



CONGRESSO REGIONALE  
**AMD-SID LAZIO**

## **II DIABETE OGGI:**

UNA MALATTIA SEMPRE PIÙ COMPLESSA



## **Le diversità degli algoritmi nei microinfusori insulinici integrati**

Alessandra Di Flaviani  
CD ACISMOM TOGLIATTI  
Roma

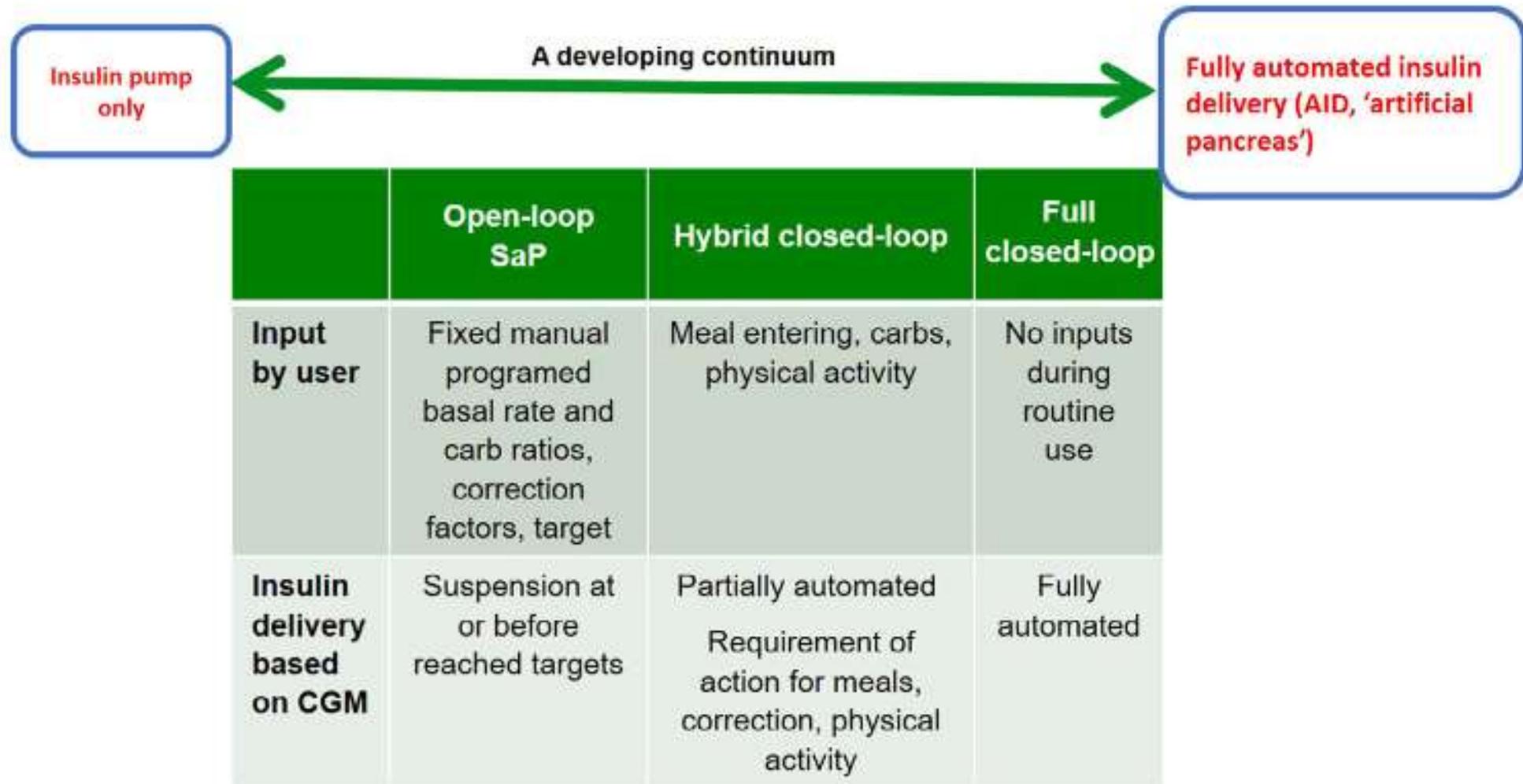
ROMA - 7/8 OTTOBRE 2022 - HOTEL QUIRINALE

La dr.ssa Alessandra DI FLAVIANI dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

- ABBOTT
- - SANOFI

*Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).*

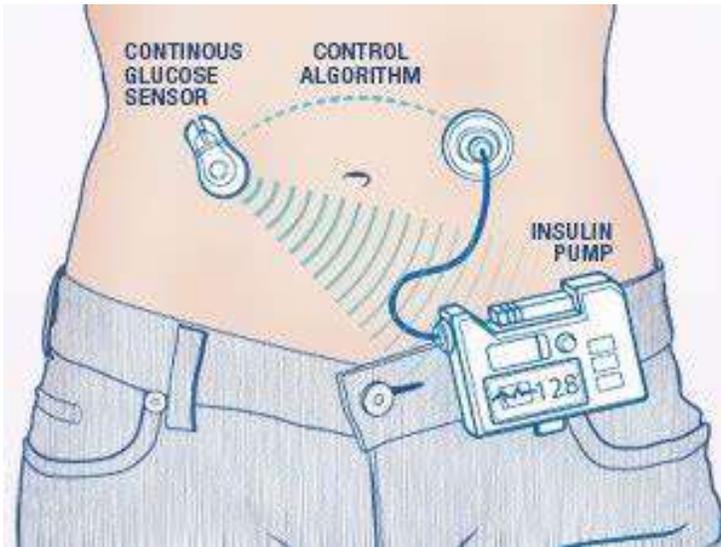
# Evolution Automatic Insulin Deliver (AID) System



SaP: sensor-augmented pump

# Sistema ad ansa chiusa (Closed Loop)

E' un insieme di unità elettromeccaniche miniaturizzate preposte alla somministrazione "automatica" di insulina sulla base della concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale misurata in continuo da un sensore



## Algoritmi di controllo:

**EQUAZIONI MATEMATICHE DIFFERENZIALI** che regolano la **variabile GLUCOSIO** mantenendola entro l'obiettivo di **70-180 mg/dl**.

