se necessario, rivede e reimposta i parametri nell'algoritmo di calcolo, trasmettendoli direttamente al cellulare del paziente. In questo modo si migliora il controllo metabolico e la variabilità glicemica, si riducono i tempi di addestramento al calcolo dei carboidrati (CHO counting) e si rende più semplice ai pazienti l'applicazione pratica di tale metodica.

In generale quindi, la telemedicina offre innumerevoli benefici in ambito diabetologico, da un principale superamento delle barriere geografiche, una maggior accessibilità alle cure, minori costi e disagi per il paziente alla possibilità di integrazione con la gestione tradizionale in ambulatorio. Nei primi tempi lo scarico di tali dati dai glucometri o dai microinfusori avveniva solo in ambulatorio, mediante cavo o dispositivi wireless; grazie all'evoluzione tecnologica, tali dati possono ora essere trasmessi automaticamente dai glucometri alla rete mediante Cloud oppure su piattaforme di integrazione dati che raccolgono elementi provenienti da diversi device e forniscono report standardizzati. Questa grande mole di dati può inizialmente disorientare sia il paziente sia l'operatore sanitario, ma se viene opportunamente gestita tramite l'educazione di entrambi, diventa un valore aggiunto che ne aumenta le potenzialità, riducendo i tempi di analisi e di prendere decisioni terapeutiche più appropriate e corrette.

## Conclusioni

L'introduzione di tecnologie applicate al trattamento della malattia diabetica, ha consentito negli ultimi anni un sostanziale miglioramento nella qualità della vita attraverso la gestione della patologia in modo più semplice ed immediato. Lo sviluppo di dispositivi che consentono la misurazione delle concentrazioni di glucosio nel liquido interstiziale (CGM) ha aperto una nuova era nella gestione del diabete, fornendo ai team diabetologici e ai pazienti stessi, nuovi strumenti per l'interpretazione dei dati e dei profili glicemici, contribuendo nell'intraprendere scelte terapeutiche ottimali. Questi strumenti hanno dimostrato una netta superiorità rispetto alla modalità attraverso SMBG, soprattutto in riferimento ai vantaggi dal punto di vista della riduzione degli eventi di ipoglicemia, che possono essere previsti anticipatamente generando un allarme e del prolungamento del tempo trascorso entro il target glicemico. La terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore (CSII) mima più fedelmente alla secrezione insulinica fisiologica e permette aggiustamenti più precisi ed accurati della dose. Inoltre, negli ultimi anni, l'evoluzione tecnologica ha portato alla produzione di strumenti più sicuri, più accurati nell'erogazione dell'insulina e più ricchi di funzionalità aggiuntive per facilitare l'utente nell'ottimizzazione del controllo glicemico. L'approccio a microinfusore integrato ad un dispositivo di monitoraggio continuo del glucosio (SAP), si è rivelata essere l'opzione terapeutica gold standard della terapia insulinica intensiva, permettendo al paziente aggiustamenti del dosaggio di insulina sia immediati che retrospettivi, attraverso l'utilizzo dei profili glicemici letti dal sensore in real-time. L'ulteriore sviluppo dei dispositivi SAP, sono i cosiddetti sistemi ibridi a circuito chiuso o Pancreas Artificiale, nei quali la somministrazione di insulina viene fatta variare sia in risposta ad eventi di ipoglicemia che di iperglicemia. Al momento attuale diversi prototipi che differiscono per l'algoritmo di controllo utilizzato, sono in fase di test clinico o di lancio sul mercato. Le numerose variabili che influenzano il sistema determinano risposte differenti dello strumento a seconda degli algoritmi utilizzati. In generale, il microinfusore è in costante comunicazione con il monitoraggio continuo del glucosio, e il rilascio di insulina è continuamente regolato per mantenere la glicemia nel range desiderato. Questi sistemi possono quindi essere considerati un'opzione terapeutica promettente per i pazienti con diabete di tipo 1 in termini di controllo glicemico, di riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia e di miglioramento della qualità della vita. Il passo successivo per lo sviluppo futuro di questa tecnologia consisterà nell'applicazione degli algoritmi di controllo a test che ricalchino effettivamente condizioni fisiologiche quotidiane e quindi, che comprendano anche tutti quegli episodi inaspettati che necessariamente fanno parte anche della vita del paziente. Infine, è ormai oggi evidente quanto, i benefici apportati dalla telemedicina consentano di far fronte

alle problematiche che riguardano la cura del paziente diabetico. I risultati offerti dallo sviluppo di un piano di telemonitoraggio riguardano in primo luogo, un miglioramento della qualità della vita e successivamente, un conseguente approccio positivo alla malattia, aumentando la serenità e la consapevolezza del proprio stato di salute. L'istruzione del paziente e della struttura sanitaria riguardo la telemedicina ed il corretto utilizzo dei dispositivi medici, è un passaggio di fondamentale importanza che deve necessariamente essere messo in conto per gestire l'enorme mole di dati. La diffusione di un buon sistema di telemonitoraggio permette non solo di avere uno scambio di informazioni tra paziente e medico più veloci, una riduzione nel numero di ospedalizzazioni e una prevenzione di eventi critici per il paziente, ma anche una maggior integrazione e conoscenza nell'applicazione di nuove tecnologie all'ambito della sanità elettronica.

