

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA**



**Confronto tra kit infusione standard e kit extended in pazienti
affetti da diabete mellito di tipo 1 in terapia con microinfusore
Medtronic 780g: analisi del compenso glicemico**

Relatore

Chiar.mo Prof. Davide Carlo
Maggi

Candidato

Isotta Zilioli

Correlatore

Dott. Luca Patti

anno accademico 2022/2023

“Da bambino volevo guarire i ciliegi, quando rossi di frutti li credevo feriti, la salute per me li aveva lasciati, coi fiori di neve che avevan perduti”

A mia madre

Ci tenevo a fare un ringraziamento per la stesura di questo elaborato al mio relatore, il professor Davide Maggi, per la competenza, la disponibilità e la cortesia dimostratami nel corso di questi mesi di lavoro.

Volevo ringraziare il mio correlatore, il dottor Luca Patti, che mi ha guidato in questo percorso con estremo scrupolo e sapendomi motivare.

Sommario

1 INTRODUZIONE.....	1
1.1 IL DIABETE MELLITO	1
1.1.1 CLASSIFICAZIONE	2
1.1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.1.3 DIAGNOSI	8
1.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 1.....	9
1.2.1 PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA.....	9
1.2.2 CLINICA.....	12
1.2.3 COMPLICANZE.....	14
1.2.3.1 Complicanze acute:.....	14
1.2.3.2 Complicanze croniche	15
1.2.3.2.1 ALTERAZIONI MICROVASCOLARI:	15
1.2.3.2.2 ALTERAZIONI MACROVASCOLARI:	17
1.3 TERAPIA.....	18
1.3.1 INSULINA E TIPI DI INSULINA	18
1.3.2 IL MICROINFUSORE	21
1.3.2.1 STORIA DEL MICROINFUSORE	23
1.3.2.2 TIPI DI MICROINFUSORE	24
1.3.2.3 MEDTRONIC MINIMED 780G	28
1.3.3 QUALITÀ DELLA VITA TERAPIA-CORRELATA.....	31
2 CONTRIBUTO SPERIMENTALE.....	33
2.1 INTRODUZIONE.....	33
2.2 OBIETTIVI DELLO STUDIO.....	35
2.3 MATERIALI E METODI.....	36
2.3.1 DISEGNO DELLO STUDIO	36
2.3.2 PAZIENTI.....	37
2.3.3 RACCOLTA DATI.....	38
2.3.4 ANALISI STATISTICA DEI DATI.....	39
3 RISULTATI.....	40
4 DISCUSSIONE.....	51

5 GRAZIE 55

6 BIBLIOGRAFIA..... 57

1 INTRODUZIONE

1.1 IL DIABETE MELLITO

Il termine diabete mellito descrive un disordine metabolico complesso, caratterizzato da un'iperglicemia cronica, dovuta a difetti nella secrezione di insulina, nella sua azione, o ad entrambe.

La disfunzione o la distruzione delle cellule β pancreatiche sono la caratteristica sottostante a tutte e forme di diabete. L'inadeguata secrezione di insulina e/o la ridotta risposta dei tessuti ad essa, provoca un'azione insufficiente dell'insulina sui tessuti bersaglio, che porta ad anomalie del metabolismo di carboidrati, ma anche grassi e proteine. [1]Le cause del declino delle cellule β possono essere ricercate in alterazioni genetiche, processi epigenetici, resistenza insulinica, autoimmunità, infiammazione e fattori ambientali. Le manifestazioni del diabete sono variabili, infatti si possono presentare sintomi caratteristici o manifestazioni cliniche severe come la chetoacidosi, ma anche individui asintomatici per cui la diagnosi si basa su test chimici per l'iperglicemia. La diagnosi e la classificazione del diabete sono fondamentali per la scelta del trattamento appropriato per ridurre il rischio o la progressione delle complicanze a lungo termine. [1]

1.1.1 CLASSIFICAZIONE

In contrapposizione alle precedenti classificazioni, in cui venivano utilizzati come criteri classificativi l'età di esordio o il tipo di terapia, oggi il DM viene distinto sulla base del processo patogenetico che porta all'iperglicemia, anche se, a causa di fenomeni di overlap, è difficile incasellarlo in una singola classe.

L'assegnazione di un tipo di diabete a un individuo spesso dipende dalle circostanze presenti al momento della diagnosi e molti diabetici non rientrano facilmente in un'unica classe. Ad esempio, una persona con diagnosi di diabete mellito gestazionale (GDM) può continuare ad essere iperglicemica dopo il parto e può essere determinata ad avere, di fatto, il diabete di tipo 2.

Oppure, una persona che acquisisce il diabete a causa di alte dosi di steroidi esogeni può diventare normoglicemica una volta che i glucocorticoidi vengono interrotti, ma può poi sviluppare il diabete molti anni dopo, a seguito di episodi ricorrenti di pancreatite.

Un altro esempio potrebbe essere una persona trattata con diuretici tiazidici che sviluppa il diabete anni dopo. Poiché i tiazidici di per sé raramente causano grave iperglicemia, tali individui probabilmente hanno il diabete di tipo 2 che è stato esacerbato dal farmaco.

Pertanto, sia per il medico che per il paziente non è tanto il tipo di diabete a essere importante, quanto più il comprendere la patogenesi dell'iperglicemia per trattarla in maniera efficace. [2]

La principale classificazione che viene utilizzata per distinguere i vari sottotipi di diabete mellito è la seguente:

- 1- Diabete di tipo 1 (T1D), è un diabete immuno-mediato, legato alla distruzione autoimmune cellulo-mediata delle cellule β pancreatiche con conseguente insulino-deficienza assoluta. La distruzione autoimmune delle β cellule è basata su predisposizione genetica multipla, ma anche su fattori ambientali ancora poco chiari. I pazienti sono solo raramente obesi, ma l'obesità non ne preclude la diagnosi. Frequente è l'associazione con altre patologie autoimmuni.

- 2- Diabete di tipo 2 (T2D), dove si possono avere forme caratterizzate principalmente da insulina resistenza e relativa carenza di insulina, oppure forme dove prevale un difetto di tipo secretorio. La maggior parte dei pazienti ha un'insulino-resistenza associata a condizioni di obesità o alterata distribuzione del grasso corporeo con prevalenza a livello addominale. Il rischio di sviluppare questa forma di diabete aumenta con l'età, l'obesità, la mancanza di attività fisica ed è associato ad una predisposizione genetica importante, se pur ancora misconosciuta; è più frequente in donne con precedente diagnosi di diabete mellito gestazionale (GDM), in individui con ipertensione e dislipidemia, e in base all'appartenenza a sottogruppi etnici.
- 3- Il diabete mellito gestazionale (GDM) si definisce quando in una donna senza una precedente diagnosi di diabete si riscontrano livelli anormali di glucosio plasmatico durante la gravidanza. La placenta produce ormoni diabetogenici come l'ormone della crescita, l'ormone di rilascio della corticotropina, lattogeno placentare e il progesterone che causano un aumento nell'insulino-resistenza. Si tratta di una patologia con complicanze per la madre e per il neonato, tra cui pre-eclampsia, distocia di spalla, alto peso alla nascita, macrosomia, polidramnios; a lungo termine ci sarà un rischio aumentato di obesità nell'infanzia, alterata tolleranza glucidica o sindrome metabolica per il figlio, e rischio di sviluppo di T2D nella madre.
- 4- Altre tipologie di DM.
- MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), forma di diabete autosomica dominante associata a difetti monogenici della funzione delle β cellule. Il riscontro dell'iperglicemia avviene generalmente prima dei 25 anni ed è caratterizzato da una secrezione insulinica alterata con difetti nella sua azione minimi o assenti.
 - Alterazioni geniche a carico del DNA mitocondriale.
 - Difetti genetici nell'azione dell'insulina: Insulino resistenza di tipo A, leprecaunismo, sindrome di Rabson-Mendenhall, Diabete lipoatrofico
 - Malattie del pancreas esocrino: Pancreatite, Trauma/pancreatectomia, Neoplasia, Fibrosi cistica, Emocromatosi, Pancreatopatia fibrocalcolare

- Endocrinopatie: Acromegalia, Sindrome di Cushing, Glucagonoma, Feocromocitoma, Ipertiroidismo, Somatostatinoma, Aldosteronoma,
- Farmaci: Vacor, Pentamidina, Acido nicotinico, Glucocorticoidi, Ormone della tiroide, Diazossido, Agonisti β -adrenergici, Tiazidici, Dilantin, γ -interferone
- Infezioni: Rosolia congenita, Citomegalovirus
- Forme non comuni di diabete immuno-mediato: Sindrome dell'"uomo rigido", Anticorpi anti-recettore dell'insulina
- Altre sindromi genetiche talvolta associate al diabete: Sindrome di Down, Sindrome di Klinefelter, sindrome di Turner, Sindrome di Wolfram, Atassia di Friedrich, Corea di Huntington, Sindrome di Laurence-Moon-Biedl, Distrofia miotonica, Porfiria, Sindrome di Prader-Willi [3].

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza mondiale del DM è cresciuta con un ritmo preoccupante dall'inizio del 21° secolo, l'incremento è avvenuto sia per il T1D che per il T2D, ma per quest'ultimo sta avvenendo a una velocità maggiore, verosimilmente per via di fattori correlati allo stile di vita, come la sedentarietà e l'obesità e all'invecchiamento della popolazione [4].

Il diabete mellito (DM) si colloca in cima all'agenda sanitaria internazionale come pandemia globale e come minaccia per la salute umana e le economie globali [5].

Inoltre, molte persone hanno una tolleranza al glucosio anormale e senza intervento e trattamento svilupperanno il diabete dopo 5 anni. Il diabete è diventato un problema di salute pubblica in tutto il mondo [6].

Secondo gli ultimi studi della International Diabetes Federation del 2021:

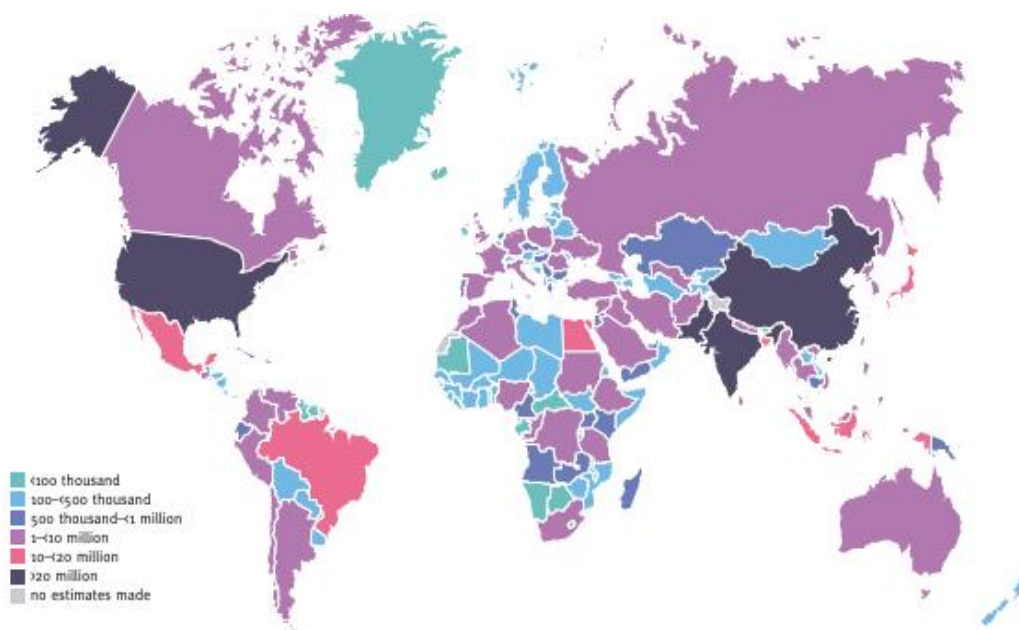


Figura 1: Numero totale stimato di individui con età compresa tra i 20 ed i 79 anni con diabete nel 2021

- 537 milioni di persone sono affette da diabete mellito, con una prevalenza del 10.5%
- 783.2 milioni di persone presumibilmente saranno affette dal diabete entro il 2045, il che significa una prevalenza del 12.2%.

- Gli uomini sono più frequentemente affetti dal diabete, nel 2021 17.7 milioni di uomini in più rispetto alla donne vive con questa diagnosi.
Quasi un adulto su due vive con il diabete ignaro del proprio stato, ciò comporta una prognosi infausta, in quanto espone ad un maggior rischio di sviluppo di complicanze.
- 1.211.900 tra bambini e adolescenti con un'età inferiore ai 20 anni si stima che siano affetto da T1D. Inoltre ogni anno tra i bambini e gli adolescenti sotto i 15 anni vengono effettuate circa 108.200 nuove diagnosi. Questo numero sale a 149.500 se vengono osservati anche adolescenti con un'età compresa tra i 15 ed i 20 anni.

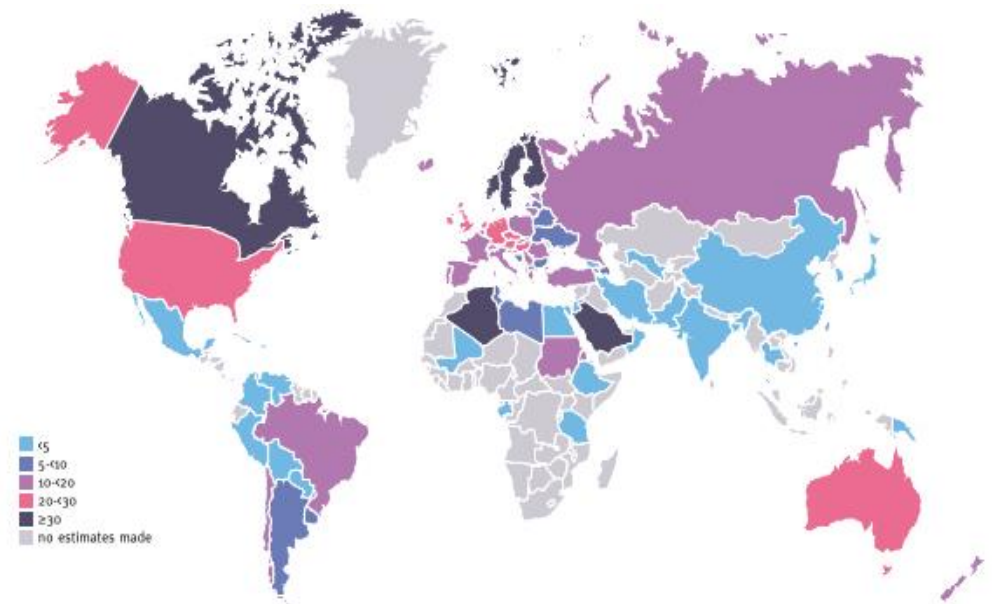


Figura 2: Tassi di incidenza standardizzati per età-sesso (per 100.000 abitanti all'anno) in bambini e adolescenti di età compresa tra gli 0 ed i 14 anni affetti da diabete di tipo 1.

- 6,7 milioni di adulti di età compresa tra i 20 ed i 79 anni si stima che siano morti a causa del diabete o delle sue complicanze nel 2021. Questo corrisponde al 12.2% dei decessi globali per tutte le cause in queste fasce di età. Significa più di una morte ogni 7 secondi. [7]
Questo dato è maggiore della somma delle morti causate da HIV/AIDS (1.1 milioni), tubercolosi (1.8 milioni) e malaria (0.4 milioni nel 2015).