Calcolano la velocità di infusione dell'insulina in funzione del tempo e della variazione della concentrazione di glucosio

Tengono in considerazione anche:

- Assorbimento dei CHO e dell'insulina
- Effetto metabolico dell'ormone erogato e metabolicamente ancora attivo
- Sono in grado di prevedere la concentrazione del glucosio nelle successive ore
- Valutano FC; ICHO-R, stress, attività fisica

# Algoritmi a disposizione

PID  
Proporzionale  
- Integrale -  
Derivativo

Regola l'infusione di insulina basandosi su quanto successo negli ULTIMI MINUTI, valuta :

- a) Lo scarto tra glicemia rilevata in un dato momento e target glicemico (componente proporzionale)
- b) La differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target" (componente integrale)
- c) La velocità e direzione del cambiamento dei valori di glucosio (l componente derivativa)

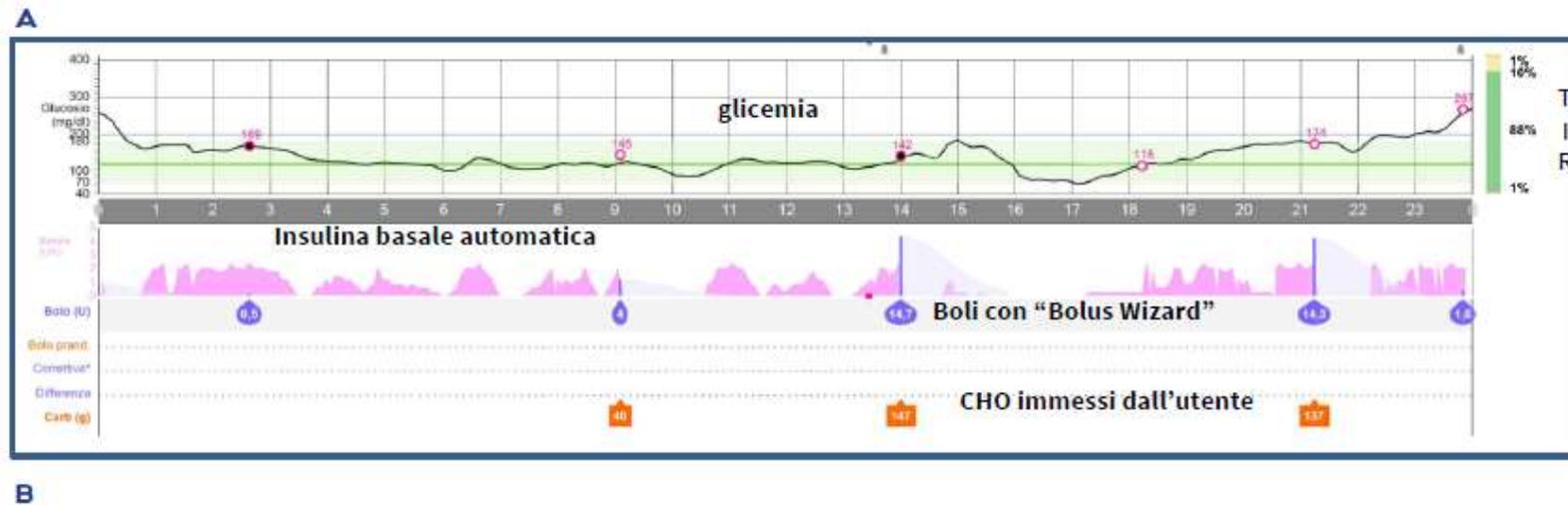
MPC  
Modello  
Predittivo di  
Controllo

Predice i livelli di glucosio NEL FUTURO minimizzando la differenza tra valori di glucosio predetti e quelli misurati in un dato arco di tempo

- "impara" in modo autonomo a rispondere alle variazioni del glucosio con i regimi ottimali di infusione di insulina
- proattivo (anticipa l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina)
- migliora il controllo sugli effetti dei pasti e dell'attività fisica o sui problemi legati al fatto che l'infusione di insulina è decisa sulla base di variazione del glucosio interstiziale

	670 G	780 G	Control IQ	DGLB-1	(Mylife CamAPS FX)
Algoritmo	PID con insulin feedback	PID con insulin feedback	Treat to range predictive algorithm	MCP con Machine learning predittivo	MPC di Cambridge
Pompa da insulina	670 G	780 G	T:slim X2	Insight /(Solo)	Ypsopump
Software per download dati	Carelink cloud download manuale pompa	Carelink cloud Trasferimento automatico da App	Diasend/Glooko download manuale pompa	Yourloops Trasferimento automatico	diasend
Apprendimento dell'algoritmo	Basato su dose insulina / die	Basato su dose insulina / die	nessuno	Machine learning: ottimizza FS e impara sugli eventi ricorrenti	

# HCL (Hybrid Closed Loop)



Usa algoritmo PID (Proportional integrate Derivate)

Aggiusta l'infusione di insulina sulla base della deviazione tra glicemia effettiva e target glicemico (**componente proporzionale**), sulla base della differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target" (**componente integrale**) e sulla base dell'entità e direzione della variazione istantanea della glicemia (**componente derivativa**). Pertanto, si tratta di un algoritmo che non è in grado di effettuare una previsione, piuttosto reagisce alla glicemia rilevata.