## Bibliografia

- [1] Silverthorn D. U., *Human Physiology: An Integrated Approach*. 7<sup>th</sup> edition, Pearson, 2016, edizione italiana a cura di Colombini B., Perego C., Rufini S., Portalupi A., Fisiologia Umana, Milano-Torino, Pearson, 2017, 788-801.
- [2] Rugarli C., *Medicina Interna Sistemica*. Settima edizione, Edra – Masson, 2015, 1507-1529.
- [3] Autorità Nazionale Anticorruzione - Ufficio rilevazione e monitoraggio prezzi di riferimento contratti pubblici, a cura di Marino G., Sbicca F., (Settembre 2018) *Indagine conoscitiva sul mercato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete*.
- [4] Osservatorio ARNO Diabete. *Il profilo assistenziale della popolazione con diabete*, (2019) Rapporto 2019 - Volume XXXI, Collana Rapporti Arno, Cineca, Maggioli S.p.A. via del Carpino 8, Santarcangelo di Romagna.
- [5] Bonora E., Sesti G., (Aprile 2016) *Il diabete in Italia*, SID Società Italiana Diabetologia, Bononia University Press.
- [6] American Diabetes Association, (January 2020) 5. *Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020*, Diabetes Care 2020, 43(Suppl. 1) S48–S65, <https://doi.org/10.2337/dc20-S005>.
- [7] Evert A. B., Dennison M., Gardner C. D., Garvey W. T., Lau K. H. K., MacLeod J., Mitri J., Pereira R. F., Rawlings K., Robinson S., Saslow L., Uelman S., Urbanski P. B., Yancy Jr. W. S., (May 2019) *Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report*, Diabetes Care 2019, 42:731–754, <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
- [8] Colberg S. R., Sigal R. J., Yardley J. E., Riddell M. C., Dunstan D. W., Dempsey P. C., Horton E. S., Castorino K., Tate D. F., (November 2016) *Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association*, Diabetes Care 2016, 39:2065–2079, DOI: 10.2337/dc16-1728.
- [9] The International Expert Committee, corresponding author: David M. Nathan, (July 2009) *International Expert Committee Report on the role of HbA1c assay in the diagnosis of diabetes*, Diabetes Care 2009, 32(7):1327-1334, <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>.
- [10] International Diabetes Federation, (2019) *IDF Diabetes Atlas 9th Edition Committee*.



- [11] <https://www.istat.it/it/archivio/202600> (estratto il), *Il diabete in Italia. Anni 2000-2016*, Data di pubblicazione: 20 luglio 2017.
- [12] C. Irace, (2017) *Accuratezza dell'automonitoraggio glicemico (SMBG)*, Giornale italiano di diabetologia e metabolismo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Grecia, Catanzaro, 37:194-201.
- [13] A. Lapolla, (2013) *Raccomandazioni per l'autocontrollo della glicemia nel paziente diabetico – Sinossi*, Il Giornale AMD, Documenti di Consenso Intersocietari, Gruppo di lavoro AMD-SID-SIEDP-OSDI-SIBioC-SIMeL, 16:199-202.
- [14] Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID), (2018) *Standard italiani per la cura del diabete mellito*.
- [15] Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) – SIEDP, (2019) *Documento del Gruppo di Studio Intersocietario AMD-SID-SIEDP “Tecnologia e Diabete”*.
- [16] D. Bruttomesso, L. Laviola, A. Avogaro, E. Bonora, S. Del Prato, S. Frontoni, E. Orsi, I. Rabbone, G. Sesti, F. Purrello, (2019) *Monitoraggio continuo della glicemia in tempo reale o monitoraggio flash della glicemia nella gestione del diabete: consenso dei diabetologi italiani con il metodo Delphi*, Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases, Handling Editor, 29:421-431, <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.01.018>.
- [17] Società Italiana di Diabetologia (SID), (Ottobre 2018) *Indagine della Società Italiana di Diabetologia (SID) sulle differenze regionali nell'accesso ai farmaci, presidi e servizi per la persona con il diabete*.
- [18] A. Brambilla, R. Bonadonna, I. Cacciapuoti, M. C. Cimicchi, A. Dei Cas, P. Di Bartolo, S. Di Mario, V. Manicardi, R. Stara, (2015) *Linee di indirizzo regionali per un uso appropriato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione nel diabete mellito*, Comitato di Indirizzo Regionale per la Malattia Diabetica, Regione Emilia-Romagna.
- [19] American Diabetes Association, (January 2020) 7. *Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes - 2020*, Diabetes Care 2020, 43(Suppl. 1) S77–S88 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>.
- [20] P. Di Bartolo, S. Gentile, G. Grassi, D. Iafusco, A. Maran, (2010) *Nuove tecnologie nella cura del diabete: recenti sviluppi e prospettive future*, Collana editoriale AMD.

