

SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA

Diabete Tipo 1: come è cambiato il trattamento insulinico?

La Terapia Insulinica Sottocutanea in Continuo Mediante Microinfusore

Luigi Laviola

Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi

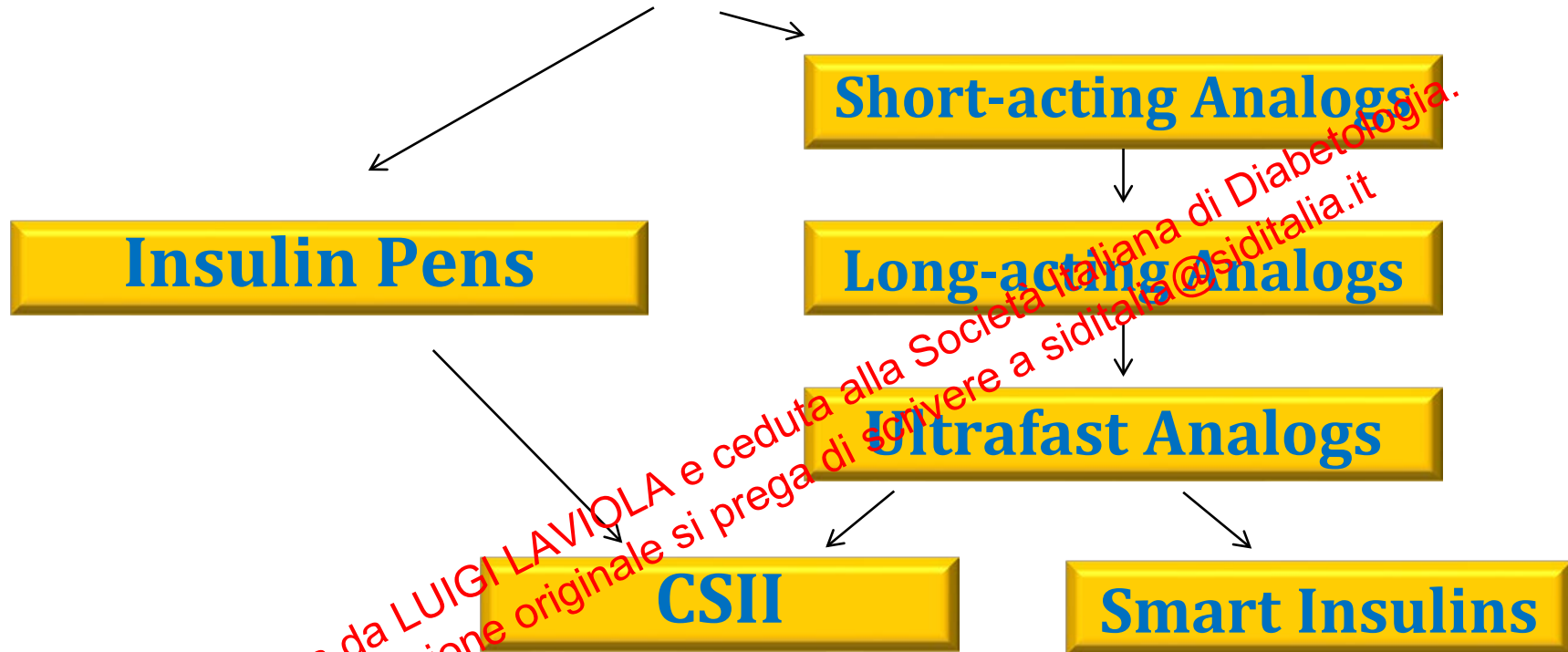


**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO**

VFDO WOKO
DEGLI STUDI DI BARI

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

INSULIN INJECTIONS



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La variazione in HbA1c (MDI vs. CSII) dipende dal valore iniziale di HbA1c

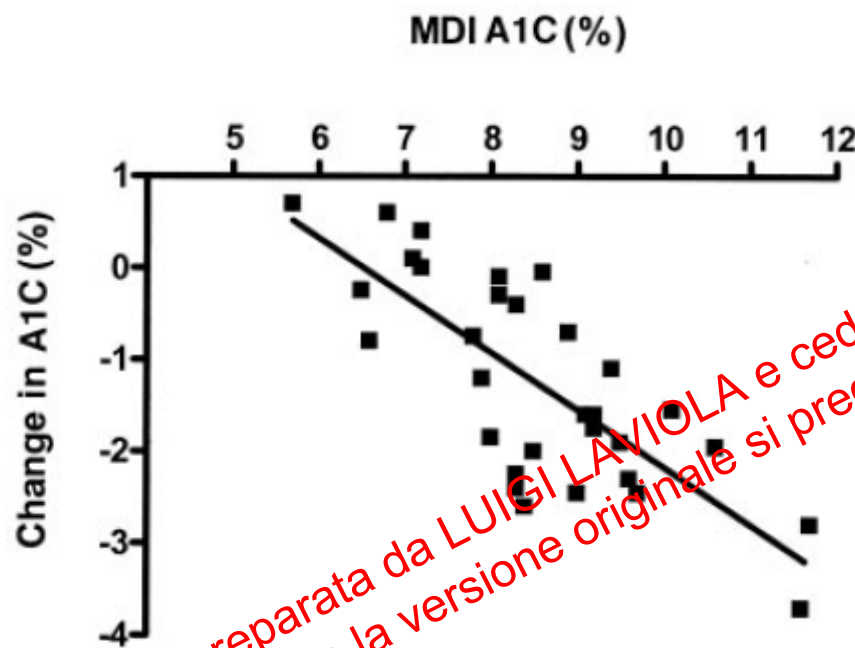
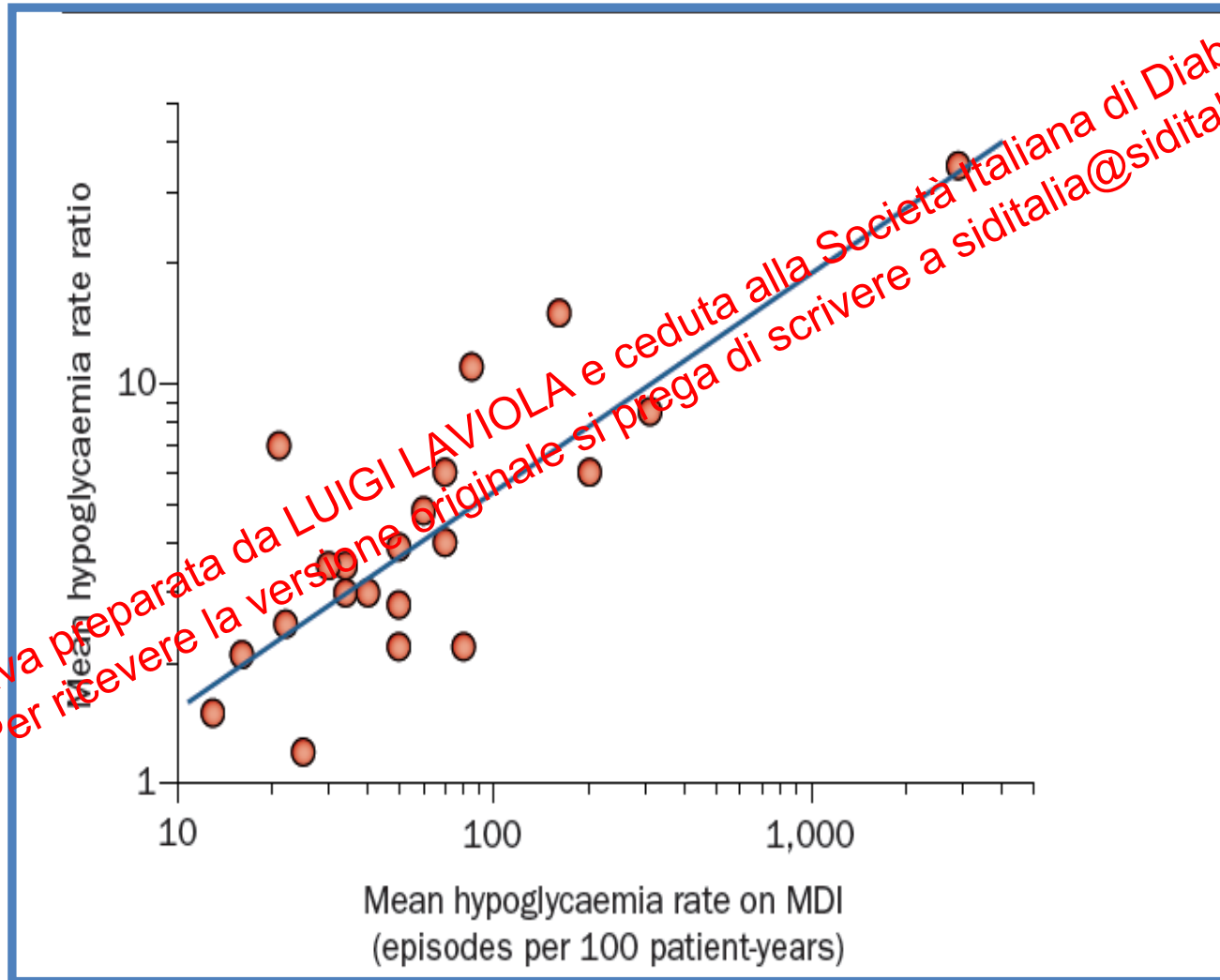


Figure 2—Correlation in type 1 diabetes between the A1C on MDI and the subsequent change in A1C when patients were switched to CSII. From Pickup et al. (28), with permission.