La suddivisione della prevalenza dei diversi tipi di diabete diagnosticati in tutto il mondo è la seguente:

- Tra 87% e 91% sono affetti da T2D
- Tra il 7% e il 12% hanno ricevuto una diagnosi di T1D
- Tra 1% e 3% presentano invece altri tipi di diabete. [8]

Per quanto riguarda i dati italiani:

Nel 2020, secondo dati ISTAT, sono state individuate 3.5 milioni di persone affette da DM, pari ad una prevalenza del 5.9%, anche in Italia, la maggior parte dei soggetti affetti è di sesso maschile, con un trend sempre in lento aumento, ed una prevalenza che aumenta con l'aumentare dell'età fino ad un picco per persone di età uguale o superiore ai 75 anni e una maggior incidenza nelle fasce di popolazione socio-economicamente più svantaggiate. [9]

1.1.3 DIAGNOSI

Fondamentale per individuare la patologia precocemente e scegliere la strategia terapeutica migliore[26]. La crescente prevalenza del diabete rende necessaria la possibilità di una diagnosi certa e affidabile. Inoltre, tanto più la diagnosi è precoce, quanto prima il diabete sarà trattato e verrà quindi ritardata l'insorgenza delle numerose complicanze [27].

La diagnosi può essere effettuata in presenza di:

- Sintomi tipici dati dall'iperglicemia associati ad una singola rilevazione di glicemia random maggiore o uguale a 200 mg/dL
- DUE risultati abnormi agli altri esami diagnostici, rilevati nello stesso campione o in due campioni separati.

Tali esami diagnostici sono:

1. **HbA1C**, molto pratica, non è richiesto digiuno, non è eccessivamente alterata dallo stress o da cambiamenti alimentari, ed ha una grande stabilità preanalitica.
Tuttavia, è meno sensibile, più costosa e non sempre possibile da effettuare in alcuni paesi, come quelli in via di sviluppo. Inoltre emodialisi, emoglobinopatie, gravidanza, terapia per HIV, etnia ecc possono influenzare la glicazione dell'emoglobina.
Si considera positivo con valori superiori o uguali a 6.5% o 48 mmol/mol
2. **OGTT, oral glucose tolerance test**, con assunzione 2 ore prima del test di 75 g di glucosio disciolto in acqua, con valori uguali o maggiori di 200 mg/dL
3. **Glicemia random** maggiore o uguale a 200 mg/dl
4. **FGP, fasting plasma glucose**, senza assunzione di calorie nelle ultime 8 ore, con valori uguali o maggiori di 126 mg/dL. [28]

1.2 DIABETE MELLITO DI TIPO 1

1.2.1 PATOGENESI E FISIOPATOLOGIA

Le due principale forme di diabete a livello mondiale sono il T1D e T2D [10].

Mentre la patogenesi del T2D è principalmente riconducibile a fattori di rischio quali l'età, il sesso, l'etnia, la storia familiare, il fumo di sigaretta, l'obesità e l'inattività fisica [11], per il T1D si tratta di una componente genetica e di fattori ambientali, non totalmente definiti, che agiscono in sinergia e fanno scaturire la patologia.

Il T1D è caratterizzato dalla distruzione autoimmune delle cellule beta, produttrici di insulina nel pancreas, da parte dei linfociti T CD4+ e CD8+ e dei macrofagi che si infiltrano nelle isole pancreatiche [12] (variante definita tipo 1a), mentre una piccola minoranza di casi deriva da una distruzione o fallimento idiopatico delle cellule beta (tipo 1b). I markers immunologici compaiono dopo l'evento scatenante mentre la patologia diviene manifesta solo quando è distrutto più del 90% delle β -cellule [13].

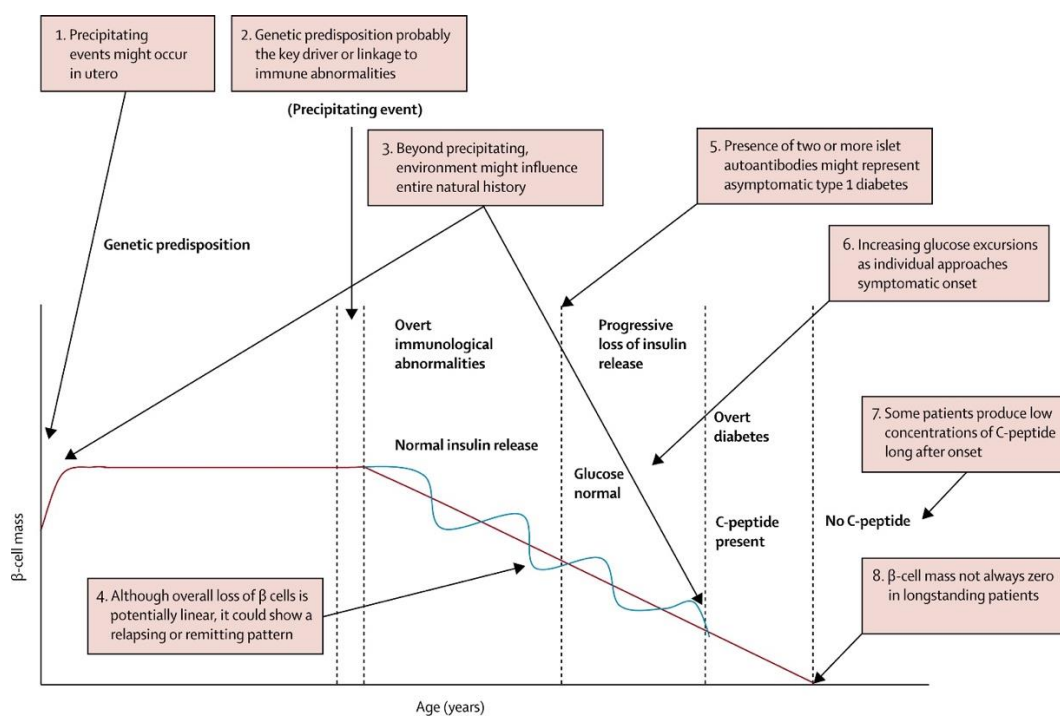


Figura 3: Storia naturale del DM1

Rispetto alla componente genetica della patologia esistono svariate prove a sostegno. Tra gemelli omozigoti, infatti, il tasso di concordanza per lo sviluppo di T1D supera il 70%. Inoltre, spesso, si ha la concomitanza di diabete autoimmune che si sviluppa in soggetti affetti da altre patologie caratterizzate da mutazioni genetiche che interessano geni chiave per la funzione immunitaria. Ad esempio, il T1D è una delle manifestazioni della sindrome polighiandolare autoimmune di tipo 1 (APS1), che è causata da mutazioni nel gene regolatore autoimmune (AIRE), che è fondamentale per la instaurazione dell'autotolleranza immunologica.

Nello specifico i geni maggiormente responsabili per lo sviluppo di T1D sono quelli appartenenti al complesso maggiore di istocompatibilità, HLA di classe II, presente sul cromosoma 6p21. Tale associazione è nota da più di 40 anni. Esistono diversi aplotipi di HLA, gli aplotipi più legati allo sviluppo di T1D sono HLA DR e HLA DQ [14], nello specifico il rischio più elevato di T1D è legato all'aplotipo di HLA DR4-DQ8, ma anche a un altro aplotipo di classe II noto come DR3-DQ2 [15].

HLA DR e DQ svolgono la funzione di recettori di superficie cellulare, che presentano gli antigeni ai linfociti T, in un quadro patologico ciò che porta ad un attacco autoimmune mediato dalle cellule T e facilitato dalle cellule B, con sviluppo di autoanticorpi nei confronti delle cellule beta pancreatiche insulino-produttori [14].

La presenza di questa suscettibilità genetica sebbene necessaria, non è sufficiente nello sviluppo della malattia, ci sono infatti anche dei rischi ambientali; rispetto alla componente ambientale, diversi studi epidemiologici hanno identificato che i fattori ambientali che operano all'inizio della vita sembrano funzionare da trigger per dare inizio al processo autoimmune in questi individui geneticamente suscettibili.

Questi triggers sono molteplici, ed in parte ancora sconosciuti, quelli più accertati sono le infezioni virali e alcuni comportamenti alimentari.

Per la componente alimentare, i fattori nutrizionali che sono stati studiati includono il latte vaccino e la precoce introduzione di glutine di frumento, ritenuti potenzialmente responsabili dello sviluppo di autoimmunità, d'altra parte si ritiene abbiano un ruolo protettivo l'allattamento al seno e la supplementazione delle vitamine D ed E42 [16].

Per quanto riguarda le infezioni virali, si tratta principalmente dei virus coxsackie B1. L'associazione con questo tipo di infezioni è estremamente forte, ed a sostegno c'è anche l'esistenza di una forma di T1D fulminante, che in più del 70% dei casi insorge a seguito di sintomi influenzali e gastrointestinali, per parotite, infezione da virus parainflenzali, HHV6 ed enterovirus [17].

La perdita di tolleranza verso gli antigeni self porta quindi alla formazione di numerosi autoanticorpi, i principali sono:

- Autoanticorpi anti-insulina
- Autoanticorpi anti-decarbossilasi dell'acido glutammico GAD
- Autoanticorpi anti-IA-2
- Autoanticorpi anti-trasportatore di zinco ZnT8

Ma esistono numero autoanticorpi minori, come quelli rivolti contro la cromogranina A, l'autoantigene 69 kDa delle isole pancreatiche, l'IGRP e molti altri. [18]

1.2.2 CLINICA

Per meglio comprendere l'evoluzione del T1D, fino al quadro conclamato della malattia con la presenza di sintomi classici, possiamo suddividere lo sviluppo in 3 stadi:

Stage 1	Stage 2	Stage 3
Beta cell autoimmunity	Beta cell autoimmunity	Beta cell autoimmunity
Normoglycemia	Dysglycemia	Dysglycemia
Presymptomatic	Presymptomatic	Symptomatic

Figura 4: Stadiazione del diabete di tipo 1 secondo la JDRF, l'Endocrine Society e l'American Diabetes Association.

Stadio 1: Distruzione autoimmune delle cellule beta, normoglicemia, assenza di sintomi.

Stadio 2: Distruzione autoimmune delle cellule beta, alterazioni glicemiche, assenza di sintomi

Stadio 3: Distruzione autoimmune delle cellule beta, alterazioni glicemiche, comparsa dei sintomi.

In un primo stadio abbiamo la positività per almeno due tra i tipici autoanticorpi del T1D, ma è una fase totalmente asintomatica, dove i livelli di glicemia appaiono nella norma.

Nel secondo stadio, gli autoanticorpi persistono positivi, con possibile ampliamento del tipo di autoanticorpo, e, nonostante l'assenza di sintomi, inizia un'alterazione del metabolismo glucidico. Infine, nel terzo ed ultimo stadio, si aggiungono le tipiche manifestazioni cliniche [15].

Nella maggioranza dei casi, la fase 3, quindi l'inizio dei sintomi, si ha quando gli autoanticorpi hanno distrutto tra l'80% ed il 90% del totale delle isole pancreatiche [19].

Man mano che la malattia progredisce verso livelli più bassi di insulina sierica, aumenta la glicogenolisi e la gluconeogenesi nel fegato, con lo scopo di produrre glucosio, ma con conseguente **iperglicemia a digiuno**.

Quando la soglia renale della glicosuria viene superata, inizia la diuresi osmotica e il bambino svilupperà poliuria, con frequente nicturia, a ciò si associa inevitabilmente un aumento del senso della sete con polidipsia.

Essendoci una perdita di glucosio, quindi di calorie, si svilupperà anche un aumento dell'appetito con conseguente polifagia, che però non risulta essere sufficiente a soddisfare il fabbisogno calorico e dunque si andrà incontro ad una perdita di peso, per perdita di tessuto adiposo e muscolare. [20]

Associati a questi sintomi tipici, ci possono essere altri segni e/o sintomi d'allarme:



Figura 5: Sintomi tipici T1D

1.2.3 COMPLICANZE

Le complicanze sono un'eventualità estremamente frequente per il paziente con diabete. Classicamente le complicanze del diabete vengono classificate in due categorie: acute e croniche, che, a loro volta, si differenziano tra quelle legate ad un danno microangiopatico e quelle relative al danno macroangiopatico.

Circa il 50% dei soggetti diabetici nel corso della sua vita svilupperà una patologia legata al danno microangiopatico e un 30% legato a quello macroangiopatico.

Negli ultimi anni è aumentata la prevalenza delle complicanze, queste, sono frequenti soprattutto nei paesi in via di sviluppo, dove predominano le complicanze renali e quella legate ad ictus, sia legato al fatto che spesso la patologia non viene diagnosticata, sia perché in seguito non sempre viene adeguatamente curata, ma, le complicanze sono aumentate anche nei paesi occidentali, per via dell'aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti diabetici.

Ovviamente questo comporta anche un peso economico, legato ai costi delle ospedalizzazioni, delle visite di controllo e delle terapie [21].

1.2.3.1 Complicanze acute:

- **Chetoacidosi diabetica:** Nelle condizioni di un soggetto diabetico si ha l'aumento degli ormoni dello stress, quindi l'epinefrina, il GH, il cortisolo ed il glucagone. Ciò porta uno squilibrio metabolico, con aumento della produzione di acidi grassi liberi. Questi ultimi, non potendo essere metabolizzati correttamente a causa della carenza di insulina e dell'eccesso di glucagone, vengono trasformati in corpi chetonici (b-idrossibutirrato e acetoacetato), e quando la loro produzione supera il loro utilizzo e la possibilità di essere eliminati con le urine, si accumulano, abbassando il pH ematico e portando al quadro di chetoacidosi diabetica, che si manifesta con: alito fruttato, dolori addominali, nausea e vomito, respirazione di Kussmaul, una respirazione compensatoria rapida e profonda nel tentativo di espellere l'eccesso di anidride carbonica. Con il peggioramento della condizione, il soggetto sviluppa un declino della funzione neurocognitiva e coma. [20]

I criteri biochimici necessari per la DIAGNOSI di chetoacidosi sono:

- pH < 7.3
- Bicarbonati < 15 mmol/L
- Glicemia > 200 mg/dL
- Chetonuria o chetoni nel siero

I criteri di GRAVITÀ sono:

- LIEVE: pH < 7.3 con bicarbonati < 15 mmol/L
 - MODERATA: pH < 7.2 con bicarbonati < 10 mmol/L
 - GRAVE: pH < 7.1 con bicarbonati sotto i 5 mmol/L
-
- **Ipoglicemia:** È la complicanza acuta più frequente per il soggetto diabetico [22]
Si parla di ipoglicemia quando insorge la triade di Whipple: sintomi ± segni di ipoglicemia, glucosio plasmatico basso (< 45 mg/dl) e sintomi di risoluzione ± segni di risoluzione dopo la correzione dell'ipoglicemia [23]
Le manifestazioni sono date dai sintomi della neuroglicopenia quindi stanchezza, senso di fame, parestesie o disestesie, cefalea, alterazioni visive, difficoltà nell'eloquio; in associazione ai sintomi dovuti all'attivazione adrenergica, quindi, palpitazioni, sudorazione, tremori, pallore e midriasi. [24]

1.2.3.2 Complicanze croniche

Esse sono legate alle alterazioni microvascolari e macrovascolari in seguito ad anni di malattia.

1.2.3.2.1 ALTERAZIONI MICROVASCOLARI:

- **Nefropatia diabetica:** la patogenesi della nefropatia diabetica è complessa ed è principalmente legata agli effetti delle alte concentrazioni di glucosio plasmatico a livello dei vasi, dei glomeruli, dei tubuli e nell'interstizio renale. È caratterizzata da iniziale microalbuminuria, per poi, con la progressiva perdita dei nefroni,

manifestarsi con macroalbuminuria. È la principale causa a livello mondiale di IRC e ipertensione.

- **Neuropatia diabetica:** il 50% dei soggetti diabetici svilupperà una neuropatia. Si tratta di una forma di neuropatia che può essere sia sensitiva che motoria che autonoma. E può essere sia simmetrica che asimmetrica.

La forma più diffusa è la polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica distale, che esordisce a livello delle dita dei piedi e del piede, viene, infatti, definita “a calzino”, per poi proseguire in senso centripeto, arrivando anche a livello delle mani, dove è chiamata “a guanto”. La prima alterazione è la perdita di sensibilità e di termoccezione, essendo inizialmente colpite le fibre di minor diametro, per poi coinvolgere le fibre di diametro maggiore, interessando così anche la propriocezione, la sensibilità vibratoria, fino ad avere anche disturbi dell'equilibrio.

