

Congresso Regionale SID - AMD Umbria 2022

Assisi, BV Grand Hotel Assisi 18 /19 novembre 2022

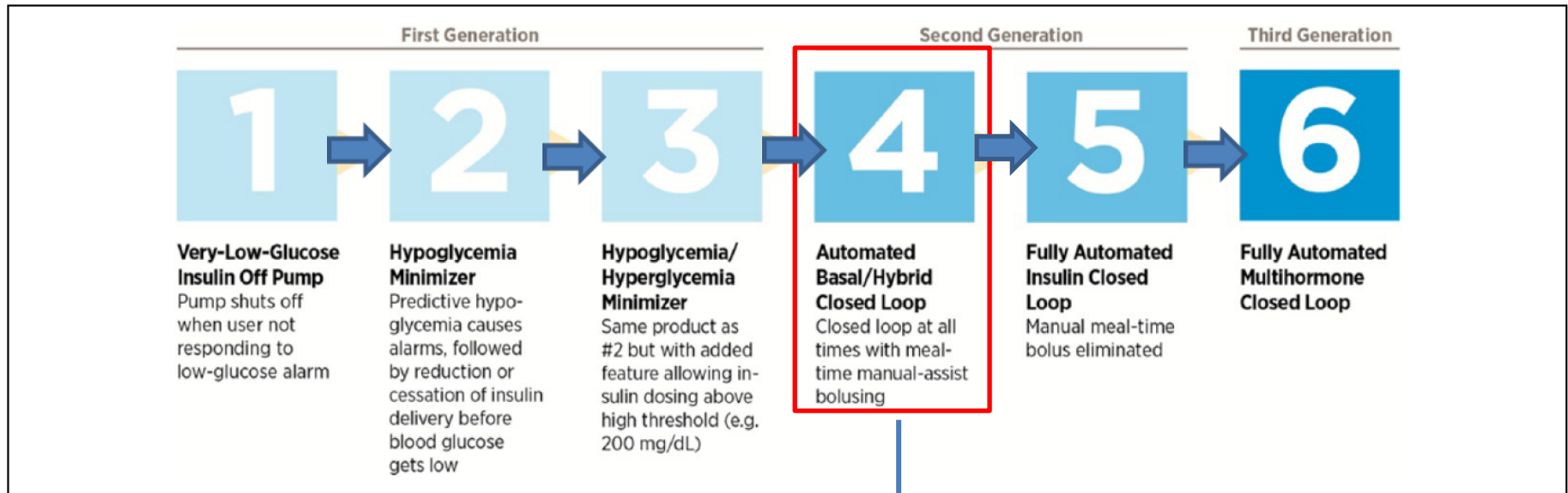
**CENT'ANNI DI DIABETOLOGIA:
UNA SCIENZA IN CONTINUA EVOLUZIONE**

CSII: sistemi ibridi a confronto

Giuseppe Lepore

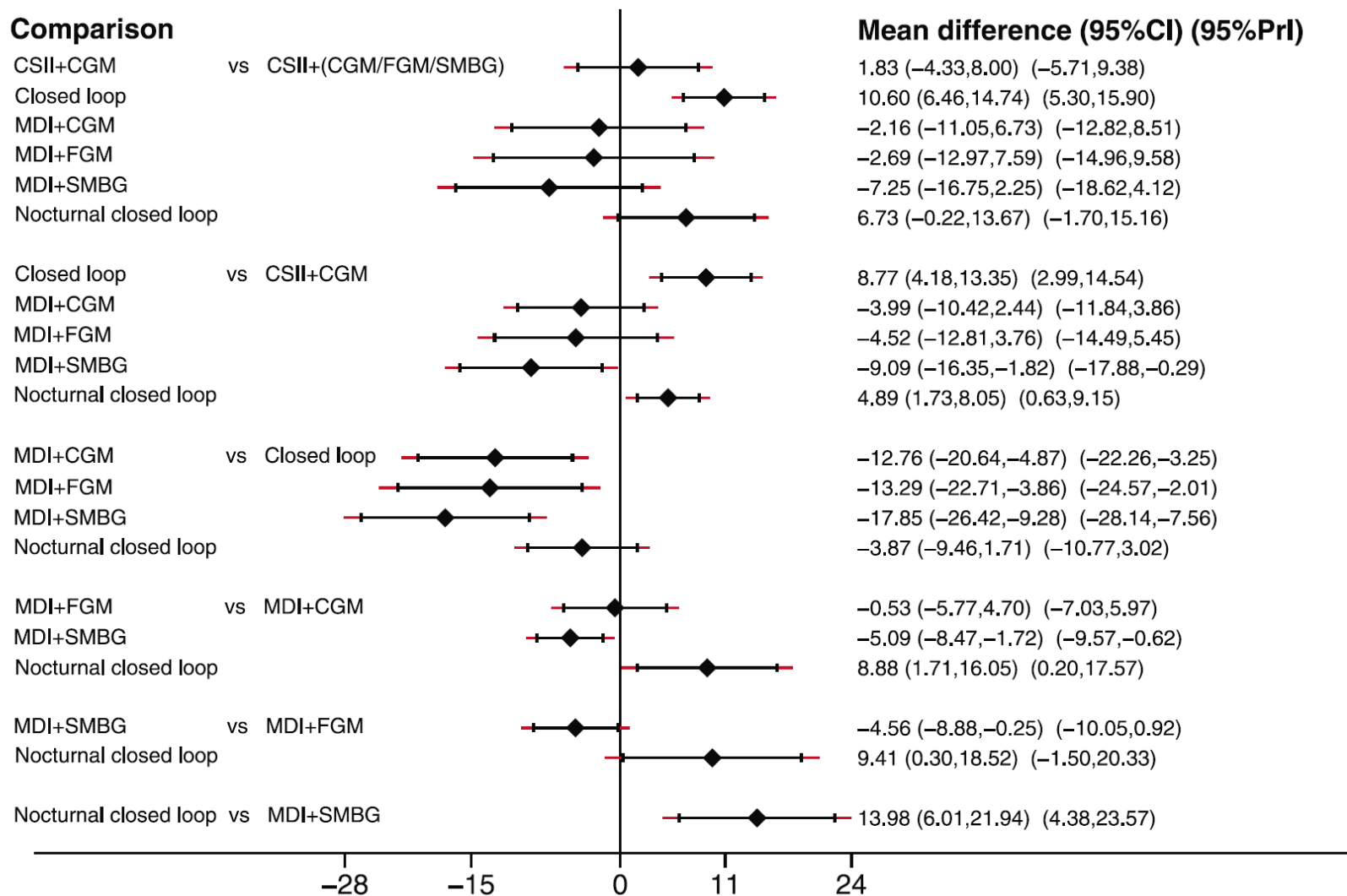
*UOC Mal.Endocrine-Diabetologia
ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo*

Automated insulin delivery

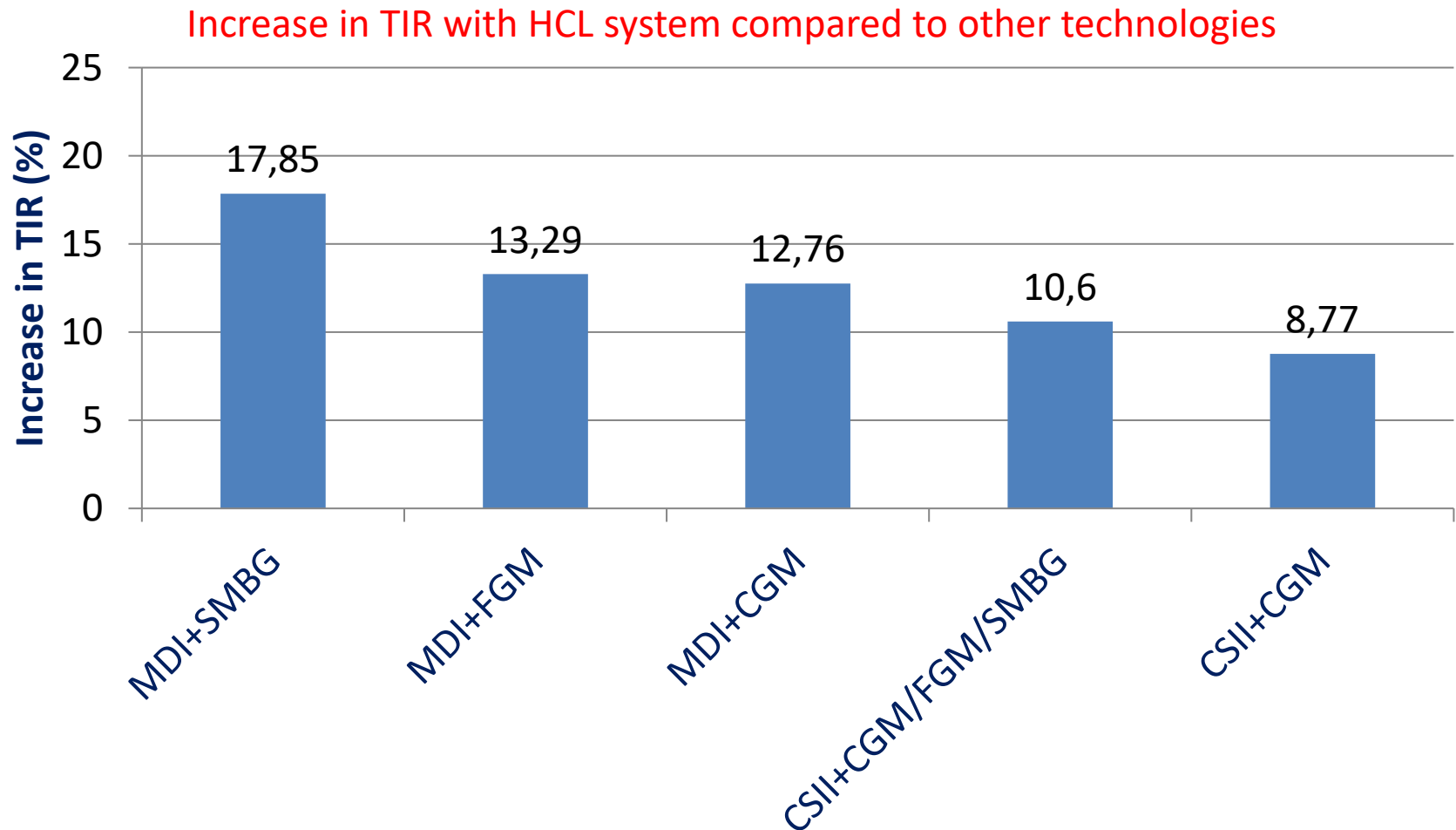


AHCL System:
boli automatici di correzione

Time in Range for Multiple Technologies in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis



Time in Range for Multiple Technologies in Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis



One Year Real-World Use of the C..... Advanced Hybrid Closed-Loop Technology

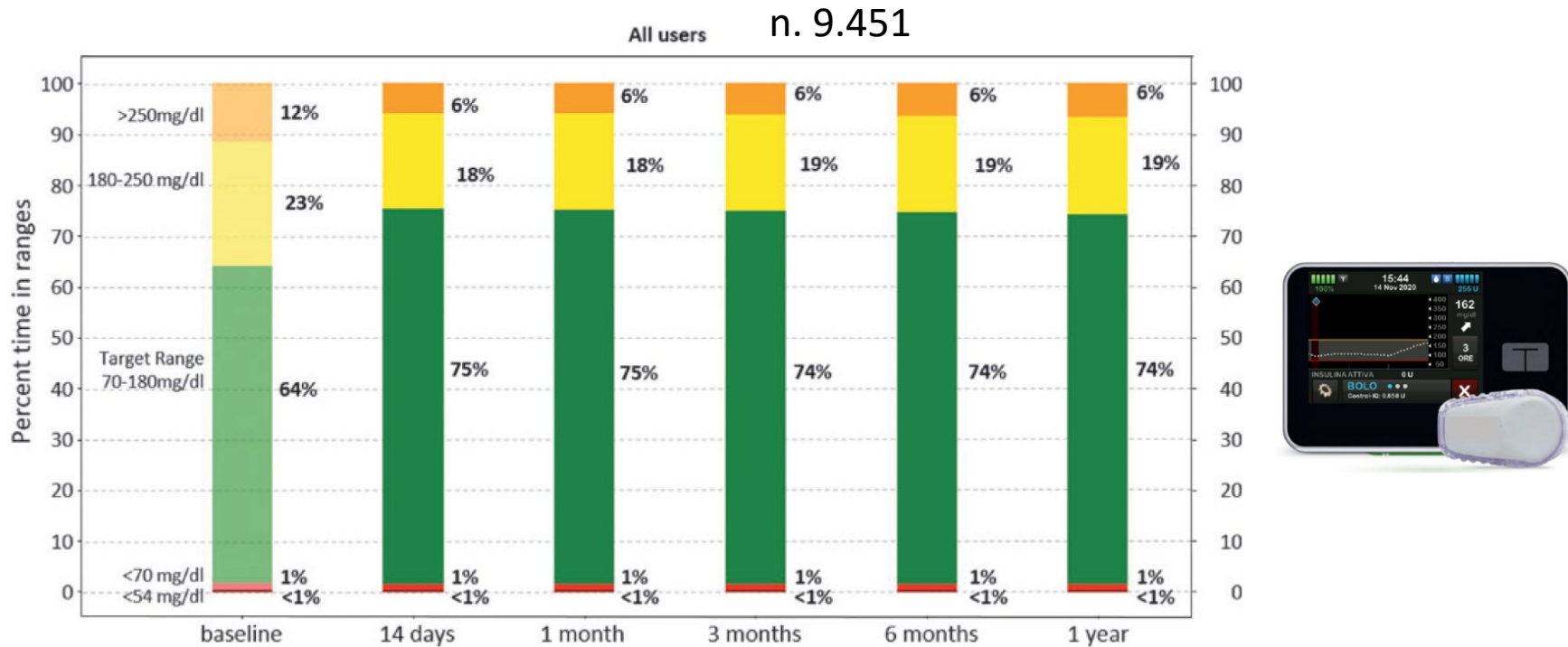
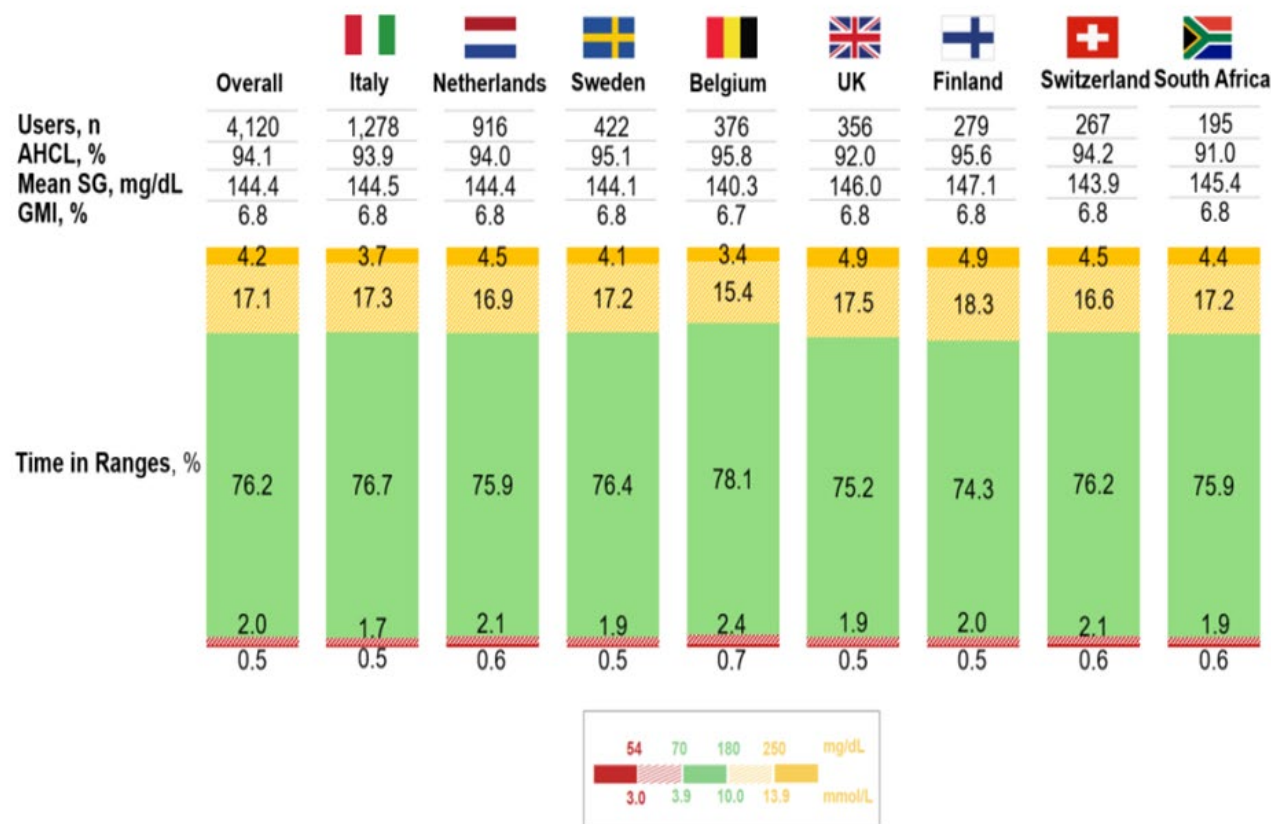


FIG. 2. Consensus CGM outcomes for baseline and C use over time. CGM, continuous glucose monitoring.

Real-world performance of the M..... system: first report of outcomes from 4'120 users

J. Da Silva, G. Lepore, H. Jan Aanstoot, T. Battelino, A. Arrieta, J. Castaneda, B.Grossman, J.Shin, O.Cohen

Figure 1. system performance after AHCL initiation, by country





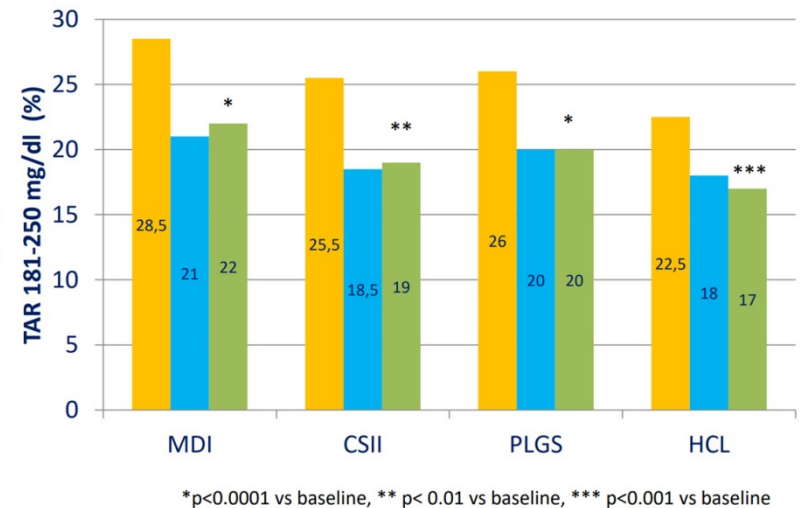
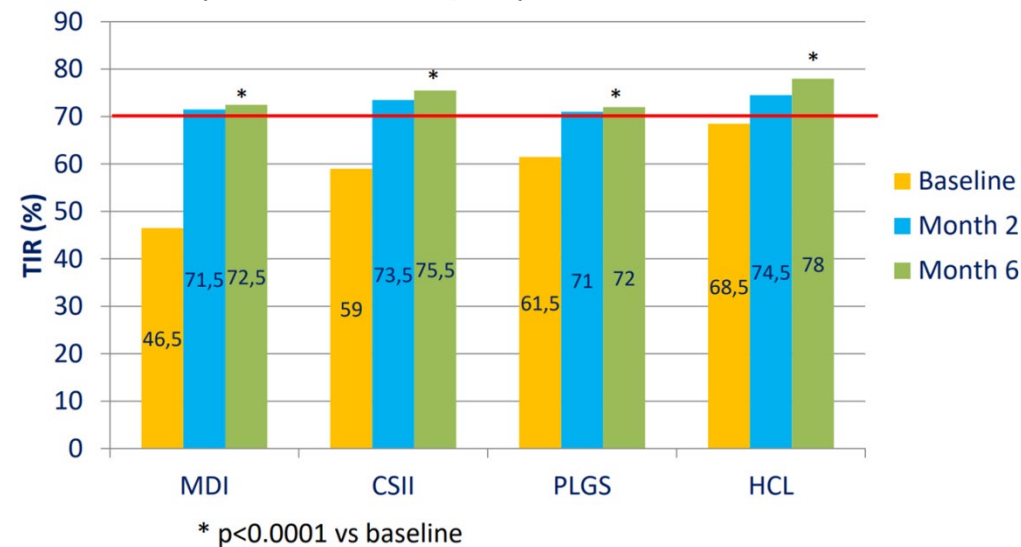
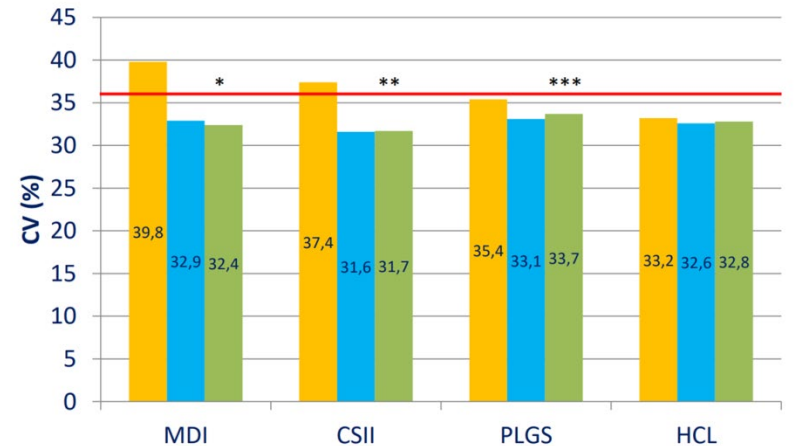
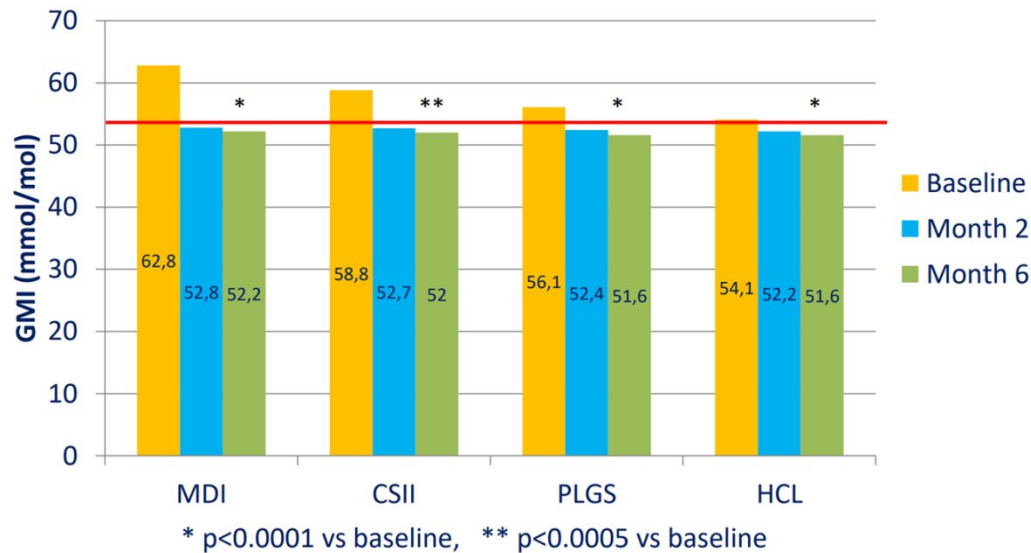
Switching to the M..... system achieves clinical targets for CGM in adults with type 1 diabetes regardless of previous insulin strategy and baseline glucose control