# AHCL (Advanced Hybrid Closed Loop)



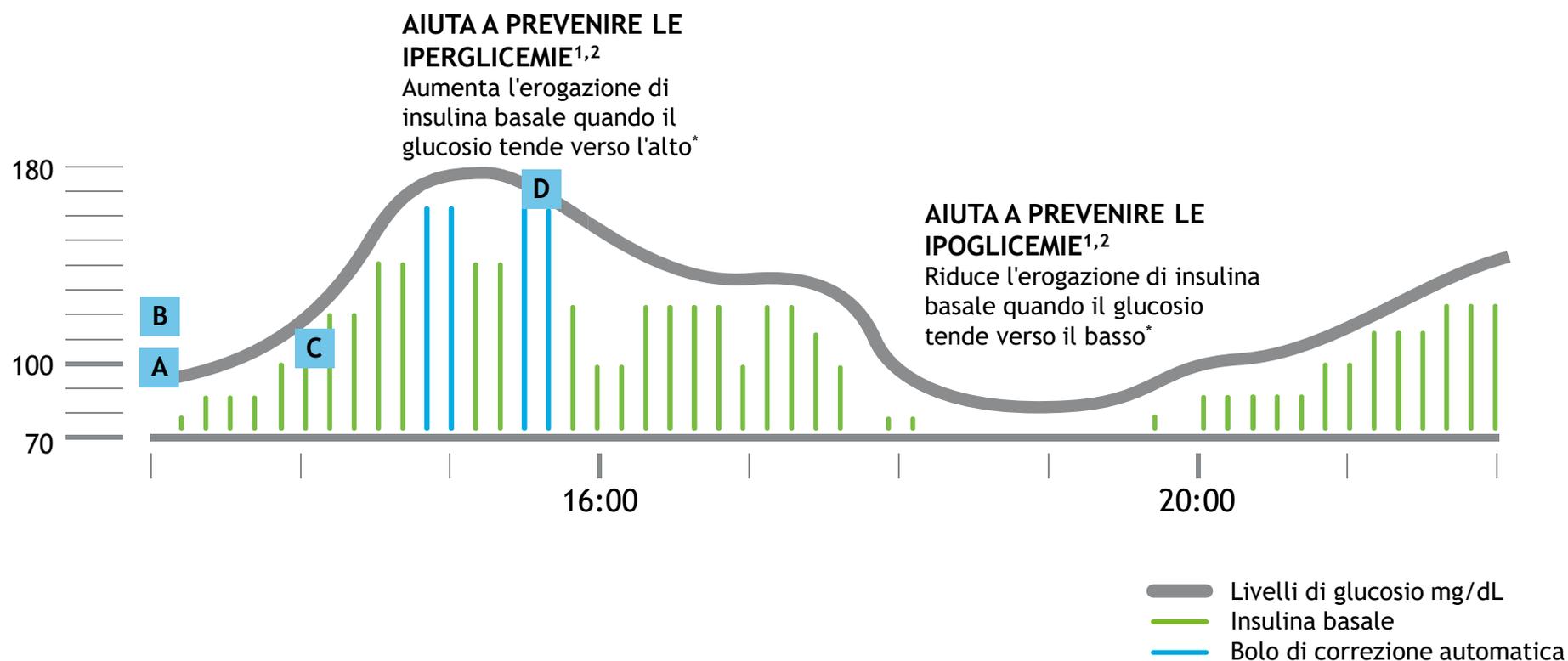
- Algoritmo multiplo (PID più elementi con adattamento predittivo) capace di erogare in tempo reale insulina basale in risposta all'andamento dei valori del glucosio rilevati dal sensore ma anche in grado di erogare boli correttivi in automatico se prevede glicemie superiori a target (120 mg/dl) o se glicemia è elevata ed è stato raggiunto livello di erogazione massimo della velocità basale
- Progettato per massimizzare il TIR
- Utilizza solo 3 impostazioni
- IRC (rapporto ICHO)
- AIT (tempo insulina attiva), target glicemico
- Calcola e adatta automaticamente nel tempo gli altri parametri (ISF; basale)

# 780G ADATTA L'EROGAZIONE DI INSULINA

E CORREGGE VALORI DI GLUCOSIO ELEVATI, AUTOMATICAMENTE, OGNI 5 MINUTI\*



LA TECNOLOGIA SMARTGUARD™ AIUTA A PREVENIRE IPERGLICEMIE E IPOGLICEMIE<sup>1, 2</sup>  
ANTICIPA. ADATTA. CORREGGE.



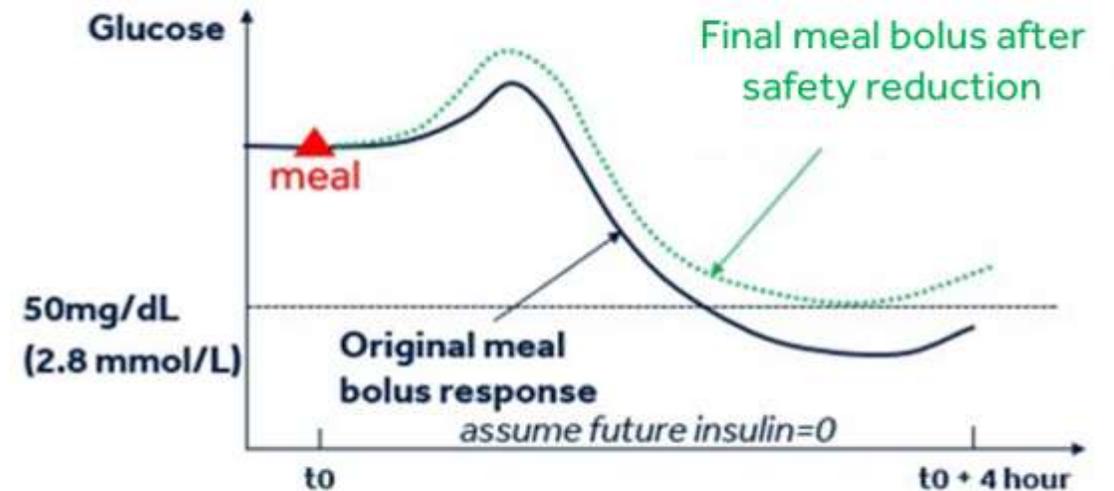
- A** Il target dell'erogazione basale è personalizzabile a 100 mg/dl (impostazione predefinita), 110 mg/dl o 120 mg/dl
- B** Il target delle correzioni automatiche è fissato a 120 mg/dl
- C** L'erogazione dell'insulina basale viene adattata ogni 5 minuti sulla base dei valori di glucosio sensore
- D** Le correzioni automatiche vengono erogate solo quando l'algoritmo ne determina la necessità, con una frequenza massima di una ogni 5 minuti e solo quando sono soddisfatte le seguenti condizioni:
  - la basale automatica ha raggiunto il livello di erogazione massima e
  - il glucosio sensore è > 120 mg/dl e
  - non è attivo il Target temporaneo

1. Carlson, AL. et al. Poster presentato all'80ª conferenza internazionale dell'American Diabetes Association, 12-16 giugno 2020, Chicago/virtuale

2. De Bock M. et al. Poster presentato all'80ª conferenza internazionale dell'American Diabetes Association, 12-16 giugno 2020, Chicago/virtuale

# MODULO DI SICUREZZA SUL BOLO DEL PASTO

- meccanismo di **sicurezza** dell'algoritmo 780G che vuole aiutare a **prevenire possibili ipoglicemie**
- può intervenire per **ridurre il bolo del pasto** in funzione dello stato dei seguenti fattori al momento del calcolo del bolo stesso tramite la funzione Bolo di SmartGuard:
  1. tendenza dei valori di glucosio
  2. quantità di carboidrati immessi
  3. Insulina plasmatica attiva
  4. TDD
- l'algoritmo stima l'effetto dei carboidrati e del bolo pasto sull'andamento del glucosio, dal tempo 0 di erogazione del bolo alle **4 ore successive** e riduce il bolo pasto da erogare in modo da non scendere mai al



# AHCL (Advanced Hybrid Closed Loop)



Utilizza algoritmo MPC (modello predittivo di controllo) che in maniera predittiva riesce a controllare la glicemia minimizzando la differenza tra la glicemia prevista e quella target.