È la causa del piede diabetico, aggravata dal danno a livello dei vasi per i processi macroangiopatici che riducono l'afflusso di sangue al piede, rallentando i processi di guarigione e dal maggior rischio di sovrainfezioni tipiche del soggetto diabetico, come quella da MRSA, e dal fatto che la neuropatia autonoma si manifesta anche con perdita di sudore, che, espone maggiormente il soggetto allo sviluppo di lesioni.

Meritevole di attenzione è anche la neuropatia autonoma, responsabile di disturbi gastrointestinali, disfunzioni vescicale, disfunzione erettile, ipotensione ortostatica con rischio di sincope.

Si manifesta anche con dolore, episodico o continuo, soprattutto di notte, causando anche disturbi del sonno.

- **Retinopatia diabetiche,** la più frequente causa di cecità nei paesi occidentali [22]. Il rischio di sviluppo di retinopatia è direttamente collegato al controllo dell'iperglicemia e agli anni di malattia, infatti si presenta in quasi tutti i soggetti affetti da diabete mellito, specialmente di tipo 1, da più di 25 anni. È presente in due varianti, una forma secca, che si presenta con microaneurismi, essudati secchi e cotonosi, ed una forma umida, con un elevato rischio di cecità, in cui prevale la

formazione di neovasi. In ogni caso, i pazienti affetti da diabete mellito, devono, annualmente, effettuare una visita oftalmologica di controllo, il fundus oculi, per la ricerca di tali alterazioni.

1.2.3.2.2 ALTERAZIONI MACROVASCOLARI:

- **Ipertensione arteriosa:** è legata al processo macroangiopatico per cui si ha la formazione di diverse placche aterosclerotiche in tutti i vasi, incluse coronarie, carotide, aorta, iliache, femorali e poplitee. Il paziente con diabete, è circa quattro volte più a rischio di sviluppo di PVD, oltre che insufficienza arteriosa cronica e IMA. [25]

1.3 TERAPIA

1.3.1 INSULINA E TIPI DI INSULINA

Nel 2021, il mondo ha celebrato il 100° anniversario della scoperta dell'insulina, un trattamento che ha trasformato il diabete di tipo 1 da una diagnosi un tempo fatale in una condizione cronica gestibile dal punto di vista medico.

Quasi tutti i pazienti affetti da qualsiasi forma di diabete, necessiteranno, dall'esordio o nelle fasi più tardive, il trattamento sostitutivo con insulina.

Negli anni sono state prodotte diverse formulazioni di insulina, in modo da soddisfare le esigenze specifiche dei pazienti affetti da diabete. con diversa insorgenza d'azione, diverso picco di effetto e diversa durata d'azione.

Gli esseri umani sani producono insulina a livello basale. Questa viene prodotta durante l'arco dell'intera giornata in modo continuativo, ma 1h dopo i pasti, la secrezione è al suo massimo, per poi tornare al livello basale 2h dopo.

L'insulina umana si costituisce di esameri, ma, per poter penetrare nel fluido interstiziale e, successivamente, nelle pareti dei capillari, devono scindersi in dimeri e monomeri.

Di queste caratteristiche si è tenuto conto, infatti, le formulazioni hanno tassi di dissociazione dell'insulina in monomeri e dimeri diverse, la risultante è quindi un diverso movimento delle molecole di insulina libera nel sangue, ottenendo quindi effetti diversi.

[29]

Le insuline in commercio si dividono in base alla loro velocità di azione, al loro picco e in base alla loro durata d'azione.

Si possono quindi differenziare in

- Rapidissime: Lispro, Aspart, Glulisina
- Rapide: insulina umana regolare
- Intermedie: NPH
- A lunga durata : Glargine, Detemir, Deglutec, Lisproprotamina [30]

Generalmente i soggetti con T1D necessitano di una dose totale giornaliera di insulina calcolata come 0.4-1.0 UI/Kg/die, con dosaggi superiori in pubertà, gravidanza e in periodi di malattia. Di questa quantità il 50% viene somministrato come insulina basale e il restante 50% come insulina prandiale, ma questo in realtà dipende da molti fattori, come per esempio il diverso quantitativo di carboidrati nella dieta del paziente, o dalle diverse abitudini quotidiane, come l'attività fisica. [31]

Per quanto riguarda le insuline a lunga durata d'azione, esistono in commercio diversi analoghi dell'insulina, ad azione prolungata.

Si tratta di formulazioni che hanno una diversità sia molecolare, che, di conseguenza, anche farmacologica. Per quanto riguarda le caratteristiche farmacodinamiche presentano invece delle somiglianze, come un ridotto rischio di ipoglicemie notturne ed una minor variabilità intrapaziente.

Glargine: Una delle prime ipotesi per la produzione di questo tipo di insuline consisteva nel modificare la sequenza di amminoacidi dell'insulina umana, in modo da spostare il punto isoelettrico della molecola verso la neutralità, per renderla meno solubile a pH fisiologico.

Queste modifiche sono state effettuate con l'aggiunta di 2 molecole di arginina al C-terminale della catena B, ciò alza il punto isoelettrico a 6.7, ciò la rende appunto meno solubile e quindi assorbibile nel sottocutaneo. Inoltre è stata sostituita un'asparagina in posizione 21 della catena A, con un residuo di glicina.

Il tasso di assorbimento di insulina glargina fornisce un livello di insulina basale che rimane relativamente costante per circa 24 ore. [32]

Detemir: Anche per la produzione di questo tipo di insulina sono state fatte delle modifiche alla struttura iniziale dell'insulina. In questo caso la modifica consiste nel formare un legame covalente tra il residuo di lisina e un acido grasso a 14 atomi di carbonio.

L'aggiunta dell'acido grasso permette all'insulina detemir di legarsi reversibilmente all'albumina, ottenendo così un assorbimento più lento e prolungato, con un effetto che dura anche più di 24 ore. [33]

Anche per quanto riguarda invece le insuline rapide ci sono diverse formulazioni, anche in questo caso tramite delle modifiche alla struttura di base si sono ottenuti effetti differenti.

Lispro: La modifica consiste nell'inversione della lisina nella catena B in posizione 29 con la prolina in posizione 30.

L'inizio dell'effetto si ha in meno di 15 minuti, con un picco tra i 30 minuti ed i 90, e la sua azione cessa completamente dopo 3-6 ore.

Aspart: È stata proposta in questo caso un altro tipo di modifica, una sostituzione tra l'aspartato della catena B, con una prolina.

Il tempo d'inizio dell'effetto è sempre inferiore ai 15 minuti, il picco è leggermente ritardato, tra un'ora e 3 ore, e il termine dell'effetto è dopo 3-5 ore.

Glulisina: Si ha la sostituzione sia della lisina che dell'acido glutammico, con, rispettivamente, un'asparagina ed una lisina.

L'inizio dell'effetto è sempre entro i 15 minuti, con picco dopo 45 minuti-3 ore e termine sempre dopo 3-5 ore. [34]

1.3.2 IL MICROINFUSORE

Durante l'ultimo decennio, la tecnologia del diabete si è evoluta rapidamente, con nuove tecnologie sviluppate e migliorate ogni anno.

Le principali aree di progresso tecnologico sono l'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII, o microinfusore) e i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio (CGM), questi sistemi sono utilizzati sia nei soggetti con T1D sia nei pazienti con T2D. [35]

Il microinfusore è un dispositivo di piccole dimensioni, che eroga continuamente insulina ad azione rapida nel tessuto sottocutaneo, utilizzando un piccolo catetere autoinserito.

I dispositivi a pompa imitano il rilascio fisiologico di insulina somministrando per 24 ore una quantità prelezionata ma regolabile di insulina a velocità basale, associata ad un bolo ad ogni pasto.

Inoltre, le pompe per insulina possono erogare l'insulina a velocità basali variabili in momenti diversi della giornata, settate precedentemente dal medico. [36]

Lo scopo alla base del sistema CSII è un tentativo di imitare la naturale secrezione di insulina dalle cellule beta pancreatiche. Tra i pasti e durante la notte una piccola quantità di insulina viene secreta dal pancreas in modo da avere una euglicemia. Questo è definito come secrezione di insulina basale. Durante i pasti, invece, secernono una quantità di insulina maggiore, necessaria per abbassare la glicemia post prandiale.

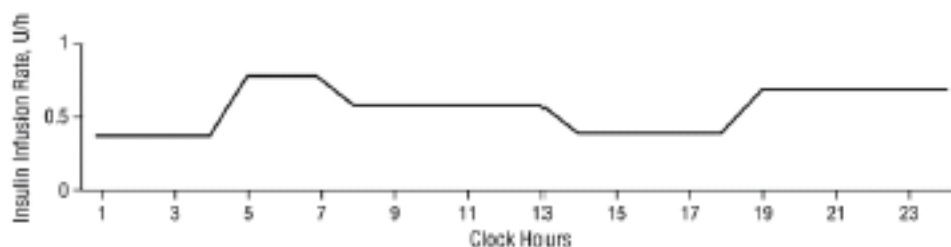


Figura 6: profilo tipico di rilascio di insulina dal microinfusore durante la giornata

Il microinfusore è composto dalle seguenti parti: la parte principale che include un serbatoio monouso per insulina (con capacità massima di 300 unità), un

meccanismo per l'erogazione dell'insulina a diverse velocità, un microcomputer per programmare l'erogazione di insulina e delle batterie. È dotato anche di una parte esterna, comprendente una cannula per l'inserimento sottocutaneo e un sistema di tubi per interfacciare il serbatoio di insulina alla cannula. [37]

È necessario però anche la rilevazione continua della glicemia, questo può essere fatto tramite un CGM. Il monitoraggio continuo del glucosio viene attuato tramite un minuscolo elettrodo sensore elettrochimico inserito sotto la pelle. Il sensore è collegato ad un trasmettitore, che invia queste informazioni a un rilevatore, che può essere uno smartphone o un dispositivo per l'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII). Ciò fornisce informazioni sui livelli glicemici attuali e precedenti e, inoltre, predice le tendenze glicemiche future. [38]

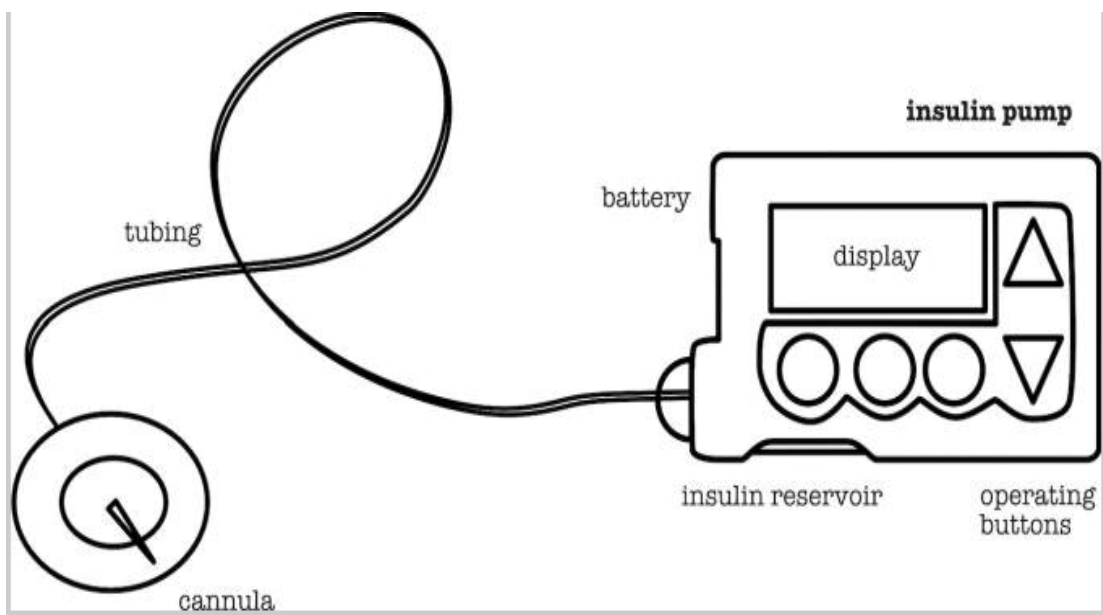


Figura 7: Microinfusore con le sue componenti: serbatoio di insulina, batteria, tubi e cannula da inserire nel sottocutaneo.

1.3.2.1 STORIA DEL MICROINFUSORE

- All'inizio degli anni '60, Kadish ideò una pompa per insulina endovenosa che erogava insulina e anche glucagone per contrastare l'ipoglicemia.
- Nel 1969 fu prodotto il primo misuratore di glicemia portatile, il misuratore di riflettanza di Ames.
- La prima pompa per insulina sottocutanea commerciale - l'Auto Syringe - è stata introdotta da Kamen negli anni '70, e a seguire ci fu lo studio dei primi CSII, che hanno dimostrato la fattibilità della somministrazione esterna, inclusa quella sottocutanea, di insulina. Il passo successivo è stato automatizzare questo processo e quello del monitoraggio della glicemia. Questo approccio divenne noto come controllo a circuito chiuso del diabete, o "pancreas artificiale (AP)".
- Nel 1977, uno di questi ha portato al primo dispositivo commerciale - il Biostator, di Clemens.
- Tra il 1980 e il 2000 le pompe per insulina sono diventate più piccole e portatili [39], negli anni '90 è stata prodotta la prima pompa Medtronic MiniMed.
- 2012: iniziano le sperimentazioni sul pancreas artificiale negli Stati Uniti. [40]

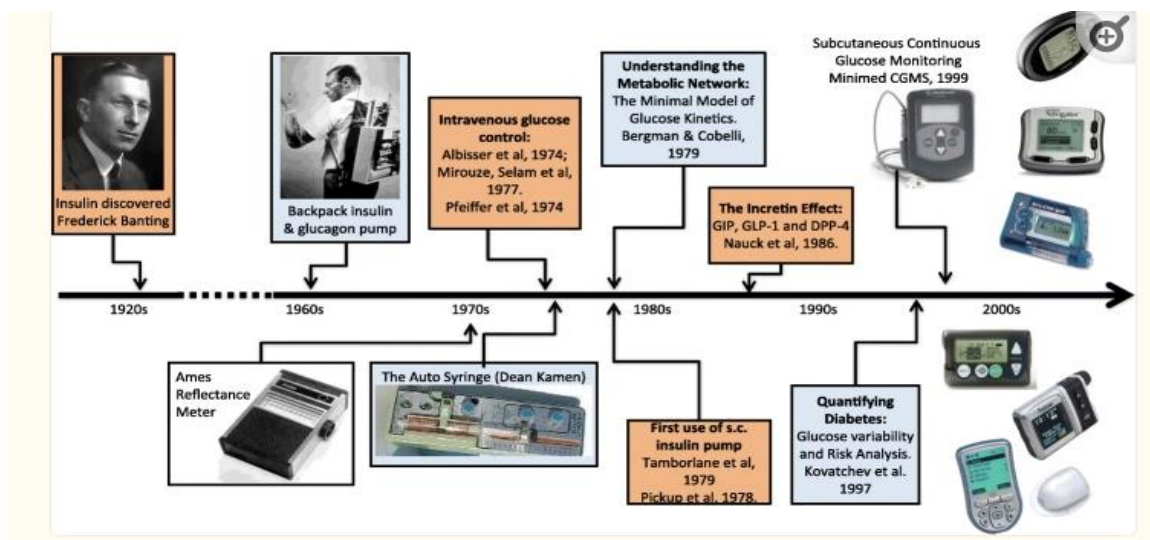


Figura 8: Cronologia dello sviluppo della tecnologia del diabete in seguito alla scoperta dell'insulina nel 1921

1.3.2.2 TIPI DI MICROINFUSORE

Approvati sia per T1D che per il T2D, i microinfusori sono utilizzati da oltre 1 milione di persone in tutto il mondo.[41]

Esistono molti tipi di microinfusori, da modelli più semplici, usati principalmente per il T2D, a modelli più complessi e recenti.

