

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/309115039>

The artificial pancreas in children: First tests in Italy

Article · September 2016

CITATIONS

0

READS

69

27 authors, including:



[Simone Del Favero](#)

University of Padova

67 PUBLICATIONS 663 CITATIONS

SEE PROFILE



[Dario Iafusco](#)

Second University of Naples

174 PUBLICATIONS 2,015 CITATIONS

SEE PROFILE



[Riccardo Schiaffini](#)

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

58 PUBLICATIONS 547 CITATIONS

SEE PROFILE



[Angelo Avogaro](#)

University of Padova

172 PUBLICATIONS 3,255 CITATIONS

SEE PROFILE

All content following this page was uploaded by [Roberto Visentin](#) on 17 October 2016.

The user has requested enhancement of the downloaded file. All in-text references [underlined in blue](#) are added to the original document and are linked to publications on ResearchGate, letting you access and read them immediately.

LAVORO ORIGINALE

Il pancreas artificiale in età pediatrica: prima esperienza italiana

Boscari F^{1*}, Del Favero S^{2*}, Messori M^{3*}, Rabbone I⁴, Bonfanti R⁵, Sabbion A⁶, Iafusco D⁷, Schiaffini R⁸, Visentin R², Calore R², Leal Y², Galasso S¹, Galderisi A⁹, Vallone V¹, Di Palma F³, Losiouk E¹⁰, Lanzola G¹⁰, Tinti D⁴, Rigamonti A⁵, Marigliano M⁶, Zanfardino A⁷, Rapini N¹¹, Avogaro A¹, Chernavsky D¹², Magni L^{3*}, Cobelli C^{2*}, Bruttomesso D^{1*} – *Hanno egualmente contribuito allo studio.

¹Dip. di Medicina, DIMED, UOC Malattie del Metabolismo, ²Dip. di Ingegneria dell'Informazione, Università di Padova, Padova; ³Dip. di Ingegneria Civile e Architettura, Università di Pavia, Pavia; ⁴Dip. di Pediatria, Università di Torino, Torino; ⁵Dip. di Pediatria e Istituto di Ricerca sul Diabete, Ospedale San Raffele, Milano; ⁶Centro regionale di diabetologia pediatrica, UOC di Pediatria a Indirizzo Diabetologico e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona; ⁷Dip. di Pediatria, Seconda Università di Napoli, Napoli; ⁸Unità di Diabetologia e Endocrinologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁹Dip. di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Padova; ¹⁰Dip. di Elettronica, Computer e Ingegneria Biomedica, Università di Pavia, Pavia; ¹¹Unità di Diabetologia Pediatrica, Policlinico di Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ¹²Center for Diabetes Technology, Università della Virginia, Charlottesville, VA, USA

RIASSUNTO

Premessa. Un pancreas artificiale (PA) basato su un algoritmo di controllo predittivo modulare (*modular model predictive control algorithm*, MMPC), installato sulla piattaforma portatile DiAs (*diabetes assistant*), è stato utilizzato a domicilio in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 1, risultando superiore alla terapia con microinfusore e sensore (*sensor augmented pump therapy*) nel ridurre il tempo trascorso in ipoglicemia e nell'aumentare il tempo trascorso nel target glicemico 70-180 mg/dl.

Scopo. Nel progetto "PEdiatric ARTificial PANcreas (PedArPan) - Pancreas artificiale in pediatria" abbiamo testato una versione dell'algoritmo di controllo, specifica per pazienti pediatrici, in pazienti in età prepubere durante un campo scuola. Questa era la prima volta che il PA veniva utilizzato in ambito extraospedaliero in questa fascia di età.

Materiale e metodi. Trenta bambini affetti da diabete mellito di tipo 1, di età compresa tra 5 e 9 anni, provenienti da 5 diverse strutture diabetologiche italiane, hanno partecipato a uno studio randomizzato cross-over, svoltosi durante un campo scuola estivo. È stato confrontato il controllo glicemico ottenuto durante 3 giorni di utilizzo di PA 24/24 h rispetto a 3 giorni di terapia con microinfusore e sensore (SAP) gestita dai genitori.

Risultati. Controllo glicemico nel periodo notturno (00:00-07:30). L'uso del PA ha determinato, rispetto a SAP, una riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia 0,00% [0,00-2,22] vs 2,19% [0,00-12,30], $p = 0,002$, senza significativo peggioramento del tempo in target (70-180 mg/dl) 55,97% (22,53) vs 59,69% (21,24), $p = 0,430$, o del tempo trascorso in target glicemico più stretto (80-140 mg/dl), 31,27% (20,23) vs 33,02% (19,80), $p = 0,694$. Controllo glicemico nelle 24 ore (00:00-24:00). Nelle 24 ore il pancreas artificiale ha determinato, rispetto a SAP, una riduzione di circa 3 volte del tempo trascorso in ipoglicemia 2,02% [1,17-4,54] vs 6,67% [2,26-11,54], $p < 0,001$, a spese di una riduzione significativa del tempo in target 56,79% (13,47) vs 63,09% (10,98), $p = 0,022$.

Conclusioni. Questo studio ha dimostrato che l'uso di un prototipo di PA in età pediatrica è possibile e sicuro. Obiettivi futuri saranno testare il sistema durante la notte a domicilio e il "re-tuning" dell'algoritmo per migliorarne l'efficacia durante il giorno.

SUMMARY

The artificial pancreas in children: first tests in Italy

Background. The artificial pancreas (AP) system based on the Modular Model Predictive Control algorithm (MMPC) running on the wearable platform Diabetes Assistant (DiAs) has been used in adult outpatients with type 1 diabetes (T1D), reducing the time spent in hypoglycemia and increasing the time spent in the near-normal range of 70-180 mg/dl compared to Sensor Augmented Pump therapy (SAP).