La CSII è molto più efficace nei pazienti con peggior controllo durante MDI

La riduzione dell'ipoglicemia è maggiore nei pazienti con più elevata frequenza di ipoglicemie durante MDI



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

INSULIN INJECTIONS

Short-acting Analogs

Long-acting Analogs

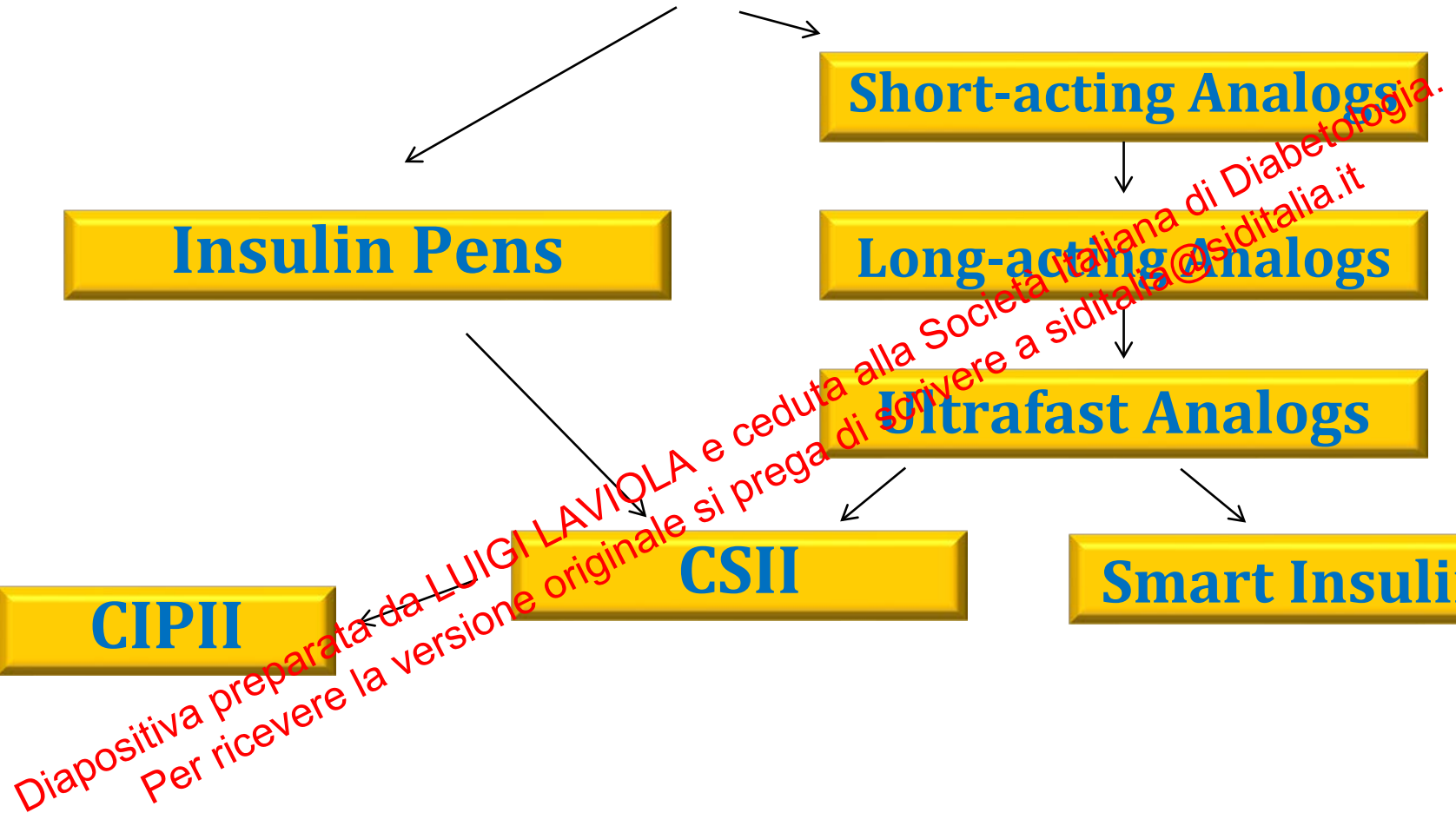
Ultrafast Analogs

Smart Insulins

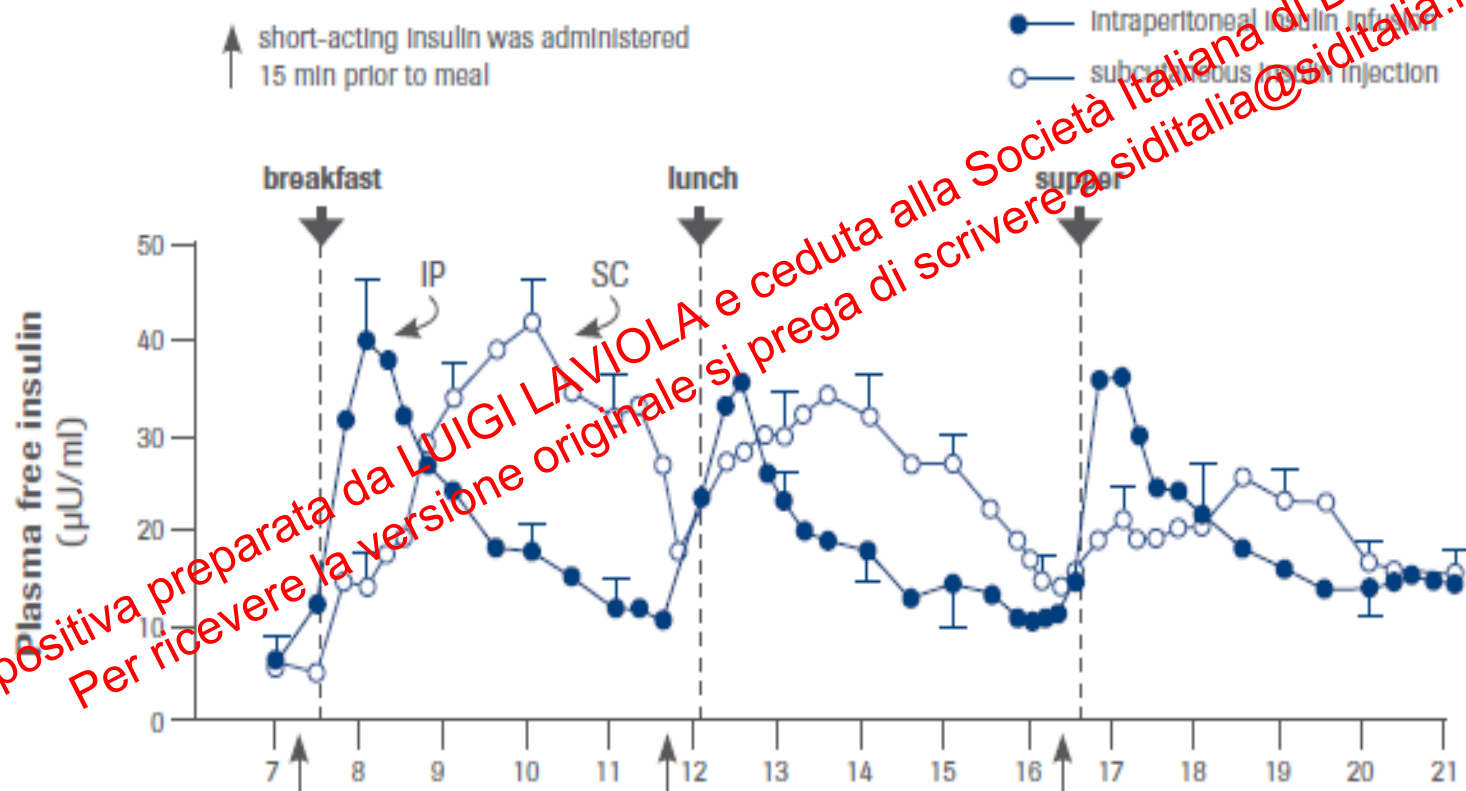
CSII

CIPII

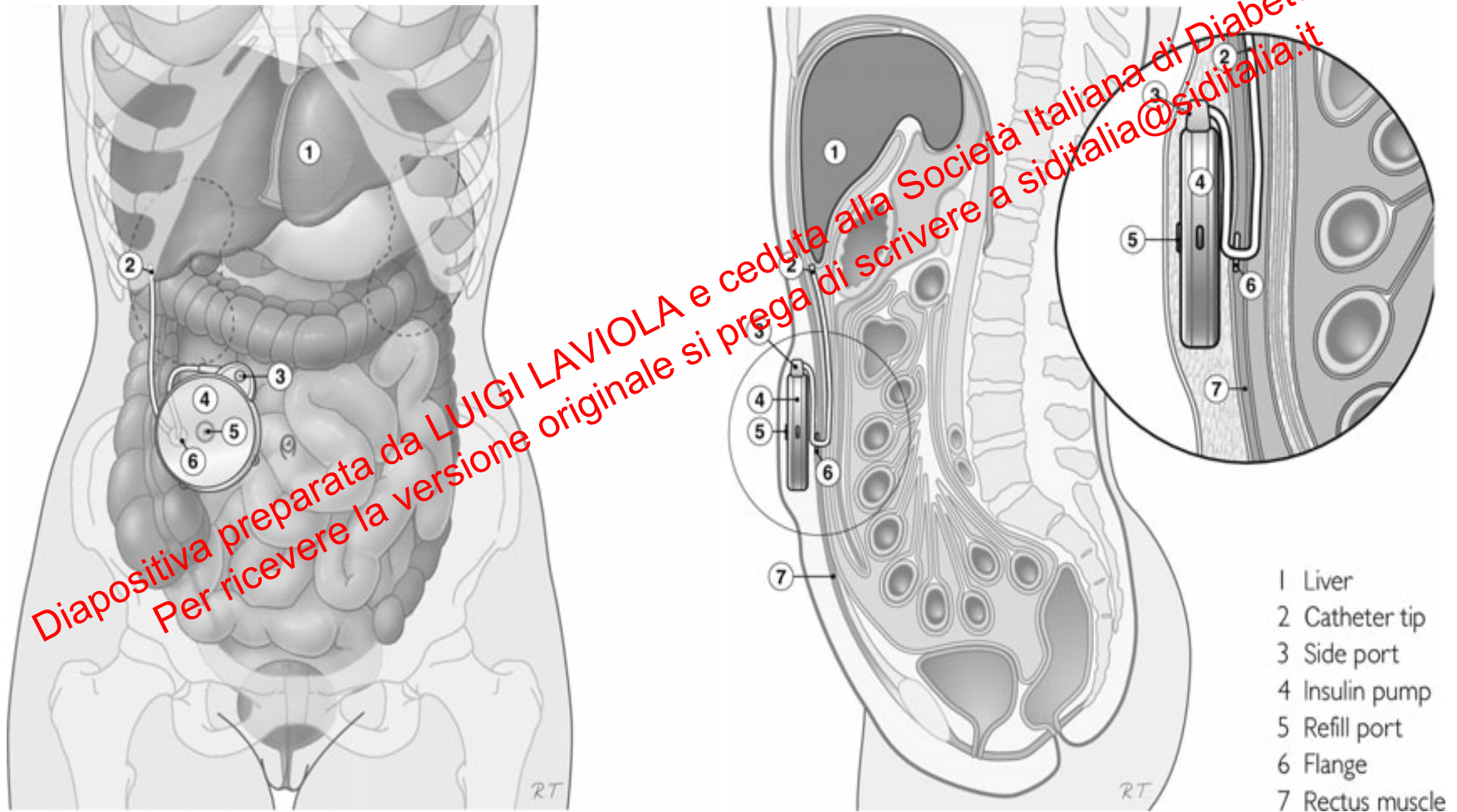
Insulin Pens



Intra-Peritoneal vs Subcutaneous Insulin Infusion



Continuous Intra-Peritoneal Insulin Infusion (CIPII) via Implantable Pump



INSULIN INJECTIONS