Per quanto riguarda i modelli semplificati, le patch pump, questi hanno una funzione molto simile a quella delle penne di insulina. I boli vengono somministrati premendo uno o due pulsanti per erogare una quantità fissa, solitamente 2 unità di insulina. Per quanto riguarda l'insulina basale, se disponibile, è un valore fisso che non può essere modificato dall'utente e non può neanche essere modificata la velocità di infusione.

Sono disponibili tre modelli. Il V-Go, con sostituzione del serbatoio ogni giorno, il PAQ che invece ha una funzione multiday, e il VIA di Johnson and Johnson fornisce solo boli e ha l'autorizzazione della FDA, ma non è ancora stato lanciato. I

I vantaggi di questi dispositivi è sicuramente il costo, decisamente inferiore rispetto ai modelli più evoluti.

I modelli più evoluti sono dispositivi molto flessibili, in grado di gestire i regimi più complessi di un paziente che fa uso di insulina, per questo più adatti ai pazienti con T1D.

Sono generalmente elettromeccanici, con una pompa meccanica con un controller elettronico.

A differenza dei precedenti hanno la possibilità di modificare i boli in base alle necessità e di cambiare la velocità basale variabile.

Tra questi modelli sono disponibili l'Omnipod, Cellnovo, JewelPump, Solo, Libertas, Medtronic patchpump e altri. [42]

Pump	Availability	Type	Size (inches)	Usage (days)	Basal (U/hr)	Bolus (U)	Bolus pattern	Controller
V-Go	US/Europe	Simplified	2.4 × 1.3 × 0.5	1	0.8, 1.3, 1.7	2-36	P	None
PAQ	Europe	Simplified	~2.5 × 3 × 0.5	3	0.7, 0.8, 1, 1.4, 1.7, 2.1, 2.5	Remaining	P	None
Omnipod	Worldwide	Full feature	2 × 1.5 × 0.6	2-3	0.05-10	0.05-	P, S, D	Proprietary
Cellnovo	Europe	Full feature	2 × 1.5 × 0.6	2	0.05-5	0.05-30	P, S, D, M	Proprietary
JewelPump	Coming	Full feature		7	0.02-	0.02	NA	Smartphone (?)
Solo	Coming	Full feature	2.4 × 1.5 × 0.6	2-3	0.1-30	0.1-30	P, S, D, M	Proprietary

Figura 4: confronto tra i diversi modelli di patch pumps

Ancora più moderni ed efficaci sono i microinfusori a cui viene associato un CGM, ciò porta a quello che viene definito SAP, ovvero terapia con pompa potenziata da sensore. Il sensore misura il glucosio interstiziale ad intervalli che variano da 1 a 5 minuti e li invia direttamente alla pompa. Dopo di che è necessario l'intervento manuale del paziente per l'erogazione di insulina. [43]

L'approccio tecnologico più avanzato, è, invece, il pancreas artificiale, o sistema a circuito chiuso, closed loop. Grazie al collegamento con un CGM, tramite un algoritmo di controllo, si ha così la modulazione del rilascio di insulina sulla base delle richieste di insulina da parte dell'organismo che sono costantemente in cambiamento. Questo sistema quindi permette di fornire un dispositivo automatizzato che rilascia insulina in base al glucosio rilevato, aumentando o diminuendo gradualmente l'insulina rilasciata in modo glucosio-sensibile.

Ciò consente anche di ridurre l'onere dell'autogestione quotidiana.

L'erogazione automatica e graduale di insulina, al di sopra e al di sotto della quantità di insulina preimpostata, informata dalle letture glicemiche del sensore, è ciò che differenzia i sistemi a circuito chiuso dalla terapia con microinfusore per insulina convenzionale. [44]

Tutto ciò è permesso da un algoritmo. Ci sono diversi algoritmi.

L'algoritmo PID, che determina la dose di insulina da rilasciare sulla base sia della differenza tra target glicemico e glucosio misurato, sia della velocità di cambiamento della glicemia nel soggetto, sia della differenza tra le aree sottese alle curve descritte da glicemia target e glicemia misurata, tenendo conto della insulina somministrata.

L'algoritmo MPC predice i valori glicemici e simultaneamente aggiusta la velocità di infusione di insulina, tenendo conto del tempo necessario all'assorbimento dell'insulina somministrata sottocute, dell'insulina presente e delle variazioni giornaliere e postprandiali della glicemia. Il processo è ripetuto ogni 5-15 minuti.

In ultimo, esiste anche l'algoritmo secondo la "Fuzzy Logic" che aggiusta la dose di insulina sulla base delle glicemie misurate e della direzione e velocità di cambiamento dei valori glicemici, imitando la logica seguita dai medici diabetologi. [45]

La maggior parte degli algoritmi di controllo include moduli di sicurezza per limitare la somministrazione di insulina, limitando la quantità di insulina quando i livelli di glucosio sono bassi o in diminuzione. Questi sistemi hanno mostrato una riduzione dell'ipoglicemia. [46]



Figura 5: Un prototipo di sistema a circuito chiuso: comprende un sensore e un ricevitore per il monitoraggio continuo del glucosio (GCM), una pompa per l'insulina ed un algoritmo di controllo all'interno di un dispositivo collegato via wireless

1.3.2.3 MEDTRONIC MINIMED 780G

KIT STANDARD E KIT EXTENDED

Uno dei device più moderni tra gli hybrid closed loop (HCL) è il microinfusore Medtronic MiniMed 780g, lanciato nel 2020, dopo una revisione del precedente algoritmo. È infatti il successore del Medtronic 670g. A differenza del precedente, il più recente Minimed 780g, ha un nuovo sistema che presenta una capacità intrinseca di autoregolazione per l'erogazione dell'insulina basale con un nuovo bolo di autocorrezione ogni 5 minuti e la possibilità di selezionare un target glicemico, compreso tra i 100 ed i 120 mg/dl. [47]

In situazioni in cui, invece, è necessaria una glicemia maggiore e quindi un quantitativo inferiore di insulina, come durante l'attività sportiva, si può impostare un target temporaneo di glicemia maggiore, 150 mg/dl, in modo da bloccare l'erogazione dei moli automatici.

L'utente deve preimpostare i boli da erogare durante i pasti, in modo da ottenere risultati glicemici ottimali. La capacità del dispositivo di erogare boli automatici per l'autocorrezione, migliora la glicemia, attenuando le imprecisioni nella stima dei carboidrati e dei boli e si adatta alla variabilità glicemica giornaliera senza l'intervento dell'utente. [48]

Si può inoltre stabilire un tempo di insulina attiva che va dalle 2 alle 8 ore, in modo da calibrare l'algoritmo.

È presente anche la modalità PLGS, predictive low glucose suspend, quando si esce dalla modalità automatica. [49]

Il dispositivo è inoltre dotato di un sistema di allarmi, in modo da avvisare quando il sensore rileva ci sia un'ipoglicemia, o al contrario un'iperglicemia, oppure qualora sia presente un malfunzionamento del microinfusore, come un blocco nella pompa di erogazione. [48]

Attualmente è indicato per le persone con T1DM di età compresa tra 7 e 80 anni, la cui dose giornaliera totale di insulina è pari o superiore a 8 U/die. [50]

Le sue capacità sono state dimostrate dallo studio pilota che, condotto in adolescenti ed adulti, ha valutato un TIR (time in range, ovvero la percentuale di tempo in cui il soggetto

presenta una glicemia tra i 70 mg/dl ed i 180 mg/dl) del $74.5\% \pm 6.9\%$ e una Hba1c di $7.0\% \pm 0.5\%$. Il TBR (time below range, ovvero la percentuale di tempo trascorso con una glicemia sotto i 70) inferiore al 4% [51].



Figura 6: Medtronic MiniMed 780 con sensore Guardian 3

Il sistema MiniMed™ 780 G è costituito da una pompa impermeabile per l'erogazione di insulina, un trasmettitore Guardian Link 4 (che rappresenta il CGM) e un algoritmo PID. [49] il dispositivo può inoltre essere collegato wireless, ovvero con bluetooth, al proprio smartphone, notificando costantemente i cambiamenti glicemici. [52]

Il problema è che, la maggior parte dei set infusionali sono programmati per essere usati per 3 giorni, gli stessi produttori di microinfusori e di formulazioni di insulina utilizzate nelle pompe per insulina raccomandano appunto il cambiamento del set infusionale e del sito di infusione ogni 2-3 giorni per evitare problemi alla pelle e altri tipi di problemi, e non di più. [53]

Siccome è presente una pompa che viene inserita nel sottocutaneo, con il passare dei giorni potrebbe essere più possibile una reazione infiammatoria del tessuto, o un'infezione, o ancora del sanguinamento. Oppure potrebbe esserci un mancato controllo adeguato della glicemia, con rischio di iperglicemia, cosiddetta "unexplained hyperglycemia, con glicemia >250 mg/dl e fallimento dei boli di autoerogazione, per sospetto malfunzionamento dato da occlusione della cannula. Oppure, ancora, il problema potrebbe colpire il dispositivo, quindi potrebbero esserci guasti meccanici, fallimenti del funzionamento o occlusione della cannula per l'erogazione di insulina. [54]

Motivo per cui questi microinfusori sono stati per molto definiti "il tallone d'Achille" della CSII.

Tuttavia, in realtà, i motivi come le occlusioni precoci del tubo o le infezioni sono estremamente rare e molti pazienti riferiscono che, in pratica, usano spesso il loro CSII per anche più a lungo senza problemi. [53]

Per questo motivo l'azienda Medtronic ha recentemente realizzato un nuovo kit infusionale compatibile con il microinfusore Minimed 780G. Tale device venduto con il nome commerciale di kit Extended presenta una durata di 7 giorni, di gran lunga superiore dei canonici kit infusionali, i quali devono essere cambiati ogni 3 giorni.

Ciò garantisce anche una riduzione dei costi, risparmiando sullo spreco di insulina, il cui residuo all'interno del microinfusore viene sistematicamente eliminato quando si fa il cambio set dopo i 3 giorni, sebbene non sia stato utilizzato completamente.

Di conseguenza si avranno risparmi anche sulla riduzione dell'utilizzo della plastica e di conseguenza si avrà un effetto positivo ecologico, con una riduzione dei rifiuti di plastica[55].

1.3.3 QUALITÀ DELLA VITA TERAPIA-CORRELATA

L'obiettivo dell'introduzione dei CSII, è sicuramente anche un miglioramento della qualità di vita, diminuendo il carico di lavoro e di pensiero del paziente rivolto al mantenimento di una euglicemia.

Infatti, numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della CSII rispetto alla terapia MDI nel raggiungimento degli obiettivi glicemici (~0,5% di riduzione di A1c), riduzione del dosaggio di insulina (~14%), riduzione dell'ipoglicemia e della variabilità glicemica e miglioramento della soddisfazione del paziente e della qualità della vita [56].

Un altro studio ha mostrato un vantaggio nel controllo glicemico con la terapia CSII anche in quei pazienti con iniziale controllo glicemia molto basso, ed emoglobina glicata molto elevate, ottenendo il massimo risultato, anche maggiore rispetto ai pazienti con controllo glicemico iniziale maggiore [57].

Oltre ai vantaggi direttamente legati al controllo glicemico, sono stati evidenziati anche miglioramenti dal punto di vista psicosociale. Il timore del mancato controllo glicemico affligge sia i pazienti, che sono spesso bambini e/o adolescenti, che, di conseguenza, i loro genitori, che spesso sono loro a dover gestire terapia dei figli, sia per quanto riguarda la terapia con insulina e la gestione della dieta.

È stato riportato in primis un miglioramento della qualità di vita riferito dai pazienti stessi con una diminuzione del loro timore verso episodi di glicemia, un miglioramento dei loro livelli di attenzione ecc..

Secondariamente, è stato messo in luce che, con questo tipo di terapia, i genitori riferivano un minor stress genitoriale legato alla paura dell'ipoglicemia nei figli, che, quindi, si sentono più sicuri anche nel far loro svolgere attività quotidiane ed extraquotidiane, quindi ad avere una maggior flessibilità [58].

Proprio per testimoniare l'importanza di garantire un continuo miglioramento dell'efficacia della terapia ma anche della qualità di vita, sono stati introdotti numerosi questionari, che possono essere sottoposti al soggetto con diabete in terapia, per valutare il suo rapporto

con la terapia e con la malattia e, come queste impattino su tutti gli aspetti della vita del paziente.

Si interrogano i pazienti sia sul loro grado di soddisfazione della terapia, sulla flessibilità di questa e sui risultati che vedono riflettersi sui loro livelli di glicemia, come richiede il questionario DTSQ (diabetes treatment satisfaction questionnaire) sia vengono affrontati svariati temi sulla quotidianità del paziente, come la gestione del tempo libero, della possibilità di fruire di pasti al di fuori della proprio casa, della libertà di viaggiare ma anche della gestione delle attività sportive o dei rapporti sessuali, come si evince dal questionario ADDQoL (audit of diabetes dependent quality of life).

2 CONTRIBUTO SPERIMENTALE

2.1 INTRODUZIONE

La prevalenza mondiale del DM è cresciuta con un ritmo preoccupante dall'inizio del 21° secolo, l'incremento è avvenuto anche per il T1D [4].

Il diabete mellito (DM) infatti si colloca in cima all'agenda sanitaria internazionale come pandemia globale e come minaccia per la salute umana e le economie globali [5].

A livello globale, la prevalenza del diabete di tipo 1 (DMT1) risulta essere di 22,9 milioni di casi nel 2017, più del doppio rispetto agli 11,3 milioni del 1990, e si prevede che questo numero sarà pari a 26,6 milioni entro il 2025 [59].

Nonostante l'aumento incessante del numero dei soggetti affetti da DM1, la mortalità non segue lo stesso andamento, questo anche grazie all'impiego di terapie efficaci affiancate dai nuovi supporti tecnologici [60].

La moderna terapia insulinica mira a stabilire un buon controllo glicemico riducendo al minimo il rischio di ipoglicemia; al momento, la terapia di infusione continua di insulina sottocutanea (CSII) è quella che più si avvicina al raggiungimento di questo obiettivo [61]. Sebbene la terapia insulinica con microinfusori abbia avuto innumerevoli progressi in ambito tecnologico, esistono ancora notevoli opportunità di crescita, soprattutto a livello dei set di infusione insulinica (IIS), campo che è stato a lungo considerato il tallone d'Achille della CSII [53].

Infatti, la quasi totalità dei IIS attualmente in commercio sono validati per un utilizzo teorico di al massimo tre giorni [62] al fine di prevenire o ridurre gli eventi avversi (ad esempio, malfunzionamento del sito con conseguente iperglicemia, malfunzionamento del cerotto adesivo, maggior rischio di infezioni ecc..).

Nel 2021 però è stato messo in commercio nei Paesi europei il set di infusione esteso (EIS), sviluppato dai tecnici dell'azienda Medtronic.

La caratteristica cardine che differenzia questo nuovo dispositivo dai precedenti è la possibilità di poterlo utilizzare con una durata fino a sette giorni. Questo impatta di conseguenza su tre aspetti molto importanti:

(a) Riduzione dello spreco di insulina durante il cambio del set.

(b) Riduzione dei rifiuti di plastica grazie all'uso di un numero ridotto di set di infusione all'anno.

(c) Riduzione di effetti avversi.

In definitiva il nuovo EIS apporta notevoli benefici economici, terapeutici e ambientali [54] [63].

2.2 OBIETTIVI DELLO STUDIO

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il confronto, in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, in terapia con microinfusore Medtronic Minimed 780G, tra i due kit infusionali, il primo kit è quello definito standard, il cui cambio è previsto dopo tre giorni, il secondo, più recente kit, extended, permette, invece, il cambio ogni sette giorni.

