

A colloquio con Daniela Bruttomesso Dirigente medico presso la Divisione Malattie del Metabolismo AOU di Padova e Coordinatrice del gruppo di studio SID-AMD-SIEDP 'tecnologia e diabete'

La tecnologia al servizio del diabete ha decisamente allungato il passo negli ultimi dieci anni e oggi il sogno del pancreas artificiale non appare più così lontano. L'Italia è una protagonista sulla scena mondiale delle ricerche che stanno portando a questo traguardo

Il microinfusore è stato un passo importantissimo per la terapia del diabete. E' uno strumento che 'copia' la secrezione del pancreas, somministrando insulina secondo due modalità: una continua (infusione basale), ed una "a domanda" (boli insulinici) per coprire il fabbisogno insulinico legato ai pasti o per correggere eventuali iperglicemie. Con il microinfusore viene utilizzata solo insulina ad azione rapida, il cui assorbimento a livello del tessuto sottocutaneo è molto più riproducibile di quello dell'insulina ad azione ritardata, garantendo così una minore fluttuazione glicemica. Negli anni questo strumento si è evoluto, non solo perché è diventato più piccolo, ma anche perché è diventato intelligente; ad esempio, il microinfusore 'aiuta' il paziente a decidere quanta insulina somministrare ai pasti, varia l'infusione nelle 24 ore a seconda del fabbisogno del paziente e così via. Il microinfusore, però, non fa ancora tutto da sé. Va guidato, va pre-impostato. Però, il microinfusore, per il paziente "ben selezionato" (o "adatto"), è il *gold standard*

della terapia. Negli ultimi anni, la possibilità di integrare o associare al micro-infusore un sensore in grado di 'leggere' continuamente la glicemia, ha fatto fare un balzo in avanti a questa tecnologia. Se il paziente è in grado di vedere l'andamento della glicemia, è avvertito da allarmi e può interagire con l'infusione di insulina erogata dal microinfusore, può gestire meglio la sua malattia in funzione delle necessità quotidiane (sport, lavoro, studio, variazioni della dieta...)

Moltissimi studi hanno dimostrato che il microinsufore collegato al sensore è più efficace rispetto alla terapia con il solo microinfusore e molto di più rispetto alla terapia multi-iniettiva (le 4 iniezioni di insulina giornaliere, tradizionali) nel migliorare il controllo glicemico. Questa opportunità è tanto maggiore quanto più la persona con diabete 'indossi' il sensore e impari a

gestire bene tutte le informazioni che riceve. Infatti, per essere efficace il sensore va portato almeno il 70% del tempo.

Gli studi hanno dimostrato che questa tecnologia migliora il controllo glicemico (cioè riduce l'emoglobina glicata), senza aumentare gli episodi di ipoglicemia, che, almeno in qualche studio, sono risultati ridotti. In effetti il sensore, grazie a particolari allarmi, offre al paziente la possibilità di ridurre/evitare l'ipoglicemia. Purtroppo, nonostante gli allarmi, non sempre i pazienti reagiscono in modo appropriato. In soccorso a questo problema è quindi intervenuta una particolare funzione nota come LGS (*low glucose suspend*).

Questa funzione, per il momento disponibile in un solo microinfusore, determina l'interruzione automatica dell'infusione di insulina basale per 2 ore nel caso in cui la glicemia scenda al di sotto di un valore soglia prestabilito e nel caso paziente non intervenga. Questa funzione potrebbe essere particolarmente utile per le ipoglicemie notturne e nei bambini. Coniugare lettura della glicemia, infusione di insulina e sospensione automatica dell'erogazione di insulina in caso di ipoglicemia rappresenta un ovvio primo passo verso il pancreas artificiale. Questo microinfusore 'intelligente' è stato disponibile nel nostro Paese prima ancora che negli Usa, dove è stato approvato solo lo scorso anno dall'FDA ma è stato subito accolto come una delle invenzioni più importanti del 2013. La rivista 'Time' dello scorso novembre lo ha indicato come la seconda scoperta più importante dell'anno, su una lista di 25.

Ma si è andati anche oltre. La funzione LGS interrompe l'erogazione di insulina, quando la glicemia scende sotto una soglia prestabilita, ad esempio 70 mg/dl. Suona l'allarme, per avvisare del superamento della soglia, ma di fatto l'ipoglicemia non è prevenuta. La funzione allarme e la sospensione dell'erogazione di insulina, infatti, scattano quando l'ipoglicemia si è verificata. Adesso si sta lavorando alla messa a punto di una nuova funzione, più sofisticata, la *Predictive Low Glucose Suspend*

(PLGS), per cui, oltre alla funzione automatica di sospensione, c'è un algoritmo capace di 'predire', in base all'andamento della glicemia, il rischio che la glicemia continui a cadere fino a raggiungere, nei successivi 30 minuti, un valore francamente ipoglicemico. In base a questa predizione, il microinfusore interrompe l'infusione prima di raggiungere la soglia di ipoglicemia.