Short-acting Analogs

Long-acting Analogs

Ultrafast Analogs

Smart Insulins

CSII

SAP / LGS / PLGS

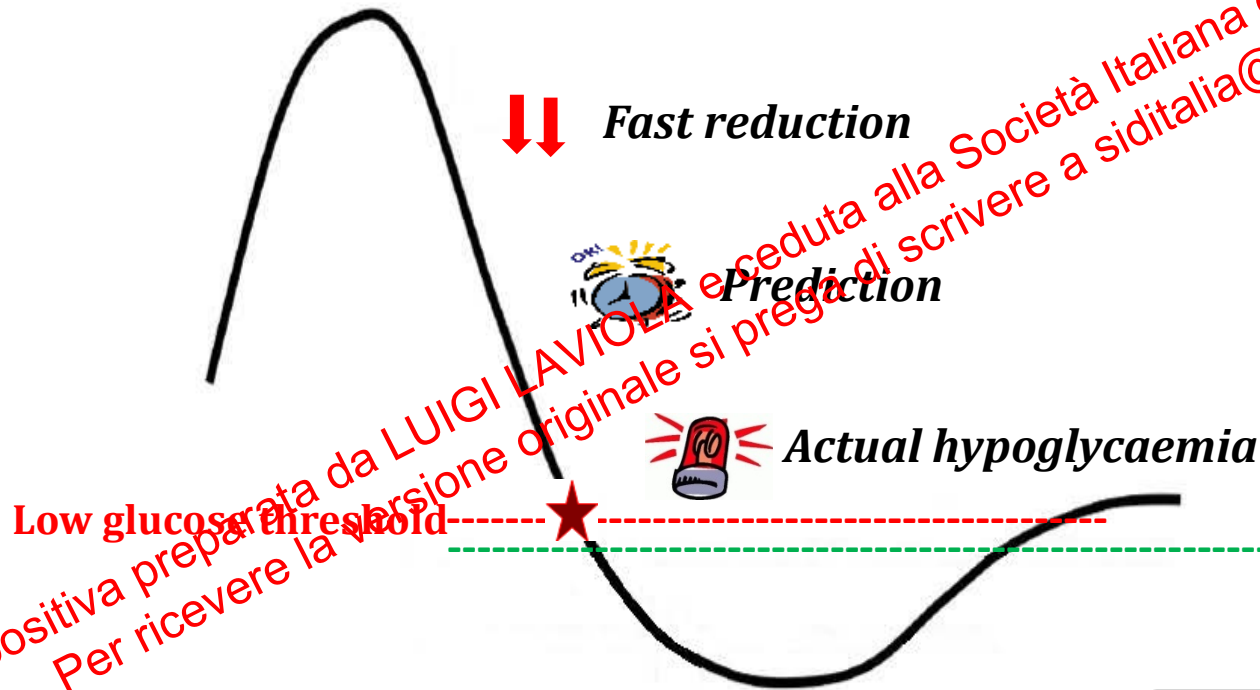
Insulin Pens

CIPII

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Prevention of/Protection from Hypoglycaemia

SAP with «Low Glucose Suspend (LGS)» Function



LGS automatic suspension

Insulin pump

SAP with «Low Glucose Suspend (LGS)» Function

Fast reduction

Prediction

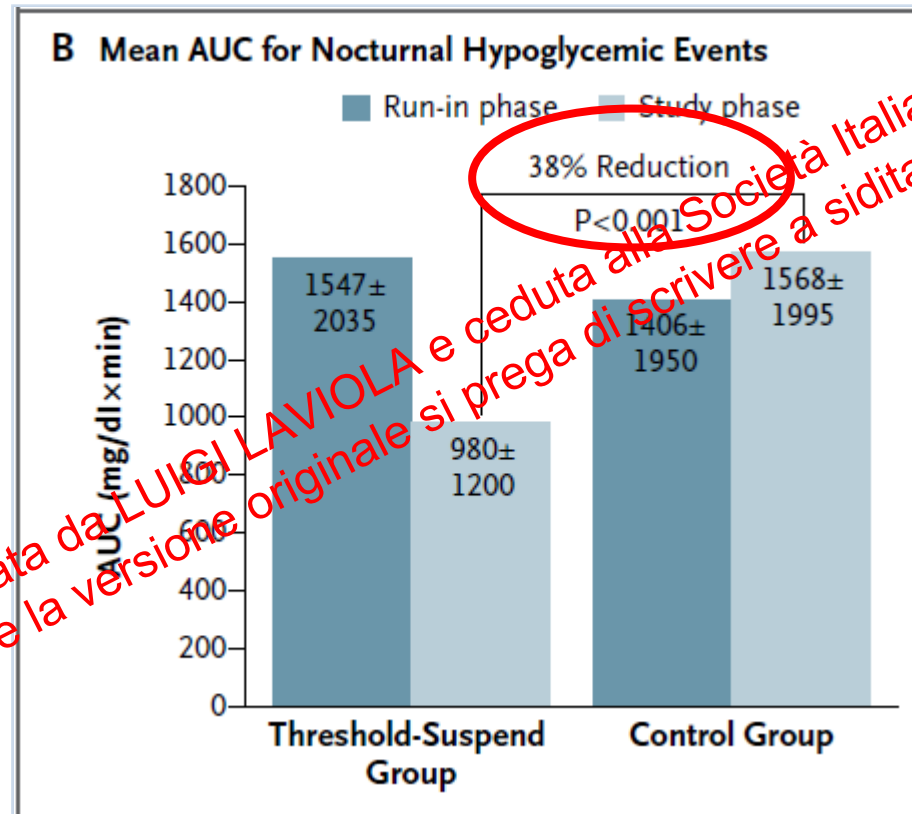
Actual hypoglycaemia

Low glucose threshold

LGS autor suspension

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLE e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