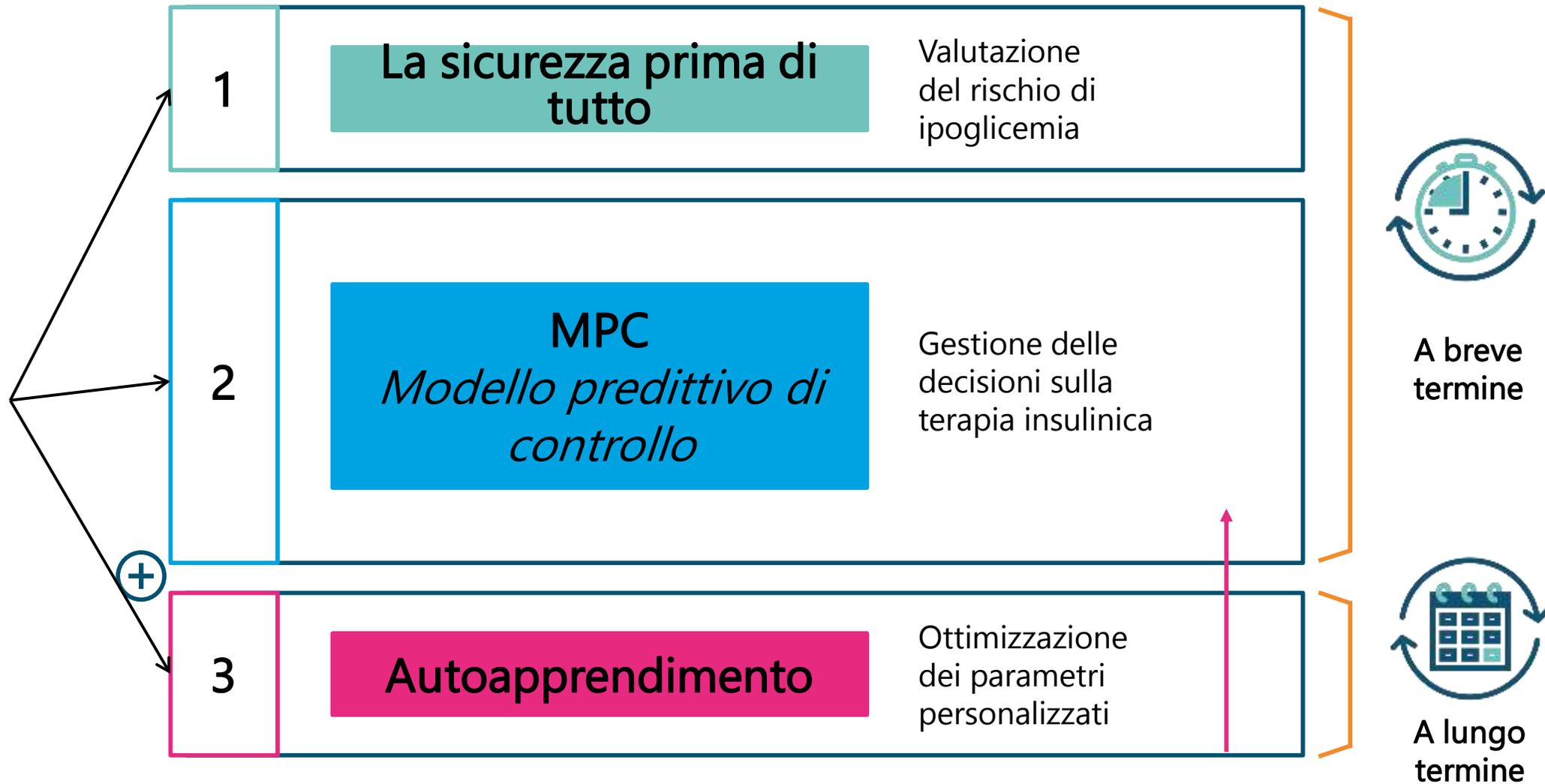
Aumenta la basale se il valore previsto a 30 min supera i 160 mg/dl, esegue bolo correzione se tale valore è  $> 180$  mg/dl, interrompe se sotto 70 mg/dl.

# Control IQ

- Un sistema **AHCL: Advanced Hybrid Closed Loop**
- Progettato per aiutare ad **aumentare il TIR (70-180 mg/dL)**
- Modula l'erogazione basale e fornisce boli automatici di correzione in base a:
  - **Previsione glicemica a 30 minuti** basata sui valori **CGM** del sistema Dexcom G6
  - **FSI** (Fattore di Sensibilità)
  - **IOB** (Insulin On Board)

		Control-IQ	Sleep Activity	Exercise Activity
  <b>Delivers</b>	Erogazione di un bolo automatico di correzione se il valore CGM del sensore è previsto a 30 minuti essere sopra 180 mg/dL	180	--	180
 <b>B</b> <b>Increases</b>	Aumenta l'erogazione di insulina basale se il valore CGM del sensore è previsto a 30 minuti essere sopra --- mg/dL	160	120	160
 <b>B</b> <b>Maintains</b>	Mantiene le impostazioni attive nel profilo corrente se il valore CGM del sensore è previsto a 30 minuti tra --- e --- mg/dL	112.5 - 160	112.5 - 120	140 - 160
 <b>B</b> <b>Decreases</b>	Diminuisce l'erogazione di insulina basale se il valore CGM del sensore è previsto a 30 minuti essere sotto --- mg/dL	112.5	112.5	140
 <b>0</b> <b>Stops</b>	Sospensione dell'erogazione di insulina basale se il valore CGM del sensore è previsto a 30 minuti essere sotto -- mg/dL	70	70	80

# DBLG1



## Gestione delle decisioni sulla terapia insulinica

La modalità loop è una serie di **algoritmi** che interagiscono tra loro il cui obiettivo è mantenere il livello glicemico del paziente il più a lungo possibile nell'intervallo **70-180 mg/dL**.  
Il valore predefinito per il livello glicemico ideale è 110 mg/dL.

