



Verso il pancreas artificiale: i sistemi ibridi ad ansa chiusa

The road to an artificial pancreas – focus on hybrid closed loop systems

Sergio Di Molfetta¹ · Sara de Candia² · Francesco Giorgino¹ · Luigi Laviola¹

Accettato: 31 gennaio 2023 / Pubblicato online: 25 luglio 2023
© The Author(s) 2023

Sommario

Dalle sue prime applicazioni agli inizi degli anni '20, la terapia insulinica ha conosciuto avanzamenti tecnologici straordinari. L'integrazione fra monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) e infusione sottocutanea continua di insulina (CSII) ha consentito la realizzazione di sistemi sempre più sofisticati che gestiscono in autonomia la somministrazione di insulina. Sebbene un pancreas artificiale completamente automatico non sia ancora disponibile per l'uso clinico, i dispositivi attualmente in commercio richiedono un intervento limitato da parte dell'utilizzatore e hanno dimostrato benefici su controllo glicemico, rischio d'ipoglicemia e qualità di vita. Un'adeguata formazione del team diabetologico e della persona con diabete resta comunque indispensabile per raggiungere e mantenere gli obiettivi di cura del diabete.

Parole chiave Ansa chiusa · Pancreas artificiale · Low glucose suspend · Diabete tipo 1

Abstract

Since its early beginning in the 1920s, insulin therapy has gone through extraordinary technological advances. Indeed, integration of insulin pump therapy and continuous glucose monitoring has allowed for development of increasingly sophisticated systems providing automated insulin delivery. Although a fully automated artificial pancreas is not yet available for clinical use, the systems that are currently on the market require a very limited interaction between user and device and have demonstrated beneficial effects on glucose control, risk of hypoglycaemia, and quality of life. Careful training of both healthcare professionals and patients is nevertheless fundamental to achieve the treatment goals in diabetes care.

Keywords Hybrid closed loop · Artificial pancreas · Low glucose suspend · Type 1 diabetes

Introduzione

Dalle sue prime applicazioni agli inizi degli anni '20 del secolo scorso, la terapia insulinica ha conosciuto avanzamenti tecnologici molto importanti, che hanno reso sempre più semplice ed efficace la somministrazione dell'insulina nel-

le persone con diabete. In particolare, la somministrazione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo attraverso un microinfusore programmabile (CSII) consente un miglior controllo dei livelli plasmatici di insulina nell'arco delle 24 ore ed è associata a una riduzione dei valori di emoglobina glicata (HbA1c) e della frequenza delle ipoglicemie severe rispetto alla terapia multi-iniettiva (MDI) [1]. D'altro canto, l'avvento del monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) ha rivoluzionato la cura del diabete, mettendo a disposizione del paziente e del medico una grande quantità di informazioni per la gestione quotidiana della patologia, con benefici sul controllo glicemico, sul rischio d'ipoglicemia e sulla qualità di vita. In effetti, recenti dati di real-life mostrano come l'uso di un sistema CGM rappresenti il singolo fattore più determinante per il successo della terapia del diabete di tipo 1 (DMT1), indipendentemente dalla modalità di sommini-

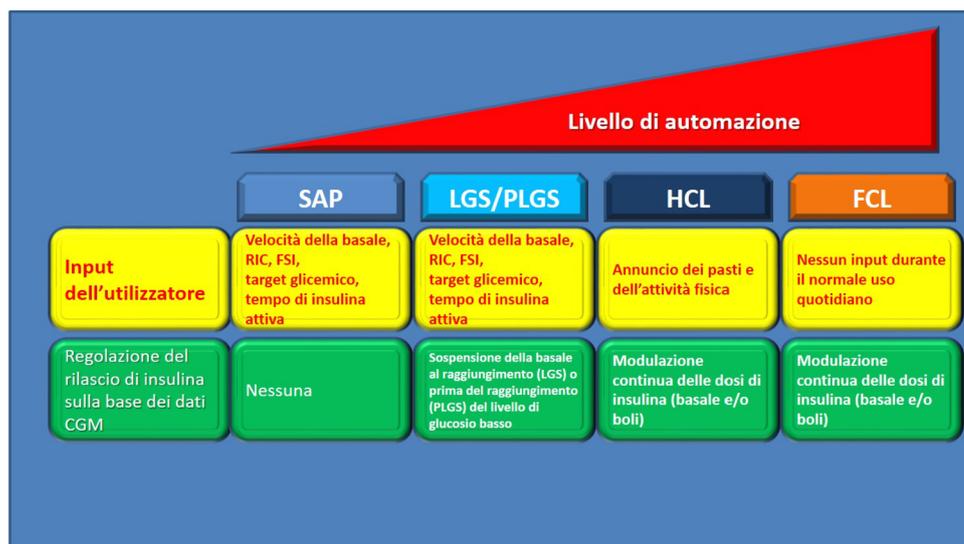
Proposto da L. Laviola.