Il confronto tra questi due kit si basa sulla valutazione di:

- Ogni aspetto del controllo glicemico
- Stimare il consumo di insulina per ogni cambio set, sia con il kit standard della durata di tre giorni, sia con l'EIS e valutare un'eventuale riduzione di tale consumo, con, quindi, un maggior risparmio economico.
- Quantificare la riduzione dei rifiuti plastici risparmiati con l'utilizzo del kit extended, con quindi, un miglior impatto a livello ambientale.
- Verificare se vi sono delle differenze in termini di costi sanitari annui tra IIS e EIS.
- Valutare l'impatto sulla qualità di vita del paziente.

2.3 MATERIALI E METODI

2.3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Sono stati raccolti in modo prospettico i dati dei pazienti con DM1 seguiti presso il centro di Diabetologia dell'ospedale IRCCS San Raffaele di Milano, che sono stati precedentemente in terapia con kit infusionale standard Medtronic Minimed 780G (IIS) e che, in seguito, sono passati all'utilizzo del kit infusionale extended Medtronic Minimed 780G (EIS).

I dati raccolti sono relativi al periodo tra Febbraio 2023 e Maggio 2023.

2.3.2 PAZIENTI

È stato analizzato un campione di 52 pazienti, affetti da DM1 con una diagnosi da almeno un anno, composto da uomini e donne di età superiore ai 18 anni.

Ogni paziente per poter essere incluso nello studio doveva essere da almeno 6 mesi in terapia con il microinfusore Medtronic Minimed 780G, kit standard, dalla durata di tre giorni, per poi, durante lo studio, sostituirlo con il kit infusionale Extended dalla durata di sette giorni. Inoltre, per poter partecipare allo studio e quindi passare all'utilizzo del kit Extended i pazienti non potevano utilizzare più di 40 unità di insulina al giorno, in modo tale che la capienza massima del serbatoio, 300 unità di insulina, potesse garantire l'utilizzo fino a 7 giorni.

I pazienti sono stati prima valutati al tempo 0 (T0), mentre utilizzavano il kit infusionale standard, dopo di che, è stato fornito loro il set infusionale Extended e, da quel momento, sono stati rivalutati trenta giorni dopo, al tempo 1 (T1).

Lo studio si basa quindi sul confronto tra il T0 e T1 della stessa tipologia di dati.

2.3.3 RACCOLTA DATI

Per ogni paziente sono stati raccolti:

- Dati anagrafici, quali: data di nascita, sesso, età.
- Dati sanitari, quali: data di esordio del diabete, anni totali di diabete, peso, altezza, BMI, data di avvio del kit standard e data di posizionamento del kit extended, il tipo di kit, e, infine, il tipo di insulina inserita all'interno del serbatoio.
- Indici del controllo glicemico, quali: Time in Range, Time above Range (TAR) con iperglicemia compresa tra 180 e 250 mg/dL, TAR con iperglicemia superiore ai 250 mg/dL, Time below Range (TBR) con ipoglicemia compresa tra 50 e 70 mg/dL, TBR con ipoglicemia inferiore ai 50 mg/dL, glicemia media, HbA1c, percentuale uso sensore, coefficiente di variazione, dose totale di insulina giornaliera, numero di giorni di utilizzo del set, rapporto insulina/carboidrati a colazione, pranzo e cena, fattore di insulino sensibilità, tempo di insulina attiva, target glicemico, percentuale di utilizzo in modalità automatica. Questi dati sono stati raccolti sia al T0, sia trenta giorni dopo il cambio all'EIS, al T1, in modo da ottenerne il confronto.
- Reazioni avverse eventuali, come: lipodistrofie, blocco dell'erogazione, rimozione del cerotto, reazioni allergiche al cerotto, e, necessità di cerotti aggiuntivi. Anche in questo caso i dati sono stati ricercati sia al T0, sia al T1.

Sono state poi calcolate le unità di insulina residue sia al T0 che al T1, in modo da valutarne un eventuale risparmio.

Allo stesso modo è stata valutata la quantità di materiale plastico utilizzato, sempre sia al T0 che al T1, per evidenziare se ci sia stata una riduzione dello spreco e, quindi, un migliore impatto ambientale con l'utilizzo dell'EIS.

2.3.4 ANALISI STATISTICA DEI DATI

Per l'analisi statistica dei dati, le variabili sono state presentate mediante frequenza assoluta e percentuale per le variabili di tipo categorico, oppure mediante media (deviazione standard = DS), mediana (ampiezza interquartile=IQR) e range(massimo-minimo) per variabili di tipo continuo.

A seconda della natura e della distribuzione delle variabili, si è adottato il metodo statistico più

adeguato al contesto: per confrontare i due kit, sono stati scelti i test t-Student, Wilcoxon signed-rank test e Wilcoxon rank-sum test, mentre, per quanto riguarda le variabili continue, sono stati utilizzati il Chi-square test, Fisher's exact test ed il McNemar's test.

Tutti i p-value sono stati calcolati utilizzando test a due code, considerando statisticamente significativo un p-value inferiore a 0.05.

Per le analisi statistiche è stato utilizzato il software Stata (Stata Corporation, College Station, TX, USA).

3 RISULTATI

Il campione preso in esame è costituito da 52 pazienti affetti da DM1, è composto per il 40% da individui di sesso femminile e per il 22% da individui di sesso maschile, ne emerge, quindi, una prevalenza femminile. In questo gruppo è stata valutata la funzionalità del dispositivo Medtronic Minimed 780g kit extended dopo un mese dall'utilizzo e, confrontato, rispetto all'efficacia, con la loro precedente terapia, costituita dall'utilizzo del kit infusionale standard. Questi pazienti sono stati monitorati relativamente a vari parametri, inclusi quelli glicemici, quelli relativi agli effetti avversi, quelli relativi ai costi e alla percezione della loro qualità di vita.

Nella tabella 1 sottostante vengono schematizzati i dati generali dei 52 pazienti nel momento in cui sono stati arruolati nello studio, al T0.

**TABELLA 1.
CARATTERISTICHE MEDIE GENERALI DEI PAZIENTI**

Età media	45.65
Sesso maschile	11 (22%)
Sesso femminile	40 (40%)
Anni di diabete	28.27
BMI	23.36
Tipo di kit 3 giorni:	
Mio advance	28 (54%)
Minimed mio	5 (10%)
Silhouette	9 (17%)
Minimed quick	10 (19%)
Tipo di insulina utilizzata	
Fiasp	27 (52%)
Humalog	13 (25%)
Novorapid	9 (17%)
Apidra	3 (6%)

Tabella 1: Caratteristiche generali del gruppo di pazienti analizzato

La tabella evidenzia un'età media di circa 46 anni, una prevalenza netta di pazienti di sesso femminile, una durata di malattia media di 29 anni, un BMI medio di 23.36 e un maggior uso di Mio Advance come tipo di kit e di insulina Fiasp come tipologia di insulina rapida inserita nel serbatoio.

Nei prossimi grafici si andrà a valutare il confronto tra il tempo 0 ed il tempo 1 di alcuni dati fondamentali per definire l'appropriato controllo glicemico nei pazienti in terapia con kit infusione.

Nell'analisi statistica eseguita sono stati messi a confronto, come si può vedere nei grafici 1 e 2, il Time In Range, il Time Above Range uguale e superiore a 250 mg/dl, il Time Below Range uguale e inferiore a 50 mg/dl, di questi 52 pazienti, all'inizio dello studio, ovvero al T0, e alla fine, quindi al T1.

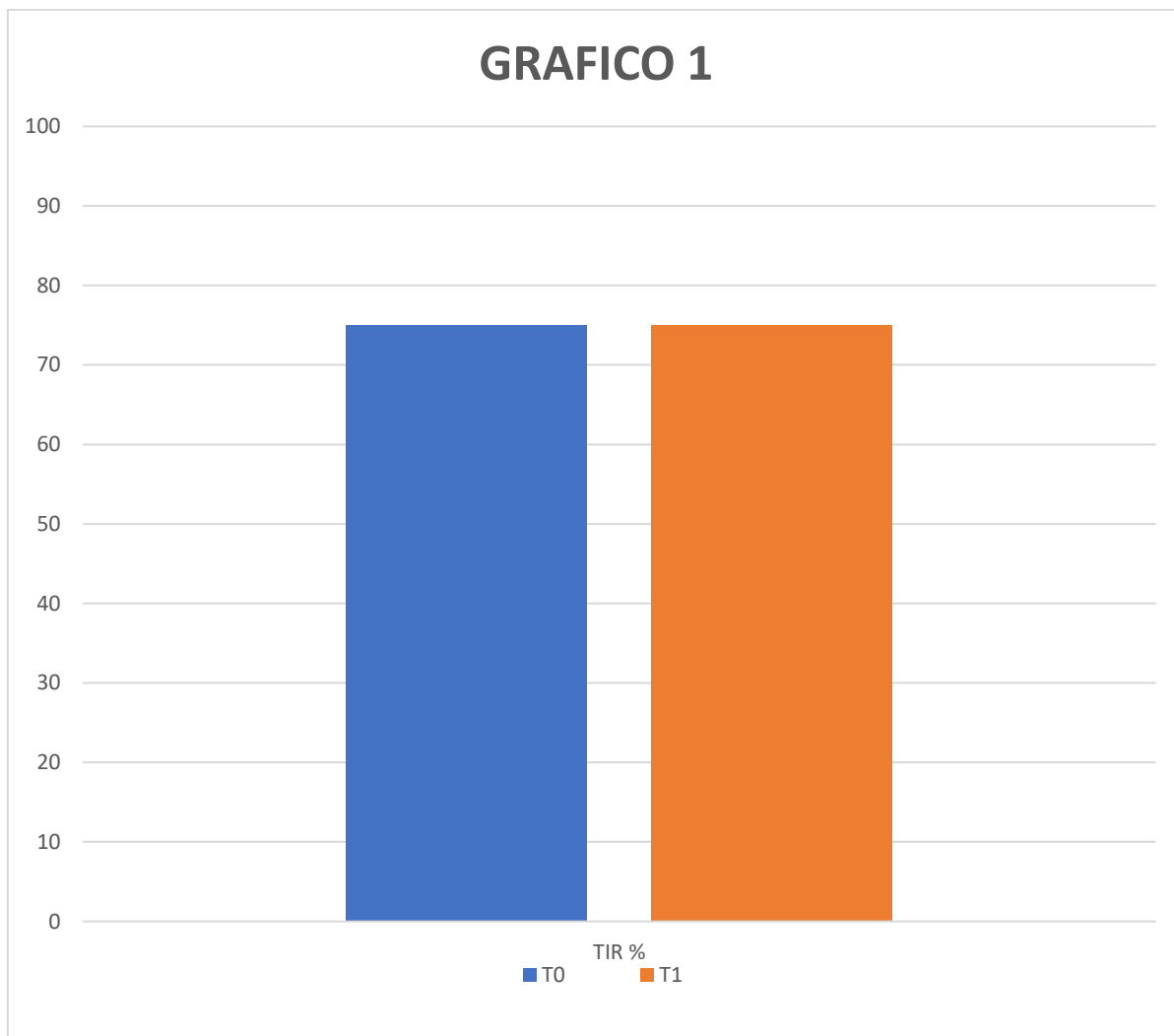


Grafico 1: Confronto tra T0 e T1 del Time In Range

Si evidenzia il confronto tra il Time In Range nei pazienti al T0 che risulta essere del 74.71% con i pazienti al T1 in cui è 74.79%. I due dati risultano essere quindi essenzialmente sovrapponibili, dai dati emerge una buona resa del kit extended, anche a fronte di un utilizzo protratto fino a 7 giorni.

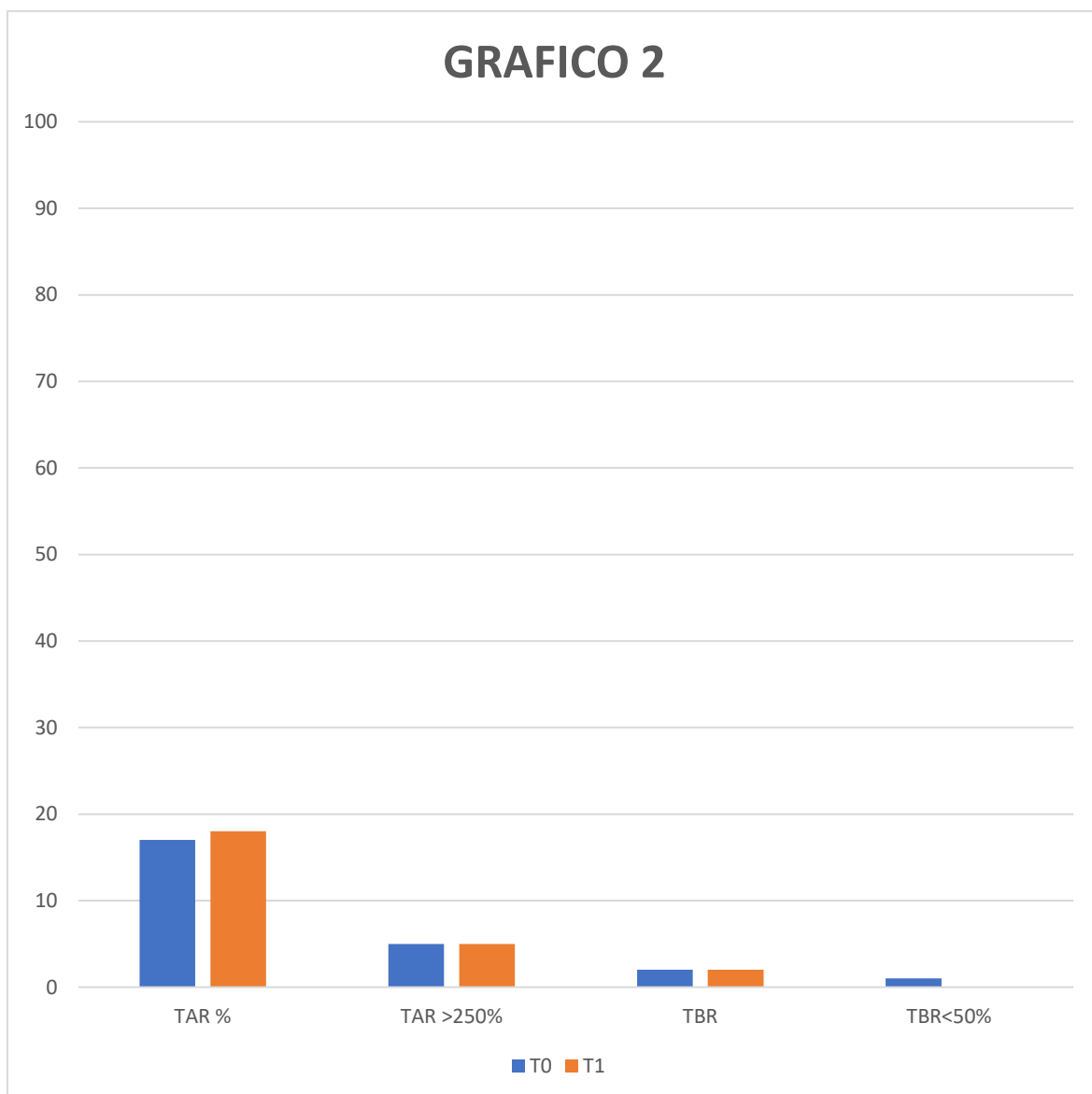


Grafico 2: Confronto tra T0 e T1 di Time Above Range, Time Above Range>250mg/dl, Time Below Range e Time Below Range<50 mg/dl.

Vengono evidenziati i cambiamenti tra T0 e T1 riguardanti il Time Above Range (dal 17.27% al 17.98%), il Time Above Range superiore ai 250 mg/dl (da 5.31% a 4.96%), il Time Below Range (da 2.19% a 1.87%) ed il Time Below Range inferiore ai 50 mg/dl (da 0.62% a 0.46%).

L'unico elemento a non essere migliorato riguarda le iperglicemie inferiori a 250 mg/dl.