Giuseppe Lepore¹ · Alessandro Rossini¹ · Rosalia Bellante¹ · Anna Corsi¹ · Cristiana Scaranna¹
Alessandro Roberto Dodesini¹ · Roberto Trevisan^{1,2}

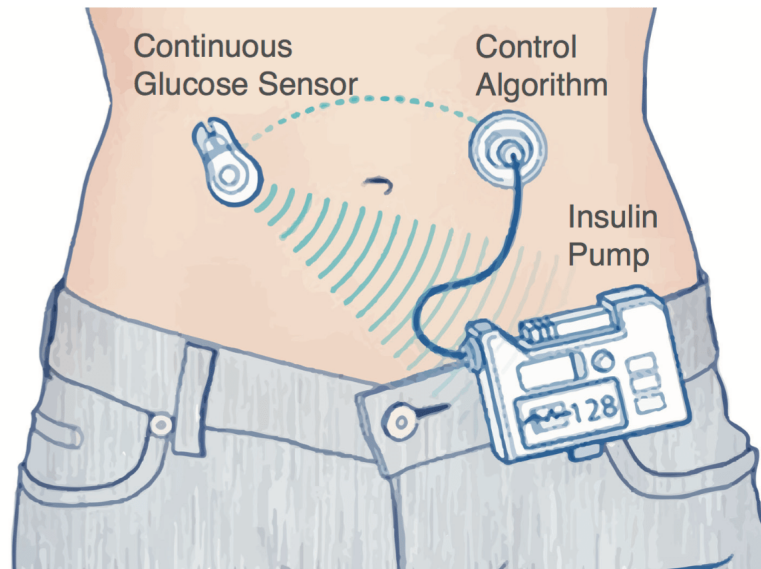
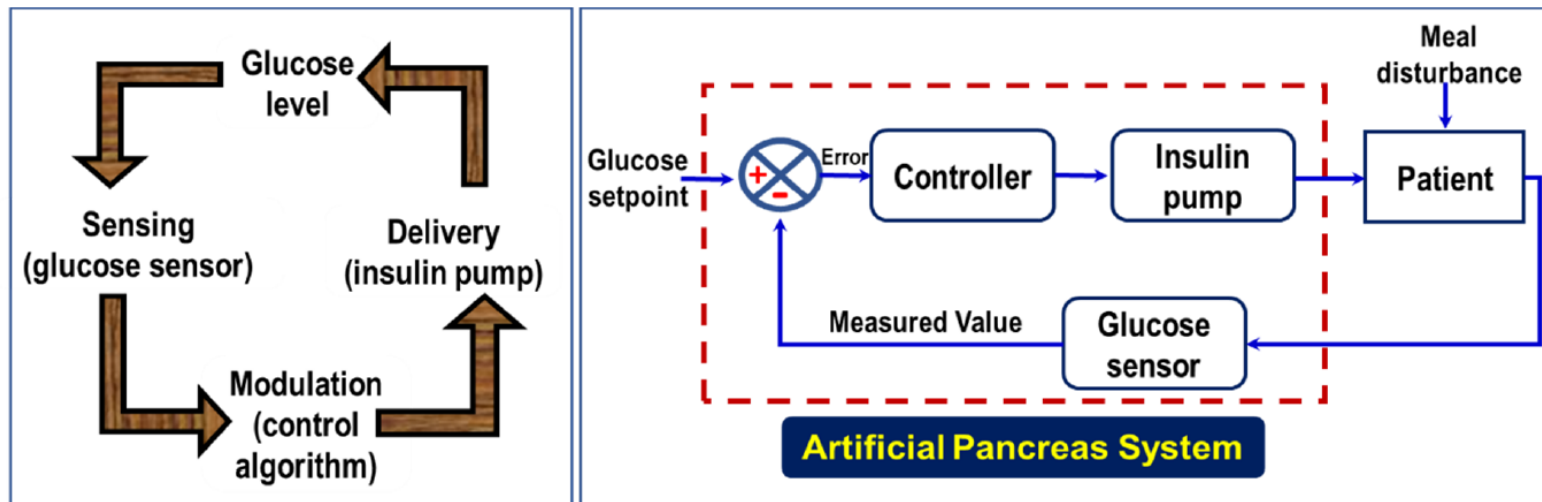


- *Scopo dello studio è stato confrontare l'effetto sul compenso glicemico, valutato mediante le metriche del monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), del passaggio ad un sistema AHCL da quattro differenti strategie di terapia insulinica in 102 adulti con diabete tipo 1.*
- *I partecipanti sono stati suddivisi in 4 gruppi in base alla terapia insulinica precedente:*
 - *Terapia multi-iniettiva (**gruppo MDI**, n=24)*
 - *CSII convenzionale (**gruppo CSII**, n=23)*
 - *SAP con funzione PLGS (**gruppo PLGS**, n=35)*
 - *Sistema ibrido ad ansa chiusa (**gruppo HCL**, n=20)*

GMI, CV, TIR and TAR before, two months and six months after switching to an AHCL system



Componenti di un pancreas artificiale

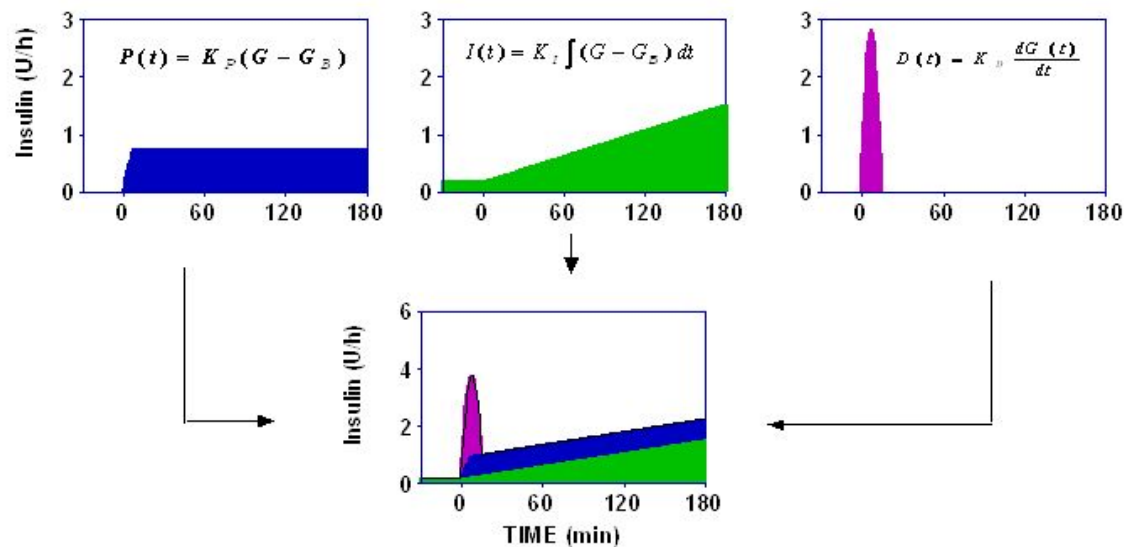


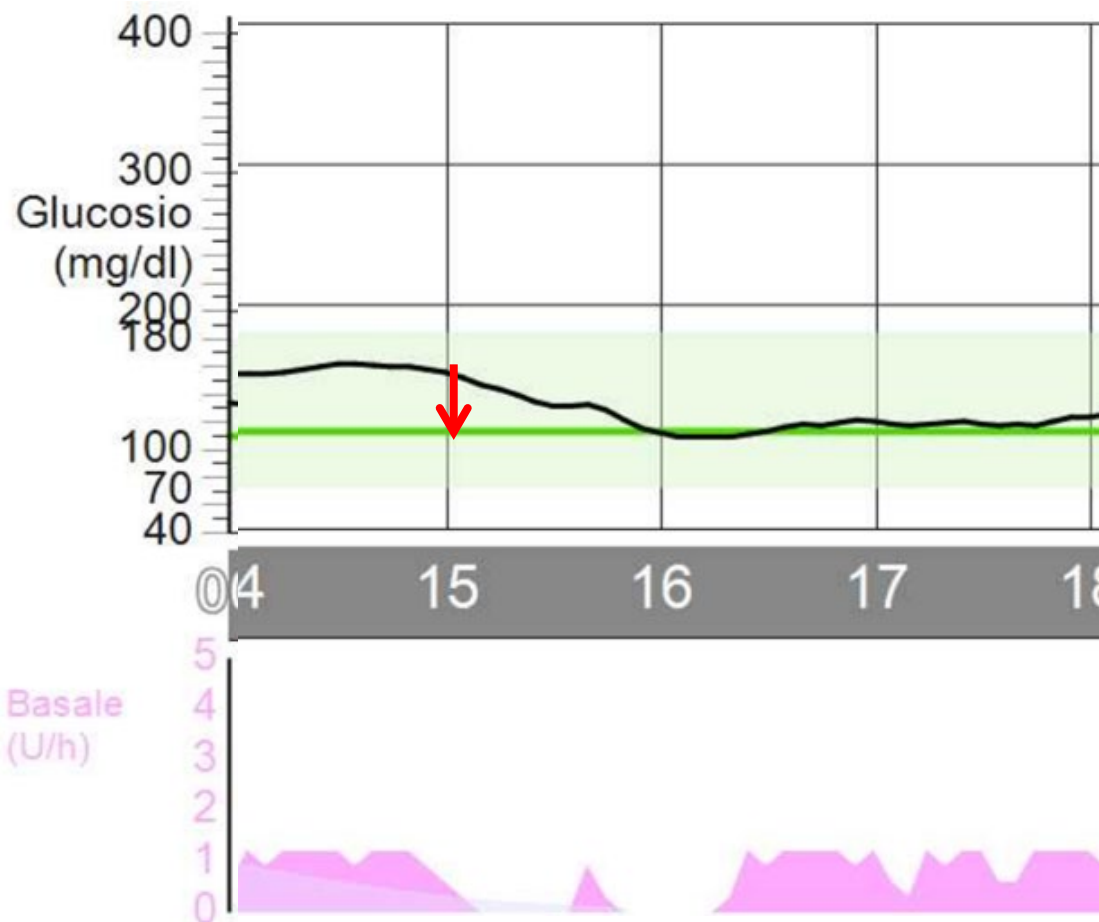
Modelli di algoritmo di controllo dell'infusione automatica di insulina

- ✓ PID (proportional-integral-derivative)
- ✓ MPC (model predictive of control)
- ✓ Fuzzy logic