Grazie agli algoritmi, la modalità loop permette di:

- gestire gli **eventi di ipoglicemia**
- gestire gli **eventi di iperglicemia**
- gestire gli **eventi pasto**
- gestire gli **eventi di attività fisica**

# Parametri e dati iniziali

Vengono inseriti al momento della configurazione del Sistema

## Peso corporeo

Utilizzato dal sistema DBLG1 per le **raccomandazioni sui carboidrati di emergenza**.

## Fabbisogno insulinico totale giornaliero (TDD)

Quantità media di insulina nelle 24 ore che è stata programmata sulla base dei precedenti dati disponibili per il paziente. Viene usata per calcolare la velocità basale e il rapporto pasti.

## Profilo basale di sicurezza

Quantità di insulina di cui necessita ogni giorno il paziente. Questo profilo viene utilizzato se la modalità loop è su "OFF".

**Pasti preferiti: Quantità di carboidrati normale di ogni pasto.**

Il sistema auto-apprende su 2 livelli:

- ❖ **Abitudini del paziente:** es. Pasto, attività fisica
- ❖ **Eventi ricorrenti:** Ipo o Iper in determinati momenti o riferiti ad eventi

## Fattore di aggressività con il sistema DBLG1

I fattori di aggressività determinano la rapidità con cui l'algoritmo regola la glicemia nell'intervallo glicemico ideale. Sono i **freni** o gli **acceleratori** delle **sole dosi di insulina**.

Sono espressi come valore percentuale (es 100%, 80%, 110%)

La seguente tabella riporta i fattori di aggressività e le rispettive decisioni terapeutiche influenzate.

Non hanno effetti diretti sulle quantità di carboidrati proposte dalla modalità loop al paziente come carboidrati di emergenza.

<b>Aggressività in normoglicemia</b>	Modifica <b>solo</b> le velocità basali	basale
<b>Aggressività in iperglicemia</b>	Modifica <b>solo</b> i boli di compenso	FC
<b>Aggressività a colazione</b>	Modifica <b>solo</b> i boli a colazione	ICHO- R
<b>Aggressività a pranzo</b>	Modifica <b>solo</b> i boli a pranzo	
<b>Aggressività a cena</b>	Modifica <b>solo</b> i boli a cena	

# Modalità Zen



Questa modalità assicura che non si verifichino stati di ipoglicemia in situazioni particolari e limitate nel tempo

Es.: convegni, guida di veicoli...

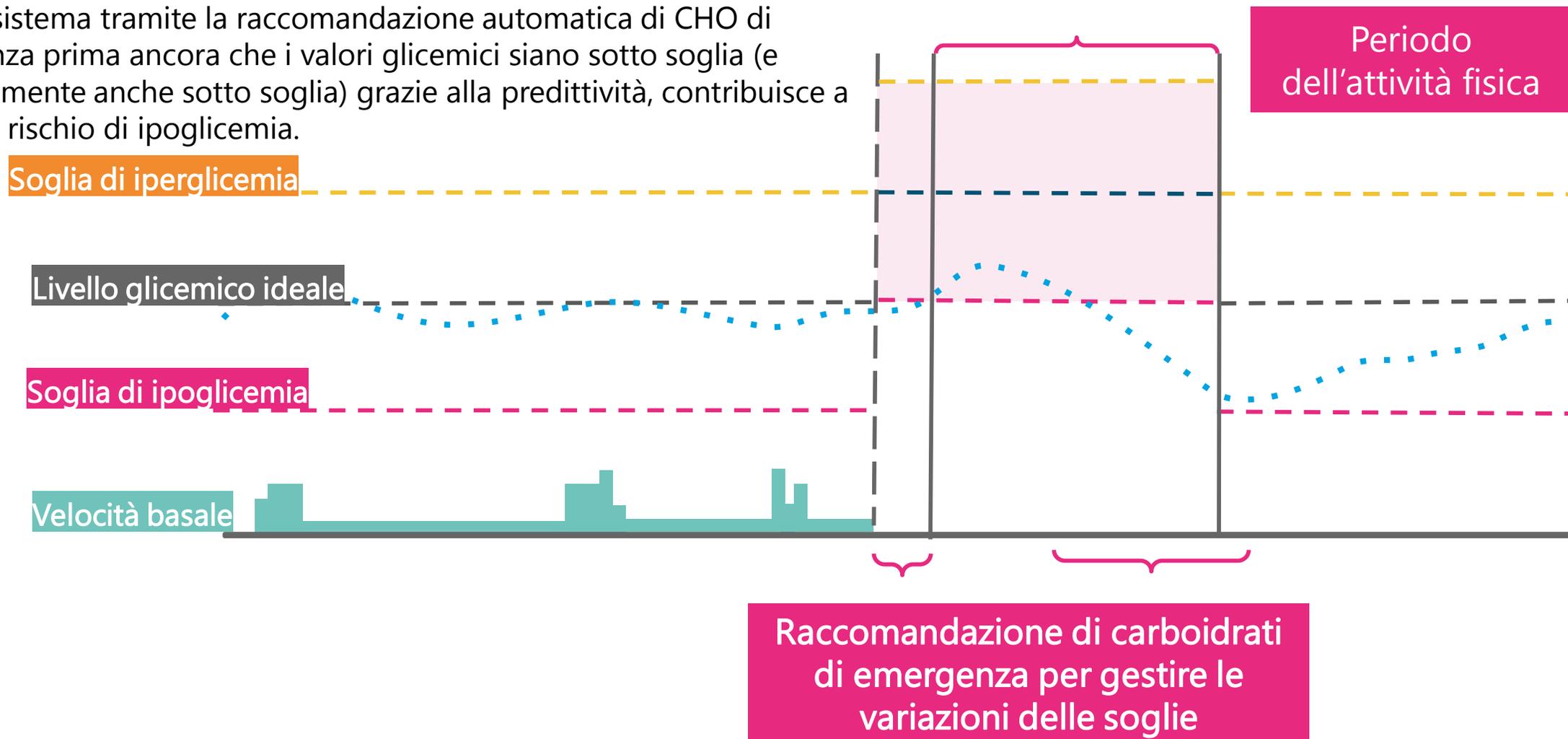
La modalità ZEN:

- aumenta il livello glicemico ideale: predefinito a +20 mg/dL (modificabile da 10 a 40 mg/dl)
- per una durata predefinita di 3 ore (modificabile da 1 a 8 ore)

# Eventi attività fisica

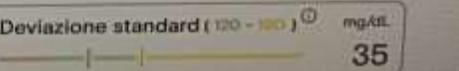
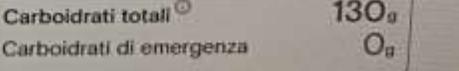
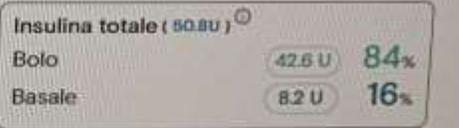
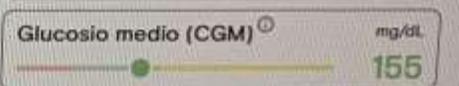
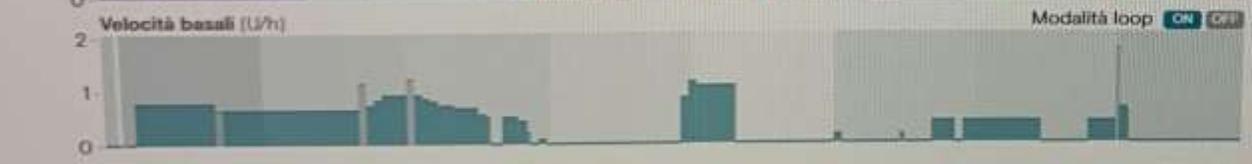
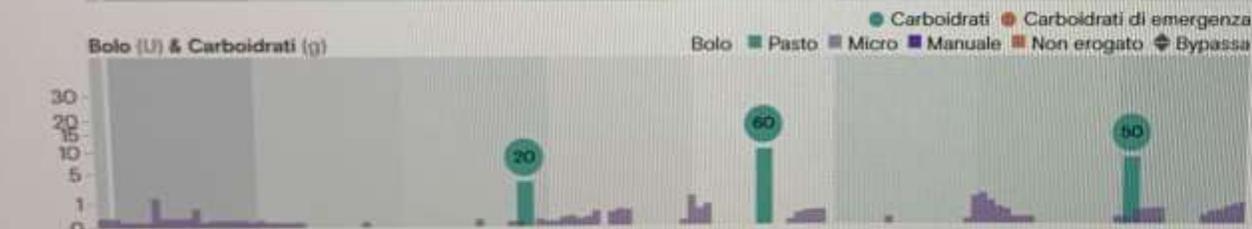
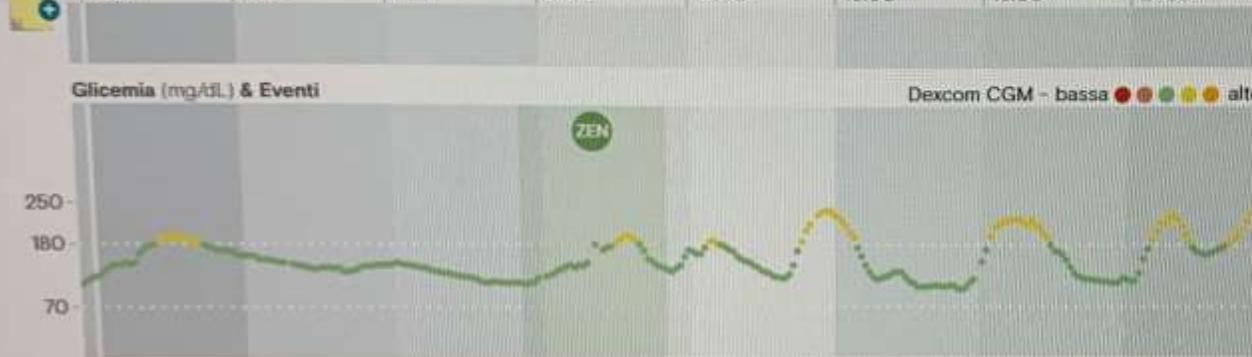
Durante l'attività fisica il sistema aumenta di 70 mg/dL il target e le soglie

Anche nel caso di una segnalazione tardiva o non segnalata di attività fisica, il sistema tramite la raccomandazione automatica di CHO di emergenza prima ancora che i valori glicemici siano sotto soglia (e eventualmente anche sotto soglia) grazie alla predittività, contribuisce a ridurre il rischio di ipoglicemia.





venerdì 9 settembre  
 0:00 3:00 6:00 8:00 12:00 15:00 18:00 21:00



Ginnastica  
 posturale  
 Lun e ven  
 ore 9.00  
 1 ora

REVIEW ARTICLE

# The automated pancreas: A review of technologies and clinical practice

Torben Biester MD<sup>1</sup>  | Martin Tauschmann PhD<sup>2</sup> | Agata Chobot PhD<sup>3</sup>  |  
 Olga Kordonouri MD<sup>1</sup>  | Thomas Danne MD<sup>1</sup>  | Thomas Kapellen MD<sup>4</sup>  |  
 Klemen Dovc PhD<sup>5</sup> 

**TABLE 2** Results of of key clinical studies of commercialized AID systems (different populations and different study designs do not allow head-to-head comparison)