✉ F. Giorgino
francesco.giorgino@uniba.it

¹ Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italia

² U.O.C. di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria "Consortiale Policlinico", Bari, Italia

Fig. 1 Evoluzione dell'automazione della somministrazione di insulina nei sistemi integrati microinfusore-sensore. *SAP*, Sensor Augmented Pump; *LGS*, Low Glucose Suspend; *PLGS*, Predictive Low Glucose Suspend; *HCL*, Hybrid Closed Loop; *FCL*, Full Closed Loop; *RIC*, Rapporto Insulina Carboidrati; *FSI*, Fattore di Sensibilità



strazione dell'insulina (MDI o CSII) [2]. Un ulteriore passo avanti è stato compiuto con l'integrazione tra CGM e CSII.

La sfida dell'automazione della somministrazione d'insulina

Sebbene il pancreas artificiale completamente automatico, che richiederebbe al paziente solo una minima interazione con i dispositivi, non rappresenti ancora una possibilità terapeutica disponibile sul mercato, sistemi microinfusore-sensore con un qualche grado di automazione della somministrazione di insulina sono disponibili già da alcuni anni per l'uso clinico (Fig. 1).

I primi sistemi erano solo in grado di sospendere la basale del microinfusore al raggiungimento di livelli di glucosio pari o inferiori a una soglia predefinita (*Low Glucose Suspend*, LGS), con ripresa dell'erogazione di insulina su iniziativa del paziente o automaticamente dopo 2 ore di sospensione, indipendentemente dal livello di glucosio raggiunto. Studi condotti sia in ospedale che in contesti di vita reale hanno dimostrato che i sistemi LGS possono ridurre la severità e la durata degli episodi ipoglicemici. Nello studio ASPIRE In-Home, 247 pazienti adulti con DMT1 sono stati randomizzati a utilizzare un sistema integrato con o senza funzione LGS per 3 mesi. Nel primo gruppo è stata osservata una minor incidenza di tutti gli eventi ipoglicemici e una riduzione del 38% dell'area sotto la curva per gli episodi di ipoglicemia notturna, senza comportare un peggioramento della HbA1c [3]. Inoltre, uno studio randomizzato della durata di 6 mesi condotto su soggetti con ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia ha dimostrato che l'uso di un sistema LGS può ridurre la frequenza delle ipoglicemie severe e mo-

derate e il tempo trascorso con valori di glucosio <70 mg/dl. Durante lo studio non si sono verificati episodi di chetoacidosi diabetica e i pazienti hanno presentato un miglioramento della consapevolezza dell'ipoglicemia [4]. Con i sistemi LGS, la possibilità di prevenire un episodio di ipoglicemia dipende dalla soglia del glucosio basso che è stata impostata nel microinfusore. Infatti, se la soglia è troppo bassa, il paziente potrebbe comunque andar incontro a ipoglicemie per l'impossibilità del sistema a rilevare e trattare gli episodi più lievi, se invece è troppo alta, il paziente potrebbe andare incontro a stress da allarmi non necessari o anche a episodi di iperglicemia per sospensione inappropriata dell'insulina.

Per ridurre ulteriormente il numero e la durata degli episodi di ipoglicemia, sono stati quindi sviluppati sistemi in grado di interrompere l'erogazione di insulina basale già alcuni minuti prima che sia raggiunto il valore soglia del glucosio basso, indipendentemente dalla glicemia del momento, con ripresa automatica dell'erogazione di insulina quando cambia il trend (*Predictive Low Glucose Suspend*, PLGS). In uno studio randomizzato e controllato condotto su 45 pazienti di età compresa fra 15 e 45 anni, con un sistema non commercializzato in cui un CGM e un microinfusore erano posti in comunicazione attraverso un computer portatile, nelle notti in cui la funzione PLGS era attiva rispetto a quelle in cui non lo era è stata osservata una riduzione dell'81% dell'area sotto la curva per ipoglicemia e una riduzione del 70% del tempo trascorso con valori di glucosio <60 mg/dl [5]. Uno studio retrospettivo condotto su 24 adulti e 16 bambini ha successivamente mostrato che l'attivazione della funzione PLGS può evitare gli episodi di ipoglicemia lieve, moderata e severa senza aumentare significativamente il rischio di iperglicemia [6].

