

## **OPEN APS (ARTIFICIAL PANCREAS SYSTEM) – ACE (ALTERNATE CONTROL ENABLED) AID (AUTOMATED INSULIN DELIVERY) E DYI (DO-IT-YOURSELFERS - FAI DA TE)**

*A cura del Gruppo di esperti AMD-SID-SIEDP (L. Tomaselli, D. Bruttomesso, C. Cobelli, A. Girelli, G. Grassi, I. Rabbone)*

La terapia insulinica sottocutanea continua con microinfusore o pompa per insulina (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII*), rispetto alla terapia multi iniettiva (*Multiple Daily Injections, MDI*), mima più fedelmente la secrezione insulinica fisiologica e permette aggiustamenti più precisi e accurati della dose. Molti studi ne confermano la validità in termini di compenso glicemico (Bruttomesso 2009, Cummings 2010, Pozzilli 2016), qualità della vita (Nicolucci 2008, Cherubini 2014) ma anche riguardo la frequenza di ipoglicemia severa nei pazienti più esposti a questo grave evento (Pickup 2008).

Il microinfusore può essere abbinato/integrato ad un dispositivo di monitoraggio continuo del glucosio sottocutaneo in real-time (*Continuous Glucose Monitoring, CGM*) configurando un sistema denominato “*sensor augmented pump therapy*”(SAP). In ogni caso l’associazione o l’integrazione dei due dispositivi fornisce in tempo reale il profilo glicemico, con i relativi allarmi, permettendo così all’utente aggiustamenti del dosaggio di insulina sia immediati che retrospettivi.

Secondo gli Annali AMD 2018 il 12.6 % dei pazienti con diabete tipo 1 utilizza il microinfusore, numero che è in progressiva crescita, se il dato viene confrontato con il precedente studio IMITA (Bruttomesso 2015).

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 la CSII, utilizzando un algoritmo installato su chip o dispositivo dedicato. (Cobelli 2011). Al momento attuale diversi prototipi, che differiscono per algoritmo di controllo utilizzato, sono in fase di test clinico o di lancio sul mercato, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica. Le numerose variabili che influenzano il sistema determinano risposte differenti del sistema sulla base degli algoritmi utilizzati; i due più studiati, il *Model Predictive Control (MPC)* e il *Proportional Integral Derivative (PID)*, sembrano essere similmente efficaci nel fornire buoni risultati clinici (Pinsker 2016) ma altri, come il *Fuzzy-Logic* o *MD-Logic*, sono attualmente in fase di studio (Nimri 2014). Il sistema HCL/PA può essere considerato una opzione terapeutica promettente per i pazienti con diabete tipo 1: 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. Numerosi studi e una recente metanalisi evidenziano il vantaggio di questa opzione terapeutica in termini di controllo glicemico, tempo trascorso in ipoglicemia e miglioramento della qualità della vita (Weisman 2017, Bergenstal 2016, Bekiari 2018).

Accanto ai dispositivi ufficiali, anche per l’uso sempre più diffuso dei mass media, il rapido accesso al web e l’uso di strumenti quali smartphone o pc di ultima generazione, si sta diffondendo un nuovo fenomeno che potremmo definire “*medicina fai da te*”: si tratta di prototipi di pancreas artificiale, più comunemente noti come “*do-it-yourself artificial pancreas system, DIY APS*”, sistemi ideati, progettati e diffusi dalle *Community* di pazienti con diabete e loro familiari particolarmente “tecnologici”, che non possono presentare, per definizione, nessuna approvazione da parte della comunità scientifica, ma sono in atto supportati dalla *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)*, organizzazione che sostiene la ricerca sul diabete tipo 1 a livello mondiale.

Al momento attuale è obbligatorio evidenziare che non esistono clinical trial atti a dimostrare la sicurezza ed efficacia di questi dispositivi, che quindi non hanno approvazione dagli organi regolatori, anche se alcuni report presentati a Congressi o sul web da pazienti che ne fanno uso in completa autonomia e senza parere medico, mostrano risultati incoraggianti (Lewis 2016).