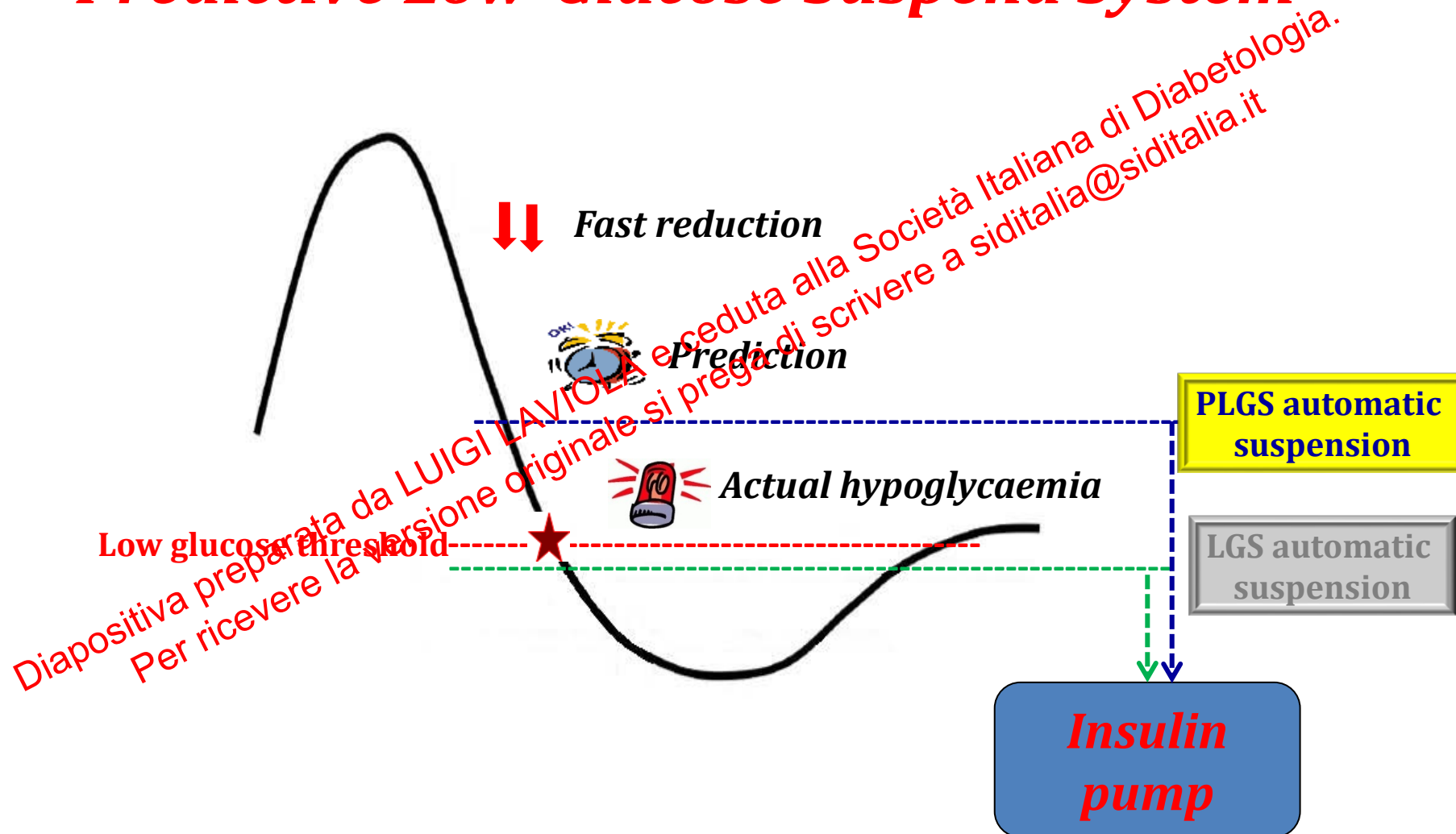
SAP with Low Glucose Suspend (LGS) vs SAP: Reduction in Nocturnal Hypoglycaemia



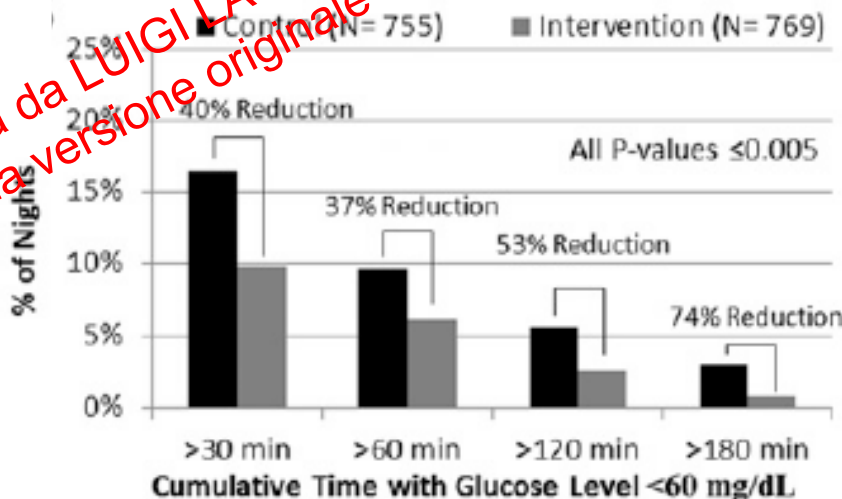
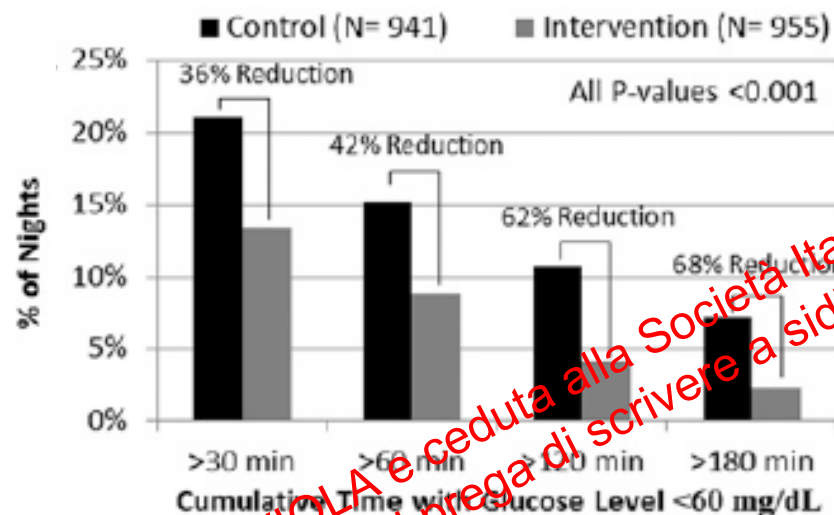
Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

PLGS

“Predictive Low-Glucose Suspend System”



Reduction of Hypoglycemia with PLGS



4-10 y

INSULIN INJECTIONS

Short-acting Analogs

Long-acting Analogs

Ultrafast Analogs

Smart Insulins

CSII

SAP / LGS / PLGS

Closed Loop - *monohormone*

Insulin Pens

CIPII

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pancreas Artificiale: Molti Algoritmi, tre Approcci

PID (Proporzionale Integrale Derivativo)

- regola l'infusione di insulina basandosi su:
 - a) **scarto tra glicemia rilevata in un dato momento e target glicemico** (componente proporzionale)
 - b) **differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target"** (componente integrale)
 - c) **velocità e direzione del cambiamento dei valori di glucosio** (componente derivativa)
- **reattivo** (risponde alle variazioni glicemiche)

MPC (Modello predittivo di controllo)

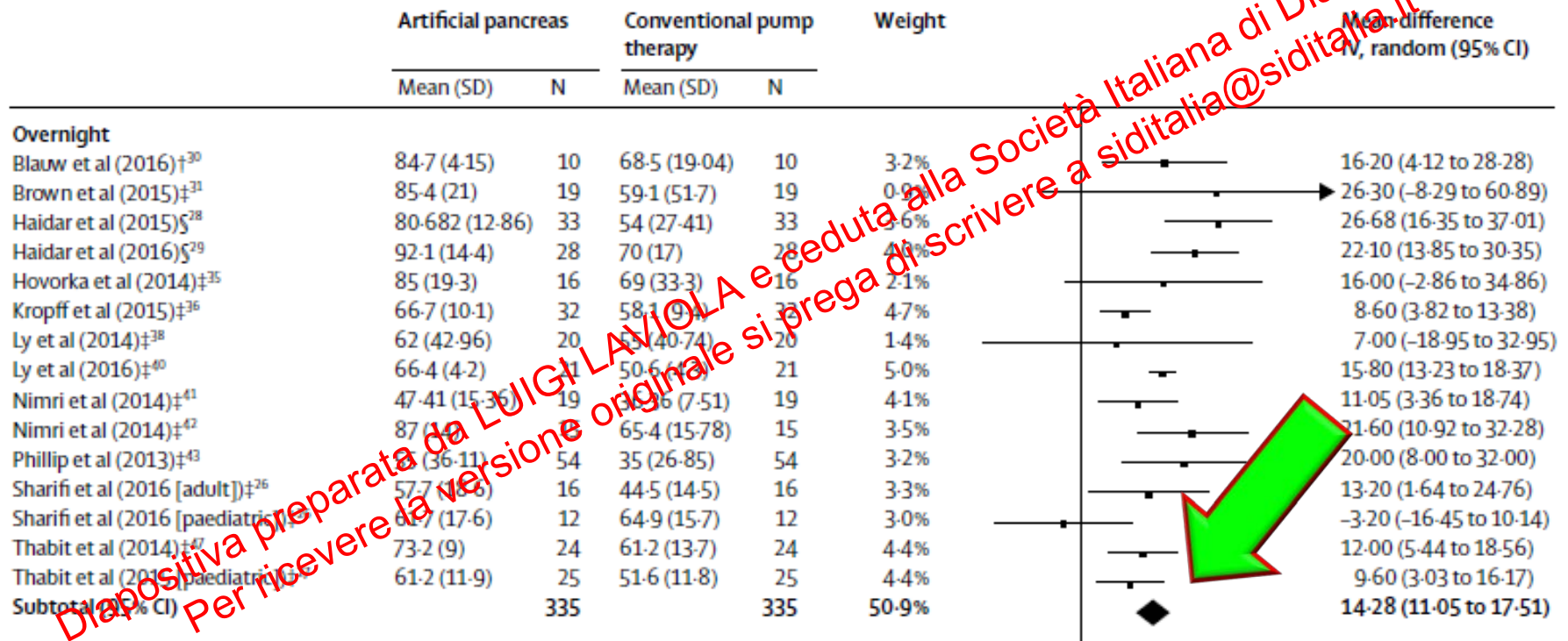
- **predice i livelli di glucosio nel futuro prossimo, minimizzando la differenza tra valori di glucosio predetti e quelli misurati** in un dato arco di tempo
- utilizza una **vie fisiologica** (dati teorici e sperimentali) e una **non fisiologica** ("impara" in modo autonomo a rispondere alle variazioni 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**