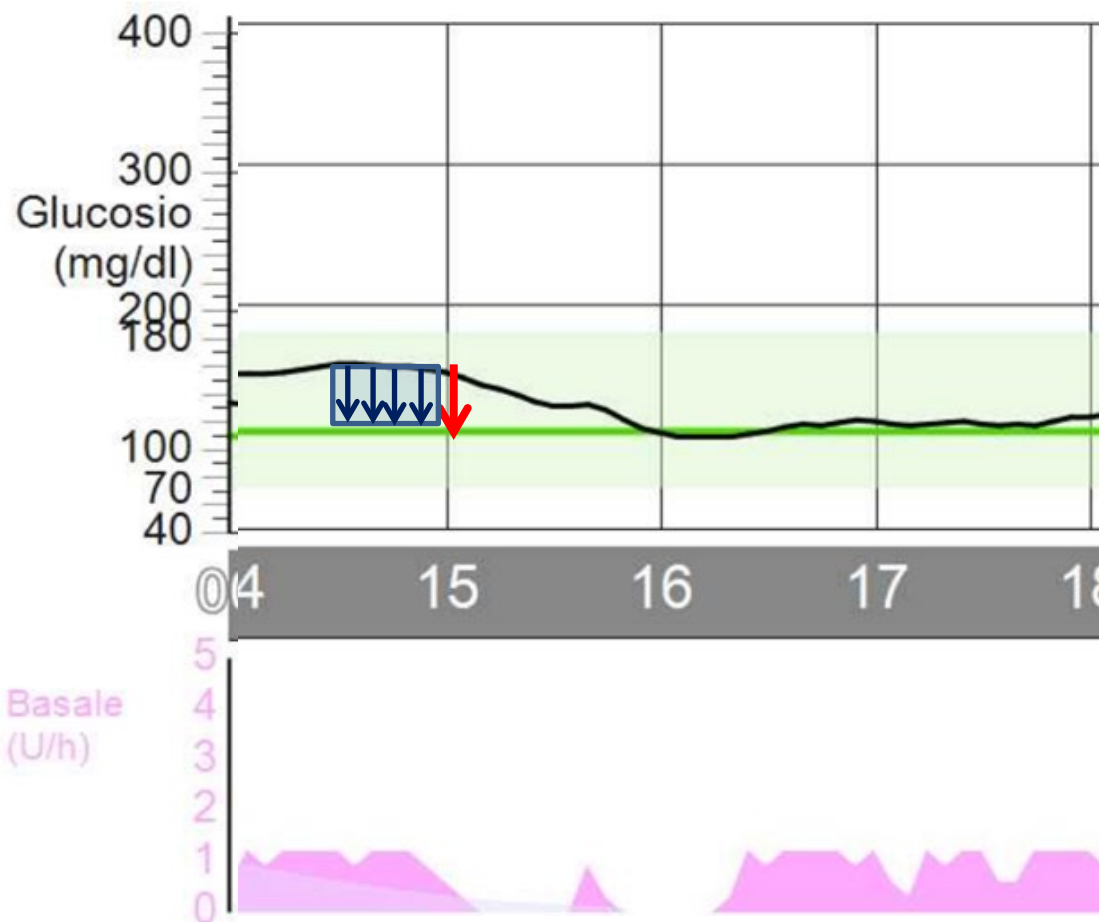
PID algorithm components

- **P**roportional – to the glucose level
- **I**ntegral – slowly adaptive to normalize glucose
- **D**erivative – rate-of-change of the glucose





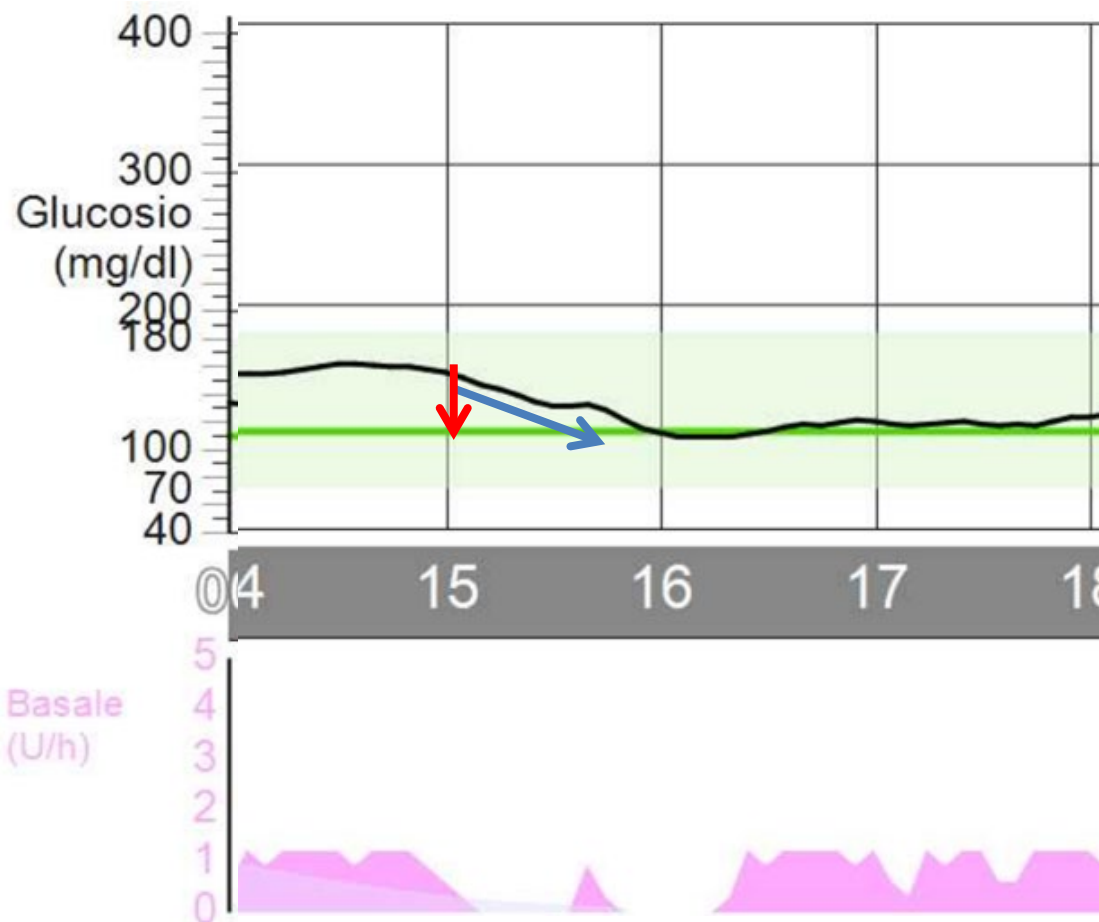
PROPORZIONALE
L'infusione è
proporzionale alla
differenza tra glicemia
target e glicemia attuale



INTEGRALE

Valuta lo storico delle differenze tra glicemia target e glicemia reale nel periodo precedente e la loro durata

100 mg/dl



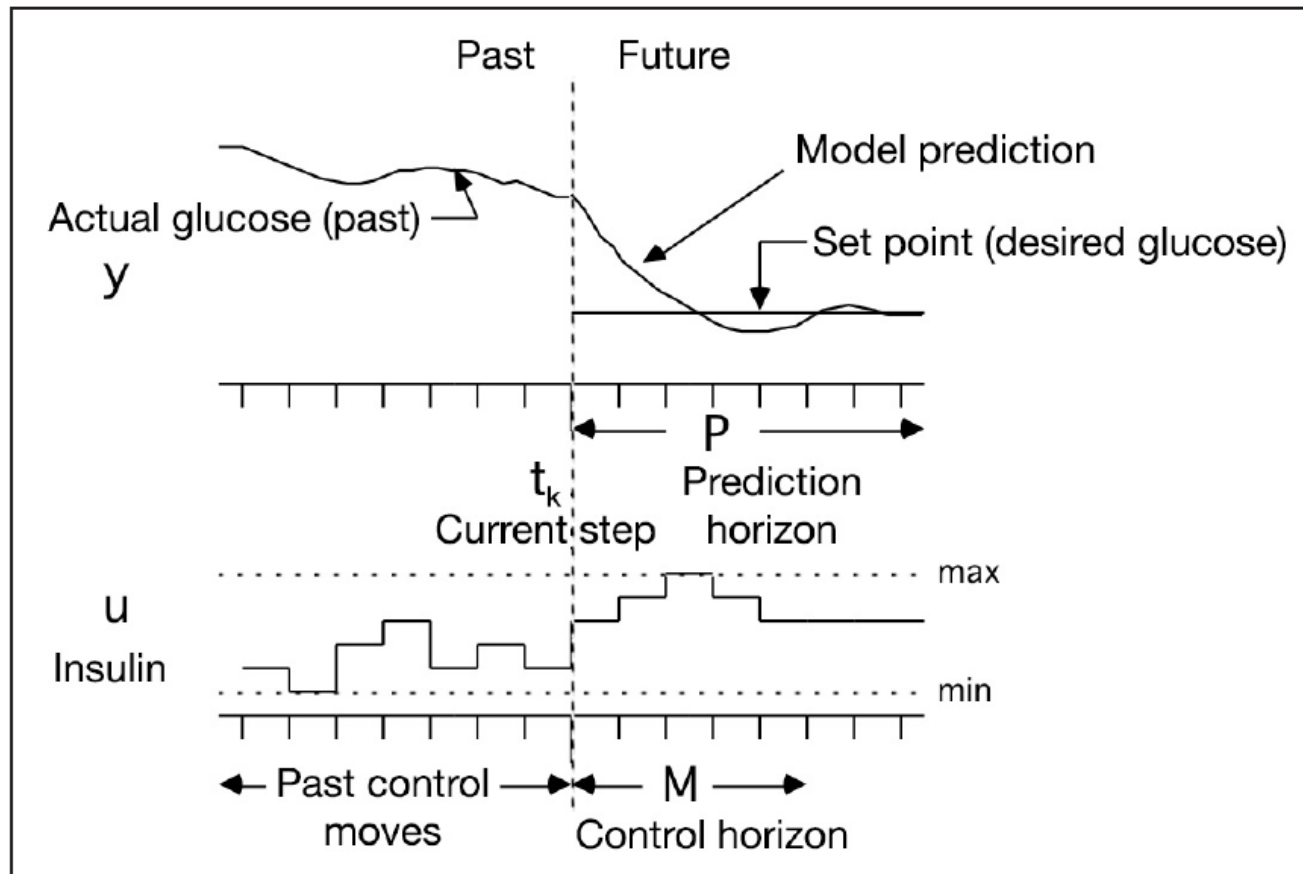
DERIVATIVA

Stima il trend futuro
della differenza tra glicemia
reale e glicemia obiettivo
in base alla velocità di
variazione della glicemia

100 mg/dl

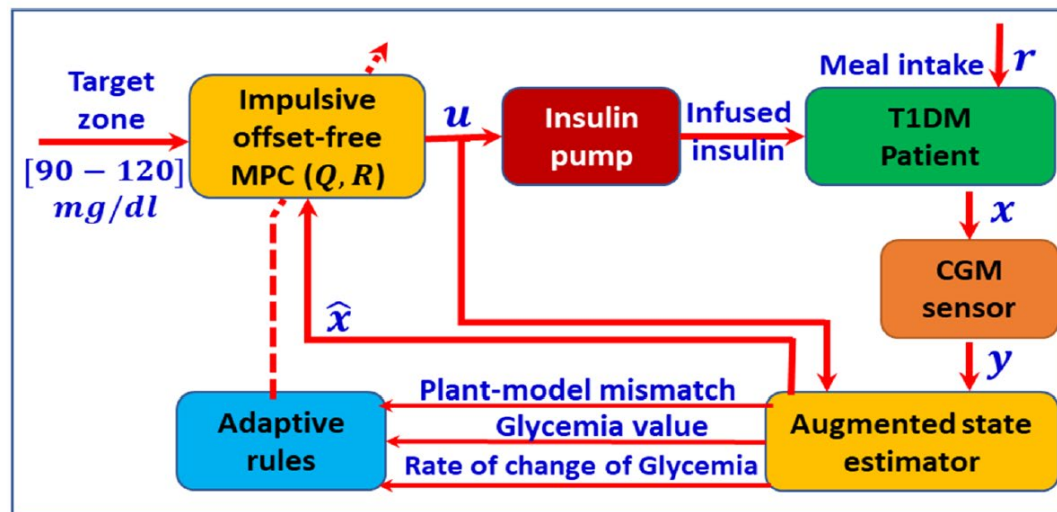
Model Predictive of Control (MPC)