System	CamAPS <sup>107</sup>	Diabeloop (DBLG1) <sup>38</sup>	780G <sup>81</sup>	670 G <sup>37</sup>	Control IQ <sup>50</sup>
Study design	Randomised parallel study comparing CamAPS with SAP	Randomised crossover study comparing DLBG1 with SAP	Randomised crossover study comparing Medtronic 780G with 670G	Non-randomised before-and-after single-arm study	Randomised parallel study comparing Control-IQ with SAP
HbA1c baseline (%)	8.3	7.6	7.9	7.4	7.4
HbA1c-delta (%)	-0.36 <sup>†</sup>	-0.15 <sup>†</sup>	-0.5% <sup>†</sup>	-0.50 <sup>†</sup>	-0.33 <sup>†</sup>
TIR 70-180 OL (%)	54.0 <sup>§</sup>	59.4 <sup>§</sup>	57% <sup>§</sup>	66.7 <sup>§</sup>	59.1 <sup>§</sup>
TIR 70-180 CL (%)	65.0	68.5	67%	72.2	71.0
TBR < 70 OL (%)	3.9 <sup>§</sup>	4.3 <sup>§</sup>	2.3 <sup>§</sup>	5.9 <sup>§</sup>	2.2 <sup>§</sup>
TBR < 70 CL (%)	2.6	2.2	2.1	3.3	1.6

Abbreviations: SAP, Sensor augmented pump therapy; CL, closed loop; OL, open loop; TBR, time below range; TIR, time in range. <sup>†</sup>CL vs control group. <sup>†</sup>CL vs run-in. <sup>§</sup>control arm data. <sup>§</sup>run-in data.

# Mylife CamAPS FX

- Utilizza l'algoritmo ibrido Model Predictive Control di Cambridge
- Funziona da "ricevitore" del CGM per allarmi e avvisi
- Incorpora un calcolatore di bolo
- Invia in automatico i dati a Diasend®/Glooko®
- Offre SMS in tempo reale per i caregivers



# Mylife CamAPS FX

- Modula l'erogazione dell'insulina:
  - Impostazione della basale della pompa a zero
  - Eroga dei boli prolungati ogni 8 – 12 minuti
- Impostazioni semplici:
  - Peso del paziente (kg)
  - Total daily dose (TDD)
- Indipendente da:
  - Basale della pompa
  - Rapporto insulina-carboidrati
  - Fattore di correzione / sensibilità insulinica

NEXT...

# Sistemi a confronto PARTE 1

	780 G	Control IQ	DGLB-1	(Mylife CamAPS FX)
Eta'	7+	6+	18+	1+
Impostazioni base per algoritmo	Tutti i parametri del micro(Basale, ICHO, FC) uso manuale per almeno 2-3 gg	TDD, peso, basale, ICHO R, FC	TDD, peso, pasto medio, basale di sicurezza	TDD; peso
Target glicemico	100-110-120 mg/dl	Tra 112,5 e 160 mg/dl	110 mg/dl preimpostato Tra 100 e 130 mg/dl	104 mg/dl di default Personalizzabile tra 80-200 mg/dl

# Sistemi a confronto PARTE 2

	780	Control IQ	DGLB-1
Come calcola	Usa dose/die degli ultimi 2-6 gg Boli correttivi se > 120 mg/dl e massima somministrazione basale automatica Rimodula ogni 5 min	Usa peso e dose/die di insulina Basale automatica: aumenta/riduce le velocità basali programmate Autoboli (max 1 ora) se glucosio predetto > 180 mg/dl Fornisce 60% della dose calcolata Possibili correzioni manuali	Usa TDD e CHO medi dei pasti per calcolare basale e rapporto pasti  Boli di correzione automatici calcolati sulla base della predizione

# Sistemi a confronto PARTE 3

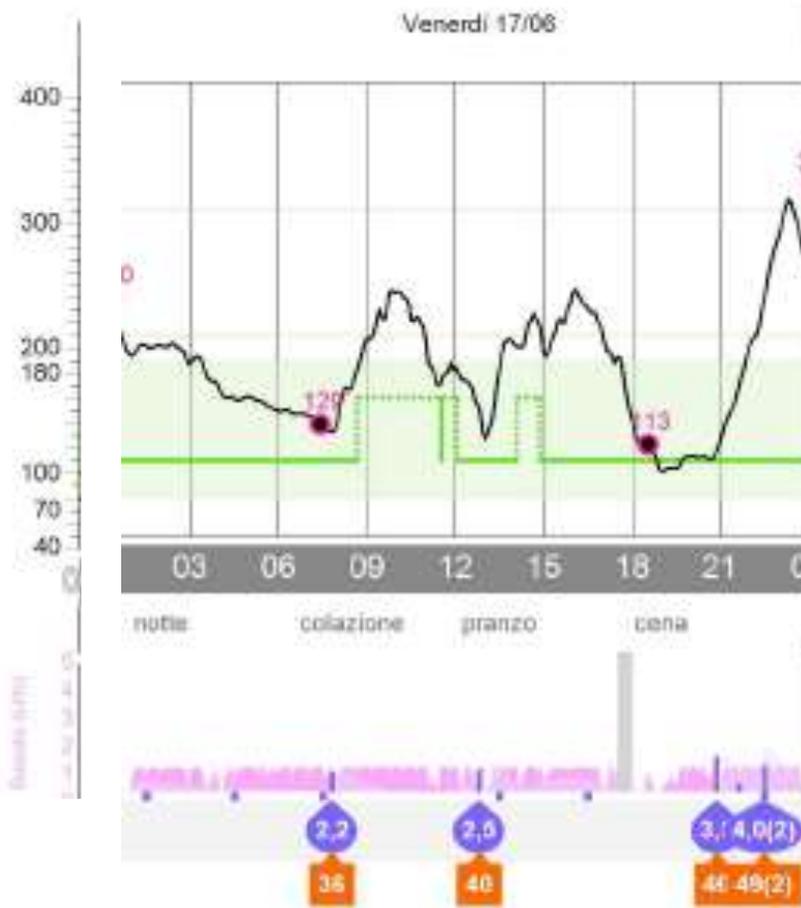
	780	Control IQ	DGLB-1
COSA SI PUO' MODIFICARE PER ALGORITMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAPPORTO ICHO</li> <li>• TEMPO AZIONE INSULINA (consigliato 2 ore)</li> <li>• TARGET TEMPORANEO (es attività fisica: a 150 mg/dl 30 min-24 ore)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAPPORTO ICHO</li> <li>• FC</li> <li>• VELOCITA' BASALE</li> <li>• TARGET RANGE PER ESERCIZIO FISICO (140-160 mg/dl )</li> <li>• SONNO (112,5-120 mg/dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CHO MEDI AI PASTI</li> <li>• TDD</li> <li>• FATTORE DI AGGRESSIVITA' (normoglicemia, iperglicemia, pasti)</li> <li>• ZEN</li> <li>• VALORE SOGLIA IPO</li> <li>• Att fisica</li> </ul>
COSA NON SI PUO' MODIFICARE PER ALGORITMO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VELOCITA' BASALE</li> <li>• Fattore di CORREZIONE</li> <li>• Target di correzione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEMPO INSULINA ATTIVA (5 ore)</li> <li>• TARGET CORREZIONE 110 mg/dl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FS E ICHO (ma indirettamente si)</li> <li>• DURATA AZIONE INSULINA (4 ore)</li> <li>• Soglia di iperglicemia fissa 180 mg/dl</li> <li>• Aumento di +70 mg/dl di soglie e target durante attività fisica</li> </ul>