FUZZY LOGIC

- regola l'infusione di insulina basandosi su **regole approssimative e conoscenze empiriche** (emula il ragionamento di un diabetologo esperto)

from Schettino M 2019

Artificial Pancreas vs Conventional CSII: Time in Range



Artificial Pancreas vs Conventional CSII: Time in Range

24 h

De Bock et al (2015) ^{‡32}	67.41 (9.8)	8	60.97 (16.4)	8	3.0%	6.44 (-6.80 to 19.68)
Del Favero et al (2016) ^{‡33}	56.8 (13.5)	30	63.1 (11)	30	4.4%	-6.30 (-12.53 to -0.07)
El-Khatib et al (2017) ^{‡34}	78.4 (6)	39	61.9 (14.4)	39	4.7%	16.50 (11.60 to 21.40)
Kovatchev et al (2014) ^{‡24}	66.13 (18.58)	18	70.74 (21.7)	18	3.0%	-4.61 (-17.81 to 8.59)
Leelarathna et al (2014) ^{‡37}	74.5 (13.19)	17	61.8 (12.3)	17	4.0%	12.70 (4.13 to 21.27)
Ly et al (2015) ^{‡39}	69.9 (3.3)	10	73.1 (5)	10	4.6%	-3.20 (-6.91 to 0.51)
Russell et al (2014 [adult]) ^{‡23}	79.5 (8.3)	20	58.8 (14.6)	20	4.2%	20.70 (4.13 to 21.27)
Russell et al (2014 [paediatric]) ^{‡23}	75.9 (7.9)	32	64.5 (14.1)	32	4.5%	11.40 (5.80 to 17.00)
Russell et al (2016) ^{‡44}	80.6 (7.4)	19	57.6 (14)	19	4.3%	23.00 (15.88 to 30.12)
Tauschmann et al (2016 [p 1168]) ^{‡46}	72 (13.33)	12	53.1 (6.3)	12	3.8%	19.00 (9.70 to 28.30)
Tauschmann et al (2016 [p 2019]) ^{‡45}	66.6 (7.9)	12	47.7 (14.1)	12	3.8%	18.90 (9.61 to 28.19)
Thabit et al (2015 [adult]) ^{‡27}	67.7 (10.6)	33	56.8 (14.2)	33	4.5%	10.90 (4.85 to 16.95)
Subtotal (95% CI)		250		250	49.1%	10.58 (4.28 to 16.87)

Heterogeneity: $\tau^2=106.65$; $\chi^2=112.69$, $df=1$ ($p<0.0001$); $I^2=90\%$

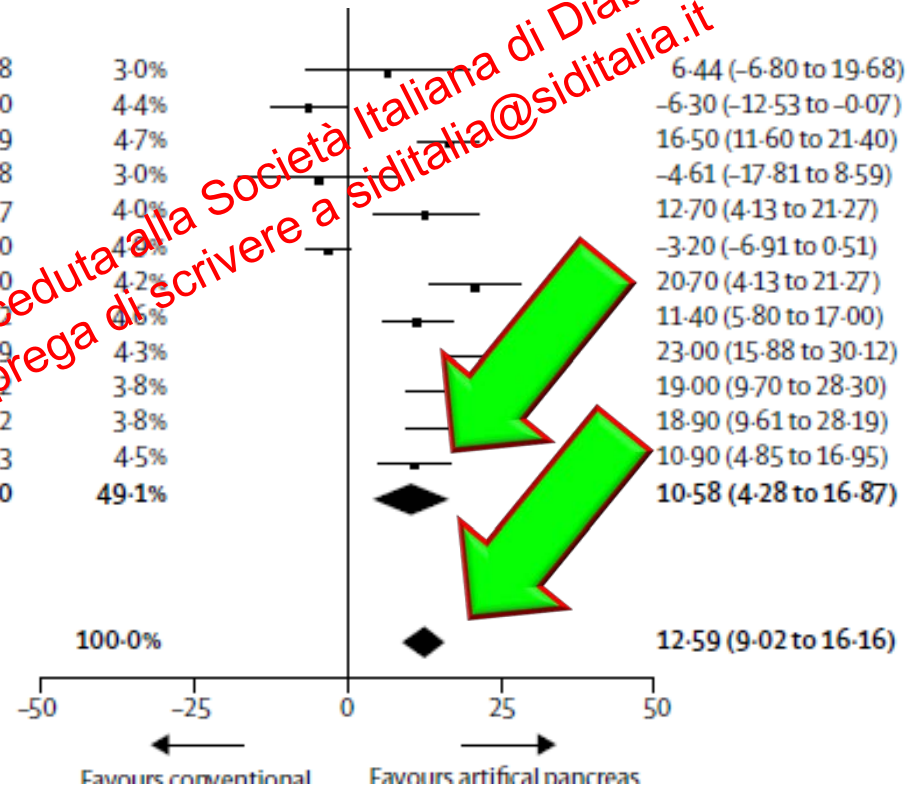
Test for overall effect: $Z=3.29$ ($p=0.0005$)

Total (95% CI) 585

Heterogeneity: $\tau^2=84.57$; $\chi^2=161.79$, $df=26$ ($p<0.0001$); $I^2=84\%$

Test for overall effect: $Z=6.91$ ($p<0.0001$)

Test for subgroup differences: $\chi^2=1.06$, $df=1$ ($p=0.30$), $P=5.2\%$



Artificial Pancreas vs Conventional CSII: Time Below Range (<70)

All comparisons	21	-2.45% (-3.79 to -1.11)	0.0003	4.88%	94%
Timing of intervention					
Overnight	10	-3.38% (-4.96 to -1.80)	0.006	5.37%	85%
24 h	11	-1.70% (-3.18 to -0.22)	0.03	4.38%	91%
Age					
Paediatric	8	-1.58% (-3.66 to 0.50)	0.14	4.40%	87%
Adult	8	-1.23% (-1.99 to -0.47)	0.002	3.37%	44%
Hormone*					
Single	16	-1.88% (-3.40 to -0.36)	0.02	4.42%	94%
Dual	7	-3.76% (-5.58 to -1.97)	<0.0001	6.10%	75%
Algorithm					
MPC	15	-1.95% (-3.14 to -0.76)	0.001	4.67%	84%
PID	4	-3.98% (-10.16 to 2.21)	0.21	6.38%	98%
Fuzzy logic	2	-2.45% (-3.79 to -1.11)	<0.001	3.81%	0%
Remote monitoring‡					
Yes‡	12	-3.92% (-6.05 to -1.79)	0.0003	6.09%	94%
Non-differential	6	-2.82% (-4.45 to -1.19)	0.0007	4.69%	79%
Differential	6	-4.58% (-9.02 to -0.15)	0.04	7.54%	97%
No	9	-0.63% (-2.01 to 0.74)	0.37	2.94%	88%

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

INSULIN INJECTIONS

Short-acting Analogs

Long-acting Analogs

Ultrafast Analogs

Smart Insulins

CSII

SAP / LGS / PLGS

Closed Loop - *monohormone*

Closed Loop - *bihormone*

Insulin Pens

CIPII

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Pancreas Artificiale Biormonale in Bambini e Adolescenti

	Conventional pump therapy (96 nights)	Single-hormone artificial pancreas (93 nights)	Dual-hormone artificial pancreas (93 nights)
Number of hypoglycaemic events	15	4	0
Patients with at least one hypoglycaemia event*	11 (33%)	4 (12%)	0
Median time of hypoglycaemia events (h)	0145 (0000–0520)	0025 (0010–0047)	..
Mean total insulin delivery 1 hour before hypoglycaemia events†	1	0.04 (0.06)	..
Mean total insulin delivery 2 hours before hypoglycaemia events†	1	0.24 (0.20)	..
Number of hyperglycaemia events	2	2	0
Number of hyperglycaemia events accompanied with ketones	0	0	0
Time of hyperglycaemia events (h)	0340 and 0400	0130 and 0350	..

INSULIN INJECTIONS

Short-acting Analogs

Long-acting Analogs

Ultrafast Analogs

Smart Insulins

CSII

SAP / LGS / PLGS

Closed Loop - *monohormone*

Closed Loop - *bihormone*

Insulin Pens

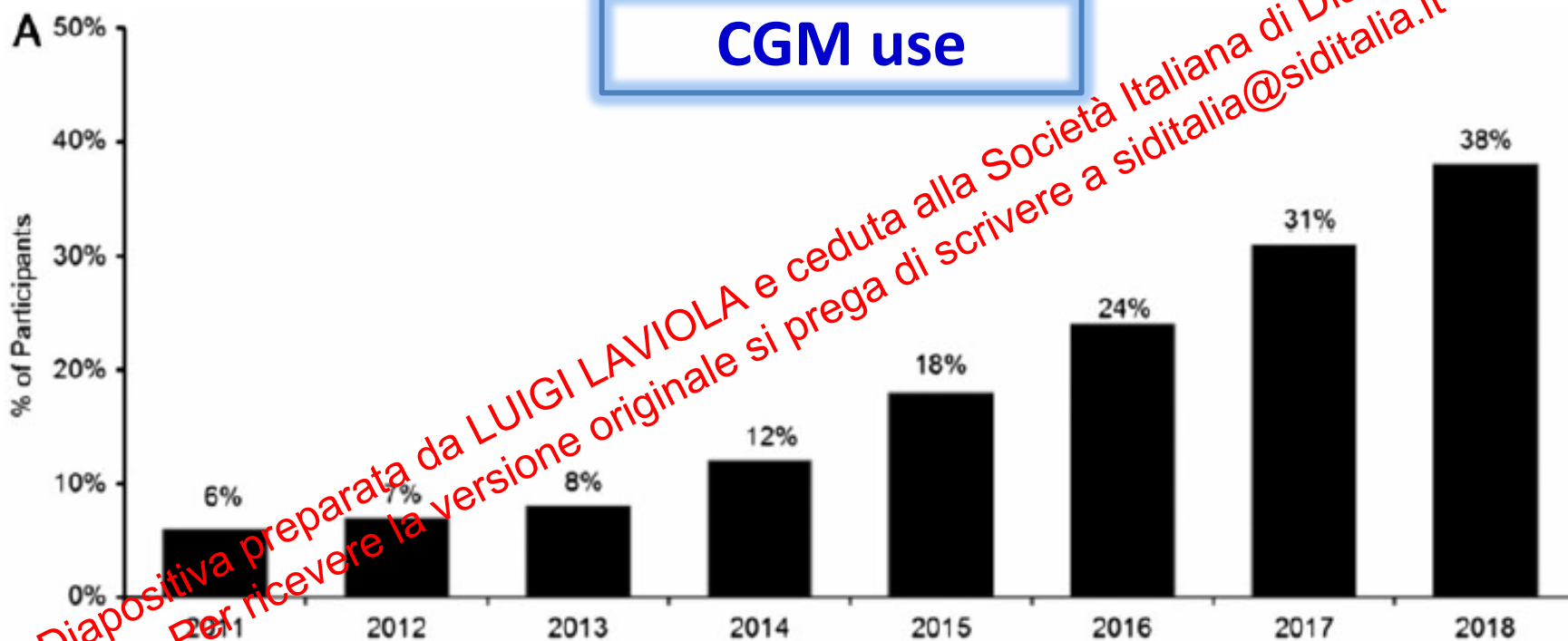
CIPII

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione completa si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