I dati relativi alle iperglicemie con glicemia >250 mg/dl, e le ipoglicemie, anche quelle severe, risultano essere invece diminuite, e quindi migliorate con l'uso del nuovo kit extended.

Tutti i dati confermano una sostanziale equiparabilità tra il kit standard ed il kit extended.

Ulteriori dati glicemici sono quelli evidenziati nei grafici 3 e 4, nei quali si può osservare il cambiamento della glicemia media e la variazione dell'emoglobina glicata al T0 e al T1.

Nonostante la glicemia media risulti essere lievemente aumentata in seguito al passaggio al kit extended, la stabilità di un parametro molto importante come l'emoglobina glicata al T1 rispetto al T0 risulta essere un dato significativo e positivo.

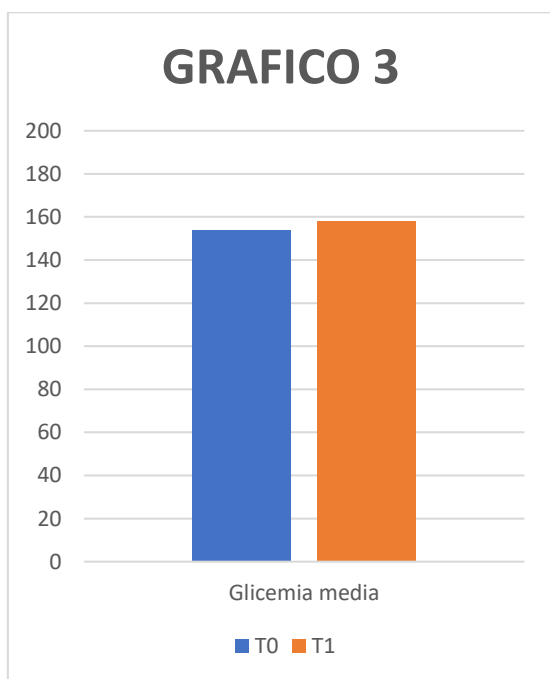


Grafico 3: Confronto glicemia media tra T0 e T1

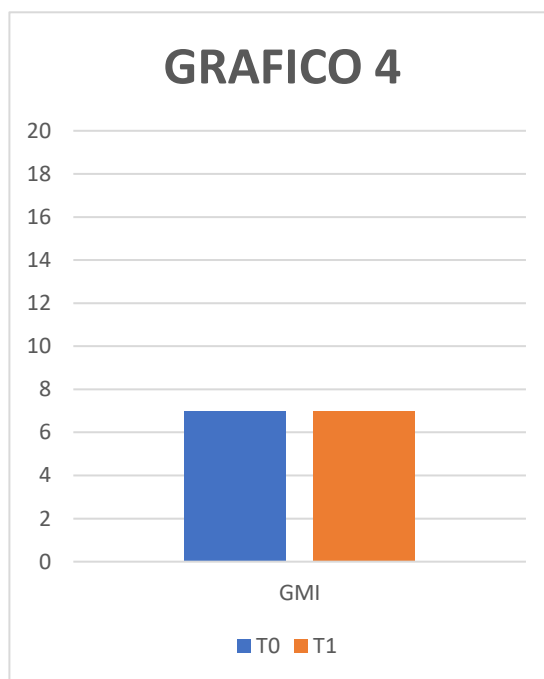


Grafico 4: Confronto emoglobina glicata tra T0 e T1

È stata valutata la glicemia media che risulta essere 154.46 al T0 e 157.83 al T1 e l'emoglobina glicata stimata, che passa da 6.82 a 6.85.

Anche in questo caso le glicemie medie al T0 ed al T1, così come l'emoglobina glicata stimata risultano essere sovrapponibili, con un lieve aumento per la glicemia media ed una altrettanto lieve riduzione dell'emoglobina glicata.

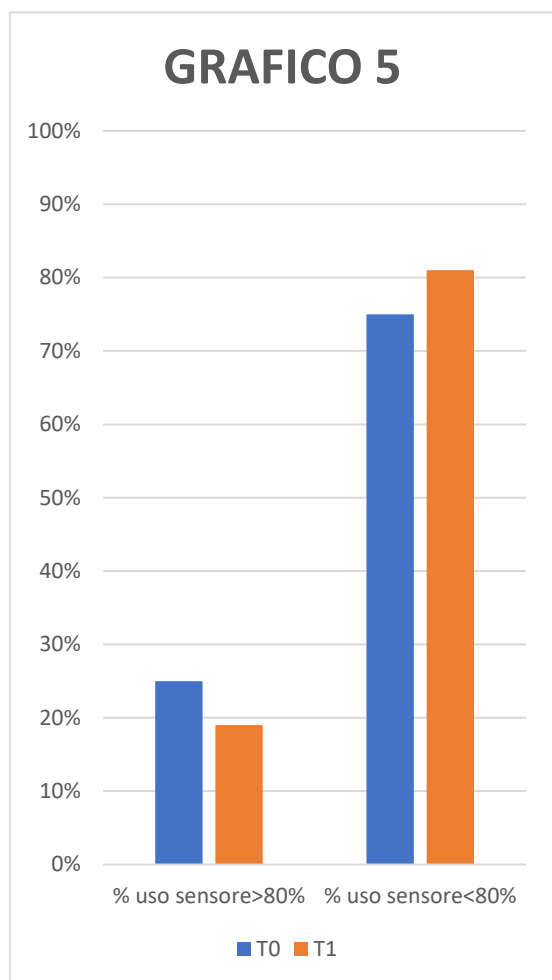


Grafico 5: Confronto tra T0 e T1 della percentuale di uso del sensore sopra all'80% e sotto l'80%

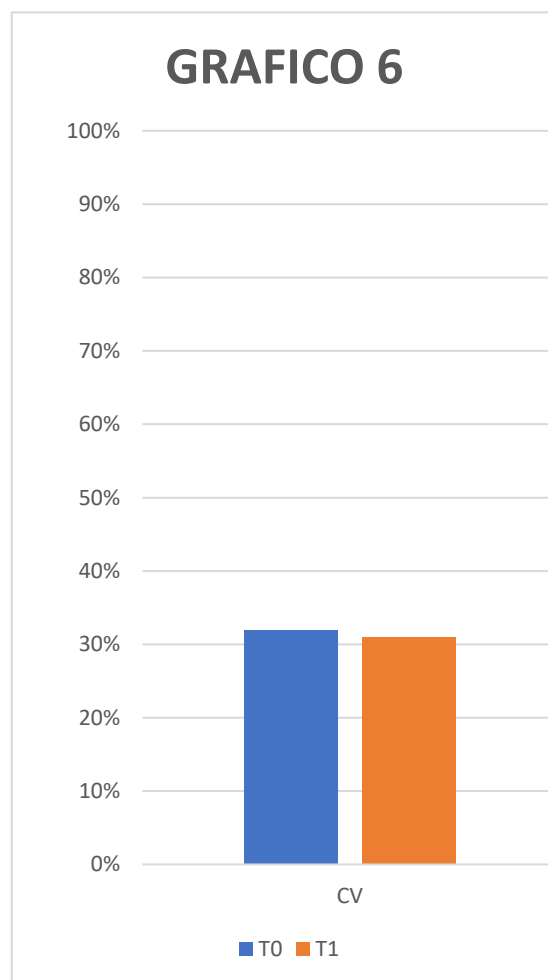


Grafico 6: Confronto del Coefficiente di Variazione tra T0 e T1

Le analisi del Coefficiente di variazione rilevano una variazione da 32.03 a 31.48 e la percentuale di uso del sensore sopra e sotto l'80%, che varia rispettivamente dal 25% al 19% e dal 75% al 81%

Nello studio una parte rilevante è caratterizzata dalla valutazione della riduzione dello spreco di insulina raffigurato nella tabella 7. Il presupposto è che, un minor numero di cambi di kit, in un arco temporale di un anno, comporti una rimanenza di quantità inferiore di insulina residua nel serbatoio.

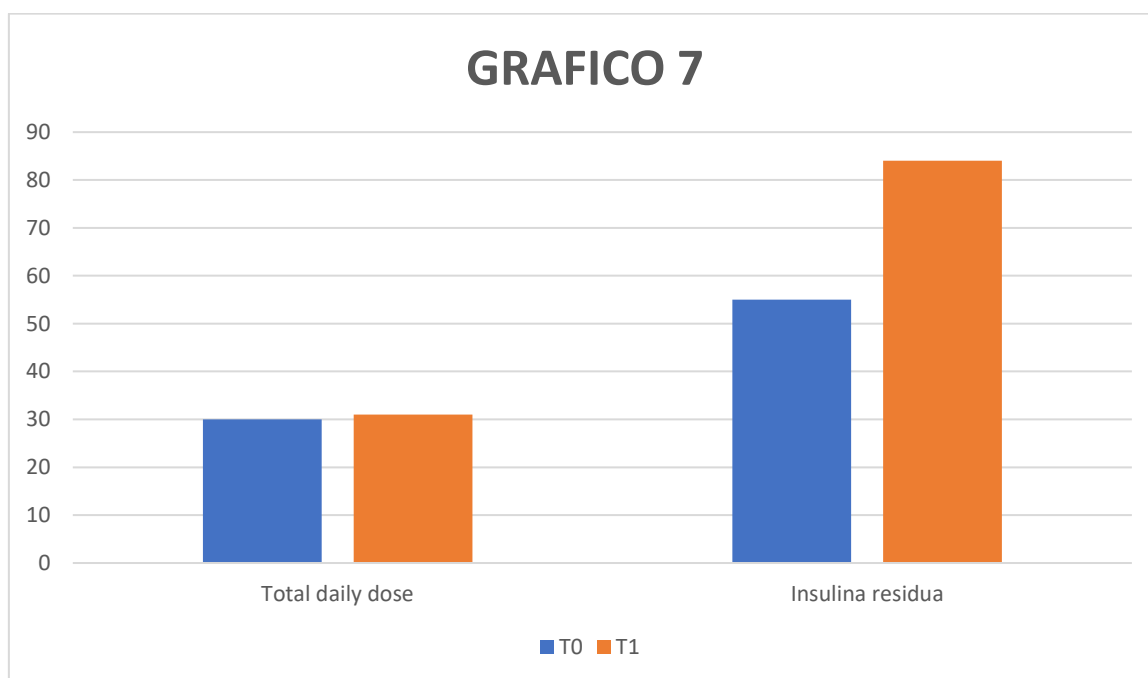


Grafico 7: Confronto della dose giornaliera totale di insulina e dell'insulina residua a fine set tra T0 e T1

Abbiamo osservato il confronto della dose totale di insulina utilizzata quotidianamente dal paziente (da 29.66 a 30.58) e di insulina residua non utilizzata ad ogni cambio set (da 55.39 a 83.79).

La dose totale giornaliera media di insulina dei pazienti resta pressochè invariata, come prevedibile, poiché il bisogno quotidiano di insulina resta costante, indipendentemente dalla durata del kit.

Un dato significativo, con p value=0.001, è l'aumento dell'insulina residua al momento del cambio set con l'utilizzo del kit infusionale extended. È un dato clinico formalmente

rilevante, ma sostanzialmente correlabile alla novità dello strumento utilizzato, al bisogno di adattamento del paziente nel tempo che, all'inizio, porta il paziente a caricare al massimo della sua capacità il serbatoio di insulina al momento del cambio del set, diversamente da quello che accadeva con il kit precedente, poiché, dopo numerose prove, il paziente effettuava un riempimento del serbatoio consapevole del suo reale fabbisogno riducendo lo spreco di farmaco.

Una rilevanza clinica è rappresentata dall'aumento dei giorni che intercorrono tra un cambio set e l'altro, come si vede nel grafico 8.

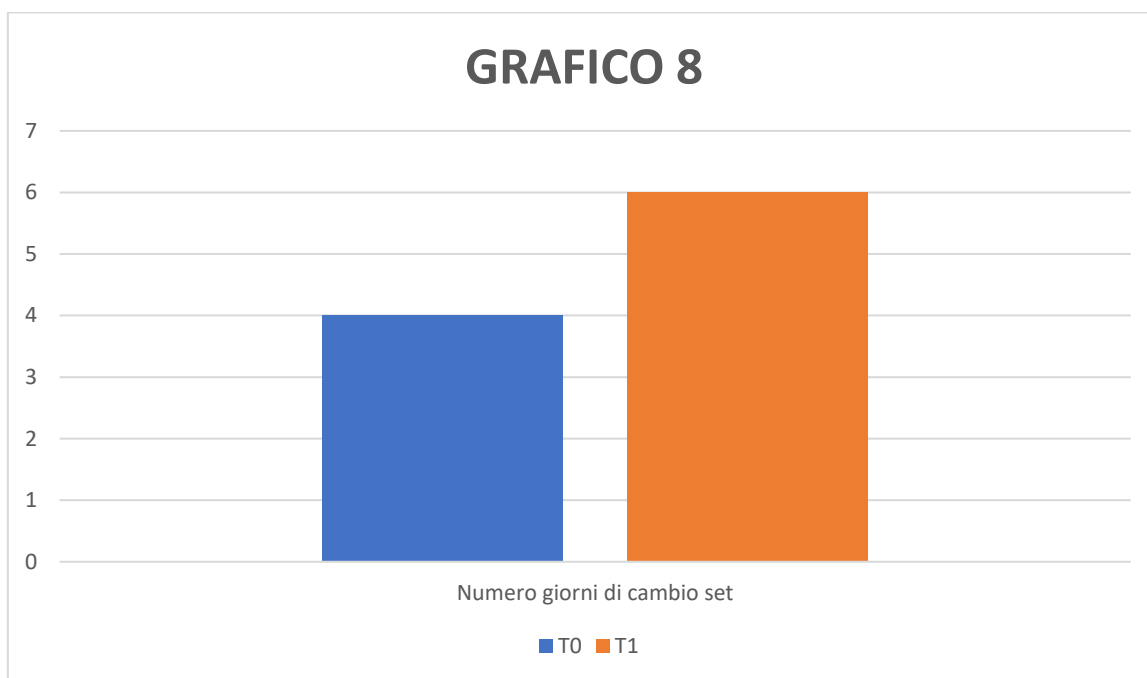


Grafico 8: Confronto del numero di giorni effettivi di cambio set tra T0 e T1

Si evidenzia un dato estremamente significativo, con un p value <0.001, ovvero un incremento da 3.92 a 6.21 giorni di utilizzo del set. Questo rappresenta il punto di forza del nuovo set; al momento attuale il paziente non arriva a coprire i 7 giorni, facendo emergere

il bisogno di fornire una maggior assistenza in modo da formare i pazienti in modo più mirato.

I prossimi grafici, invece, mostrano la valutazione sull'impatto economico derivante dall'utilizzo di questi set.

Un primo calcolo è basato sulla valutazione dei costi annui relativi all'insulina residua ad ogni cambio di set, raffigurato nel grafico 9.

Il calcolo è stato effettuato tenendo in considerazioni diversi parametri: il numero effettivo di giorni di utilizzo di ciascun set, standard ed extended, ottenendo il dato sul numero di cambio set annui e quindi di insulina scartata ogni anno. Ricercando il costo di una confezione di insulina Fiasp, che risulta essere la tipologia prevalentemente utilizzata, pari a 35.36 euro per 300 unità di inuslina, si è ricavato il costo annuo dato dall'insulina residua utilizzando sia kit standard che il kit extended.