Corrispondenza: prof.ssa Daniela Bruttomesso, Dipartimento di Medicina, DIMED, UOC Malattie del Metabolismo, via Giustiniani 2, 35128 Padova

Pervenuto l'11-07-2016 • **Revisione** del 25-07-2016 • **Accettato** il 01-08-2016

Parole chiave: pancreas artificiale, diabete mellito di tipo 1 in età pediatrica, ipoglicemia • **Key words:** artificial pancreas, type 1 diabetes mellitus in children, hypoglycemia

Abbreviazioni: CGM, *continuous glucose monitoring*, monitoraggio in continuo della glicemia; CHO, carboidrati; DCCT, Diabetes Control and Complications Trial; DiAs, *diabetes assistant*; FDA, Food and Drug Administration; HbA_{1c}, emoglobina glicata; LBG1, *low blood glucose index*; MMPC, *modular model predictive control algorithm*, algoritmo di controllo predittivo modulare; MPC, *model predictive control*, modello di controllo predittivo; PA, pancreas artificiale; PedArPan, PEdiatric ARTificial PANcreas, pancreas artificiale in pediatria; PID, *proportional integrative derivative*, algoritmo proporzionale-integrativo-derivativo; RCM, *range control module*; SAP, *sensor augmented pump*, sistema integrato microinfusore-sensore; T1D, diabete di tipo 1.

Objective. In the PEDIatric ARTificial PANcreas (PedArPan) project we tested a children-specific version of the MMPC on DiAs in 5-9 year-old children during a summer camp. This is the first outpatient AP trial in a population of this age.

Study design and methods. Thirty 5-9 year-old children with T1D and their parents were recruited from five Italian pediatric centers and completed an open label, randomized, crossover trial in a summer camp (supervised outpatient setting). Glucose control in three days of AP use was compared with three days of parent-managed SAP.

Results. Overnight (00:00-07:30). The AP significantly reduced time-in-hypo compared to SAP, 0% [0.00-2.22] vs. 2.19% [0.00-12.30], $p = 0.002$, with no significant difference in time-in-target (70-180 mg/dl), 55.97% (22.53) vs. 59.69% (21.24), $p = 0.430$, or time-in-tight-target (80-140 mg/dl), 31.27% (20.23) vs. 33.02% (19.80), $p = 0.694$. Overall (00:00-24:00). There was a three-fold reduction of time-in-hypo, 2.02% [1.17-4.54] vs. 6.67% [2.26-11.54], $p < 0.001$, with AP at the expense of some deterioration of time-in-target, 56.79% (13.47) vs. 63.09% (10.98), $p = 0.022$.

Conclusions. This study showed the feasibility and safety of a wearable MMPC in young children. Next steps will include overnight testing at home and re-tuning the algorithm to boost efficacy during daytime.

Introduzione

Da quando lo studio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁽¹⁾ ha confermato che uno stretto controllo glicemico può prevenire le complicanze a lungo termine del diabete, l'obiettivo della cura del diabete è stato quello di normalizzare la glicemia senza causare ipoglicemia. Per rendere più facile il raggiungimento di questo obiettivo sono stati sviluppati gli analoghi dell'insulina e sono stati migliorati i sistemi per la somministrazione di insulina. Per quel che riguarda la misura della concentrazione di glucosio si è assistito all'introduzione di dispositivi che permettono il monitoraggio in continuo della glicemia (*continuous glucose monitoring*, CGM). Recentemente i microinfusori per la somministrazione di insulina e i dispositivi CGM sono stati integrati per formare un "sistema" (*sensor augmented pump*, SAP; *SAP therapy*) che è risultato più efficace del microinfusore tradizionale nel migliorare il controllo glicemico⁽²⁾. Nonostante i progressi nelle formulazioni insuliniche e nella tecnologia, gli attuali schemi di terapia insulinica molto spesso non permettono di raggiungere e mantenere il buon controllo glicemico. Infatti, anche con la migliore terapia attualmente a disposizione, molti pazienti con diabete di tipo 1 relativamente in buon controllo, a giudicare dai valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}), trascorrono diverse ore al giorno in iperglicemia e oltre un'ora in ipoglicemia⁽³⁾.

Da qui l'idea di rimpiazzare la funzione beta-cellulare deficitaria con il pancreas artificiale (PA), cioè con un sistema che, sulla base dei valori glicemici, è in grado di regolare automaticamente la somministrazione di insulina senza la supervisione del paziente, ma utilizzando un algoritmo di controllo.

L'attuale modello di PA, noto anche come sistema di infusione a catena chiusa (*closed-loop*), è un sistema costituito da 3 componenti interconnessi: un dispositivo per il CGM, un microinfusore di insulina e un algoritmo di controllo che regola l'infusione di insulina da parte del microinfusore sulla base dei livelli glicemici letti in real-time dal sensore. Esistono diverse famiglie di algoritmi di

controllo (PID, fuzzy logic ecc.), ma la più utilizzata si basa sul controllo predittivo (MPC). L'algoritmo MPC è di tipo "anticipativo/predittivo", in quanto, sulla base dei dati disponibili, predice il possibile andamento glicemico futuro e quindi suggerisce l'infusione di insulina più efficace per raggiungere il target glicemico desiderato. L'algoritmo sviluppato dal nostro gruppo di ricerca si basa su quest'ultimo approccio ed è caratterizzato da un'architettura modulare, come più approfonditamente menzionato nella sezione dei metodi. Viene pertanto chiamato Modular MPC o MMPC.

L'algoritmo è già stato testato e validato negli adulti con studi di fattibilità, sicurezza ed efficacia dapprima in ambiente ospedaliero, quindi in ambiente extraospedaliero protetto e successivamente a domicilio del paziente⁽⁴⁻⁸⁾. Vista l'efficacia in età adulta abbiamo deciso di utilizzare il sistema in età pediatrica. Fino a oggi gli studi pubblicati in età pediatrica riguardavano prevalentemente l'età adolescenziale e solo 3 erano focalizzati sull'età prepuberale: due, della durata di un giorno, valutavano l'effetto del PA unormonale (somministrazione di sola insulina) in ambiente ospedaliero^(9,10) mentre un altro studio recente, della durata di 5 giorni, valutava l'utilizzo del pancreas biormonale (infusione di insulina e glucagone) durante un campo scuola⁽¹¹⁾.