I sistemi ibridi ad ansa chiusa

I sistemi LGS e PLGS sono sicuri ed efficaci nel ridurre l'ipoglicemia, ma non aiutano il paziente nella gestione dell'iperglicemia. I più recenti sistemi cosiddetti “ad ansa chiusa” sono dotati di algoritmi più sofisticati, in grado di modulare in tempo reale la somministrazione di insulina attraverso il microinfusore, aumentandola o riducendola sulla base dei livelli di glucosio misurati dal sensore, con l'obiettivo di rag-

giungere un valore (approccio *treat to target*) o un intervallo glicemico (approccio *treat to range*) di riferimento.

I sistemi ad ansa chiusa attualmente disponibili in commercio sono tutti sistemi ibridi (*Hybrid Closed Loop*, HCL), richiedono cioè l'intervento attivo del paziente al momento del pasto e in caso di esercizio fisico, e si distinguono per i componenti del sistema, la tipologia di algoritmo e i parametri di funzionamento che possono essere modificati dall'utilizzatore (Tabella 1). L'algoritmo di controllo può essere

Tabella 1 Confronto tra i sistemi HCL attualmente disponibili in commercio. *PID*, Proportional Integral Derivative; *MPC*, Model Predictive Control; *DTG*, Dose Totale Giornaliera di insulina; *RIC*, Rapporto Insulina Carboidrati; *FSI*, Fattore di Sensibilità Insulinica; *CHO*, carboidrati

	MINIMED 670G con SmartGuard	MINIMED 780 G con SmartGuard	Tandem T:slim X2 con Control-IQ	Accu-Chek Insight con DBLG1	Ypsopump con CamAPS FX
Età minima	7 anni	7 anni	6 anni	18 anni	1 anno
Uso in gravidanza	No	No	No	No	Sì
Sensore	Guardian 3	Guardian 3/ Guardian 4	Dexcom G6	Dexcom G6	Dexcom G6
Tipologia algoritmo	PID con feedback dell'insulina (nella pompa)	PID con feedback dell'insulina ed elementi di adattamento predittivo (nella pompa)	Predittivo (nella pompa)	MPC con Machine Learning (nel palmare)	MPC (App per Smart Phone)
Erogazione automatica di insulina	Solo basale	Basale e boli di correzione (opzionali)	Basale e boli di correzione	Basale e boli di correzione	Boli ogni 8–12 minuti (basale a 0 u/h)
Target glicemico	Un singolo valore: 120 mg/dl	Un singolo valore: 100, 110 o 120 mg/dl	Un intervallo: 112,5–160 mg/dl	Un singolo valore: personalizzabile fra 100 e 130 mg/dl	Un singolo valore: personalizzabile fra 80 e 200 mg/dl
Funzioni aggiuntive	Target temporaneo per attività fisica: 150 mg/dl	Target temporaneo per attività fisica: 150 mg/dl	Modalità sonno: intervallo target 112,5–120 mg/dl	Modalità ZEN (aumenta il target di 10–40 mg/dl per 1–8 ore)	“Boost”: somministrazione più aggressiva di insulina
			Modalità esercizio fisico: intervallo target 140–160 mg/dl	Segnalazione attività fisica: aumenta soglie e target di 70 mg/dl per la durata programmata	“Ease off”: somministrazione meno aggressiva di insulina
Parametri per inizializzazione	Velocità della basale Bolus wizard ON (RIC, FSI, intervallo target, tempo di insulina attiva)	Velocità della basale Bolus wizard ON (RIC, FSI, intervallo target, tempo di insulina attiva)	Peso corporeo DTG Profilo personale (Velocità della basale, RIC, FSI, CARB ON)	Peso corporeo DTG Quantità media di CHO ai pasti Velocità della basale di sicurezza	Peso corporeo DTG
Parametri modificabili (che influenzano il funzionamento dell'algoritmo)	RIC Tempo di insulina attiva	Target glicemico RIC Tempo di insulina attiva	Velocità della basale RIC FSI	Target glicemico Soglia ipoglicemia Fattori di aggressività (in normoglicemia, in iperglicemia, a colazione, a pranzo, a cena) Peso corporeo DTG CHO medi ai pasti	Target glicemico RIC

