

LA TECNOLOGIA PER il DIABETE MELLITO

La ricerca e la tecnologia hanno fatto grandi passi avanti e oggi si punta a creare un pancreas artificiale

Il sogno di tutti coloro che sono coinvolti nella terapia del diabete mellito è sempre stato quello di avere per tutte le 24 ore la glicemia uguale a quella di chi non ha il diabete. Per questo obiettivo sono state introdotte insuline con durata di azione sempre più precisa, e contestualmente si è inseguito l'obiettivo di creare **sistemi automatici capaci di replicare l'attività del pancreas**.

I primi infusori "accettabili" per dimensioni sono comparsi una trentina di anni or sono. Il vantaggio dato da questi strumenti era semplice: evitavano di fare più punture, erogavano insulina in maniera "pulsatile" con un ciclo di circa 3 minuti, e quindi più simile a quel che accade normalmente, e non ultimo, riducevano il pericolo di ipoglicemie gravissime. Lo strumento aveva una riserva di insulina in un serbatoio esterno ed erogava solo una piccola quantità di insulina per volta. In sintesi, se un soggetto avesse iniettato una dose di 15 Unità sottocute, in caso di ipoglicemia non sarebbe stato possibile arrestare il passaggio di insulina dal deposito nel corpo al sangue. Nel caso dell'infusore, la persona aveva solo 0.5 o meno unità sottocute e, bloccando l'infusore, il passaggio dell'insulina nel sangue sarebbe stato sospeso immediatamente.

Questi infusori avevano purtroppo dimensioni piuttosto grandi, difficoltà nel caricamento del serbatoio di insulina, ma soprattutto dovevano essere guidati dal soggetto diabetico, che doveva imparare a "**pensare come il pancreas**". Per questo sono state elaborate numerose tecniche matematiche, tra cui la più nota è la "conta dei carboidrati", che il soggetto doveva usare per decidere i dosaggi dell'insulina ai pasti. I microinfusori avevano inizialmente la possibilità di erogare insulina sia con un profilo "basale" che con un profilo a "boli". In pratica si potevano programmare per erogare insulina 24 ore/24 (profilo basale) o aggiungere insulina al momento del pasto, quando la persona assumeva carboidrati (boli).



Anche oggi la maggior parte degli infusori **eroga insulina secondo un modello programmato** e studiato sul fabbisogno della persona. Questa è una grande differenza rispetto all'attività del pancreas che modula la secrezione di insulina secondo per secondo sulle variazioni della glicemia. Per gestire la quantità di glucosio ingerita col pasto si insegnava appunto la "conta dei carboidrati". L'introduzione del microinfusore, con tutti i limiti di cui si è scritto, ha comunque cambiato la qualità di vita di molte persone con diabete tipo 1. Ma questo non bastava ovviamente a soddisfare la necessità della cura e neppure il legittimo interesse commerciale dei produttori. Per questo si è pensato ad estendere l'uso del microinfusore a soggetti con il diabete tipo 2. Si tratta di un capitolo ancora aperto che si presta a serie riflessioni.

Un'evoluzione molto più interessante e eticamente importante è stata l'introduzione dei "**sensori della glicemia**". In sostanza si tratta di elettrodi che vengono introdotti sottocute dove leggono un segnale elettrico generato dal glucosio. A questo segnale va "accoppiato" un valore glicemico rilevato con un glucometro

convenzionale. Su questo aspetto occorrono alcune puntualizzazioni: il sensore legge nel sottocutaneo, ovvero nell'interstizio ("spazio tra le cellule") e non direttamente nel sangue, come accade per il glucometro, lo strumento dotato di una striscia su cui si applica la goccia di sangue; siccome il glucosio passa dal sangue nell'interstizio con un certo ritardo, è stato necessario creare degli "algoritmi" che tengono conto di questa situazione e "aggiustano" il valore che compare sul display per questo ritardo; quindi il valore che compare sul display del sensore è quasi identico a quello del glucometro, anche se la lettura è differente. Altro aspetto critico è il processo di "taratura", che va fatta durante un periodo di stabilità della glicemia. Errore comune è quello di tarare il sensore dopo un pasto quando la glicemia è estremamente instabile. La conseguenza è che il sensore dà valori inattendibili.

I sensori, pur nella loro forma non sofisticata, **sono stati dotati di allarmi** quando i livelli glicemici scendono o salgono oltre un valore prefissato. Questi allarmi possono essere imbarazzanti in pubblico, ma sono estremamente utili; si possono comunque silenziare o trasformare in vibrazioni. Altra sofisticazione, estremamente utile, è la possibilità di leggere il valore della glicemia sullo stesso microinfusore.