Il controllo metabolico in età prepuberale è particolarmente problematico a causa della elevata sensibilità all'insulina e della imprevedibilità nell'attività fisica e nei comportamenti alimentari^(9,10,12). I bambini hanno un rischio maggiore di ipoglicemia, sono proni alle convulsioni in corso di ipoglicemia severa notturna^(13,14), e più suscettibili al danno cerebrale secondario a livelli glicemici estremi^(15,16). Inoltre, l'esposizione precoce all'iperglicemia aumenta il rischio di sviluppare complicanze del diabete in età più giovane rispetto ai pazienti che sviluppano il diabete di tipo 1 (T1D) più tardivamente, rendendo così ancora più necessario il buon controllo glicemico. Queste circostanze influenzano fortemente la qualità della vita dei bambini e delle loro famiglie⁽¹⁷⁾. Come sottolineato dall'American Diabetes Association, nonostante i notevoli miglioramenti tecnologici appor-

tati ai microinfusori e ai dispositivi per il CGM⁽¹⁸⁾ solo il 30% dei bambini raggiunge l'obiettivo di HbA_{1c} raccomandato in età pediatrica (7,5%, 58 mmol/mol)⁽¹⁹⁾. L'obiettivo del nostro studio è stato quindi valutare se questa categoria di pazienti potesse beneficiare dell'uso del pancreas artificiale. Di seguito riportiamo i risultati del primo studio italiano che ha testato l'uso del pancreas artificiale in età prepubere (PEDIatric ARTificial PANcreas - Pancreas artificiale in pediatria, PedArPan).

Disegno dello studio

Si tratta di uno studio randomizzato cross-over, condotto durante un campo scuola in bambini in età prepuberale. Lo scopo era di confrontare il grado di controllo glicemico ottenuto durante l'utilizzo del PA (gruppo di intervento) rispetto al controllo ottenuto durante l'utilizzo della SAP therapy (gruppo di controllo). Entrambi i periodi di trattamento duravano 3 giorni (72 ore), ed erano intervallati da un giorno di wash out (Fig. 1). Lo studio, approvato dal comitato etico locale, è stato condotto in accordo con la dichiarazione di Helsinki e registrato su clinicaltrial.gov (NCT02620878). Data la giovane età dei pazienti, per ogni singolo candidato, il consenso informato alla partecipazione allo studio è stato firmato, prima dell'arruolamento, dai rispettivi genitori.

Soggetti

I soggetti sono stati reclutati presso le strutture diabetologiche pediatriche di Torino (Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita - Città della Salute e della Scienza), Milano (Diabetologia Pediatrica, Diabetes Research Institute, Istituto Scientifico San Raffaele), Verona (UOC di Pediatria a indirizzo diabetologico e Malattie del Metabolismo, azienda ospedaliera universitaria integrata), Napoli (Dipartimento della Donna, del Bambino e della Chirurgia Generale e Spe-

cialistica - Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni") e Roma (UOC Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù).

Criteri di inclusione erano: età compresa tra i 5-9 anni, diagnosi di diabete di tipo 1 da ≥ 1 anno, terapia con microinfusore da ≥ 3 mesi, HbA_{1c} < 10%, presenza al campo scuola di almeno un genitore/parente. Criteri di esclusione: episodi di chetoacidosi o ipoglicemia severa nell'ultimo anno, malattie concomitanti, assunzione di farmaci che potevano influenzare il controllo glicemico o la sicurezza dello studio.

Lo studio è stato coordinato dal team medico (Malattie del Metabolismo Dipartimento di Medicina Clinica - DIMED) e ingegneristico (Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione) dell'Università di Padova che da anni lavorano al progetto pancreas artificiale.

Tecnologia utilizzata durante lo studio

In entrambi i periodi di studio i pazienti hanno utilizzato come dispositivo per CGM il Dexcom G4[®] Platinum Share (Dexcom Inc, San Diego, CA, USA) e il microinfusore modello Accu-Chek[®] Spirit Combo (Roche Diabetes Care AG, Burgdorf, Switzerland). La glicemia capillare veniva misurata con il glucometro Accu-Chek[®] Aviva Combo, e le concentrazioni di beta-idrossibutirrato (β-OHB) nel sangue con il FreeStyle Optium Neo[®] (Abbott Laboratories, USA).

Per superare il limite minimo di somministrazione di insulina basale con il microinfusore utilizzato nello studio (0,1 UI) tutti i pazienti hanno utilizzato analogo rapido aspart (Novo Nordisk, Bagsvaerd, Danimarca) diluito 1:4 (25 UI/ml) con lo specifico diluente fornito dalla ditta. Durante il periodo di utilizzo del PA ai pazienti veniva fornito il sistema rappresentato in figura 2. Si tratta di una piattaforma portatile per PA denominata Diabetes Assistant (DiAs)⁽²⁰⁾ che consiste di un telefono cellulare Nexus 5, LG Electronics (Seul, South Korea), privato delle funzioni di cellulare, ma in grado di contenere e far funzio-

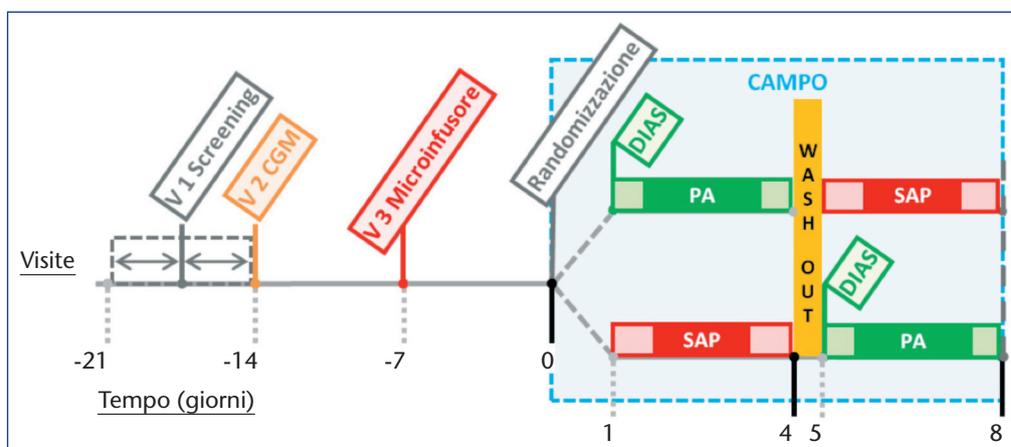


Figura 1 Disegno dello studio.