incorporato nella pompa, in un dispositivo palmare dedicato o in una applicazione per Smart Phone. Gli algoritmi di controllo possono essere ricondotti a tre modelli: *Proportional Integral Derivative* (PID), *Model Predictive Control* (MPC) e *Fuzzy Logic*. Gli algoritmi PID calcolano le dosi di insulina prendendo in considerazione: 1) la differenza tra valore di glucosio misurato e valore target (componente proporzionale); 2) la differenza tra l'area sotto la curva del valore di glucosio misurato e di quello target (componente integrale); e 3) la velocità istantanea di variazione del glucosio (componente derivativa). Gli algoritmi MPC modulano il rilascio di insulina per minimizzare la differenza tra la previsione futura della glicemia e il target in un determinato orizzonte temporale. Gli algoritmi *Fuzzy Logic*, infine, rispondono alle variazioni della glicemia seguendo regole ispirate al modo di agire di un diabetologo esperto [7].

In uno studio multicentrico della durata di 6 mesi condotto su 168 pazienti di età compresa fra 14 e 71 anni, l'uso di un sistema HCL è risultato associato all'aumento (+11%) del tempo nel range di glucosio 70–180 mg/dl (TIR) e alla riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia (−0,88%) e della HbA1c (−0,33%) rispetto a un sistema senza algoritmo [8]. Più recentemente, 82 adulti utilizzatori di CGM in terapia MDI sono stati randomizzati a passare a HCL (gruppo HCL) o a continuare con lo stesso regime di trattamento (gruppo di controllo) per 6 mesi. Al termine dello studio, nel gruppo HCL sono stati osservati una riduzione della HbA1c (−1,42%) e un aumento del TIR (+27,6%) rispetto al gruppo di controllo, senza differenze nel tempo trascorso in ipoglicemia [9]. Metanalisi pubblicate negli ultimi cinque anni sono concordi nell'affermare che l'uso dei sistemi HCL riduce la glicemia media, aumenta il TIR e riduce il tempo trascorso in ipoglicemia [10, 11]. È stato inoltre osservato il miglioramento della qualità di vita e della paura delle ipoglicemie [12]. Alla luce di questi risultati, le recenti linee guida dell'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) raccomandano l'uso dei sistemi ad ansa chiusa in tutti i pazienti con DMT1, in particolare quelli con controllo glicemico inadeguato, significativa variabilità glicemica, alterata consapevolezza dell'ipoglicemia o paura delle ipoglicemie [13].

La formazione del paziente

Affinché i benefici documentati negli studi clinici possano essere trasferiti nella pratica clinica reale, è essenziale che il paziente sia adeguatamente formato dal team diabetologico all'utilizzo dei diversi componenti del sistema. In una prima fase del percorso educativo, è utile che il microinfusore e il sensore siano configurati “in aperto” (algoritmo non attivo) per consentire al paziente di acquisire la manualità richiesta per il corretto funzionamento della pompa e i principi

generali del CGM. Successivamente, l'algoritmo può essere attivato e configurato. Dal momento che il funzionamento dell'algoritmo di controllo è differente nei diversi sistemi disponibili in commercio, la formazione del paziente dev'essere mirata sul modello di HCL prescelto. Inoltre, alcune regole generali di gestione della terapia insulinica cambiano quando si passa a un sistema ad ansa chiusa, richiedendo un supplemento di formazione [14]. Aspetti cui prestare particolare attenzione nella formazione del paziente utilizzatore di sistemi HCL sono: accuratezza del conteggio dei carboidrati, tempistica di erogazione dei boli pasto, gestione delle ipoglicemie, gestione delle iperglicemie e gestione dei pasti complessi, ovvero a prevalente contenuto di carboidrati ma con quote non trascurabili di grassi e proteine.

Conteggio dei carboidrati

Calcolare in modo accurato i carboidrati dei pasti, che l'utilizzatore deve inserire nel microinfusore per ottenere un suggerimento di bolo, mette l'algoritmo in condizioni di lavorare al meglio, riducendo le escursioni glicemiche postprandiali e il rischio d'ipoglicemia [15]. Per fare una stima adeguata dei carboidrati del pasto, i pazienti devono essere incoraggiati a determinare accuratamente le porzioni degli alimenti che intendono consumare, servendosi inizialmente della bilancia pesa alimenti e in un secondo momento delle cosiddette “misure casalinghe” (mestolo, tazza, piatto, ecc.). Inoltre, per ricavare le informazioni sulla composizione degli alimenti, dovrebbero consultare solo fonti affidabili quali etichette nutrizionali (nel caso di utilizzo di prodotti commerciali), banche dati accreditate disponibili sul web (es. Tabelle di composizione degli alimenti pubblicati dal Centro di ricerca Alimenti e Nutrizione CREA), o atlanti fotografici (anche sotto forma di App per Smart Phone, utili soprattutto quando si consuma un pasto fuori casa).