The T1D Exchange Registry

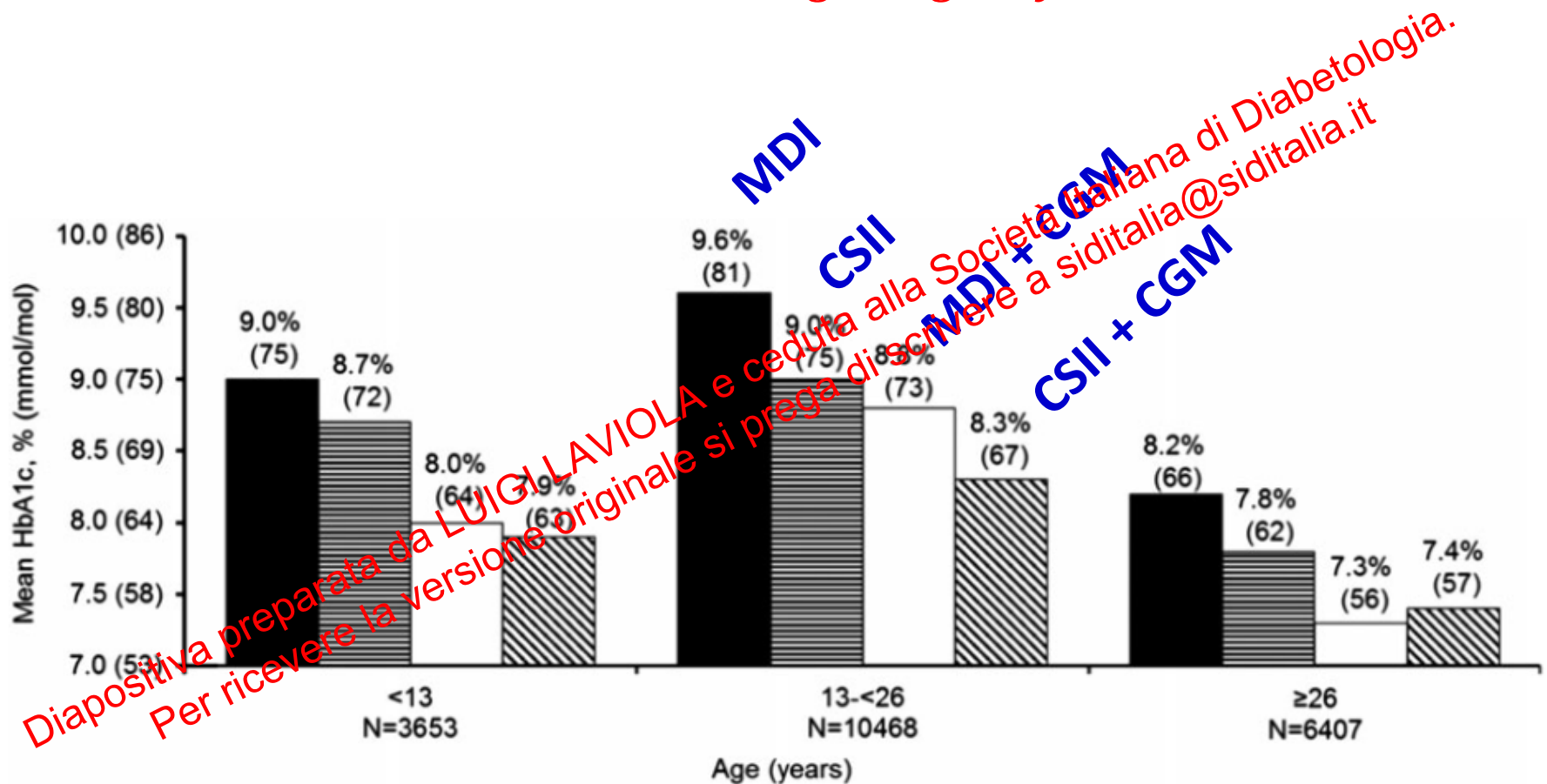
n = 25000 – 60% on CSII

CGM use



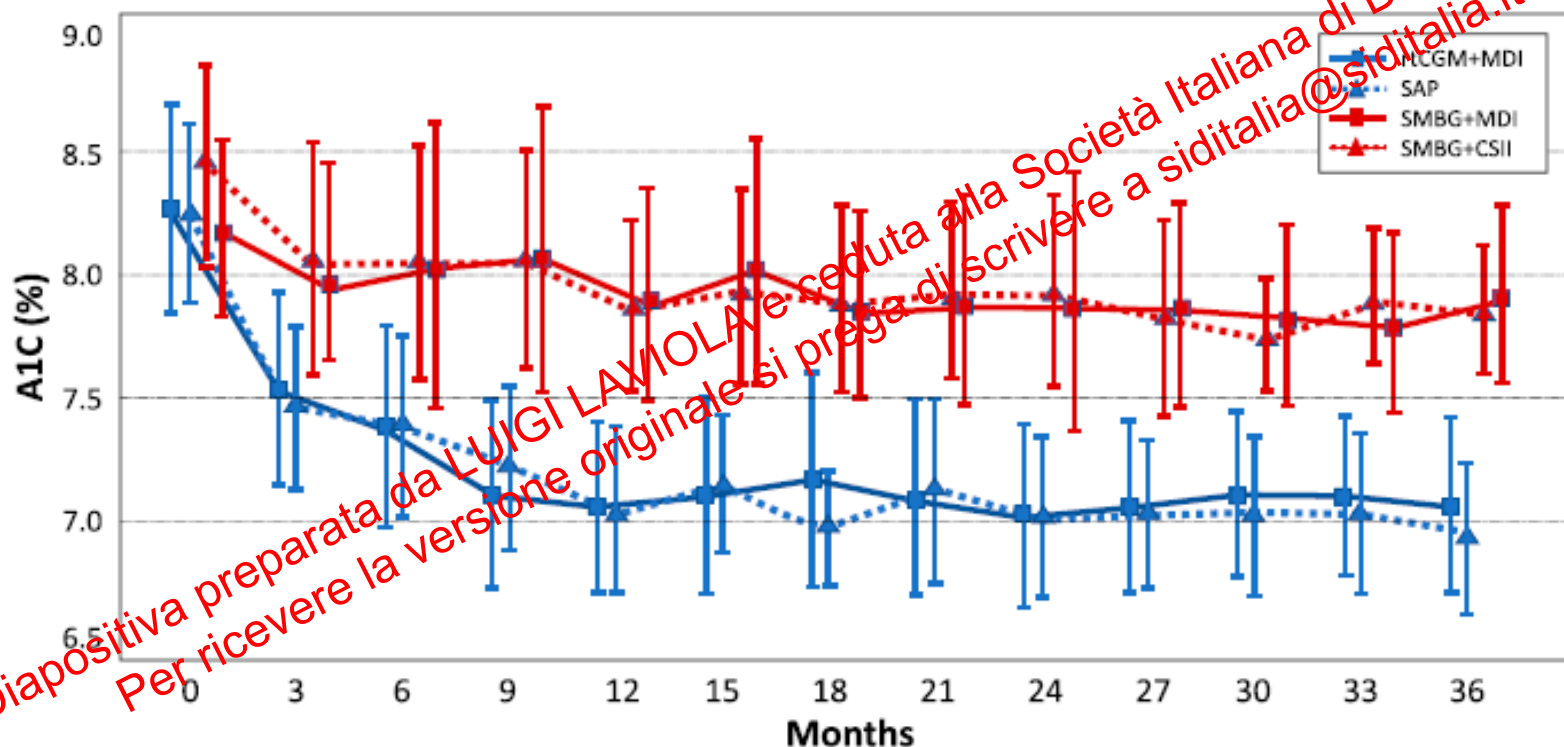
Different Treatment Modalities and HbA1c

The T1D Exchange Registry



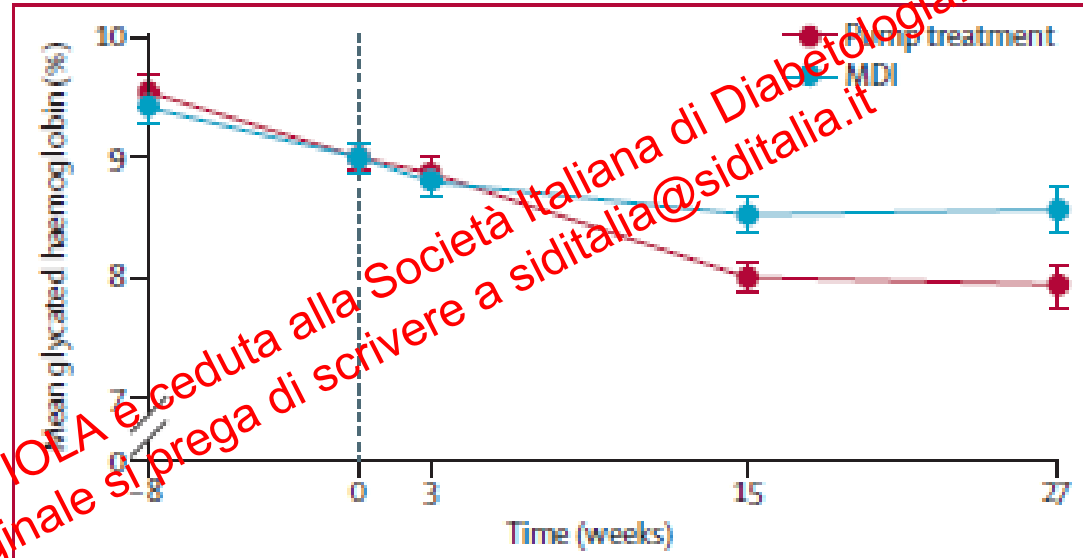
Different Treatment Modalities and HbA1c

