

REVIEW

Gestione tecnologica del diabete di tipo 1: panoramica dei sistemi attuali e futuri

Technological management of type 1 diabetes: overview of current and future systems

Umberto De Fortuna¹, Mariarosaria De Luca¹, Vincenzo Guardasole¹, Angelo Foglia¹

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli.

Corresponding author: guardaso@unina.it

Abstract

Optimal management of Type 1 Diabetes requires advanced technologies such as CGM, CSII, and AID systems to improve glycemic control and reduce complications. AID systems have evolved over time, thanks to increasing levels of automation: from insulin suspension function to fully automated, multi-hormonal closed loops. They employ PID, MPC, fuzzy logic, and machine learning algorithms. In parallel, DIY open-source systems such as AAPS, Loop, and OpenAPS have emerged. Several CTs and real-world studies show that HCL systems significantly improve TIR and HbA1c, while reducing hypoglycemia, ketoacidosis, and mortality compared to MDI, enhancing quality of life, empowerment and safety for patients and caregivers. The main commercial HCL systems differ in algorithms, automation level, and compatible devices. Minimed™ 780G, Tandem t:slim X2, CamAPS FX, DBLG1, Omnipod 5®, Medtrum®, and i-Let use PID, MPC, or adaptive models, offering customizable targets, safety features, and exercise modes. AID advancements include announced meals, full closed loop, new adaptive algorithms, and bi-hormonal systems. Emerging technologies such as new insulin pumps, advanced sensors, and implantable devices aim to reduce user intervention, improve glycemic control, and prevent hypoglycemia and complications.

KEY WORDS type 1 diabetes mellitus; insulin pumps; hybrid closed loop; full closed loop; bi-hormonal systems.

Riassunto

Il monitoraggio continuo della glicemia, l'infusione sottocutanea continua di insulina e i sistemi di Somministrazione Automatica di Insulina (Automated Insulin Delivery, AID) hanno progressivamente migliorato il controllo glicemico e ridotto le complicanze del diabete. I sistemi AID si sono evoluti nel tempo, sviluppando livelli di automazione sempre



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation De Fortuna U, De Luca M, Guardasole V, Foglia A. Gestione tecnologica del diabete di tipo 1: panoramica dei sistemi attuali e futuri. JAMD 29:55–64, 2026.

DOI 10.36171/jamd.26.29.1.8

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2026

Accepted April, 2026

Published May, 2026

Copyright © 2026 Guardasole V. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declare no competing interests.

maggiori: dai sistemi di sospensione dell'insulina ai closed loop completamente automatizzati, anche multi-ormonali. Tali tecnologie si basano su diversi algoritmi di controllo, tra cui il Proporzionale-Integrale-Derivativo (Proportional-Integral-Derivative, PID), il Controllo Predittivo Basato su Modello (Model Predictive Control, MPC), la logica fuzzy e approcci di machine learning. Parallelamente si sono sviluppati sistemi open source "do-it-yourself" come AAPS, Loop e OpenAPS. Numerosi studi randomizzati controllati e studi real-world dimostrano che i sistemi ibridi ad ansa chiusa migliorano significativamente il Time in Range, l'emoglobina glicata e riducono le ipoglicemie, la chetoacidosi e la mortalità rispetto alla terapia multi-iniettiva, migliorando la qualità di vita, aumentando autonomia e sicurezza nei pazienti e caregiver. I principali sistemi ibridi ad ansa chiusa in commercio differiscono per algoritmo, grado di automazione e dispositivi compatibili. Essi utilizzano modelli PID, MPC o adattivi, offrendo target personalizzabili, funzioni di sicurezza e attività fisica. Le evoluzioni dei sistemi di somministrazione automatica di insulina includono il pasto annunciato, il full closed loop, nuovi algoritmi adattivi e sistemi biormonali. Sono in sviluppo microinfusori, sensori avanzati e tecnologie impiantabili, con l'obiettivo di ridurre l'intervento dell'utente, migliorare il controllo glicemico e prevenire ipoglicemie e complicanze.

PAROLE CHIAVE diabete mellito di tipo 1; microinfusori; sistema ibrido ad ansa chiusa; sistema completamente ad ansa chiusa; sistemi biormonali.

Introduzione

Il Diabete Mellito di tipo 1 (DMT1), ha una diffusione globale, con circa 8,4 milioni di individui affetti nel 2021⁽¹⁾. Tale numero è destinato ad un incremento esponenziale e, nel 2040, si prevede un aumento dei casi prevalenti fino a 13,5-17,4 milioni (60-107% in più rispetto al 2021).

L'obiettivo della terapia è annullare le complicanze acute della malattia e prevenire l'insorgenza e/o ritardare la progressione delle complicanze a lungo termine con il mantenimento di una glicemia prossima alla normoglicemia. Questo obiettivo è raggiungibile imitando il modello fisiologico dell'insulina con una terapia sostitutiva definita "basal-bolus", in cui si somministrano analoghi dell'insulina ad azione rapida per il controllo prandiale ed analoghi

dell'insulina a lunga durata d'azione per il controllo glicemico delle fasi di digiuno e notturne.