L'algoritmo prevede i livelli di glucosio nel futuro prossimo e regola l'infusione insulinica in modo da ridurre le differenze fra la glicemia target e quella prevista



Potenziali vantaggi dell'algoritmo MPC

- La capacità di previsione lo rende adatto per la somministrazione anticipata dell'insulina nel corpo umano
- Può annullare il ritardo fisiologico dovuto alla somministrazione sottocutanea di insulina
- La tecnica di controllo focalizzata sulle azioni future (feedforward) è in grado di gestire fenomeni di disturbo come l'assunzione di un pasto o l'attività fisica



Sistemi AHCL commercializzati in Italia



	Sistema 1	Sistema 2	Sistema 3	Sistema 4
Algoritmo	PID	MPC	MPC	MPC
Adaptive learning	TDD	No	Sì	Sì
Configurazione algoritmo	Integrato nella pompa	Integrato nella pompa	Nel palmare	Smartphone Android
Età	>7 anni	> 6 anni	>18 anni	>1 anno, gravidanza
Target glicemico	100 mg/dl (personalizzabile 100- 110 - 120 mg/dl)	112,5 – 160 mg/dl (fisso)	110 mg/dl (personalizzabile 100-130 mg/dl)	104 mg/dl (personalizzabile 80-198 mg/dl)
Durata sensore del glucosio	7 giorni	10 giorni	10 giorni	10 giorni
Interoperabilità	No	Sì	Sì	Sì

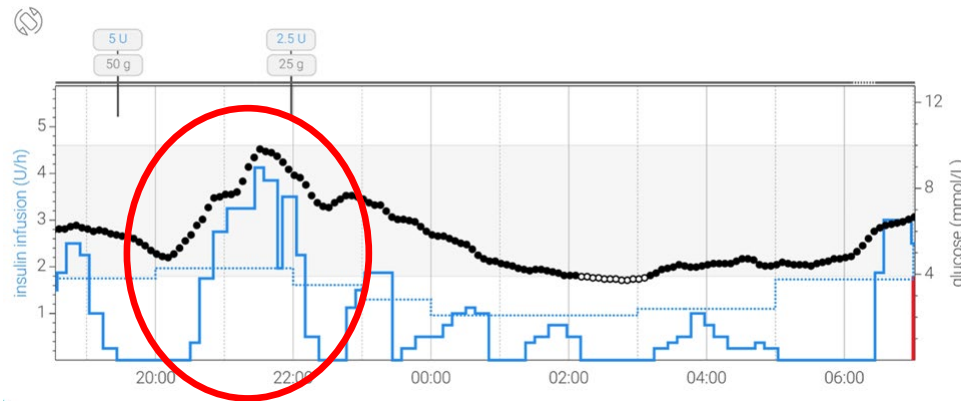
Autoapprendimento (adaptive learning)

L'algoritmo *auto-apprende* senza istruzioni esplicite

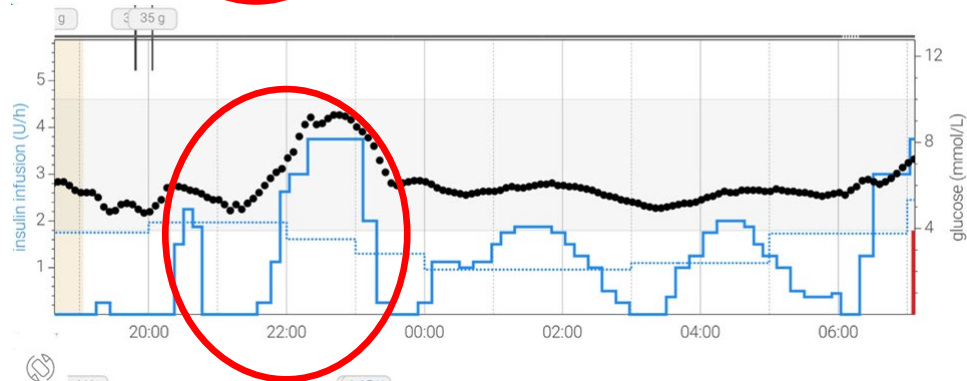
- dalle abitudini dell'utilizzatore (pasti, attività fisica)
- da eventi ricorrenti (iperglicemie o ipoglicemie in determinati orari)
- dal fabbisogno insulinico dei giorni precedenti (variazione FSI)

e modifica di conseguenza il suo comportamento

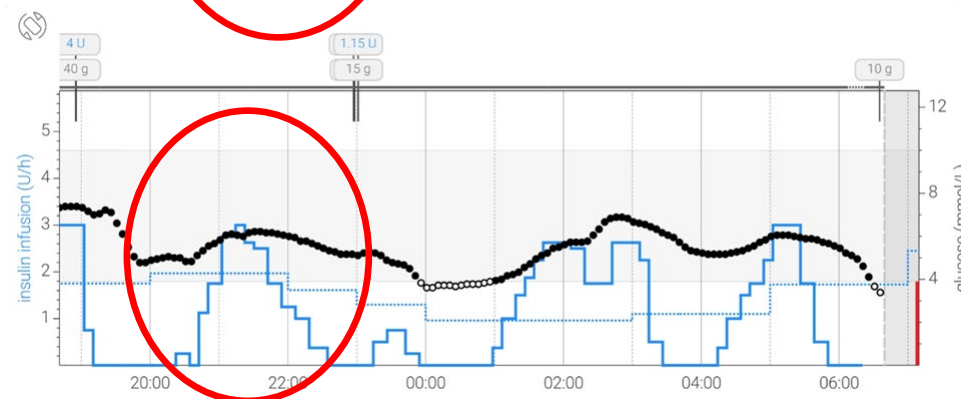
Autoapprendimento (Adaptive learning)



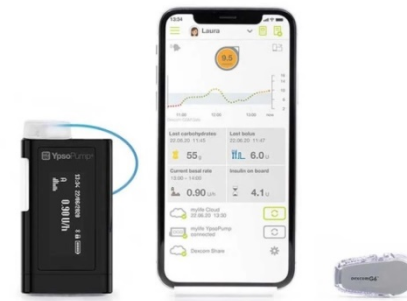
L'utente tutte le sere rimuove la pompa durante la doccia con conseguente successiva iperglicemia.



Dopo alcuni giorni l'algoritmo «impara» a gestire questo evento ed incrementa la dose di insulina prima dell'orario della doccia, prevenendo l'iperglicemia successiva



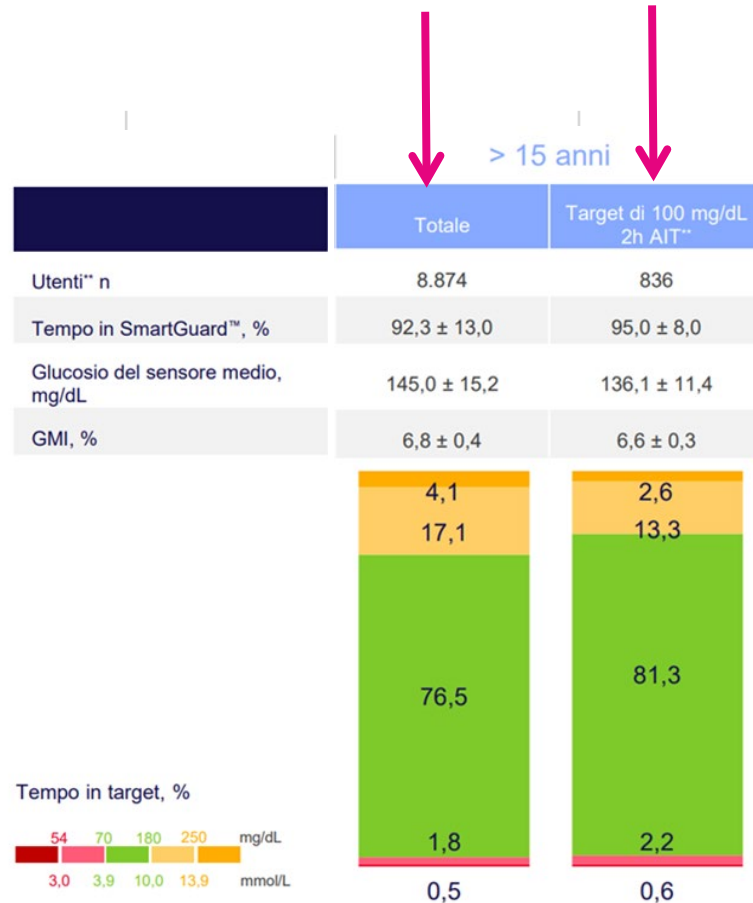
Sistemi AHCL: parametri per inizializzazione



Sistema 1	Sistema 2	Sistema 3	Sistema 4
	Dose insulinica giornaliera	Dose insulinica giornaliera	Dose insulinica giornaliera
	Peso corporeo	Peso corporeo	Peso corporeo
Rapporto insulina/CHO	Rapporto insulina/CHO	Quantità media CHO ai pasti	Rapporto insulina/CHO
Velocità di infusione basale	Velocità di infusione basale	Profilo basale di sicurezza	
Target glicemico (100, 110, 120 mg/dl)		Target glicemico (100-130 mg/dl)	Target glicemico (80-200 mg/dl)
Tempo di insulina attiva			
	Fattore di correzione		

M..... system performance post-AHCL initiativ

Arrieta A. et al, Diabetes Obes Metab. 2022;24:1370–1379



- AIT (Active Insulin Time) = tempo di insulina attiva
- *Individui che utilizzano il target glicemico specificato e il tempo di insulina attiva ≥95% del tempo.