The COMISAIR real world study



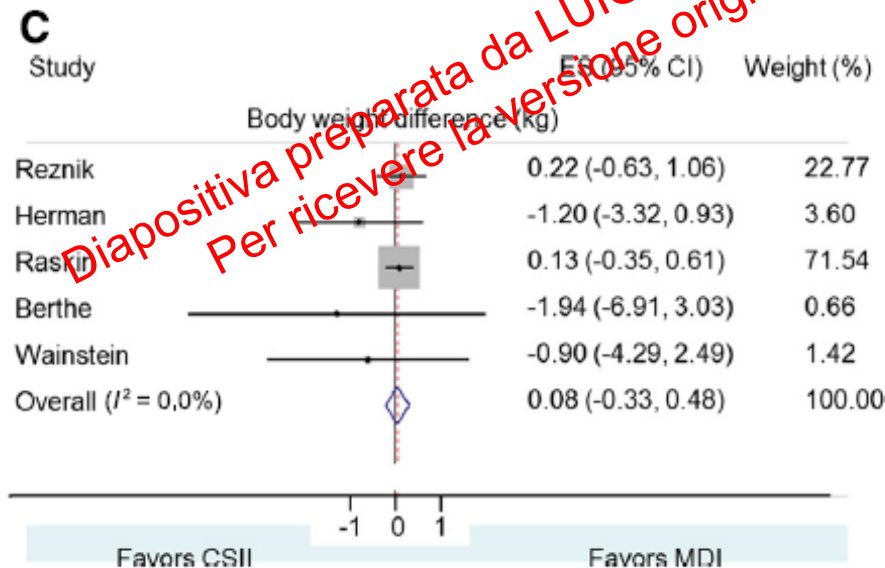
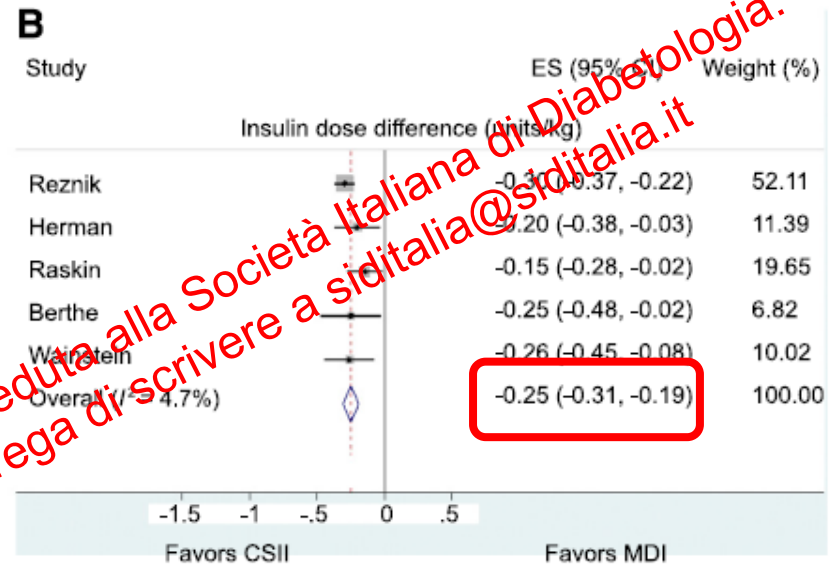
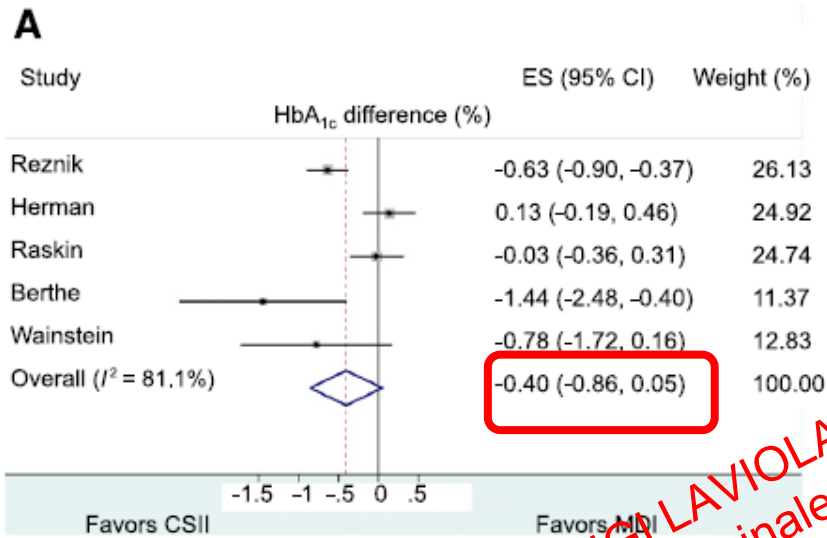
OpT2mise study: RCT of CSII vs. MDI in type 2 DM

- 331 type 2 DM patients on MDI
- 2-mo run-in to intensify control on MDI using standardised titration protocol
- Those with continued poor control on MDI randomised to continued MDI or CSII for 6 mo
- Baseline HbA1c ≥ 8.0 and $\leq 12\%$
- Baseline insulin dose (0.7-1.8 U/kg)



- Final HbA1c significantly lower on CSII vs. MDI (mean final difference -0.7%, $p < 0.0001$)
- In those with highest baseline (9.3-11.5%) HbA1c difference was -1.1%
- 20% less insulin used on CSII
- No increased hypoglycaemia or weight gain on CSII

CSII Versus MDI in T2DM: Individual Patient Data Meta-analysis and Meta-regression of RCTs