Un ulteriore passaggio è stato l'**accoppiamento del sensore con il microinfusore**. In altri termini si fissa un livello di glicemia ("valore soglia") al di sotto del quale l'infusione di insulina viene sospesa. Questo non elimina del tutto le ipoglicemie, ma quantomeno riduce quasi completamente le ipoglicemie "maggiori", ovvero quelle in cui il soggetto ha necessità di aiuto di altri. La riduzione delle ipoglicemie è stato un obiettivo estremamente importante. Il glucosio è assolutamente necessario per l'attività del cervello. Per avere un'idea dell'importanza di questa funzione si consideri che il cervello è l'organo che consuma più glucosio di tutti gli altri. La natura ci ha provveduto di una semplificazione per proteggere il cervello: ri-

spetto alla maggior parte degli altri tessuti in cui il glucosio entra quasi esclusivamente se c'è insulina, il passaggio del glucosio nel cervello avviene anche in assenza di insulina. Si può comprendere quindi quanto sia disastrosa la riduzione della glicemia (ipoglicemia), che può portare da disturbi minori a coma e perfino a morte.

Un grande merito dei sensori che bloccano l'infusione è stato quello di risolvere la condizione molto grave rappresentata dalla "**insensibilità alla ipoglicemia**" (Hypoglycemia unawareness). Nella realtà clinica ci sono infatti molte persone che non percepiscono i sintomi iniziali dell'ipoglicemia, come tremore, sudorazione, sdoppiamento della vista, irritabilità. Questa situazione è ancor più frequente se la persona è impegnata in attività che richiedono attenzione e quindi distraggono dalla percezione dei sintomi. Si pensi ad esempio ad un soggetto che sta guidando in condizioni difficili, come sotto la pioggia o in strade fangose. Molti autisti di camion diabetici nascondono la loro condizione per paura che venga loro tolta la patente e possono incorrere in ipoglicemie con conseguenze facilmente immaginabili.

Pur se i sensori attuali hanno permesso questo importante risultato, non sono lontanamente in grado di somigliare al pancreas in vivo. Infatti **il pancreas modella minuto per minuto la secrezione di insulina sulla glicemia del momento**, mentre il sensore può solo identificare un valore prefissato ("la linea sulla sabbia"), al di sotto del quale sospende l'infusione di insulina.

Peraltro i moderni sensori permettono di avere un dato aggiuntivo molto importante, "il trend". In altri termini consentono di vedere la variazione in alto od in basso del livello glicemico, che traducono in frecce vettoriali su un grafico. Il numero delle frecce è in genere in funzione della velocità e dell'entità dell'aumento della glicemia e permette di programmare una reazione. Ad esempio leggere un valore di 180 mg/dl, con due frecce rivolte

verso l'alto consiglia di aggiungere insulina, perché ci sono altissime probabilità che la glicemia aumenti nei minuti successivi. Per converso, leggere un valore di 100 mg/dl con una, o peggio due frecce in basso consiglia di mangiare qualcosa perché è molto probabile che la glicemia crolli verso valori di pericolosa ipoglicemia nei minuti successivi. Alcune case produttrici di microinfusori provvedono anche uno strumento in grado di consigliare l'utente sul comportamento da tenere.

Anche se restiamo lontani da uno strumento che "pensi ed agisca" come il pancreas, modulando la secrezione di insulina sulla glicemia prevalente, è stato introdotto di recente un sensore che aumenta la secrezione di insulina se il livello glicemico supera un certo valore prefissato. In altri termini tiene la glicemia su un binario, analogamente a certe automobili con guida semi automatica, che leggono con radar di bordo le righe bianche delimitanti le corsie e tendono a riportare l'automobile all'interno di queste.

Un ulteriore passo avanti, ancora in fase iniziale è l'impianto **di un microinfusore nel peritoneo**. Il vantaggio di questa tecnica è che l'insulina erogata non entra dai tessuti periferici, ma come accade normalmente, attraversa prima il fegato e poi va in periferia. Il fatto che l'insulina passi prima per il fegato è estremamente importante perché quest'organo contribuisce ad alzare la glicemia e la sua attività va "spenta" prima che l'insulina attivi il passaggio del glucosio nelle cellule degli altri organi.

In sintesi siamo **sempre più vicini ad un pancreas artificiale**, che probabilmente verrà messo a punto con l'aiuto dell'intelligenza artificiale.