17 giugno 2022  
Lago di Bolsena

Distanza 52,45 km | Dislivello complessivo 288 m | Tempo 3h 55m



S, 37 aa prima esperienza in MTB

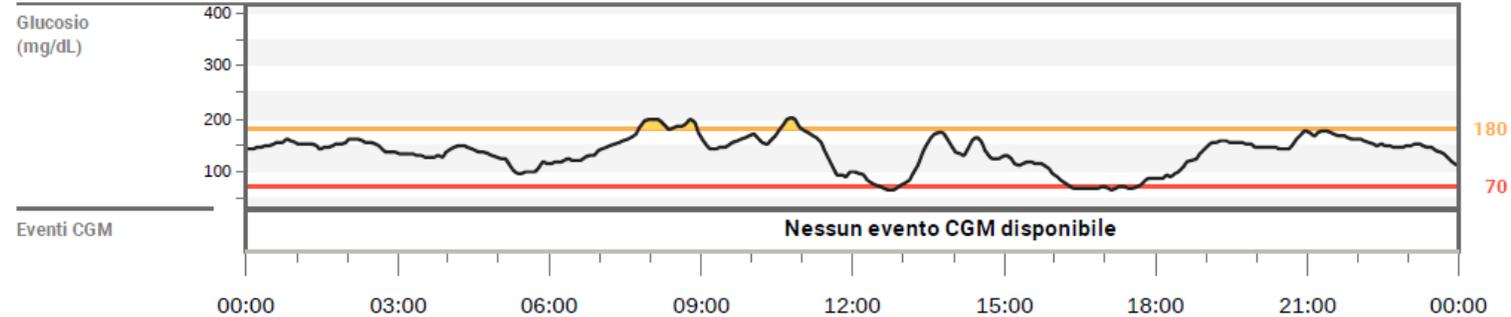


G, 33 aa con esperienza in MBT

ATTIVITA' ESERCIZIO Range 140 - 160 mg/d



ven 17 giu 2022



## LINEE PRESCRITTIVE PRESIDI MONITORAGGIO GLICEMICO

Copied

### Indicazioni all'utilizzo del CGM per i sistemi integrati

I nuovi sistemi integrati microinfusore/CGM con automatismi (dalla PLGS agli ibridi e ibridi avanzati) rappresentano ormai un tutt'uno. Non esistono automatismi senza integrazione con il sensore, non esiste vantaggio in termini di compenso, prevenzione delle complicanze e qualità di vita senza sensore; il paziente che decide quindi di utilizzare un sistema integrato deve necessariamente essere disposto ad utilizzare il sensore in modo continuativo. L'indicazione al sensore è pertanto insita nell'indicazione al sistema integrato e non richiede più motivazioni diverse dall'utilizzo del sistema stesso.

### 7. RIMBORSABILITÀ

Per gli assistiti di età <18 anni e per i pazienti in SAP anche non integrata indipendentemente dall'età non è previsto alcun tetto massimo di rimborsabilità.

Numero massimo di sensori prescrivibili secondo la durata del sensore stesso:

DURATA	NUMERO MASSIMO SENSORI PRESCRIVIBILI - MODIFICA
7 giorni	53 sensori/anno estendibili* a 57/anno
10 giorni	37 sensori/anno estendibili* a 41/anno
14 giorni	27 sensori/anno estendibili* a 31/anno

\*Nelle more dell'aggiudicazione della gara si potrà prescrivere in caso di necessità 1 sensore in più a trimestre.

# Gara regionale

1	Fornitore	Graduatoria	Punteggio totale	Valore offerta € iva esclusa	Importo massimo spendibile € iva esclusa
	MEDTRONIC ITALIA SPA	1	75,17	6.280.694,72	8.397.800,00
	YPSOMED ITALIA SRL	2	66,76	4.489.440,00	
	B.C. TRADE SRL	3	43,51	6.821.720,00	

Microinfusore per insulina con catetere, associabile a sistema di monitoraggio in continuo del glucosio

2	Fornitore	Graduatoria	Punteggio totale	Valore offerta € iva esclusa	Importo massimo spendibile € iva esclusa
	MOVI S.P.A.	1	82,27	18.179.980,00	18.200.000,00
	MEDTRONIC ITALIA SPA	2	81,24	16.767.951,20	

Microinfusore per insulina con catetere integrato con sistema di monitoraggio in continuo del glucosio

3	Fornitore	Graduatoria	Punteggio totale	Valore offerta € iva esclusa	Importo massimo spendibile € iva esclusa
	MEDTRONIC ITALIA SPA	1	82,00	67.339.409,60	74.836.000,00
	MOVI SPA.	2	78,50	71.039.485,00	

Microinfusore per insulina con catetere integrato con sistema di monitoraggio in continuo del glucosio - pancreas artificiale ibrido

4	Fornitore	Graduatoria	Punteggio totale	Valore offerta € iva esclusa	Importo massimo spendibile € iva esclusa
	ROCHE DIABETES C.I. SPA	1	69,18	16.894.121,40	29.759.600,00
	THERAS LIFETECH SRL	2	65,78	25.671.438,00	
	A. MENARINI DIAGNOSTICS SRL	3	59,95	17.706.962,00	
	BIOCHEMICAL SYSTEMS INTERNATIONAL SPA	4	53,26	24.337.300,00	
	B.C. TRADE SRL	5	50,27	19.734.650,00	
	TECHNO ITALIA SRL	6	45,88	17.888.888,00	

Microinfusore patch pump con sistema di gestione telecomandato associabile a sistema di monitoraggio in continuo del glucosio



Ospedale Fatebenefratelli  
Università di Tor Vergata



CD Togliatti



Gruppo Giovani AMD Lazio