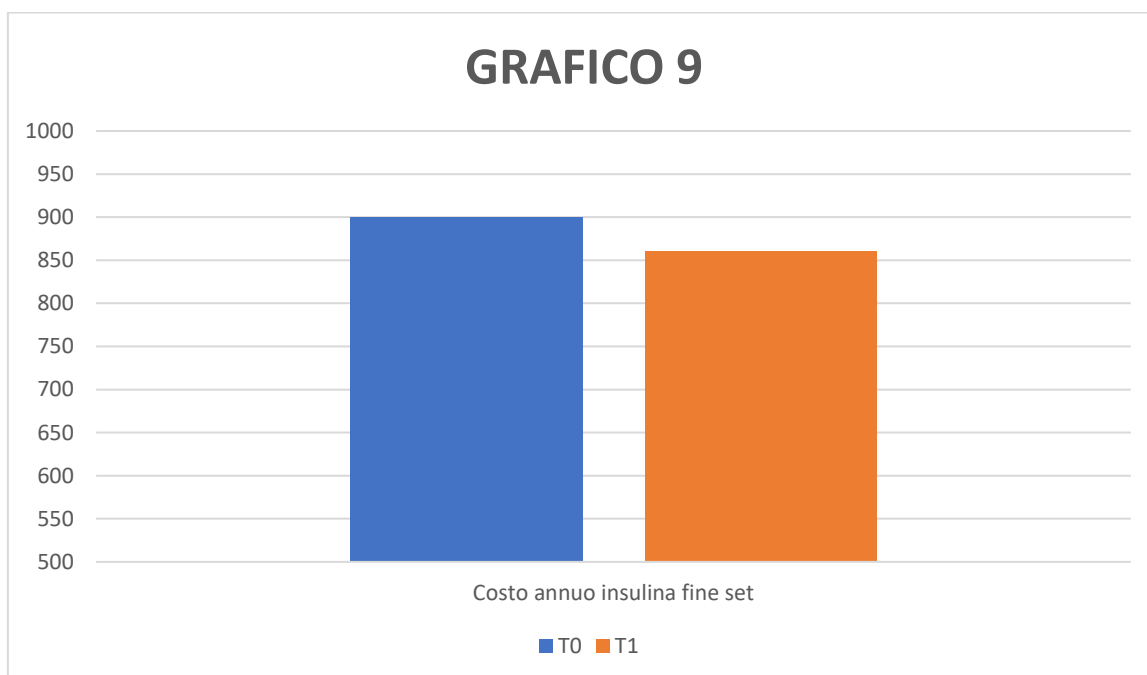


Grafico 9: Confronto del costo medio dell'insulina residua, scartata ad ogni cambio set.

Il costo per il kit standard risulta essere di 900 euro, quello per il kit extended, invece, è di 860 euro.

Il risparmio è, quindi, pari a 40 euro annui medi per singolo paziente, ottenuto da un minor numero di cambi set/annui.

Un altro dato economico significativo, rappresentato nel grafico 10, è legato al costo annuo della prescrizione sia del kit infusione standard che del kit infusione extended.

Sono stati presi in esame i costi annui relativi al kit standard ed al kit extended forniti dall'ospedale Niguarda di Milano.

Il costo per il kit standard, complessivo di set infusione (188.5€ a confezione) e serbatoio (42€ a confezione) per un anno, considerando che le confezioni prescritte ogni anno risultano essere 14, è pari a 3227€.

Lo stesso costo risulterebbe essere quello del kit extended, che presenta un uguale costo per il serbatoio ma un costo doppio per il set infusione, pari a 419€ a confezione, tuttavia, le confezioni prescritte annue sono dimezzate a 7.

Da questo si ottiene, teoricamente un uguale costo per la prescrizione di entrambi i set. Tuttavia, l'utilizzo medio del kit standard, è risultato essere superiore ai tre giorni, con una media di 3.92 giorni, ne deriva quindi una diminuzione delle prescrizioni e, quindi una riduzione dei costi annui.

Al contrario, in media, i pazienti in terapia con kit infusione extended, non sempre raggiungono i sette giorni di durata del set per il quale esso sarebbe stato prodotto, ma sono inferiori, con una media di 6.21 giorni. In questo caso, dunque, le prescrizioni annue aumenteranno, e ne implicherà un aumento dei costi.

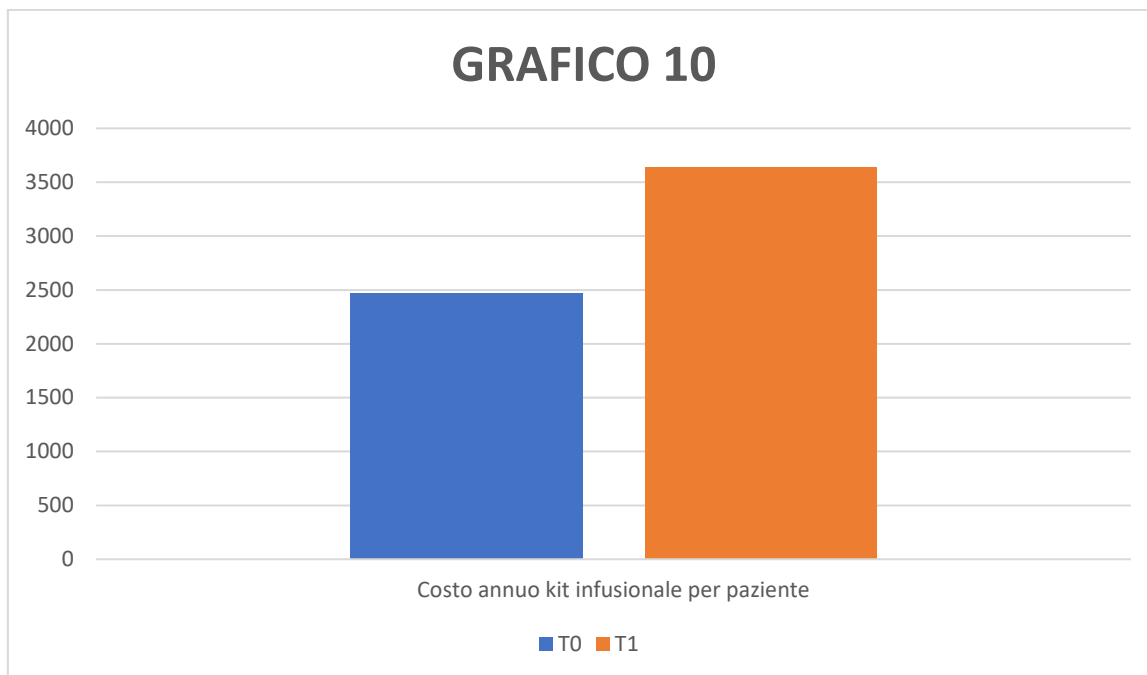


Grafico 10: Confronto del costo annuo per singolo paziente tra la fornitura di kit standard e quella di kit extended.

La prescrizione del kit infusionale standard ha, quindi, un costo annuo di 2469 euro, mentre il kit infusionale standard ha un impegno economico di 3637 euro.

Il grafico fa emergere nuovamente la necessità sia di un'istruzione più mirata riguardante le corrette modalità di utilizzo del dispositivo, sia di una selezione dei pazienti ricercando quelli più complianti.

4 DISCUSSIONE

Negli ultimi dieci anni le tecnologie per la cura del DM1 hanno preso sempre più spazio, fino ad arrivare ad annoverare più di 1 milioni di pazienti che fanno uso di questi strumenti [41]. Tra questi, i microinfusori con i sistemi Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL), rappresentano i modelli più avanzati; pensati per ridurre il peso della gestione della malattia nei pazienti affetti da DM1, che spesso si ritrovano a doversi occupare di questa patologia fin dall'infanzia. Questi sistemi operano come una sorta di pancreas artificiale, rilasciando boli di insulina rapida secondo quantità preimpostate in base al calcolo di carboidrati assunti ai pasti, e, secernendo ulteriori boli correttivi di insulina, con l'obiettivo di mantenere nel corso della giornata la più alta percentuale di tempo trascorso in euglicemia (70-180 mg/dl) [47].

Pur essendo una terapia innovativa, presenta dei limiti, tra questi, vi è la necessità di sostituire i set infusionali mediamente ogni tre giorni, al fine di evitare reazioni avverse, quali infezioni nel sito in cui viene inserito il catetere, lipodistrofie, blocchi dell'erogazione con conseguenti iperglicemie ecc.. [54].

Con lo scopo di superare questo ostacolo, l'azienda Medtronic ha recentemente introdotto un kit infusionale definito "extended" caratterizzato da una durata estesa pari ad un massimo di sette giorni. Ciò permetterebbe una maggior flessibilità nella gestione della terapia infusionale, favorendo, quindi, una migliore compliance da parte dei pazienti.

Il nostro studio si pone come obiettivo quello di valutare il nuovo kit extended Medtronic Minimed 780g sotto molteplici aspetti: il controllo glicemico, gli effetti avversi, la riduzione dello spreco di insulina residua a fine set e la riduzione dell'utilizzo di materiale plastico nella produzione del set infusionale con conseguente miglioramento dell'impatto ambientale, e, in ultimo, il giudizio sulla propria qualità di vita espresso dai pazienti stessi.

Per quanto riguarda il primo punto, ovvero il controllo glicemico, già lo studio condotto nell' Agosto 2022 da Brazg et Al. basato su quasi 300 pazienti valutati per 12 cambi consecutivi, aveva riportato l'assenza di eventi avversi severi legati al dispositivo, effetti avversi non segnalati legati al dispositivo o chetoacidosi diabetica.

I tassi complessivi per quanto riguarda le ipoglicemie severe e le iperglicemie severe erano di 2,5, 104,1 eventi per 100 partecipanti-anno, mentre di 20.1 eventi per 100-partecipanti/anno per quanto riguarda le infezioni cutanee.

Era stata valutata anche l'emoglobina glicata prima di iniziare lo studio e al termine. I valori erano variati da $7.2\% \pm 0.6\%$ a $7.1\% \pm 0.6\%$.

Il dispositivo quindi secondo lo studio di Brazg et Al. aveva dimostrato un buon profilo di sicurezza e funzionalità [63].

Il nostro studio si ritrova concorde con le valutazioni di Brazg et Al, ritrovando inoltre una buona efficacia data dall'utilizzo di questo kit, con un Time in Range al T1 essenzialmente sovrapponibile a quello dato dall'utilizzo del Kit standard al T0. Allo stesso modo, si possono sovrapporre tra T0 e T1 le frequenze delle iperglicemie, sia moderate che severe, e delle ipoglicemie, in seguito al passaggio dell'utilizzo del nuovo kit extended.

Nonostante il cambiamento dal kit standard al kit extended, i pazienti mantengono anche livelli di glicemia media e di emoglobinata glicata pressochè invariati.

Un dato rilevante riguarda le reazioni allergiche, le lipodistrofie e le infezioni cutanee. Per l'intera durata dello studio, i pazienti che indossavano il kit infusione extended non hanno sviluppato alcuno dei fenomeni sopracitati.

La seconda parte dello studio si proponeva di valutare l'impatto del kit extended anche a livello economico.

Anche in questo caso ci sono studi precedenti a sostegno di un risparmio monetario; Infatti uno studio del Luglio 2021 di Zhang et Al. ha stimato che il risparmio, soltanto riducendo il quantitativo di insulina residuo eliminato ad ogni cambio set, varierebbe da 1400\$ a 2335\$ per singolo paziente [54].

Per quanto riguarda il nostro studio, il risparmio economico legato alla riduzione dello spreco di insulina risulta essere presente e quantificabile ma inferiore in confronto a quello risultato agli autori Zhang et Al, ammontando a poco più di 40 euro annui per singolo paziente. Il nostro studio risulta essere quindi parzialmente concorde con gli autori Zhang

et Al. Si ipotizza che su questo dato influiscano diversi fattori: la tendenza dei pazienti ad utilizzare il kit extended per sei giorni in media anziché sette e il soggettivo bisogno del paziente di riempire il serbatoio di insulina al massimo della sua capacità, dinamica correlabile alla difficoltà di adattamento alla nuova modalità terapeutica. Tale ipotesi ci permette di dedurre che, in caso di corretto utilizzo, anche nel nostro caso i costi sarebbero decisamente abbattuti.

Non esistono in letteratura studi che paragonino invece il costo annuo per la prescrizione del kit extended con il kit standard. Secondo il nostro studio, utilizzando dati forniti dall'ospedale Niguarda di Milano, il kit extended risulterebbe essere più costoso di circa il 47% rispetto al kit standard (costo annuo di 3637 euro contro 2469 euro). Tuttavia, anche in questo caso il motivo della maggior costo risulta essere l'uso non propriamente corretto per entrambi i set infusionali: il kit standard in realtà viene usato per una durata superiore ai 3 giorni, di media viene mantenuto per un 30% di tempo in più, sfiorando i 4 giorni, al contrario, il kit extended, non riesce ad essere sfruttato dal paziente a pieno nei suoi 7 giorni, ma viene utilizzato per un 10% in meno delle sue capacità, ovvero per circa 6 giorni in media. Si presuppone che, se entrambi i set infusionali fossero utilizzati correttamente, si azzererebbe il divario tra i costi. Risulta perciò fondamentale istruire i pazienti in modo più mirato rispetto all'utilizzo corretto del kit e selezionare coloro che mostrano una compliance migliore.

Un'altra importante componente di questo studio riguarda la qualità di vita correlata alla terapia con microinfusore, valutata al T0 ed in seguito al T1 tramite la somministrazione di due questionari, il DTSQ (diabetes treatment satisfaction questionnaire) che valuta il grado di soddisfazione della terapia, e l'ADDQoL (audit of diabetes dependent quality of life) dove vengono affrontati svariati temi sulla quotidianità del paziente, come la gestione del tempo libero, della possibilità di fruire di pasti al di fuori della proprio casa, della libertà di viaggiare ma anche della gestione delle attività sportive o dei rapporti familiari e con il partner.

Lo studio di Brazg et Al. Di Agosto 2022 ha mostrato punteggi di soddisfazione buoni relativi alla praticità e all'uso del dispositivo, e la percentuale di partecipanti che hanno

risposto con "molto soddisfatto" e/o "estremamente soddisfatto" erano più alti per l'EIS, rispetto ai dispositivi IIS standard utilizzati prima dell'inizio dello studio [55].

Dal nostro studio si evincono dati indiretti rispetto alla qualità di vita, si ritiene importante, infatti, sottolineare che per la quasi totalità dei pazienti il nuovo kit è stato bene accolto, sulla totalità dei 52 pazienti, solamente 3 sono tornati al kit standard, mentre 49 pazienti hanno scelto di continuare la nuova terapia con il kit infusionale extended.

In conclusione: lo studio presenta punti di forza ma anche delle criticità. In particolare, rispetto ai punti critici, il campione dei pazienti è risultato quantitativamente limitato e l'osservazione dell'andamento della nuova terapia nel tempo è stata di breve durata, monitorando i pazienti esclusivamente per un mese.

I punti di forza sono rappresentati da un'analisi che è stata svolta in maniera prospettica, con quindi una buona attendibilità dei dati poiché valutati in itinere per ogni singolo paziente, dalla monocentricità dello studio che ha potuto garantire una metodologia univoca, e dall'omogeneità dei pazienti selezionati.

il kit infusionale extended Medtronic Minimed 780g presenta la capacità di tenere sotto controllo molteplici aspetti per garantire un ottimo controllo glicemico in soggetti con DM1 senza esporli ad un maggior rischio di complicanze, quali iperglicemia, coma chetoacidotico, ipoglicemia, coma ipoglicemico o infezioni cutanee. Questi dati sono stati avvalorati anche dagli altri studi. Lo studio non ha però rilevato un vantaggio economico, né in termini di prescrizione, né in termini di risparmio di insulina. Seppur con dati parziali ma sostenuti da altri studi, presenta invece un ottimo gradimento da parte dei pazienti che possono effettuare la metà delle sostituzioni dei set infusionali ogni anno, rendendo così la loro terapia più flessibile e meno invasiva in modo di avere un impatto positivo sulla loro quotidianità.