Ulteriori problematiche inerenti a questo fenomeno sono (Barnard 2018):

1. le persone che operano come DIY sono soggetti (pazienti e/o familiari di pazienti) super esperti nell’ambito della tecnologia; essi però offrono sistemi a tutti, anche a pazienti senza nessuna abilità o familiarità con la tecnologia, che quindi potrebbero usarli in maniera incongrua;
2. in questi sistemi vengono utilizzati dispositivi (microinfusori) per lo più di vecchia generazione;
3. il collegamento CSII-CGM avviene tra strumenti non studiati né progettati per comunicare tra di loro;

4. gli algoritmi di comunicazione non sono stati studiati adeguatamente per confermare la loro validità e sicurezza;
5. gli aspetti medico legali sono particolarmente critici: il paziente adulto può autodeterminare e scegliere liberamente la sua adesione o meno alle cure, anche in disaccordo con il proprio diabetologo; diverso è il caso del minore, specialmente di età infantile, in cui sono i genitori ad effettuare tali scelte per lui. L'impiego di metodiche non autorizzate e di cui non si possono conoscere gli effettivi risvolti clinici a breve e a lungo termine, rende ancor più complessa la responsabilità giuridica dei *care givers* ma anche del diabetologo di riferimento.

Recentemente inoltre è stato pubblicato un “warning” da parte dell’FDA, in seguito al report di un evento avverso grave verificatosi in un paziente che usava uno di tali dispositivi con un algoritmo non autorizzato per il collegamento tra il sensore e il microinfusore, con conseguente eccessiva erogazione di insulina, che ha richiesto intervento medico.

*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. Anche alcune aziende delle tecnologie si stanno muovendo in questa direzione offrendo i propri strumenti per l'utilizzo in open. E' da ricordare che la stessa FDA approvando l'interoperabilità dei devices ha aperto la strada a sistemi che utilizzino strumenti nati come “singoli” ma che possono essere utilizzati in combinazione con altri.*

***Le Società scientifiche diabetologiche, consapevoli della veloce diffusione di sistemi DIY APS e della rilevanza di questo fenomeno, intendono promuovere una strategia atta a garantire un'adeguata gestione dello stesso da parte della comunità diabetologica italiana, per la sicurezza dei pazienti ma anche degli operatori.***

***Le Società Scientifiche proporranno a breve azioni miranti a:***

- Informare i diabetologi italiani, per conoscere il fenomeno in tutti i suoi aspetti;
- Fornire una corretta informazione alla collettività delle persone con diabete;
- Realizzare un monitoraggio del fenomeno nella realtà italiana;
- Studiare e analizzare i report dei pazienti che usano sistemi DIY APS;
- Supportare/realizzare studi al fine di valutare sicurezza ed efficacia, in termini di emoglobina glicata, tempo trascorso in target, ipoglicemie ma anche qualità della vita relativamente all'uso di DIY APS;
- Istituire un rapporto con gli enti regolatori.

**Bibliografia**

- Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009 Feb; 25(2):99-111.
- Cummins E, Royle P, Snaith A et al: Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010, 14,1-181.
- Nicolucci A, Maione A, Franciosi M et al. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1. Diabet Med* 2008; 25(2):213-220.
- Cherubini V, Gesuita R, Bonfanti R et al: Health-related quality of life and treatment preferences in adolescents with type 1 diabetes. The VIPKIDS study. *Acta Diabetol* 2014 Feb;51(1):43-51.
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections versus continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25:765–774.
- Pozzilli P, Battelino T, Danne T et al: Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoconomics. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 (1):21-39.

- Bruttomesso D, Laviola L, Lepore et al: Continuous subcutaneous insulin infusion in Italy: third national survey. Italian Study Group on Diffusion of CSII. *Diabetes Technol Ther.* 2015 Feb;17 (2):96-104.
- Cobelli C, Renard E, Kovatchev B: Artificial pancreas: past, present, future. *Diabetes* 2011;60:2672-2682
- Pinsker JE, Lee JB, Dassau E et al: 3rd. Randomized Crossover Comparison of Personalized MPC and PID Control Algorithms for the Artificial Pancreas. *Diabetes care* 2016;39:1135-1142
- Nimri R, Muller I, Atlas E et al: MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes care* 2014;37:3025-3032
- Weisman A, Bai JW, Cardinez M et al. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 501-512
- Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA et al. Safety of a hybrid closedloop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA.* 2016; 316: 1407-1408.
- Bekiari E, Kitsios K, Thabit H et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.*2018; 361: k1310.
- Lewis D, Leibrand S. Open APSC. Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2016; 10: 1411.
- Barnard KD, Ziegler R, Klonoff DC et al. Open source closed-loop insulin delivery systems: a clash of cultures or emerging of diverse approaches? *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12: 1223-1226.
- FDA Warns People with Diabetes and Health Care Providers Against the Use of Devices for Diabetes Management Not Authorized for Sale in the United States: FDA Safety, May 17, 2019
- FDA authorizes first fully interoperable continuous glucose monitoring system, streamlines review pathway for similar devices. March 27, 2018
- FDA authorizes first interoperable insulin pump intended to allow patients to customize treatment through their individual diabetes management devices. February 14, 2019