Sistemi AHCL: modalità di infusione



	Sistema 1	Sistema 2	Sistema 3	Sistema 4
Infusione basale	Microboli somministrati ogni 5 minuti	<i>L'algoritmo modifica il profilo basale personale preimpostato</i>	L'algoritmo calcola ogni 5-10 minuti la dose di insulina basale da somministrare	Boli prolungati erogati ogni 8-12 minuti
Boli di correzione	Automatici	Automatici Manuali opzionali	Automatici	Erogati come modulazione dell'infusione basale Manuali opzionali

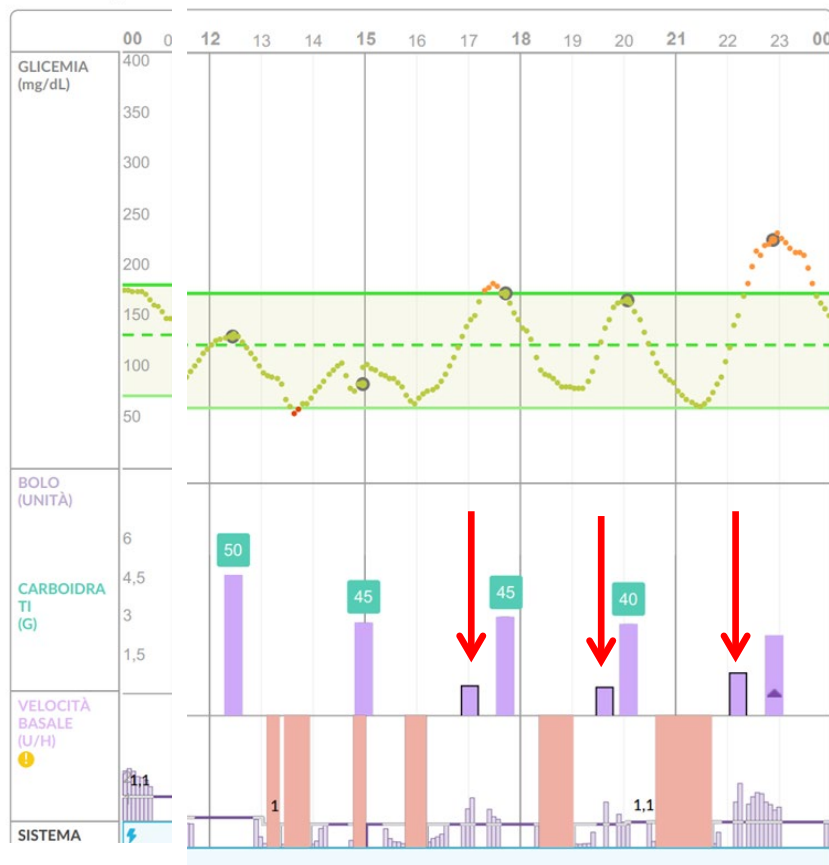
Sistema 2: Modalità di infusione



		Attività normale
 Delivers	Delivers an automatic correction bolus if sensor glucose is predicted to be above ____ mg/dL	180
 Increases	Increases basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be above ____ mg/dL	160
 Maintains	Maintains active Personal Profile settings when sensor glucose is between ____ - ____ mg/dL	112.5 - 160
 Decreases	Decreases basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be below ____ mg/dL	112.5
 Stops	Stops basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be below ____ mg/dL	70

NB: l'algoritmo modifica il profilo basale personale preimpostato al momento dell'inizializzazione in base alla glicemia prevista dopo 30 minuti

Bolo automatico di correzione: sistema 2

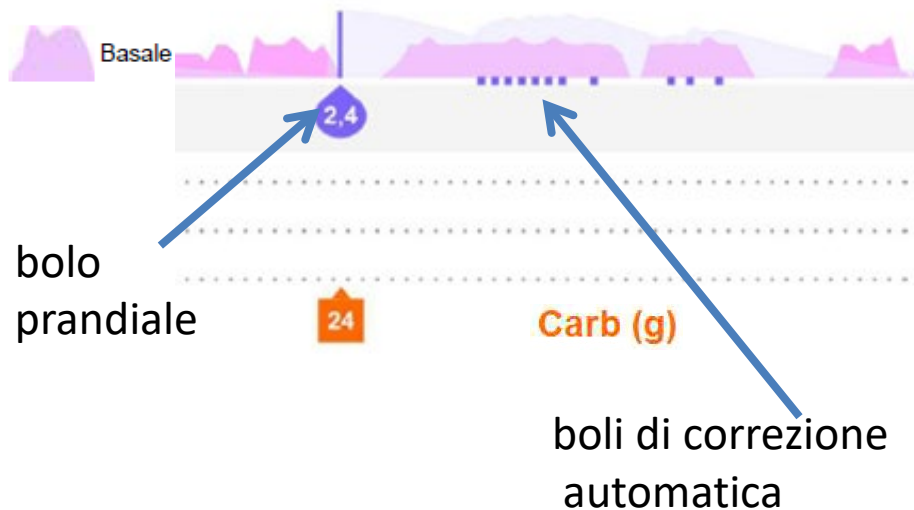


- Target: 110 mg/dl
- Frequenza massima: 1 ogni ora
- Calcolato in base a valore CGM previsto a 30 minuti, a FSI e a insulina attiva (IOB)
- Erogato il 60% del bolo di correzione previsto
- Erogazione massima: 6 unità

Boli

	1	2	3	4	5	6	7	8
	12:26	14:57	17:01	17:42	19:34	20:04	22:11	22:53
Bolo erogato	5,25	3,49	1,109	3,66	1,053	3,41	1,556	3
Suggerito	5,25	3,49	1,109	3,66	1,053	3,41	1,556	1,01
PASTO	4,55	3,49	-	3,21	-	3,33	-	-
Correzione	0,7	-	1,109	0,45	1,053	0,08	1,556	1,01

Bolo prandiale: sistema 1



Bolo prandiale

Viene erogato un bolo immediato, calcolato in base ai parametri pre-impostati

Boli automatici di correzione

Target di correzione: 120 mg/dl

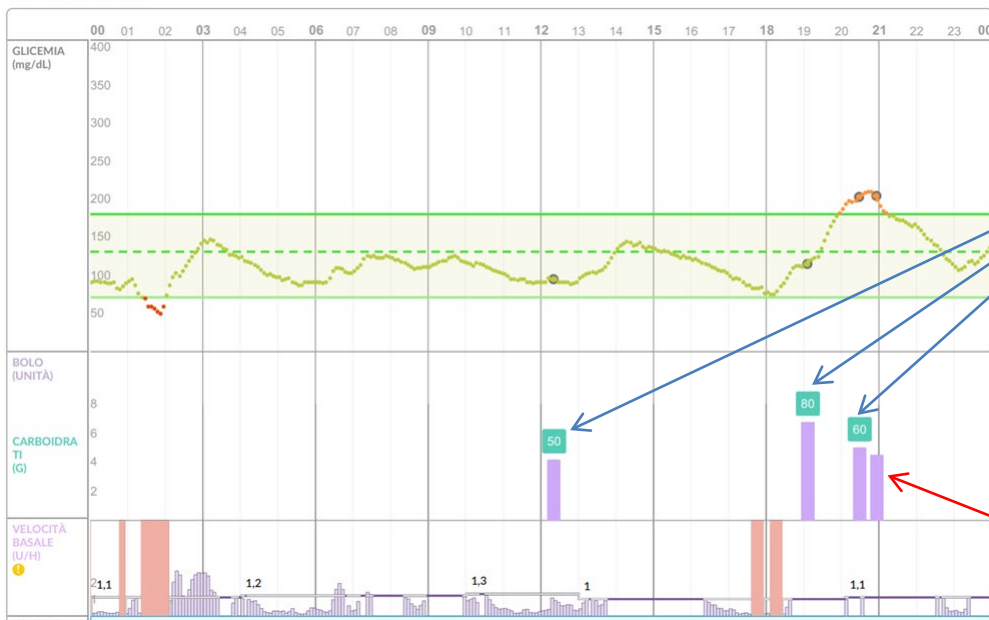
Erogati ogni 5 minuti
(max 12 boli/ora)

Condizioni per erogazione:

- Basale automatica all'erogazione massima
- Bolo stimato è $< 10\%$ Umax
- Glucosio sensore > 120 mg/dl
- Non attivo target temporaneo

Bolo prandiale e manuale : sistema 2

25 ott, 2022



Bolo prandiale

Viene calcolato in base ai parametri pre-impostati

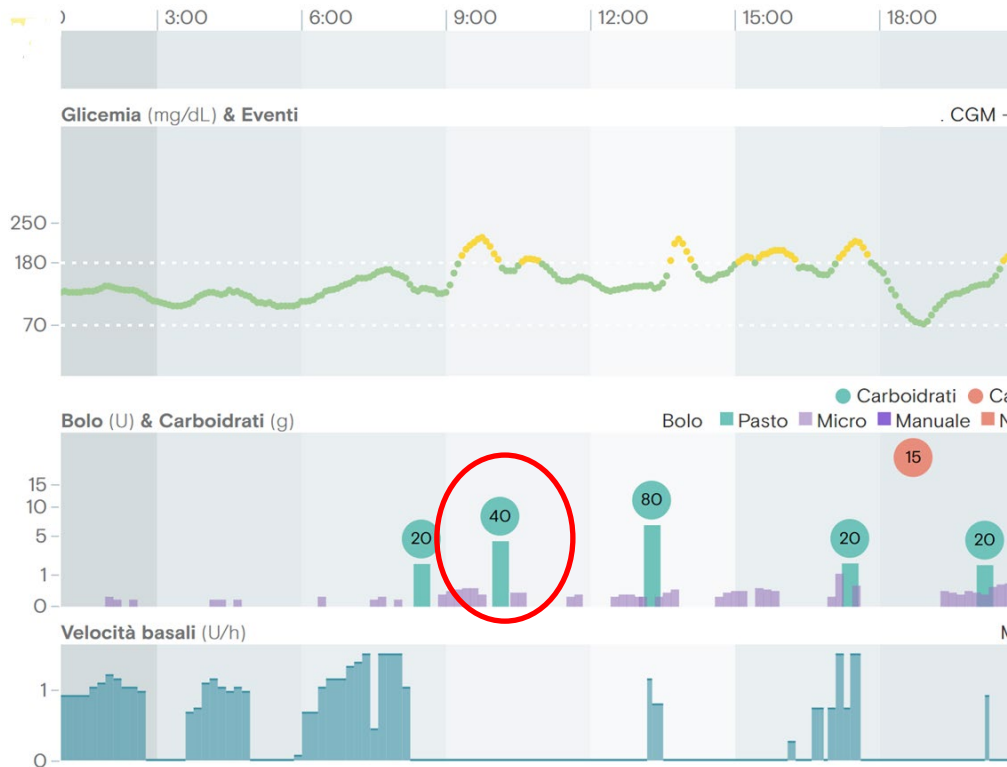
Bolo esteso

E' possibile erogare un bolo esteso (durata massima: 2 ore)

Bolo manuale

E' possibile l'erogazione di boli manuali

Bolo prandiale: sistema 3



Segnalazione del pasto

Il sistema può suggerire automaticamente il bolo del pasto sulla base delle informazioni inserite all'inizio (quantità CHO piccola, media, grande).

Il sistema decide il miglior modo di rilascio del bolo basandosi sui dati glicemici:

- **bolo standard** (100%) se glicemia > 180 mg/dL

Bolo prandiale: sistema 3



Segnalazione del pasto

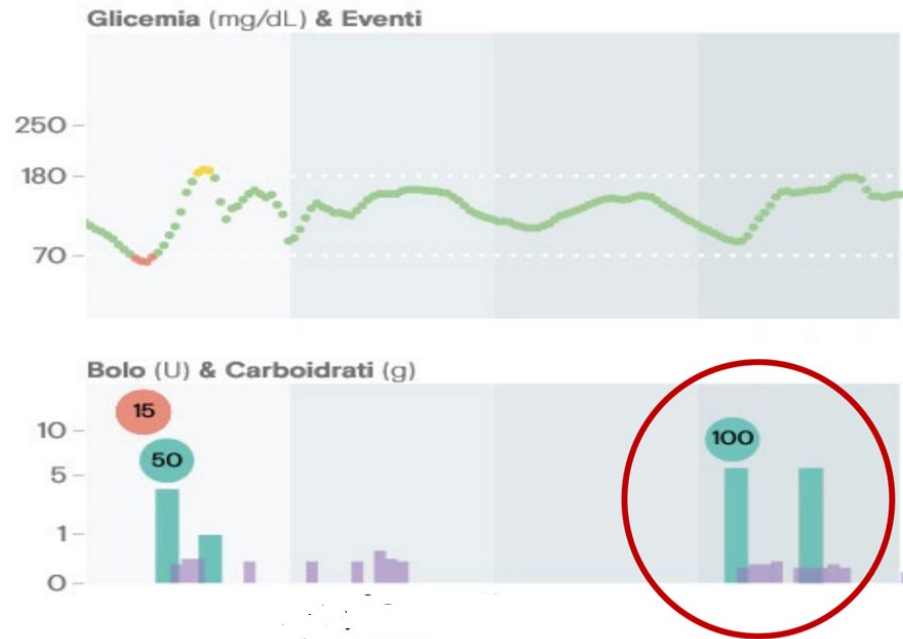
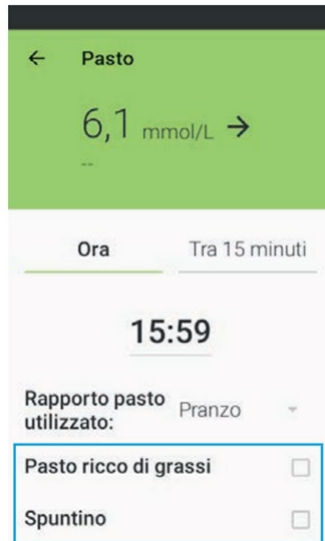
Il sistema può suggerire automaticamente il bolo del pasto sulla base delle informazioni inserite all'inizio (quantità CHO piccola, media, grande).