5 GRAZIE

A mia madre, che ha sempre saputo aggiungere uno “stra” ad ogni “ordinario”, a cui sento con ammirazione di assomigliare ogni giorno di più, che mi ha cresciuta tenendomi stretta e facendomi sentire libera, che mi ha sempre mantenuta in equilibrio e che ancora adesso illumina tutte le mie scelte,

a mia sorella, la cui fragilità non ha mai minato la sua generosità, caratteristica che la contraddistinguerà sempre, dando esempio di come la vita andrebbe arricchita,

alla mia gatta Bice, arrivata in un momento difficile, che con la sua dolcezza ed eccentricità mi ha aiutata a tornare a star meglio,

a Federico, che ha fatto risplendere questi ultimi tre anni di Università con il suo inesauribile buon umore che fa sbiadire anche le mie paure,

a mia nonna, che da sempre ritengo la seconda persona invincibile della mia vita, ancora capace di rassicurarmi come quando ero bambina,

a mio nonno, che oggi non può essere presente, ma che con i suoi “Ingamba” mi fa sorridere anche nei momenti di tensione,

a mia cugina Costanza, a cui non lo dico e forse non lo sa, ma la cui esistenza genera in me un motivo di profonda sicurezza,

a mia zia Antonella, che pur non riuscendo sempre a dimostrarlo, so che mi vuole bene,

a mio zio Umbe, padre vicariante nella mia infanzia, i cui ricordi sono ben saldi nella mia mente. I silenzi di oggi sono spesso più rumorosi delle parole,

a mio cugino Edoardo, la cui lontananza non intacca il legame che sento ancora forte, di cui ricordo le estati trascorse insieme in cui ti guardavo con il nasa all’insù ammirando le tue qualità,

a Carolina, Valentina e Daniela con cui abbiamo creato un nucleo familiare allargato e che ci sono sempre state vicine colmando vuoti,

alle mie amiche, Carolina, Chiara, Federica, Sarah e Valentina, con le quali in questi dodici anni insieme sento che ci siamo scambiate pezzi di carattere e personalità, con voi mi sento sempre me stessa,

ai miei amici conosciuti a Genova, per essere sempre stati leali e per esserci tenuti compagnia ogni giorno di questi sei anni.

6 BIBLIOGRAFIA

- [1] E. J. Mayer-Davis *et al.*, ‘ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents’, *Pediatr. Diabetes*, vol. 19, no. Suppl 27, pp. 7–19, Oct. 2018, doi: 10.1111/pedi.12773.
- [2] ‘Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus’, *Diabetes Care*, vol. 36, no. Suppl 1, pp. S67–S74, Jan. 2013, doi: 10.2337/dc13-S067.
- [3] American Diabetes Association, ‘Diagnosis and classification of diabetes mellitus’, *Diabetes Care*, vol. 37 Suppl 1, pp. S81-90, Jan. 2014, doi: 10.2337/dc14-S081.
- [4] P. Z. Zimmet, D. J. Magliano, W. H. Herman, and J. E. Shaw, ‘Diabetes: a 21st century challenge’, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 2, no. 1, pp. 56–64, Jan. 2014, doi: 10.1016/S2213-8587(13)70112-8.
- [5] Q. Wang, X. Zhang, L. Fang, Q. Guan, L. Guan, and Q. Li, ‘Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes mellitus among middle-aged and elderly people in a rural Chinese population: A cross-sectional study’, *PLoS ONE*, vol. 13, no. 6, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0198343.
- [6] P. Chen and C. Pan, ‘Diabetes classification model based on boosting algorithms’, *BMC Bioinformatics*, vol. 19, p. 109, Mar. 2018, doi: 10.1186/s12859-018-2090-9.
- [7] Home *et al.*, ‘IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas’. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> (accessed Apr. 06, 2023).
- [8] Home *et al.*, ‘8th edition | IDF Diabetes Atlas’. <https://diabetesatlas.org/atlas/eighth-edition/> (accessed Apr. 06, 2023).
- [9] M. della Salute, ‘Relazione al Parlamento 2021 sul diabete mellito’. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=5900 (accessed Apr. 06, 2023).
- [10] A. M. Schmidt, ‘Highlighting Diabetes – the Epidemic Continues’, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 38, no. 1, pp. e1–e8, Jan. 2018, doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310221.
- [11] A. D. Deshpande, M. Harris-Hayes, and M. Schootman, ‘Epidemiology of Diabetes

and Diabetes-Related Complications’, *Phys. Ther.*, vol. 88, no. 11, pp. 1254–1264, Nov. 2008, doi: 10.2522/ptj.20080020.

[12] K. M. Gillespie, ‘Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention’, *CMAJ Can. Med. Assoc. J.*, vol. 175, no. 2, pp. 165–170, Jul. 2006, doi: 10.1503/cmaj.060244.

[13] D. M. Maahs, N. A. West, J. M. Lawrence, and E. J. Mayer-Davis, ‘Chapter 1: Epidemiology of Type 1 Diabetes’, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 39, no. 3, pp. 481–497, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.ecl.2010.05.011.

[14] M. J. Redondo, A. K. Steck, and A. Pugliese, ‘Genetics of type 1 diabetes’, *Pediatr. Diabetes*, vol. 19, no. 3, pp. 346–353, May 2018, doi: 10.1111/pedi.12597.

[15] M. Primavera, C. Giannini, and F. Chiarelli, ‘Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes’, *Front. Endocrinol.*, vol. 11, p. 248, Jun. 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.00248.

[16] S. M. Virtanen and M. Knip, ‘Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age’, *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 78, no. 6, pp. 1053–1067, Dec. 2003, doi: 10.1093/ajcn/78.6.1053.

[17] A. O. de Beeck and D. L. Eizirik, ‘Viral infections in type 1 diabetes mellitus — why the β cells?’, *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 12, no. 5, pp. 263–273, May 2016, doi: 10.1038/nrendo.2016.30.

[18] M. P. Morran, A. Vonberg, A. Khadra, and M. Pietropaolo, ‘Immunogenetics of Type 1 Diabetes Mellitus’, *Mol. Aspects Med.*, vol. 42, pp. 42–60, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.mam.2014.12.004.

[19] L. Yi, A. C. Swensen, and W.-J. Qian, ‘Serum biomarkers for diagnosis and prediction of type 1 diabetes’, *Transl. Res. J. Lab. Clin. Med.*, vol. 201, pp. 13–25, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.trsl.2018.07.009.

[20] R. Pasi and K. S. Ravi, ‘Type 1 diabetes mellitus in pediatric age group: A rising endemic’, *J. Fam. Med. Prim. Care*, vol. 11, no. 1, pp. 27–31, Jan. 2022, doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_975_21.

[21] Y. Zheng, S. H. Ley, and F. B. Hu, ‘Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications’, *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, no. 2, pp. 88–98,

Feb. 2018, doi: 10.1038/nrendo.2017.151.

[22] R. Ziegler and A. Neu, 'Diabetes in Childhood and Adolescence', *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 115, no. 9, pp. 146–156, Mar. 2018, doi: 10.3238/arztebl.2018.0146.

[23] L. Kandaswamy, R. Raghavan, and J. M. Pappachan, 'Spontaneous hypoglycemia: diagnostic evaluation and management', *Endocrine*, vol. 53, no. 1, pp. 47–57, Jul. 2016, doi: 10.1007/s12020-016-0902-0.

[24] A. J. Scheen, '[Diagnosis and assessment of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus]', *Rev. Med. Liege*, vol. 69, no. 2, pp. 110–115, Feb. 2014.

[25] B. K. Bailes, 'Diabetes mellitus and its chronic complications', *AORN J.*, vol. 76, no. 2, pp. 266–276, 278–282; quiz 283–286, Aug. 2002, doi: 10.1016/s0001-2092(06)61065-x.

[26] 'Diabete mellito e diabete secondario: importanza di una corretta diagnosi per una terapia personalizzata', *ISS*. https://www.iss.it/ricerca-sulle-malattie-ad-alto-impatto-globale/-/asset_publisher/OmNHK62EuyhH/content/diabete-mellito-e-diabete-secondario-importanza-di-una-corretta-diagnosi-per-una-terapia-personalizzata (accessed May 15, 2023).

[27] J. Harreiter and M. Roden, '[Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]', *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 131, no. Suppl 1, pp. 6–15, May 2019, doi: 10.1007/s00508-019-1450-4.

[28] N. A. ElSayed *et al.*, '2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023', *Diabetes Care*, vol. 46, no. Suppl 1, pp. S19–S40, Jan. 2023, doi: 10.2337/dc23-S002.

[29] K. Ahmad, 'Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus', *J. Tradit. Chin. Med. Chung Tsa Chih Ying Wen Pan*, vol. 34, no. 2, pp. 234–237, Apr. 2014, doi: 10.1016/s0254-6272(14)60084-4.

[30] 'Terapia Insulinica', *Sid Italia*. <https://www.siditalia.it/divulgazione/insulina> (accessed Apr. 16, 2023).

[31] American Diabetes Association Professional Practice Committee, '9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022', *Diabetes*

Care, vol. 45, no. Suppl 1, pp. S125–S143, Jan. 2022, doi: 10.2337/dc22-S009.

[32] K. D. Niswender, ‘Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications’, *Postgrad. Med.*, vol. 123, no. 4, pp. 17–26, Jul. 2011, doi: 10.3810/pgm.2011.07.2300.

[33] T. M. Chapman and C. M. Perry, ‘Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus’, *Drugs*, vol. 64, no. 22, pp. 2577–2595, 2004, doi: 10.2165/00003495-200464220-00008.

[34] K. D. Niswender, ‘Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications’, *Postgrad. Med.*, vol. 123, no. 4, pp. 17–26, Jul. 2011, doi: 10.3810/pgm.2011.07.2300.

[35] G. E. Umpierrez and D. C. Klonoff, ‘Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital’, *Diabetes Care*, vol. 41, no. 8, pp. 1579–1589, Aug. 2018, doi: 10.2337/dci18-0002.

[36] F. S. Malik and C. E. Taplin, ‘Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes’, *Paediatr. Drugs*, vol. 16, no. 2, pp. 141–150, Apr. 2014, doi: 10.1007/s40272-014-0064-6.

[37] T. Didangelos and F. Iliadis, ‘Insulin pump therapy in adults’, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 93 Suppl 1, pp. S109-113, Aug. 2011, doi: 10.1016/S0168-8227(11)70025-0.

[38] L. R, B. F, J. S, J. J, and E. E, ‘Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus’, *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 38, no. 5, May 2021, doi: 10.1111/dme.14528.

[39] B. Kovatchev, ‘Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas’, *Bioelectron. Med.*, vol. 4, p. 14, Nov. 2018, doi: 10.1186/s42234-018-0015-6.

[40] C. Seery, ‘Insulin pumps are portable devices attached to the body that deliver constant amounts of rapid or short acting insulin via a catheter placed under the skin.’, *Diabetes*, Jan. 15, 2019. <https://www.diabetes.co.uk/insulin/Insulin-pumps.html> (accessed Apr. 17, 2023).

[41] F. W. Payne, B. Ledden, and G. Lamps, ‘Capabilities of Next-Generation Patch

Pump: Improved Precision, Instant Occlusion Detection, and Dual-Hormone Therapy’, *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 13, no. 1, pp. 49–54, May 2018, doi: 10.1177/1932296818776028.

[42] J. Kravarusic and G. Aleppo, ‘Diabetes Technology Use in Adults with Type 1 and Type 2 Diabetes’, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 49, no. 1, pp. 37–55, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.ecl.2019.10.006.

[43] L. Bally, H. Thabit, and R. Hovorka, ‘Glucose-responsive insulin delivery for type 1 diabetes: The artificial pancreas story’, *Int. J. Pharm.*, vol. 544, no. 2, pp. 309–318, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.022.

[44] H. Thabit and R. Hovorka, ‘Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes’, *Diabetologia*, vol. 59, pp. 1795–1805, 2016, doi: 10.1007/s00125-016-4022-4.

[45] ‘La terapia con microinfusore: stato dell’arte – Il Diabete Online’. <https://www.ildiabeteonline.it/la-terapia-con-microinfusore-stato-dellarte/> (accessed Apr. 19, 2023).

[46] A. Janez *et al.*, ‘Hybrid Closed-Loop Systems for the Treatment of Type 1 Diabetes: A Collaborative, Expert Group Position Statement for Clinical Use in Central and Eastern Europe’, *Diabetes Ther.*, vol. 12, no. 12, pp. 3107–3135, Dec. 2021, doi: 10.1007/s13300-021-01160-5.

[47] B. Pintaudi *et al.*, ‘Minimed Medtronic 780G optimizes glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus’, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 32, no. 7, pp. 1719–1724, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.numecd.2022.03.031.

[48] J. D. Silva *et al.*, ‘Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users’, *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 24, no. 2, pp. 113–119, Feb. 2022, doi: 10.1089/dia.2021.0203.

[49] J. McVean and J. Miller, ‘MiniMed™780G Insulin pump system with smartphone connectivity for the treatment of type 1 diabetes: overview of its safety and efficacy’, *Expert Rev. Med. Devices*, vol. 18, no. 6, pp. 499–504, Jun. 2021, doi: 10.1080/17434440.2021.1926984.

[50] A. L. Carlson *et al.*, ‘Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™

Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes’, *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 24, no. 3, pp. 178–189, Mar. 2022, doi: 10.1089/dia.2021.0319.

[51] G. Lepore *et al.*, ‘Switching to the MinimedTM 780G system achieves clinical targets for CGM in adults with type 1 diabetes regardless of previous insulin strategy and baseline glucose control’, *Acta Diabetol.*, vol. 59, no. 10, pp. 1309–1315, Oct. 2022, doi: 10.1007/s00592-022-01937-5.

[52] Medtronic, ‘Medtronic Italia’. <https://www.medtronic.com/it-it/index.html> (accessed Apr. 28, 2023).

[53] L. Heinemann and L. Krinelke, ‘Insulin Infusion Set: The Achilles Heel of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion’, *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 6, no. 4, pp. 954–964, Jul. 2012.

[54] T. Kwa, G. Zhang, K. Shepard, K. Wherry, and S. Chattaraj, ‘The improved survival rate and cost-effectiveness of a 7-day continuous subcutaneous insulin infusion set’, *J. Med. Econ.*, vol. 24, no. 1, pp. 837–845, 2021, doi: 10.1080/13696998.2021.1945784.

[55] G. Zhang, O. Cohen, and S. Chattaraj, ‘Development of the Extended Infusion Set and Its Mechanism of Action’, *J. Diabetes Sci. Technol.*, p. 19322968221112120, Jul. 2022, doi: 10.1177/19322968221112120.

[56] R. B. Shah, M. Patel, D. M. Maahs, and V. N. Shah, ‘Insulin delivery methods: Past, present and future’, *Int. J. Pharm. Investig.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2016, doi: 10.4103/2230-973X.176456.

[57] R. Retnakaran *et al.*, ‘Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c’, *Diabetes Care*, vol. 27, no. 11, pp. 2590–2596, Nov. 2004, doi: 10.2337/diacare.27.11.2590.

[58] E. Müller-Godeffroy, S. Treichel, V. M. Wagner, and German Working Group for Paediatric Pump Therapy, ‘Investigation of quality of life and family burden issues during insulin pump therapy in children with Type 1 diabetes mellitus--a large-scale multicentre pilot study’, *Diabet. Med. J. Br. Diabet. Assoc.*, vol. 26, no. 5, pp. 493–501, May 2009, doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02707.x.

- [59] X. Lin *et al.*, ‘Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025’, *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 14790, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-71908-9.
- [60] C. C. Patterson *et al.*, ‘Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition’, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 157, p. 107842, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842.
- [61] J. C. Pickup and E. Renard, ‘Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes’, *Diabetes Care*, vol. 31 Suppl 2, pp. S140-145, Feb. 2008, doi: 10.2337/dc08-s235.
- [62] A. B. Evert *et al.*, ‘Improving Patient Experience With Insulin Infusion Sets: Practical Guidelines and Future Directions’, *Diabetes Educ.*, vol. 42, no. 4, pp. 470–484, Aug. 2016, doi: 10.1177/0145721716642526.
- [63] R. Brazg *et al.*, ‘Evaluation of Extended Infusion Set Performance in Adults with Type 1 Diabetes: Infusion Set Survival Rate and Glycemic Outcomes from a Pivotal Trial’, *Diabetes Technol. Ther.*, vol. 24, no. 8, pp. 535–543, Aug. 2022, doi: 10.1089/dia.2021.0540.