Tempistica di erogazione del bolo pasto

Per garantire un migliore controllo della glicemia postprandiale è indispensabile che il paziente annunci i carboidrati che intende consumare almeno 10–15 min prima di iniziare a mangiare, per favorire l'allineamento dei tempi di assorbimento del glucosio e quelli di rilascio dell'insulina esogena nel torrente circolatorio [15]. Nel caso in cui il paziente inserisse i carboidrati dopo l'inizio del pasto, l'erogazione del bolo avverrebbe in ritardo e il rialzo glicemico indotto dal pasto evocherebbe l'aumento automatico dell'erogazione della basale e, in alcuni casi, potrebbe indurre anche il rilascio di boli correttivi. Tale quota insulinica, sommandosi con il bolo pasto rilasciato in ritardo, potrebbe causare un eccessivo accumulo di insulina in circolo con aumento del rischio di ipoglicemia [15]. Il rischio d'ipoglicemia aumenta man mano che aumenta l'intervallo di tempo intercorso

tra l'inizio del pasto e l'effettiva erogazione del bolo [16]. Il paziente deve essere dunque incoraggiato a rispettare in tutti i casi la giusta tempistica di erogazione del bolo pasto. Nelle situazioni in cui questo non è possibile, si può procedere in due modi: se il tempo trascorso dall'inizio del pasto è compreso tra 30 e 60 minuti, annunciare solo la metà dei carboidrati effettivamente assunti; se invece è superiore ai 60 minuti, avviare un bolo di correzione attraverso il calcolatore di bolo integrato nel microinfusore [17].

Gestione delle ipoglicemie

In caso di ipoglicemia, gli utilizzatori dei sistemi HCL necessitano di una quota inferiore di zuccheri rispetto ai canonici 15 g della “regola del 15”: è sufficiente, infatti, intervenire solo con 5–10 g, dal momento che l'algoritmo risponde all'abbassamento della glicemia riducendo l'erogazione della basale fino alla sua completa sospensione [17]. Nel caso in cui il paziente assuma quantità di carboidrati semplici superiori rispetto a quelle consigliate, il conseguente aumento eccessivo della glicemia potrebbe indurre una risposta vigorosa dell'algoritmo, causando una nuova ipoglicemia. Per trattare le ipoglicemie, le persone con diabete che utilizzano un sistema HCL possono, quindi, utilizzare 1–2 bustine di zucchero da tavola, 1–2 cucchiaini di zucchero da tavola, 10 g di miele o uno degli integratori alimentari presenti in commercio, composti da un singolo tipo di zucchero o da miscele di zuccheri a rapido assorbimento (glucosio, saccarosio, isomaltolo).

Gestione delle iperglicemie

In caso di iperglicemia, l'algoritmo interviene automaticamente aumentando l'erogazione della basale e, eventualmente, somministrando boli correttivi senza bisogno di conferma da parte dell'utilizzatore, tenendo in considerazione l'insulina ancora attiva. Come regola generale, è consigliabile che il paziente lasci agire il proprio sistema, attendendo che corregga l'iperglicemia. Per far sì che la glicemia rientri più rapidamente nel range desiderato, alcuni pazienti scelgono di comunicare al sistema quote di carboidrati che in realtà non hanno assunto (i cosiddetti *fake carbs* o *phantoms carbs*), forzandolo in questo modo a erogare dosi aggiuntive di insulina. È preferibile però evitare questo stratagemma, in quanto potrebbe causare accumulo di insulina in circolo e quindi un'ipoglicemia.

In caso di persistenza di elevati valori glicemici, si raccomanda di misurare la glicemia con un glucometro, di monitorare i livelli di chetoni e, eventualmente, di eseguire un cambio del set di infusione del microinfusore. Potrebbe inoltre essere necessario che il paziente avvii un bolo di correzione. La dose di correzione potrebbe essere più efficace se somministrata con una penna per insulina, poiché in caso

di problemi con il set di infusione e diversi tentativi di correzione, l'insulina attiva elevata potrebbe impedire la somministrazione di un ulteriore bolo di correzione attraverso il microinfusore. In questi casi il paziente dovrà servirsi delle comuni regole per il calcolo del bolo di correzione, utilizzando il suo fattore di sensibilità insulinica (FSI). Nel caso in cui il paziente si trovi a somministrare una dose di correzione con la penna, è opportuno che disattivi l'algoritmo per 2–4 ore affinché il sistema torni a calcolare in modo accurato l'insulina attiva [17].