Figura 2 Il sistema DiAs utilizzato nel braccio PA. Il sistema è composto da un telefono cellulare all'interno del quale è installato l'algoritmo di controllo, da un microinfusore e da un dispositivo per il CGM. Il telefono cellulare è in grado di comunicare con un server a distanza che permette un controllo in remoto.

nare l'algoritmo di controllo, comunicare via bluetooth con il microinfusore di insulina e il dispositivo per CGM, permettere al paziente di comunicare informazioni (assunzione di pasti, correzione di eventuali ipoglicemie...) al sistema grazie alla presenza di un'interfaccia semplice da utilizzare, inviare dati in remoto, tramite segnale 3G, a un sito internet protetto e visualizzabile dal team di studio.

L'algoritmo di controllo è un algoritmo di tipo modulare basato sul controllo predittivo (MMPC). È costituito da due moduli. Il primo modulo, per l'appunto basato su tecniche di controllo predittivo, calcola l'infusione di insulina al fine di massimizzare il tempo trascorso in euglicemia. Per questo è chiamato *range control module* (RCM). Il secondo modulo, detto *safety supervision module*, è dedicato a evitare le ipoglicemie. Esso predice l'andamento glicemico futuro, sulla base di modelli indipendenti da quelli usati dall'RCM, ed eventualmente riduce l'infusione di insulina proposta dall'RCM qualora preveda che questa possa portare a un possibile pericolo di ipoglicemia.

Per dettagli tecnici in merito rimandiamo il lettore agli articoli di Patek et al.⁽²¹⁾ e Toffanin et al.⁽²²⁾.

Procedure dello studio

Il disegno dello studio è illustrato in **figura 1**. Dopo l'arruolamento erano previste tre settimane di "run-in" durante le quali i pazienti e i genitori venivano educati all'uso del microinfusore e del dispositivo CGM previsti per lo studio. In questo periodo essi venivano anche edu-

cati all'uso del DiAs, anche se durante lo studio la responsabilità della gestione dello stesso veniva affidata al team di ricerca.

Il campo scuola si è svolto presso il Villaggio Olimpico di Bardonecchia (1312 m di altitudine, TO). Pazienti, genitori e team di studio si sono incontrati al campo il giorno prima dello studio (giorno 0). I pazienti sono stati quindi randomizzati a uno dei due bracci di trattamento (prima PA, poi SAP o, viceversa, prima SAP e poi PA).

Lo studio iniziava alle 07:30 del giorno 1, prima di colazione, e durava 3 giorni, fino alle 07:30 del giorno 4. Dopo un giorno di wash-out iniziava il secondo periodo (ore 07:30 del giorno 5, prima di colazione) che terminava dopo 72 ore (07:30 del giorno 8).

Le giornate al campo erano programmate per rispettare una routine che garantisse il più possibile la sovrapposibilità dei due periodi di studio. Ogni giornata prevedeva sveglia alle ore 07:30, colazione, attività sedentarie durante la mattinata intervallate da uno spuntino, pranzo ore 12:30, attività fisica sotto forma di giochi nel pomeriggio, preceduta da uno spuntino pomeridiano, cena ore 19:30. Venivano richieste determinazioni della glicemia capillare al risveglio, prima dei pasti, 2 ore dopo gli stessi, prima dell'attività fisica, prima di coricarsi e ogni qualvolta fosse ritenuto necessario. Durante il periodo di SAP therapy la gestione della terapia era affidata ai genitori che, sulla base della routine del campo e del valore glicemico riscontrato, potevano autonomamente decidere l'entità dei boli ai pasti, eventuali correzioni o il ricorso a basali temporanee.

Data la variabilità nel fabbisogno insulinico durante un campo scuola, dopo il primo giorno di ogni periodo di trattamento, il team medico valutava l'andamento glicemico dei pazienti e, se necessario, apportava modifiche ai parametri individuali utilizzati per la gestione della terapia insulinica (rapporto I:CHO; fattore di correzione, basali), che rimanevano invariati nei successivi due giorni di trattamento. Durante tutta la durata del campo, per garantire la sicurezza del paziente, era attivo un sistema di monitoraggio in remoto che permetteva al team di studio di verificare, 24/24 h, l'andamento glicemico dei pazienti che utilizzavano il PA nonché il corretto funzionamento del sistema.

Al termine di ogni periodo di utilizzo del PA, ai genitori veniva somministrato un questionario che valutava l'accettabilità del PA. Il questionario era costituito da 15 domande che misuravano l'intenzione di usare il PA, la percezione circa l'utilità e la facilità d'uso del sistema e la fiducia in esso riposta⁽²³⁾.

Obiettivi dello studio

Lo studio prevedeva di valutare due obiettivi primari: la sicurezza (% di tempo trascorso con valori CGM < 70 mg/dl)

e l'efficacia del PA (% di tempo con valori CGM tra 70-180 mg/dl) rispetto alla terapia tradizionale con pompa e sensore.

Obiettivi secondari includevano il *low blood glucose index* (LBGI, indice che permette di identificare il rischio di ipoglicemia per ogni singolo paziente; ricavato da una serie di valori glicemici, esso correla con la frequenza e/o l'entità delle ipoglicemie; le classi di rischio possibili sono: minima [$\leq 1,1$], bassa [1,1-2,5], moderata [2,5-5], alta [> 5]; valori elevati di LBGI indicano episodi di ipoglicemia più frequenti o più intensi e quindi corrispondono a livelli elevati di rischio)⁽²⁴⁾, e la % di tempo trascorso con valori CGM < 50 mg/dl, la % di tempo trascorsa con valori CGM tra 80-140 mg/dl, quantità di CHO somministrati e numero di interventi correttivi di ipoglicemia.

Gli obiettivi venivano valutati durante le 24 ore (00:00-24:00), durante il periodo notturno (00:00-07:30) e al risveglio (06:30-07:30).

Analisi statistica

Le metriche sono state calcolate secondo un'analisi intention-to-treat che ha incluso tutti i dati disponibili di tutti i soggetti che hanno completato lo studio, senza esclusione alcuna. Le metriche riguardanti la concentrazione del glucosio sono state calcolate utilizzando le misure del CGM disponibili.