287 MDI

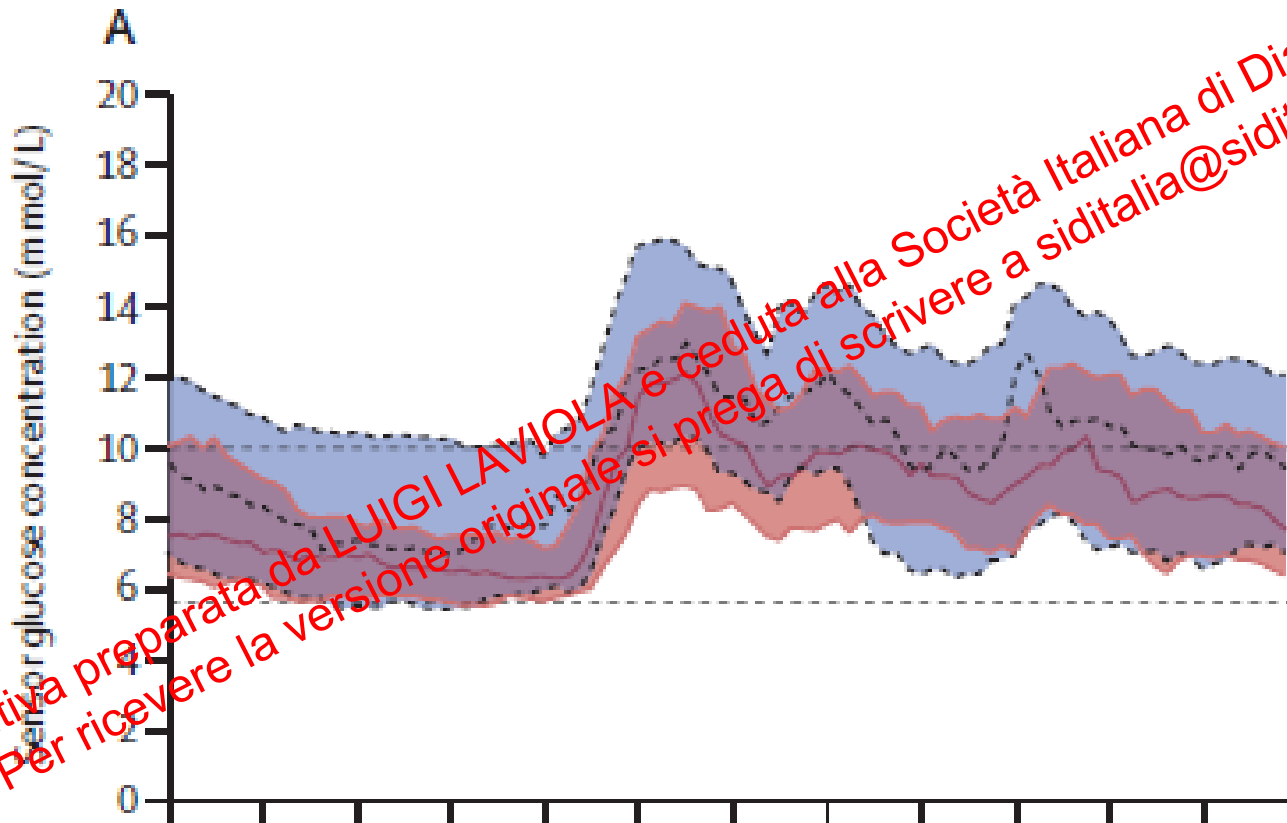
303 CSII

Closed-Loop Insulin Delivery in Inpatients with T2DM

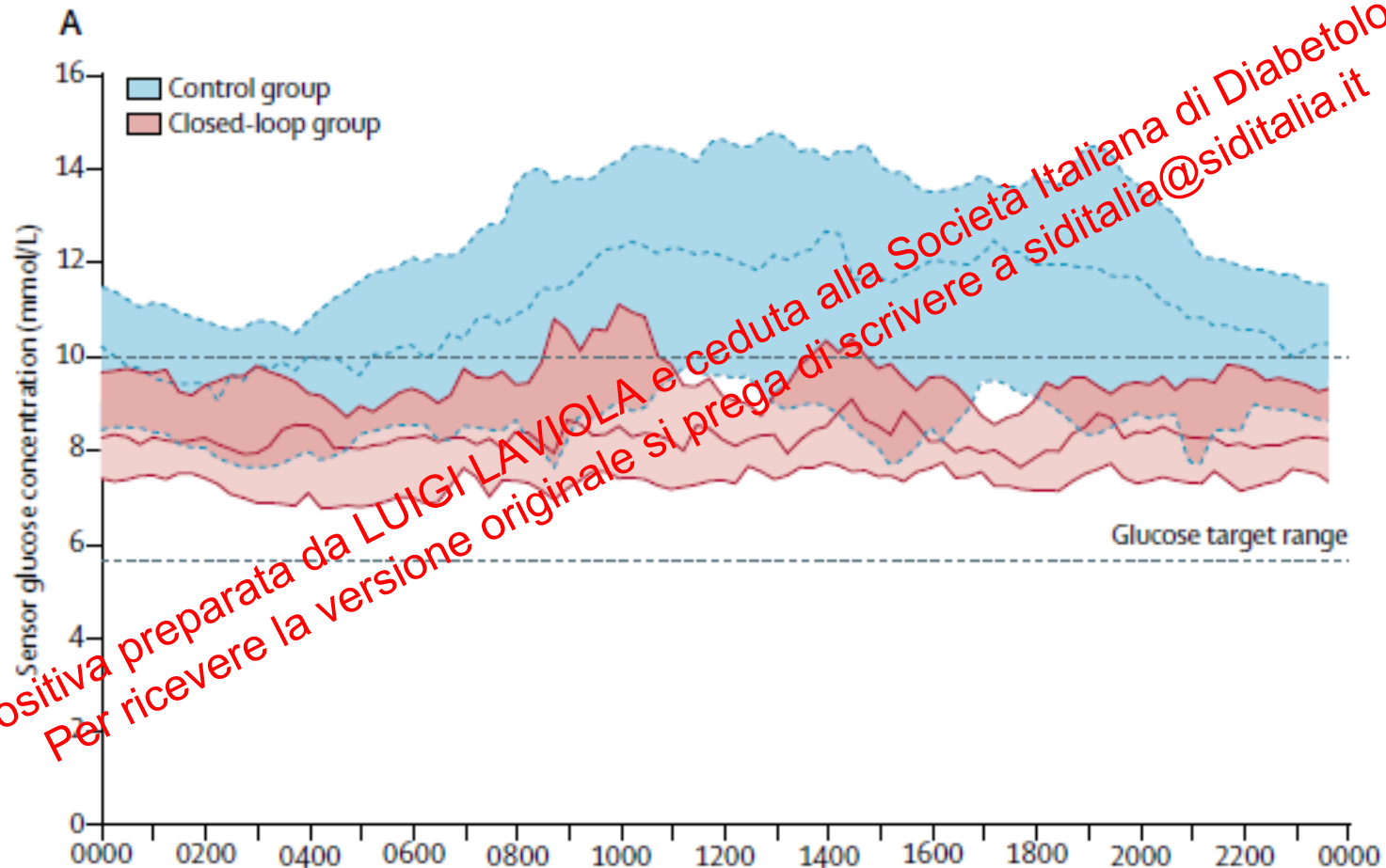
	Closed-loop (n=20)	Control (n=20)	p value
Time spent at glucose concentration (%)			
5.6-10.0 mmol/L*	59.8% (18.7)	38.1% (16.7)	0.004
>10.0 mmol/L	30.1% (20.4)	49.1% (24.1)	0.011
>20.0 mmol/L	0.6% (1.8)	0.8% (5.9)	0.66
<5.6 mmol/L	10.1% (13.0)	12.9% (13.0)	0.51
<3.5 mmol/L	0.0% (0.0-0.4)	0.5% (0.0-2.7)	0.35
Mean glucose (mmol/L)	8.9 (1.7)	10.1 (2.1)	0.065
SD of glucose (mmol/L)	1.5 (0.9)	3.3 (0.8)	0.007
CV of glucose (%)	23.0% (8.2)	33.4% (8.1)	0.042
Between-day CV of glucose (%)	24.9% (39.0)	24.4% (17.2)	0.97
AUC _{<3.5} (mmol/L x min)	0.0 (0.0-4.1)	0.0 (0.0-80.4)	0.36
Number of events with capillary glucose >20 mmol/L	0	1	1.0
Number of events with capillary glucose <2.8 mmol/L	1	1	1.0
Total daily insulin dose (U)	62.6 (36.3)	65.9 (39.6)	0.78

Data are mean (SD), or median (IQR), unless otherwise stated. AUC_{<3.5}=area under the curve for a glucose concentration of less than 3.5 mmol/L per 24-h period. CV=coefficient of variation. *Primary endpoint.

Closed-Loop Insulin Delivery in Inpatients with T2DM



Closed-Loop Insulin Delivery in Inpatients with Nutritional Support



Open Source AP System (openAPS)

Glucose metrics

Variable	Overall
CGM records (days)	243.0 ± 19.1
Mean glucose (mmol/L)	7.2 ± 1.1
CV	35.3 ± 5.8
eA1c (%)	6.4 ± 0.7
CGM readings 3.9–10.0 mmol/L (%)	77.5 ± 10.5
CGM-readings <3.9 mmol/L (%)	4.3 ± 3.6
CGM-readings <3.0 mmol/L (%)	1.3 ± 1.9
CGM readings >10.0 mmol/L (%)	18.2 ± 11.0
CGM readings >13.9 mmol/L (%)	4.1 ± 4.0
Hypoglycaemic events (n)/day	0.31 ± 0.35
Duration of hypoglycaemia (min)	65.3 ± 41.4
Prolonged hypoglycaemic events (>120 min, n)/day	0.058 ± 0.094
MODD (mmol/L)	2.7 ± 0.7

Open Source AP System (openAPS)

SAP → openAPS

Variable	Before OpenAPS (SAP)	During OpenAPS	Difference	P-value
Overall				
CGM records (days)	69.1 ± 73.9	134.1 ± 90.3	65.0 ± 119.3	0.0096
Mean glucose (mmol/L)	8.0 ± 1.4	7.4 ± 1.0	-0.6 ± 0.7	<0.0001
CV	36.9 ± 7.1	34.5 ± 4.8	-2.4 ± 5.8	0.0198
eA1c (%)	6.6 ± 0.9	6.2 ± 0.6	-0.4 ± 0.5	<0.0001
CGM readings 3.9–10.0 mmol/L (%)	71.1 ± 13.5	80.4 ± 8.3	9.3 ± 9.5	<0.0001
CGM-readings <3.9 mmol/L (%)	5.3 ± 4.5	4.2 ± 3.1	-1.1 ± 3.8	0.1534
CGM-readings <3.0 mmol/L (%)	1.6 ± 2.4	0.9 ± 0.9	-0.7 ± 2.2	0.0171
CGM readings >10.0 mmol/L (%)	23.6 ± 14.7	15.4 ± 9.3	-8.3 ± 8.6	<0.0001
CGM readings >13.9 mmol/L (%)	6.4 ± 6.3	3.1 ± 2.9	-3.3 ± 5.0	0.0001
Hypoglycaemic events (n)/day	0.49 ± 0.61	0.30 ± 0.26	-0.13 ± 0.51	0.0293
Duration of hypoglycaemia (min)	62.4 ± 34.7	65.5 ± 22.7	3.0 ± 34.8	0.6021
Prolonged hypoglycaemic events (>120 min, n)/day	0.07 ± 0.12	0.04 ± 0.06	-0.03 ± 0.05	0.0007

Spunti di riflessione

Complessità vs. semplicità: serve ancora la formazione (del paziente e del medico)?

Pancreas artificiale: una risorsa per tutti?

Come valutiamo il compenso: basta guardare l'HbA1c?

Il futuro... è terminato?

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ipertecnologia: Vantaggi e Limiti

Pro

- Tecnologia più sofisticata = miglior controllo glicemico
- L'automazione rende più libero il paziente
- Una tecnologia flessibile e regolabile risponde a molte esigenze dei pazienti (dieta, attività fisica, etc)

Contro

- Rischio di malfunzionamento
- Complessità di «guida» del sistema
- Ansietà di dipendenza dallo strumento
- Fastidi della tecnologia (es allarmi)
- Problemi di “cybersecurity”
- Non necessaria per alcuni pazienti

Diapositiva preparata da LUIGI N. AVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siiditalia@siiditalia.it

CIPII: Indications

- Marked fluctuations of glucose levels and insulin requirements during subcutaneous insulin therapy (brittle diabetes)
- Frequent severe hypoglycemia during subcutaneous insulin therapy
- Subcutaneous insulin resistance
- Lipoatrophy/lipohypertrophy associated with subcutaneous insulin, or skin disorders interfering with the subcutaneous route of insulin administration
- Allergies to materials required for subcutaneous insulin administration