Gestione dei pasti complessi

Per quanto riguarda la gestione dei pasti particolarmente ricchi in lipidi e proteine, che possono essere responsabili di rialzi della glicemia a distanza anche di 3–8 ore dall'assunzione, è opportuno ricordare che la maggior parte dei sistemi ibridi in commercio non consente la somministrazione di boli estesi. Tuttavia, è atteso che la modulazione della somministrazione di insulina da parte dell'algoritmo possa limitare l'aumento glicemico tardivo dovuto a grassi e proteine. In alternativa, per far fronte al maggior fabbisogno di insulina per il pasto, Aleppo e collaboratori suggeriscono di aumentare del 30% i carboidrati da inserire nel microinfusore e suddividerli in due parti, una prima quota, pari al 30–40% del totale, prima di iniziare il pasto e il restante 60–70% a fine pasto [18].

Conclusione e prospettive

CGM e CSII rappresentano oggi la modalità più efficace per il trattamento del DM1.

L'integrazione delle due tecnologie ha aperto la strada dell'automazione della somministrazione dell'insulina. Sebbene lo sviluppo del pancreas artificiale completo sia per il momento frenato dalle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche degli analoghi rapidi dell'insulina attualmente disponibili e dall'accuratezza non ancora ottimale dei sensori durante l'esercizio fisico e per valori estremi di glicemia, già da alcuni anni sono disponibili sistemi parzialmente automatizzati, con chiari benefici su controllo glicemico, rischio d'ipoglicemia e qualità di vita. Un'adeguata formazione del team diabetologico e del paziente resta comunque indispensabile per raggiungere e mantenere gli obiettivi di cura del diabete.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-023-01318-2>.

Funding Open access funding provided by Università degli Studi di Bari Aldo Moro within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Sergio Di Molfetta, Sara de Candia, Francesco Giorgino e Luigi Laviola dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

- Pickup JC, Sutton AJ (2008) Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 25:765–774
- Grassi BA, Caramés B, Plaza-Plaza JC et al (2022) Insulin settings and their association with time in range in patients with type 1 diabetes users of predictive low glucose suspend (PLGS) augmented insulin pumps in Santiago. *Chile J Diabetes Complications* 36:108262
- Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al (2013) Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369:224–232
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A et al (2013) Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1240–1247
- Maahs DM, Calhoun P, Buckingham BA et al (2014) In home closed loop study group. A randomized trial of a home system to reduce nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 37:1885–1891
- Choudhary P, Olsen BS, Conget I et al (2016) Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 18:288–291
- Boughton CK, Hovorka R (2021) New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 64:1007–1015
- Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D et al (2019) Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 381:1707–1717
- Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W et al (2022) Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): a randomised controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10:720–731
- Weisman A, Bai JW, Cardinez M et al (2017) Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5:501–512
- Bekiari E, Kitsios K, Thabit H et al (2018) Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 361:k1310
- Biester T, Tauschmann M, Chobot A et al (2021) The automated pancreas: a review of technologies and clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 24(Suppl 1):43–57
- Grunberger G, Sherr J, Allende M et al (2021) American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: the use of advanced technology in the management of persons with diabetes mellitus. *Endocr Pract* 27:505–537
- Tubiana-Rufi N, Schaepelynck P, Franc S et al (2021) Practical implementation of automated closed-loop insulin delivery: a French position statement. *Diabetes Metab* 47:101206
- Hartnell S, Fuchs J, Boughton CK et al (2021) Closed-loop technology: a practical guide. *Pract Diab* 38:33–39
- Boughton CK, Hartnell S, Allen JM et al (2022) Training and support for hybrid closed-loop therapy. *J Diabetes Sci Technol* 16:218–223
- Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM et al (2023) Consensus recommendations for the use of Automated Insulin Delivery (AID) technologies in clinical practice. *Endocr Rev* 44(2):254–280
- Aleppo G, Webb KM (2018) Integrated insulin pump and continuous glucose monitoring technology in diabetes care today: a perspective of real-life experience with the minimed™ 670g hybrid closed-loop system. *Endocr Pract* 24:684–692

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.