Per ogni metrica è stato fittato, tramite regressione lineare, un modello avente come variabili indipendenti paziente, trattamento e periodo. Se veniva riscontrato un effetto periodo ($p < 0,05$), l'effetto del trattamento veniva valutato sulla base del corrispondente valore di p del modello di regressione. Se non veniva riscontrato nessun effetto periodo, i dati distribuiti normalmente venivano confrontati con paired-t-test e i dati distribuiti non normalmente con test non parametrico (Wilcoxon signed-rank test).

I dati distribuiti normalmente sono riportati come media (deviazione standard), quelli distribuiti non normalmente come mediana (25-75° percentile). È stata eseguita anche un'analisi post-hoc per valutare l'esistenza di un effetto carry-over⁽²⁵⁾. L'effetto "carry-over" è un effetto che si trascina da una condizione sperimentale a un'altra. Negli studi di tipo cross-over, il passaggio da un trattamento all'altro può portarsi dietro alcuni effetti durevoli o permanenti del trattamento precedente. Per ridurre/annullare l'effetto di trascinamento si interpone un periodo di "wash-out" in cui il primo trattamento è sospeso e il trattamento successivo non viene ancora adottato.

Quando veniva riscontrato un carry-over ($p < 0,05$), i dati del secondo periodo venivano scartati.

Le analisi sono state fatte utilizzando lo Statistics Toolbox (versione 8.0) del software Matlab (versione R2012a). Venivano considerati significativi $p < 0,05$.

Risultati

Soggetti

Tra i 33 pazienti arruolati, solo 30 hanno concluso lo studio perché un paziente non ha partecipato al campo per malattia febbrile intercorrente, un altro paziente ha interrotto al secondo giorno del campo per malattia del genitore e un altro alla fine del primo braccio di trattamento per scarsa accettazione della routine del campo. I pazienti, in prevalenza di sesso maschile (19/30), avevano un'età media di $7,6 \pm 1,2$ anni, con una durata di diabete media di $4,7 \pm 1,6$ anni, in terapia con microinfusore da $3,3 \pm 1,9$ anni e con un valore di HbA_{1c} pari a $7,3 \pm 0,9\%$.

Controllo glicemico e somministrazione di insulina

NOTTE E RISVEGLIO

L'analisi del controllo glicemico durante la notte (00:00-07:30) evidenziava un migliore controllo glicemico con PA, rispetto a SAP. In particolare con PA si riduceva significativamente il tempo trascorso in ipoglicemia ($p = 0,002$) (Tab. 1, Fig. 2), il rischio di ipoglicemia (LBGI) e il ricorso a trattamenti correttivi per ipoglicemia, senza differenze significative nel tempo trascorso nel target 70-180 o 80-140 mg/dl.

Con il PA vi era peraltro una maggiore variabilità nella somministrazione di insulina basale (DS dell'insulina basale pari a 0,20 UI/h con PA vs 0,10 UI/h con SAP, $p < 0,001$) e un trend verso l'aumento della glicemia media (Tab. 1).

Al risveglio (06:30-07:30), il PA determinava, rispetto a SAP, non solo una riduzione significativa del tempo trascorso in ipoglicemia, ma anche un aumento del tempo trascorso in target, particolarmente nel range 80-140 mg/dl (Tab. 1).

GIORNO E NOTTE

Nell'arco delle 24 ore il PA determinava, rispetto a SAP, una riduzione di ben tre volte del tempo trascorso in ipoglicemia con consensuale miglioramento di tutti gli indici di ipoglicemia (riduzione del tempo trascorso con valori < 50 mg/dl, del rischio di ipoglicemia, del numero e dell'entità dei trattamenti per ipoglicemia) (Tab. 1).

La maggiore sicurezza garantita dall'utilizzo del PA, era tuttavia ottenuta a spese di una riduzione del 10% del tempo trascorso con glicemie nel target 70-180 mg/dl (63,09% con SAP vs 56,79% con PA, $p = 0,022$), causata probabilmente da una riduzione della somministrazione di insulina basale (inferiore del 25% con PA, $p < 0,001$) (Tab. 1).

Funzionamento del sistema

Durante l'utilizzo del PA il sistema è rimasto operativo per il 97% del tempo previsto. La connessione fra microinfusore-DiAs e CGM-DiAs ha funzionato rispettivamente per il 99,25% e 98,26% del tempo dello studio.

Tabella 1 Metrica glicemica rilevata durante il periodo notturno, al momento del risveglio e nelle 24 ore. In grassetto i risultati statisticamente significativi. I dati sono espressi come media (\pm deviazione standard) o come mediana [25°, 75° interquartile]. Le percentuali di tempo nei vari range glicemici possono essere convertite in minuti/giorno moltiplicando per 1440 (minuti/die) e dividendo per 100. Per esempio, un time in target di 1% equivale a 14,4 minuti/giorno. Essendo il presente studio durato circa 3 giorni, questi corrispondono circa a 43,2 minuti in totale.