- [21] A. Girelli, P. Di Bartolo, (2018) *La terapia con microinfusore oggi: cosa considerare per una scelta appropriata dello strumento?*, Diabete-RivistaMedia, 18:102-108.
- [22] J. Huang, Y. Zhang, J. Wu, (2020) *Review of non-invasive continuous glucose monitoring based on impedance spectroscopy*, Sensors and Actuators A 311, 112103, Elsevier B.V, <https://doi.org/10.1016/j.sna.2020.112103>.
- [23] W. V. Gonzales, A. T. Mobashsher, A. Abbosh, (2019) *The Progress of Glucose Monitoring—A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors*, MDPI Journal, 19, 800, doi:10.3390/s19040800.
- [24] L. Tomaselli, D. Bruttomesso, C. Cobelli, A. Girelli, G. Grassi, I. Rabbone, (2019) *Open APS(Artificial Pancreas System) – ACE(Alternate Control Enabled) – AID(Automated Insulin Delivery) e DIY(Do-It-Yourselfers-Fai-Da-Te)*, AMD-SID-SIEDP.
- [25] C. K. Boughton, R. Hovorka, (2019) *Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective?*, Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 36 (3):279-286, <https://doi.org/10.1111/dme.13816>.
- [26] N. Musacchio, G. Guaita, A. Ozzello, M.A. Pellegrini, P. Ponzani, R. Zilich, A. De Micheli, (2018) *Intelligenza Artificiale e Big Data in ambito diabetologico. La prospettiva di AMD*, JAMD Vol. 21-3.
- [27] M. Galetta, (2010) *La telemedicina nella gestione del diabete mellito*, Il Giornale di AMD, 13:153-158.
- [28] <https://s3-us-west-2.amazonaws.com/dexcompdf/Downloads+and+Guides+Updates/LBL016314+G6+Using+Your+G6+OUS+IT+mgdL.pdf> (estratto il 10/08/2020) Dexcom G6 Utilizzo di G6, Dexcom Continuous Glucose Monitoring, scheda tecnica.
- [29] <https://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download-library/user-guides/MiniMed-670G-System-User-Guide.pdf> (estratto il 10/08/2020) Minimed 670G System User Guide, Medtronic Diabetes, scheda tecnica.
- [30] <https://www.medtronicdiabetes.com/sites/default/files/library/download-library/user-guides/Guardian-Sensor-3-user-guide.pdf> (estratto il 10/08/2020) Guardian Sensor 3 User Guide, Medtronic Diabetes, scheda tecnica.

- [31] [https://www.accu-check.ch/ch/microsites/eversense/assets/downloads/Roche\\_Rev\\_A\\_Eversense\\_QRG\\_mmol\\_IT.pdf](https://www.accu-check.ch/ch/microsites/eversense/assets/downloads/Roche_Rev_A_Eversense_QRG_mmol_IT.pdf) (estratto il 11/08/2020) Guida rapida di riferimento, CGM Eversense XL, Accu-Check, scheda tecnica.
- [32] [https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/2017\\_dec/ART34745-107\\_rev-A-WEB.pdf](https://freestyleserver.com/Payloads/IFU/2017_dec/ART34745-107_rev-A-WEB.pdf) (estratto il 11/08/2020) FreeStyle Libre User's Manual, Abbott Diabetes Care, scheda tecnica.
- [33] [file:///C:/Users/User/Downloads/YPU\\_HCP\\_V1.5\\_IT-it%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/YPU_HCP_V1.5_IT-it%20(2).pdf) (estratto il 13/08/2020) YpsoPump Brochure per professionisti, mylife Ypsopump, mylife Diabetes Care, scheda tecnica.
- [34] <https://www.mylife-diabetescare.com/it-IT/comunita/mylife-stories/mylife-stories-detail/ypsomed-e-dexcom-avviano-una-partnership-per-lo-sviluppo-di-un-sistema-ad-ansa-chiusa.html> (estratto il 14/08/2020).
- [35] E. Trifoglio, Tesi: *Il monitoraggio continuo del glucosio: sviluppo di una metodologia per il confronto e l'ottimizzazione di algoritmi predittivi.*
- [36] Dal Bianco P., Tesi: *Sensori per il monitoraggio continuo del glucosio: algoritmi predittivi per la prevenzione di ipo/iperglicemie.*
- [37] Alessandri M., Tesi: *Analisi dei dispositivi terapeutici per il diabete: sviluppi recenti e prospettive future.*
- [38] Perrone F., Tesi: *Dispositivi per l'assistenza "Home Care" dei pazienti diabetici.*
- [39] Fustini F., Tesi: *Servizi di telemedicina per la gestione dei pazienti diabetici.*