Il sistema decide il miglior modo di rilascio del bolo basandosi sui dati glicemici:

- **bolo standard** (100%) se glicemia > 180 mg/dL

- **bolo bifasico** se glicemia a target. In tal caso la prima parte viene rilasciata subito, la seconda dopo 30 minuti (in proporzioni variabili in base a glicemia e trend glicemico)

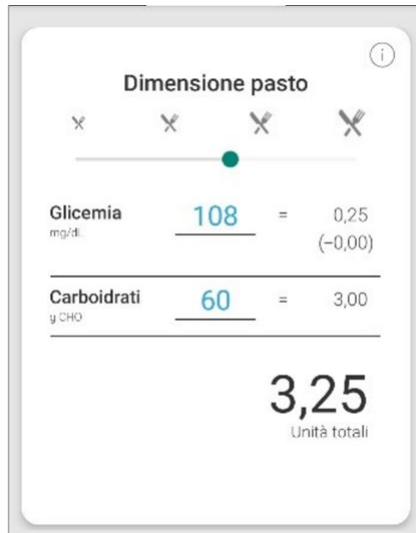
Bolo prandiale: sistema 3



Segnalazione di un pasto ricco di grassi:

la seconda parte del bolo bifasico viene rilasciata dopo 60 minuti e il sistema aumenta automaticamente per 10 ore l'aggressività per prevenire un'iperglicemia

Bolo prandiale: sistema 4



16:06 91%

← Aggiungi pasto

Quantità g CHO

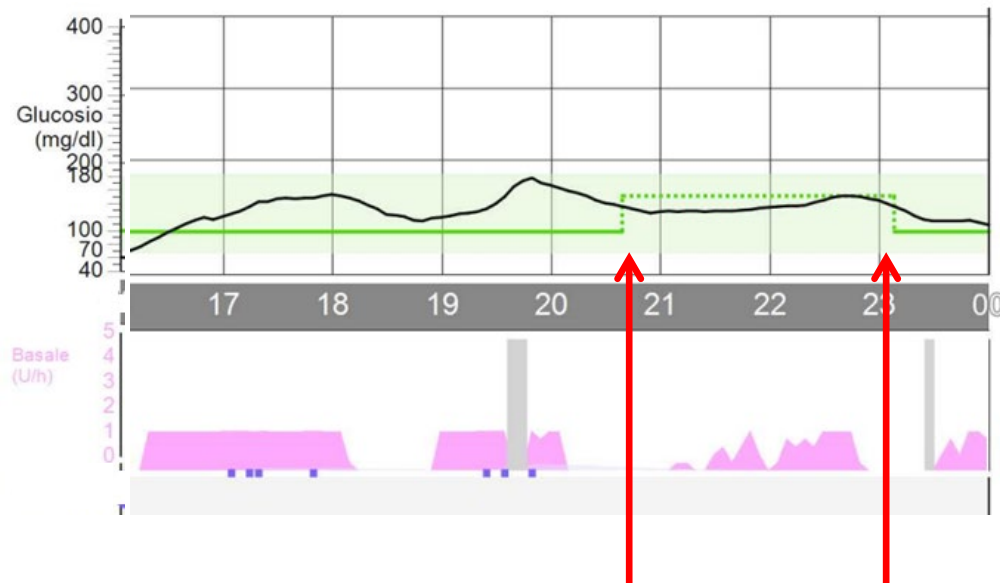
☒ Pasto o spuntino

☐ Trattamento dell'ipoglicemia

☐ Pasto a lenta digestione

- Calcolatore di bolo: è possibile inserire la quantità dei carboidrati o selezionare l'icona di pasto piccolo, medio, grande o molto grande (dimensioni preimpostate)
- E' possibile aggiungere al di fuori del calcolatore di bolo:
 - un **pasto o spuntino**
 - un **trattamento dell'ipoglicemia** (l'algoritmo terrà conto dell'assunzione di CHO pur non somministrando insulina)
 - un **pasto a lenta digestione** (l'insulina verrà erogata gradualmente nel corso delle successive 3-4 ore in risposta ai livelli glicemici in rialzo)

Attività fisica: sistema 1



Target temporaneo

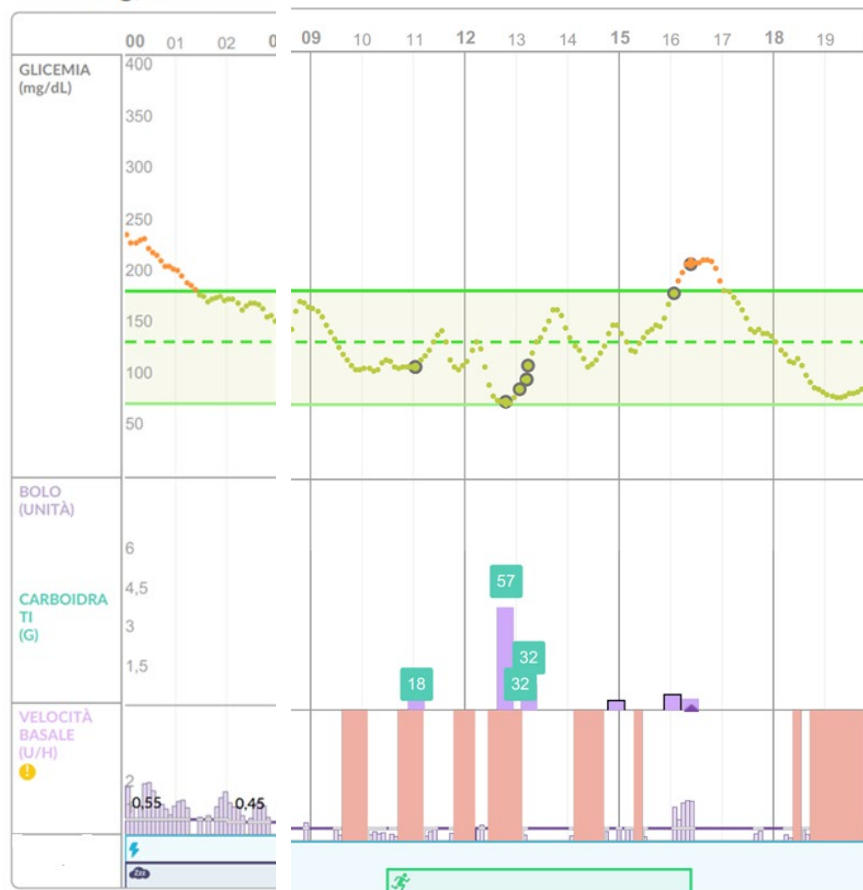


In caso di attività fisica è possibile inserire un **target temporaneo di 150 mg/dl**

Attività fisica: sistema 2



14 mag, 2022



Exercise Activity		
Delivers	Delivers an automatic correction bolus if sensor glucose is predicted to be above ____ mg/dL	180
Increases	Increases basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be above ____ mg/dL	160
Maintains	Maintains active Personal Profile settings when sensor glucose is between ____ - ____ mg/dL	140 - 160
Decreases	Decreases basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be below ____ mg/dL	140
Stops	Stops basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be below ____ mg/dL	80

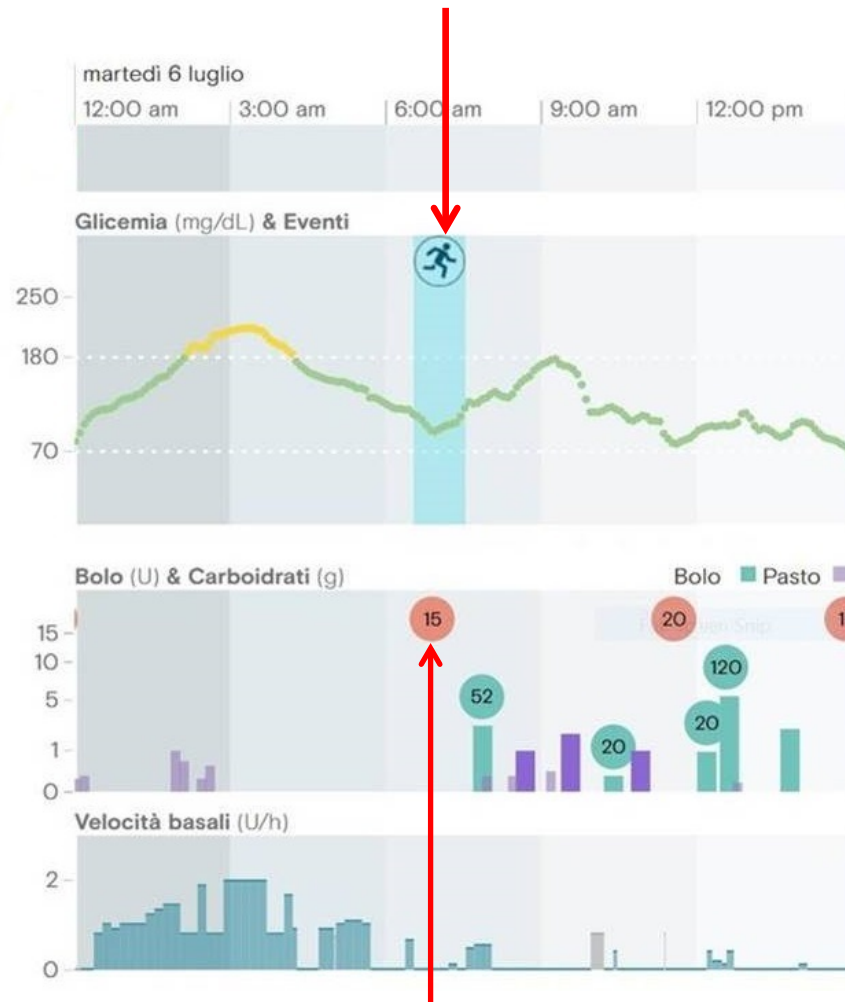
L'algoritmo eleva il range del target glicemico a 140-160 mg/dl

Attività fisica: sistema 3



Segnalazione dell'attività fisica

L'algoritmo automaticamente incrementa il target glicemico e le soglie per ipo- e iperglicemia (+70 mg/dL), riduce l'aggressività del sistema per 10 ore e, se necessario, suggerisce l'assunzione di carboidrati di emergenza



← Attività fisica

Ora di inizio attività: 20:07

Durata: 0:30

Intensità:

Bassa Moderata Intensa

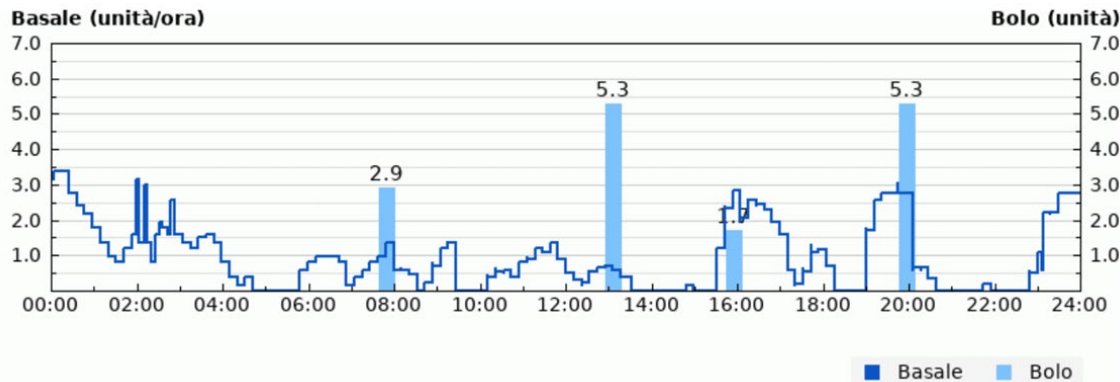
CONFERMA

Annulla

Attività fisica: sistema 4 (Ease-off)

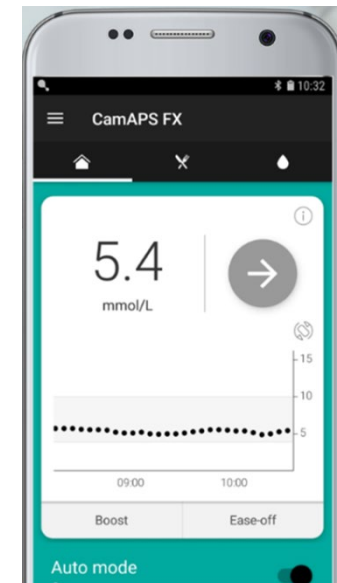


Domenica 30/10



Funzione Ease off:

- Incremento del target glicemico (+45 mg/dL)
- riduzione dell'aggressività dell'algoritmo del 50%.



Funzioni particolari: sistema 2

ATTIVITA' SONNO



Sleep Activity		
 Delivers	Delivers an automatic correction bolus if sensor glucose is predicted to be above ____ mg/dL	--
 Increases	Increases basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be above ____ mg/dL	120
 Maintains	Maintains active Personal Profile settings when sensor glucose is between ____ - ____ mg/dL	112.5 - 120
 Decreases	Decreases basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be below ____ mg/dL	112.5
 Stops	Stops basal insulin delivery if sensor glucose is predicted to be below ____ mg/dL	70

Attività Sonno: range del target glicemico ridotto (112.5 - 120 mg/dL) per permettere di arrivare al risveglio con livelli glicemici ottimali

Funzioni particolari: sistema 3

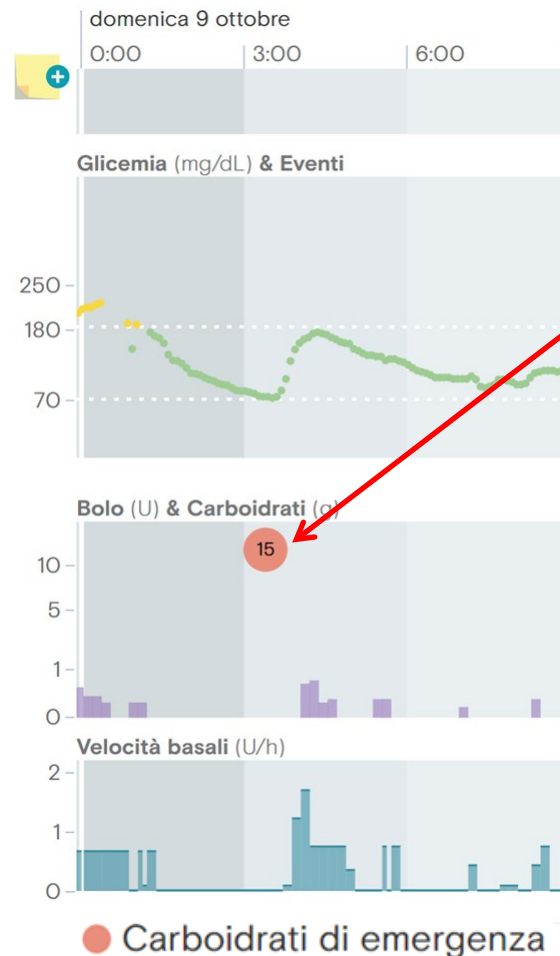
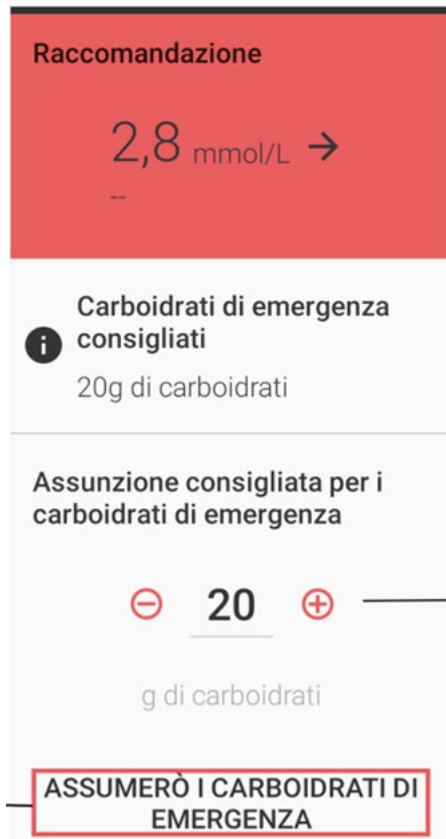
MODALITA' ZEN



- 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)
- Questa modalità assicura che non si verifichino episodi ipoglicemici in situazioni particolari e limitate nel tempo (ad es. convegni, guida di veicoli)



Funzioni particolari: sistema 3 CARBOIDRATI DI EMERGENZA



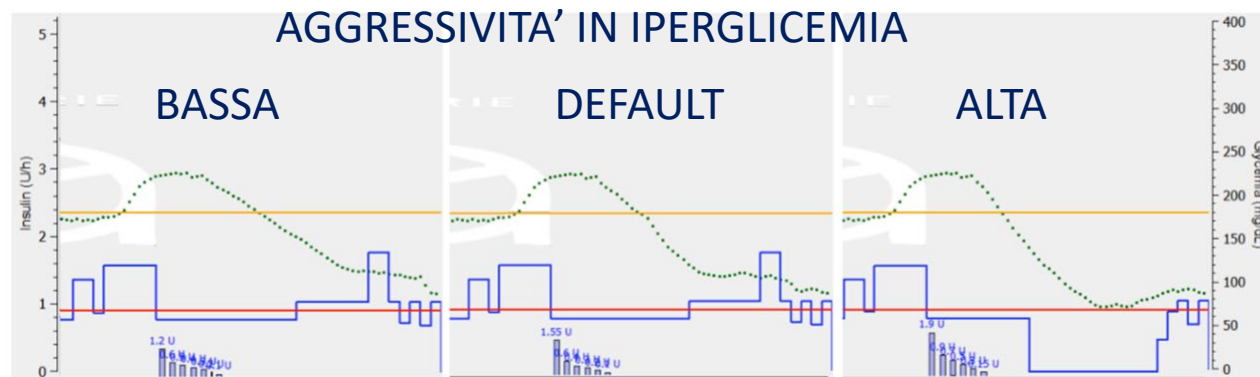
- In caso di previsione di ipoglicemia il sistema raccomanda l'assunzione di carboidrati di emergenza.
- La quantità è variabile in base a peso corporeo, glicemia e target glicemico

Funzioni particolari: sistema 3 FATTORE DI AGGRESSIVITA'



Il fattore di aggressività modifica la rapidità con cui l'algoritmo corregge una glicemia attuale o prevista superiore al valore target

Aggressività in normoglicemia	Modifica solo le velocità basali
Aggressività in iperglicemia	Modifica solo i boli di compensazione
Aggressività a colazione	Modifica solo i boli a colazione
Aggressività a pranzo	Modifica solo i boli a pranzo
Aggressività a cena	Modifica solo i boli a cena



Funzioni particolari: sistema 4 MODALITA' BOOST



- La funzione «Boost» aumenta manualmente l'aggressività del sistema (+35%) preparandolo preventivamente a gestire situazioni di aumentato fabbisogno insulinico (malattie intercorrenti, stress, periodo premenstruale, inattività, ecc.)



Automated Insulin Delivery: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association

J.L. Sherr, L. Heinemann, A. Fleming, R.M. Bergenstal, D. Bruttomesso, H. Hanaire, R.W. Holl, J.R. Petrie, A.L. Peters, M. Evans

Table 2—Limitations of AID systems

Physiological

1. Time lag in sensor glucose values as measured in ISF vs. blood
2. Delayed absorption of insulin from subcutaneous depot; pharmacodynamic effects of applied insulin are different from physiological secreted insulin

Technological

1. Suboptimal analytical accuracy of CGM systems in low glucose range
2. Compression of tissue around sensor insertion site leads to falsely detected hypoglycemia
3. Missing sensor glucose data (e.g., due to transmission failures) and sensor warm-up time
4. Glucose sensor overreading and inadvertent overdosing of insulin
5. Infusion set failures or pod failure
6. Outright pump failure due to software or hardware issues
7. Issues with data uploading, regular exchange of batteries, loss of communication between components of the AID system/cloud network
8. Server interruptions leading to inability to remotely track data
9. Cybersecurity/data protection/data privacy
10. Need for regular update of software/operating systems/apps
11. Impact of work or environmental conditions has to be considered (i.e., exposure to high or low temperatures, magnetic fields, or water)

Behavioral

1. Patient needs to bolus prandial insulin
 2. Requirement of correction boluses
 3. Problem-solving for hyperglycemia (i.e., detect failed infusion sets, broken system components)
 4. Avoidance of hyperglycemia overcorrections and avoiding adding fake carbs, etc.
 5. Overtreatment of hypoglycemia
 6. Limitations and challenges of exercise
 7. Need for backup supplies
-

Take home messages

- I sistemi di infusione insulinica automatica (AID) sono in continua e rapida evoluzione, ma la completa automazione della terapia non è ancora stata raggiunta.
- I sistemi ibridi ad ansa chiusa avanzati sono in grado di regolare automaticamente l'infusione insulinica basale e di erogare boli di correzione automatica, ma richiedono l'intervento manuale dell'utilizzatore in occasione dei boli dei pasti e dell'attività fisica.
- La pluralità di dispositivi e di soluzioni tecnologiche permette una sempre maggiore personalizzazione della cura, che sarà implementata a breve termine dall'interoperabilità dei device.
- I sistemi di infusione automatica da soli non garantiscono il successo della terapia: rimane fondamentale il ruolo della persona (utilizzatore, team di cura).

A man with curly hair, seen from behind, stands on a dark, jagged rock formation. He is wearing a dark suit and holding a long, thin walking stick. He gazes out over a vast, hazy landscape. In the distance, there are rolling hills, a prominent mountain peak, and a body of water. The sky is filled with soft, white clouds, and the overall atmosphere is serene and contemplative.

Grazie per l'attenzione!