| | Metrica | Unità di misura | SAP | PA | p |
|---------------------------------|---|-----------------|---------------------------|--------------------------|-------------------|
| Notte [00:00-07:30] | Tempo trascorso in ipoglicemia (< 70 mg/dl) | % | 2,19 [0,00, 12,30] | 0,00 [0,00, 2,22] | 0,0019 |
| | LBG1 | - | 2,89 [0,94, 7,62] | 1,19 [0,00, 2,30] | < 0,001 |
| | Tempo trascorso con glicemia < 50 mg/dl | % | 0,00 [0,00, 2,67] | 0,00 [0,00, 0,00] | 0,0078 |
| | Tempo trascorso in target glicemico (70-180 mg/dl) | % | 59,69 (21,24) | 55,97 (22,53) | 0,4302 |
| | Tempo trascorso in target glicemico stretto (80-140 mg/dl) | % | 33,02 (19,80) | 31,27 (20,23) | 0,6943 |
| | Glicemia media | mg/dl | 149,90 (38,69) | 173,18 (36,09) | 0,0022 |
| | Deviazione standard glicemia | mg/dl | 44,10 (14,03) | 47,10 (13,52) | 0,2442 |
| Risveglio [06:30-07:30] | Tempo trascorso in ipoglicemia (< 70 mg/dl) | % | 0,00 [0,00, 15,95] | 0,00 [0,00, 0,00] | 0,0035 |
| | LBG1 | - | 0,10 [0,00, 6,73] | 0,00 [0,00, 0,26] | 0,0019 |
| | Tempo trascorso con glicemia < 50 mg/dl | % | 0,00 [0,00, 0,00] | 0,00 [0,00, 0,00] | 0,0625 |
| | Tempo trascorso in target glicemico (70-180 mg/dl) | % | 66,67 [42,59, 77,78] | 80,00 [66,67, 100,00] | 0,0964 |
| | Tempo trascorso in target glicemico stretto (80-140 mg/dl) | % | 31,35 (27,04) | 47,75 (33,15) | 0,0241 |
| | Glicemia media | mg/dl | 148,95 (46,44) | 152,26 (36,57) | 0,5896 |
| | Deviazione standard glicemia | mg/dl | 34,30 (19,43) | 27,30 (14,54) | 0,1219 |
| Giorno e notte [00:00-24:00] | Tempo trascorso in ipoglicemia (< 70 mg/dl) | % | 6,67 [2,26, 11,54] | 2,02 [1,17, 4,54] | < 0,001 |
| | LBG1 | - | 4,85 (2,39) | 3,47 (1,56) | 0,0058 |
| | Tempo trascorso con glicemia < 50 mg/dl | % | 0,91 [0,00, 2,17] | 0,12 [0,00, 0,42] | < 0,001 |
| | Tempo in target (70-180 mg/dl) | % | 63,09 (10,98) | 56,79 (13,47) | 0,0216 |
| | Glicemia media | mg/dl | 146,82 (22,69) | 169,49 (23,15) | < 0,001 |
| | Deviazione standard glicemia | mg/dl | 57,68 (9,48) | 60,77 (10,84) | 0,1733 |
| | Numero di trattamenti per correzione ipoglicemia | # | 5,00 [4,00, 8,00] | 3,50 [1,00, 7,00] | 0,0178 |

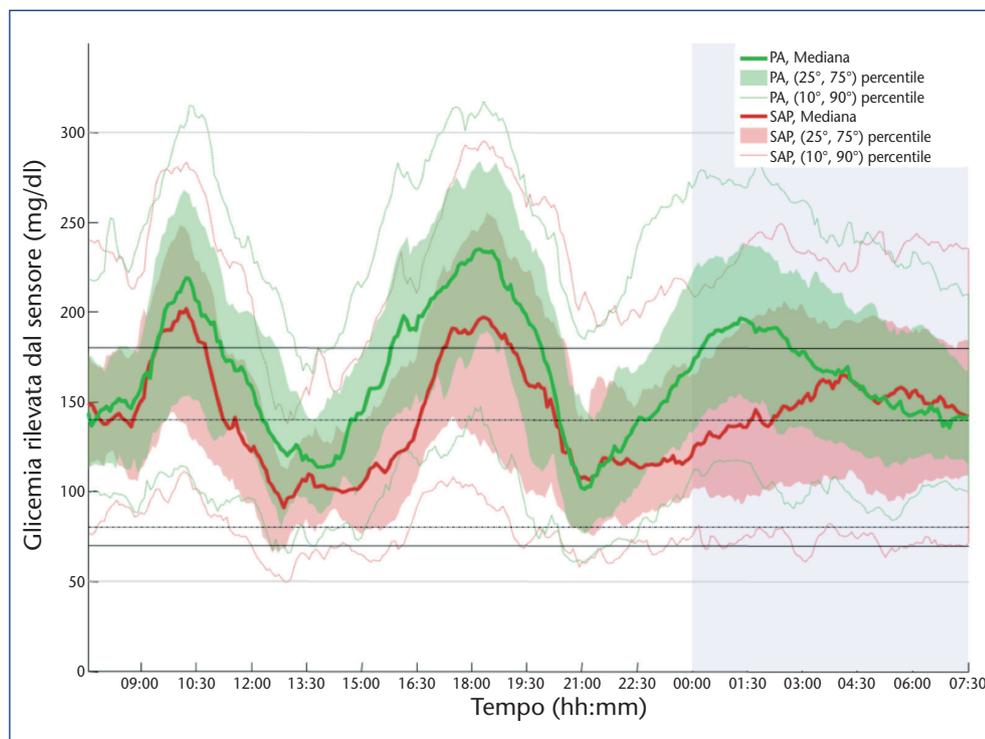


Figura 3 Profilo glicemico giornaliero rilevato dal sensore durante SAP (rosso) e PA (verde). Le linee spesse rappresentano la mediana, le aree colorate rappresentano il range interquartile 25°-75°. Le linee tratteggiate rappresentano il 10° e il 90° percentile.

Eventi avversi

Non si sono verificati eventi avversi, in particolare non ipoglicemie severe né chetoacidosi.

Accettabilità del sistema

Per quanto riguarda le aspettative sull'utilizzo del PA e la soddisfazione per il suo utilizzo, il 94,1% dei genitori dei pazienti dichiarava di voler utilizzare il sistema nel lungo periodo (85,3% fortemente, 8,8% moderatamente in accordo), il 99,1% concordava sul fatto che il sistema fosse in grado di migliorare il controllo metabolico (67,6% fortemente, 23,5% moderatamente concorde); il 70,5% riteneva il PA un sistema facile da utilizzare (52,9% e 17,6% rispettivamente in forte o moderato accordo) e l'82,4% riteneva che i figli fossero in grado di gestirlo (47,1% fortemente, 35,3% moderatamente d'accordo).

Discussione

Questo è il primo studio in cui è stato testato un PA uni-ormonale in età prepuberale e in ambiente extra-ospedaliero. Lo studio presentava notevoli sfide per il controllo glicemico perché alcune caratteristiche dell'età prepuberale, quali l'imprevedibilità dell'entità dei pasti e dell'entità/intensità dell'attività fisica, sono solitamente accentuate durante un campo scuola. Inoltre, durante il campo scuola i bambini erano accompagnati dai genitori che, contrariamente a quanto avviene routinariamente a domicilio, erano liberi da altri compiti e completamente dedicati a gestire al meglio la terapia con SAP.