Ma non siamo ancora al pancreas artificiale. Per pancreas artificiale si intende qualcosa che sia in grado di stabilire, in modo autonomo e automatico, sulla base delle letture in continuo della glicemia fatte dal sensore, la quantità di insulina da erogare senza intervento della persona diabetica. Un pancreas artificiale si compone di tre elementi: un sensore per la lettura in continuo della glicemia, un algoritmo di controllo che riproduce la funzione della cellula beta del pancreas che, nel diabete tipo 1 è deficitaria e un microinfusore per l'erogazione di insulina. Ci sono vari prototipi di pancreas artificiale e in occasione del 25° Congresso Nazionale SID presenteremo quello che messo a punto a Padova, composto da un microinfusore, un sensore e un cellulare, privato delle funzioni di telefono ma contenente l'algoritmo matematico (frutto del lavoro di bioingegneri di Padova e Pavia, coordinati dai Proff. Cobelli e Magni rispettivamente) e connesso, senza fili, agli altri strumenti.

Fino a pochi mesi fa, l'algoritmo era contenuto in un computer portatile, che veniva utilizzato negli studi sperimentali posizionandolo ai piedi del letto del paziente, ma che difficilmente poteva essere impiegato nelle condizioni di vita quotidiana. Questa fase è stata ora superata grazie alla collaborazione di vari esperti ha permesso di creare l'attuale "pancreas artificiale miniaturizzato portatile". Nello specifico, la misura della glicemia fatta dal sensore viene trasmessa all'algoritmo di controllo contenuto nel 'cellulare' che elabora i dati e, sulla base di questi, ordina al microinfusore quanta insulina infondere per mantenere la glicemia in un intervallo prossimo alla normalità.

L'algoritmo è definito di tipo 'predittivo' cioè capace di prevedere, sulla base dei dati a disposizione, l'andamento della glicemia nel futuro immediato e quindi di scegliere la quantità di insulina da infondere per mantenere la glicemia nell'intervallo di quasi-normalità. L'algoritmo riceve una lettura della glicemia fatta ogni 5 minuti e ogni 5 minuti l'algoritmo decide se confermare o modificare l'infusione di insulina precedentemente suggerita.

Il sistema funziona un po' come un giocatore di scacchi che ha una strategia iniziale che però adatta in base alle mosse dell'avversario decidendo se proseguirla, modificarla o cambiarla. I risultati che verranno presentati a Bologna sono il risultato del lavoro eseguito nell'ambito di un progetto finanziato dalla Comunità Europea e che vede la partecipazione della Università di Montpellier in Francia, e di Amsterdam in Olanda oltre che a gruppi di ricerca americani.

Fino ad oggi l'impiego del pancreas artificiale non ha superato 1-2 giorni ma all'inizio di quest'anno è stato completato uno studio in persone con diabete tipo 1 che utilizzavano per 5 giorni microinfusore e sensore (*sensor augmented pump*) e per 5 giorni la *sensor augmented pump*, ma di notte ricorrevano al pancreas artificiale. In questa sperimentazione di giorno era la persona diabetica a "governare" l'infusione di insulina mentre di notte questa dipendeva dall'algoritmo.

Come in precedenti studi, si è visto che il pancreas artificiale riduceva le ipoglicemie notturne e migliorava la glicemia media grazie a una migliore ripartizione dell'adose di insulina oltre a garantire valori glicemici al risveglio più fisiologici con una positiva ripercussione sui restanti valori della glicemia durante la giornata. Sulla scorta di questi dati incoraggianti, con i primi di giugno verrà avviato uno studio che coinvolgerà i gruppi di Padova, Amsterdam e Montpellier, nel quale alcuni pazienti utilizzeranno il pancreas artificiale a casa di notte per due mesi.

Molti sono i ricercatori nel mondo impegnati a sviluppare un pancreas artificiale che, al momento, è in una fase di sviluppo superiore a quello delle cellule staminali. In Italia è coinvolto in queste ricerche il solo gruppo di Padova composto da un'equipe medica diretta dal professor Avogaro e da un'equipe di bioingegneri diretta dal Professor Cobelli. L'abbandono delle

iniezioni e delle misurazioni ripetute della glicemia nel corso della giornata rimangono una delle grandi speranze di tante persone con diabete tipo 1 e delle loro famiglie – commenta il prof. Stefano Del Prato, Presidente della Società Italiana di Diabetologia. Il pancreas artificiale è una strada intrapresa ormai molti decenni fa ma che ora vede avvicinarsi a velocità sempre maggiore la possibilità di un impiego clinico. E' orgoglio della comunità diabetologica italiana e della Società Italiana di Diabetologia che un contributo sostanziale a questo affascinante sviluppo avvenga proprio ad opera dei nostri ricercatori e clinici,

Ufficio stampa SID

Maria Rita Montebelli –

Andrea Sermonti –