I risultati hanno dimostrato che il PA è superiore alla terapia SAP in termini di sicurezza perché è in grado di ridurre l'ipoglicemia sia durante il periodo notturno sia durante le 24 ore. In effetti, con PA il tempo trascorso in ipoglicemia è stato ridotto di 3 volte, il tempo trascorso sotto i 50 mg/dl più di 7 volte e i grammi di CHO somministrati come correzione dimezzati. Questo beneficio è probabilmente derivato dal fatto che con PA la somministrazione di insulina basale si è ridotta del 25% rispetto a quanto somministrato durante terapia con SAP. È peraltro importante sottolineare che, durante la notte, l'incidenza di ipoglicemia è stata ridotta dal 2% allo 0%, senza modifiche della quantità di insulina basale somministrata, che in realtà è aumentata del 10% ($p = 0,12$).

La riduzione degli episodi ipoglicemici è di particolare importanza in questa fascia di età che è caratterizzata da una maggiore frequenza di ipoglicemia⁽²⁶⁾ e da una ridotta risposta controregolatoria alla stessa⁽²⁷⁾. Purtroppo i benefici del PA in termini di ipoglicemia avvenivano al costo di un aumento del 15% della glicemia media giornaliera e di una riduzione del 10% del tempo in target. Anche durante la notte la glicemia media aumentava mentre, al momento del risveglio (06:30-07:30), il PA riusciva a ridurre il rischio di ipoglicemia migliorando

nel contempo il tempo trascorso in target glicemico "stretto".

La ridotta efficacia del PA rispetto a studi precedenti condotti negli adulti potrebbe dipendere dal tipo di popolazione studiata che presentava già di base un buon controllo metabolico (HbA_{1c} pari a 7,3%, corrispondente a una glicemia media di circa 162 mg/dl), che è migliorato ulteriormente nel corso del trial. Durante terapia SAP la glicemia media risultava pari a 147 mg/dl (corrispondente a una HbA_{1c} di circa 6,7%), probabilmente anche a causa di elevata incidenza di ipoglicemia, verosimilmente indotta dalla maggiore attività fisica svolta durante il campo scuola. Il tempo trascorso in target glicemico era pari a 63,9% ed è stato ottenuto con 3,5 interventi manuali da parte dei genitori a conferma della loro effettiva capacità di gestione della glicemia durante il campo scuola. Al contrario, il PA ha determinato, come sopra riportato, una riduzione degli episodi di ipoglicemia a spese però di un aumento della glicemia media fino ai valori di 169 mg/dl, (corrispondente a un livello di HbA_{1c} pari a 7,5%).

Un altro motivo che potrebbe giustificare la limitata efficacia del PA nel migliorare il tempo in target è che l'azione dell'algoritmo di controllo è stata molto prudente, per specifica scelta progettuale. Le ragioni di questa scelta sono due. Per prima cosa, questo studio rappresenta il primo test nell'uomo di questa versione dell'algoritmo. L'algoritmo di controllo, infatti, era stato inizialmente sviluppato per gli adulti⁽⁴⁻⁸⁾ ed è stato appositamente modificato per adattarsi alle specificità della fisiologia della popolazione oggetto dello studio (pazienti pediatrici prepuberi). Il "tuning" dei parametri del nuovo algoritmo è stato effettuato sulla base di studi in silico, condotti usando il simulatore del paziente diabetico di tipo 1, un simulatore sviluppato presso l'università di Padova e accettato dalla Food and Drug Administration (FDA) americana come sostituto dei test preclinici sugli animali⁽²⁸⁾. Trattandosi del primo test sull'uomo di questa specifica versione dell'algoritmo, un "tuning" prudente era d'obbligo. La seconda ragione è che i bambini, più che ogni altra popolazione di pazienti diabetici, sono soggetti a forti e imprevedibili disturbi che perturbano la regolazione glicemica. Si consideri, per esempio, l'attività fisica che avviene durante il gioco: è molto difficile predire a priori intensità e durata di questo sforzo poiché dipende fortemente dall'umore del bambino e dal suo coinvolgimento nell'attività di gioco. I dati raccolti in questo studio consentiranno un "tuning" più efficace dell'algoritmo che, probabilmente, ne migliorerà l'efficacia. Dal punto di vista tecnologico la piattaforma DiAs ha lavorato molto bene permettendo un corretto funzionamento per il 97% del tempo previsto. Anche la connessione tra pompa-DiAs e CGM-DiAs è risultata adeguata rispettivamente per il 99,25% e il 98,26% del tempo.

Questi risultati dimostrano che è fattibile usare il DiAs anche in bambini piccoli, estendendo così le prove di fattibilità raccolte sia negli adulti⁽⁸⁾ sia negli adolescenti⁽²⁹⁾. Oltre ai vantaggi metabolici, la nuova tecnologia deve risultare vantaggiosa anche dal punto di vista psicologico. L'impatto del PA sui genitori è stato molto positivo. Essi infatti concordavano largamente sul ritenere il sistema utile, affidabile e facile da usare. La maggior parte di essi ha anche manifestato il desiderio di estendere l'utilizzo del PA nel lungo periodo.

Se il punto di forza del nostro studio è l'aver testato il PA per la prima volta in soggetti in età prepubere e in ambiente extraospedaliero, i punti di debolezza sono la breve durata dei due trattamenti a confronto, la breve durata del periodo di "wash-out" e la supervisione della sperimentazione da parte del team di studio.

Peraltro possiamo concludere affermando che questo primo studio sull'utilizzo del PA in una popolazione pediatrica ha dimostrato l'affidabilità del sistema e la sicurezza nel ridurre in maniera significativa le ipoglicemie. Importante sottolineare anche la semplicità di utilizzo della piattaforma DiAs e la soddisfazione dimostrata dai genitori dei pazienti.

Obiettivi futuri prevedono una modifica dell'algoritmo per renderlo più efficace e quindi in grado di portare a una riduzione delle iperglicemie e a un aumento del tempo trascorso in target, con lo scopo di testare il sistema per periodi di tempo prolungati e a domicilio del paziente.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano i pazienti e le loro famiglie per la partecipazione allo studio.

Conflitto di interessi e fonti di finanziamento

Questo studio è stato parzialmente supportato da donatori privati e associazioni per persone con diabete. La Fondazione Diabete Ricerca della Società Italiana di Diabetologia ha fornito un supporto amministrativo. Un ulteriore supporto è stato fornito dall'iniziativa "Giovani Studiosi" del 2013, Università di Padova, progetto intitolato "Nonparametric System Identification for Controller Adaptation and Fault-Detection in Artificial Pancreas". Y. Leal è stata finanziata dalla "Agency for Management of University and Research Grants (AGAUR)" del governo della Catalonia, Spagna (Beatriu de Pinós (BP-DGR 2013)). Roche Diagnostics ha sostenuto lo studio fornendo microinfusori per insulina, glucometri, e relativi materiali di consumo; Dexcom ha fornito i dispositivi per CGM e i relativi materiali di consumo; Abbott Diabetes Care ha fornito gli strumenti per la misura della chetonemia e relative strisce reattive. Novo Nordisk ha fornito l'insulina aspart e il diluente specifico. Le

aziende non hanno avuto alcun ruolo nel disegno dello studio, raccolta e analisi dei dati.

Bibliografia

1. Diabetes Control Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993;329:978-86.
2. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN et al.; STAR 3 Study Group. *Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes*. N Engl J Med 2010;363:311-20.
3. Kowalski A. *Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes*. Diabetes Technol Ther 2009;(suppl. 1): S113-9.
4. Breton M, Farret A, Bruttomesso D, Anderson S, Magni L, Patek S et al.; International Artificial Pancreas Study Group. *Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia*. Diabetes 2012; 61:2230-7.
5. Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C, Zisser HC, Keith-Hynes P, Anderson SM et al. *Safety of outpatient closed-loop control: first randomized crossover trials of a wearable artificial pancreas*. Diabetes Care 2014;37:1789-96.
6. Del Favero S, Bruttomesso D, Di Palma F, Lanzola G, Visentin R, Filippi A et al.; AP@home Consortium. *First use of model predictive control in outpatient wearable artificial pancreas*. Diabetes Care 2014;37:1212-5.
7. Del Favero S, Place J, Kropff J, Messori M, Keith-Hynes P, Visentin R et al.; AP@home Consortium. *Multicenter outpatient dinner/overnight reduction of hypoglycemia and increased time of glucose in target with a wearable artificial pancreas using modular model predictive control in adults with type 1 diabetes*. Diabetes Obes Metab 2015;17:468-76.
8. Kropff J, Del Favero S, Place J, Toffanin C, Visentin R, Monaro M et al.; AP@home Consortium. *2 month evening and night closed-loop glucose control in patients with type 1 diabetes under free-living conditions: a randomised crossover trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:939-47.
9. Dauber A, Corcia L, Safer J, Agus MS, Einis S, Steil GM. *Closed-loop insulin therapy improves glycemic control in children aged < 7 years: a randomized controlled trial*. Diabetes Care 2013;36: 222-7.
10. Eleri D, Allen JM, Tauschmann M, El-Khairi R, Benitez-Aguirre P, Acerini CL et al. *Feasibility of overnight closed-loop therapy in young children with type 1 diabetes aged 3-6 years: comparison between diluted and standard insulin strength*. BMJ Open Diabetes Res Care 2014;2:e000040.
11. Russell SJ, Hillard MA, Balliro C, Magyar KL, Selagamsetty R, Sinha M et al. *Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial*. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:233-43.
12. Wadams H, Cheriňavsky DR, Lteif A, Basu A, Kovatchev BP, Kudva YC et al. *Closed-loop control for pediatric type 1 diabetes mellitus*. Diabetes Management 2015;5:25-35.
13. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. *Hypoglycemia: incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM*. Diabetes Care 1997;20:22-5.
14. Wagner VM, Rosenbauer J, Grabert M, Holl RW; German Initiative on Quality Control in Pediatric Diabetology. *Severe hypoglycemia, metabolic control, and diabetes management in young children with type 1 diabetes using insulin analogs – a follow-up report of a large multicenter database*. Eur J Pediatr 2008;167:241-2.

15. Kaufman FR, Epport K, Engilman R, Halvorson M. *Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years*. *J Diabetes Complicat* 1999;13:31-8.
16. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). *Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia*. *Diabetes* 2015;64:1770-9.
17. Johnson SR, Cooper MN, Davis EA, Jones TW. *Hypoglycaemia, fear of hypoglycaemia and quality of life in children with type 1 diabetes and their parents*. *Diabet Med* 2013;30:1126-31.
18. Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to < 10 years*. *Diabetes Care* 2012;35:204-10.
19. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM et al.; T1D Exchange Clinic Network. *Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines*. *Diabetes Care* 2013;36:2035-7.
20. Kovatchev BP, Breton M, Keith-Hynes P, Patek S. *The diabetes assistant (DiAs)-unified platform for monitoring and control of blood glucose levels in diabetic patients*. US Patent WO 2012; 178134 A2.
21. Patek SD, Magni L, Dassau E, Karvetski C, Toffanin C, De Nicolao G et al.; International Artificial Pancreas (iAP) Study Group. *Modular closed loop control of diabetes*. *IEEE Trans Biomed Eng* 2012;59:2986-99.
22. Toffanin C, Messori M, Di Palma F, De Nicolao G, Cobelli C, Magni L. *Artificial pancreas: model predictive control design from clinical experience*. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1470-83.
23. van Bon AC, Brouwer TB, von Basum G, Hoekstra JB, DeVries JH. *Future acceptance of an artificial pancreas in adults with type 1 diabetes*. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:731-6.
24. Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke WL. *Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes*. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4:295-303.
25. Senn S. *Cross-over trials in Statistics in Medicine: the first "25" years*. *Stat Med* 2006;25:3430-42.
26. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Ludvigsson J et al.; PedPump Study Group. *Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries*. *Diabetologia* 2008; 51:1594-601.
27. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. *Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 1999;22:1144-50.
28. Man CD, Micheletto F, Lv D, Breton M, Kovatchev B, Cobelli C. *The UVA/PADOVA type 1 diabetes simulator: new features*. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:26-34.
29. Ly TT, Breton MD, Keith-Hynes P, De Salvo D, Clinton P, Benassi K et al. *Overnight glucose control with an automated, unified safety system in children and adolescents with type 1 diabetes at diabetes camp*. *Diabetes Care* 2014;37: 2310-6.