Il fabbisogno insulinico presenta notevoli oscillazioni giornaliere in relazione a variazioni della sensibilità insulinica, attività fisica, fasi prandiali; per tale motivo la terapia insulinica ideale dovrebbe fornire un rilascio di insulina variabile, cosa possibile solo con un sistema di CSII (Infusione Continua di Insulina Sottocutanea)⁽²⁾.

Negli ultimi decenni l'utilizzo delle tecnologie per la gestione del diabete è diventato un elemento fondamentale sia per il rilevamento dei valori glicemici, tramite monitoraggio continuo del glucosio (CGM), che permette di misurare la concentrazione di glucosio interstiziale in tempo reale, che per il trattamento con insulina mediante l'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII). L'utilizzo della CSII e dei CGM è stato associato a un migliore controllo glicemico e a una riduzione dell'ipoglicemia rispetto alle iniezioni multiple di insulina⁽³⁾.

Il progresso tecnologico ha permesso lo sviluppo di sistemi automatizzati di somministrazione di insulina (AID), nei quali il CGM e il microinfusore dialogano tramite un algoritmo, permettendo una regolazione automatica della somministrazione dell'insulina in risposta ai livelli di glucosio.

Tecnologie attuali

Classificazione dei sistemi di infusione automatica di insulina (AID):

I sistemi di infusione automatica di insulina (AID) vengono classificati in diverse categorie in base al livello di automazione:

1. Low Glucose Suspend (LGS), interruzione della somministrazione di insulina quando il sensore rileva il superamento di un valore soglia;
2. Predictive Low Glucose Suspend (PLGS), sospensione dell'erogazione quando il sensore predice la riduzione al di sotto di un valore soglia;
3. Hybrid Closed Loop (HCL), algoritmi che modulano la somministrazione di insulina in base alla rilevazione delle glicemie tramite sensore, con boli manuali avviati dal paziente ai pasti;
4. Advanced Hybrid Closed Loop (AHCL), oltre alla modulazione automatica della basale, integrano boli automatici di correzione e target glicemici personalizzabili, mantenendo la necessità dell'annuncio del pasto da parte del paziente.

5. Fully automated closed loop (FCL), sistema completamente automatico senza la necessità di somministrazione di boli manuali ai pasti;
6. Fully automated multi-hormone closed loop, analogo al precedente ma con l'utilizzo di altri ormoni oltre l'insulina^(4,5).

Algoritmi

Sono stati sviluppati diversi tipi di algoritmi che regolano i sistemi HCL (Tabella 1).

- A) L'algoritmo Proporzionale-Integrale-Derivativo (Proportional-Integral-Derivative, PID) calcola 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);
 - 3) la velocità istantanea di variazione del glucosio (componente derivativa).
- B) Gli algoritmi PID con adattamento predittivo di machine learning usano metodologie matematico-computazionali per apprendere informazioni direttamente dai dati e aggiornano dinamicamente i parametri di controllo, senza basarsi esclusivamente su modelli fisiologici predefiniti. Gli algoritmi di machine learning incrementano le proprie prestazioni in modo "automatico e dinamico" entrando in contatto con i dati da apprendere.
- C) Gli algoritmi MPC (model predictive control) modulano il rilascio di insulina per minimizzare la differenza tra la previsione futura della glicemia e il target in un determinato orizzonte temporale.
- D) Gli algoritmi Fuzzy Logic rispondono alle variazioni della glicemia seguendo regole ispirate al modo di agire di un diabetologo esperto, uti-

lizzando strategie di control-to-target e control-to-range per regolare automaticamente le glicemie.

AAPS

Il movimento Do-it-yourself ha avuto inizio nel 2013 ed ha portato persone con DMT1 e famiglie a sviluppare sistemi di pancreas artificiale come Android Artificial Pancreas System (AAPS) usando pompe e CGM commerciali collegati ad algoritmi open source.

I principali sistemi DIY sono: Loop, OpenAPS, TRIO, AndroidAPS.

Tidepool Loop (Palo Alto, CA, USA) è stata la prima iniziativa open source ad aver ottenuto l'autorizzazione normativa (FDA).

Risultati clinici

Numerosi studi RCT hanno dimostrato la sicurezza e l'efficacia dei sistemi HCL nelle persone con diabete di tipo 1, indipendentemente dall'età e/o durante la gravidanza.

Negli adulti non in gravidanza, gli esiti glicemici sono comparabili tra i sistemi, con miglioramenti per il paziente con HCL della percentuale di TIR (Time in range) in media del 10,3%, del TAR (Time Above Range) di circa il 9% e del TBR (Time Below Range) di circa 1%. Inoltre, è stata stimata una riduzione media assoluta dei livelli di emoglobina glicata dello 0,3%⁽⁶⁾. Una metanalisi su 40 studi clinici randomizzati e controllati su pazienti ambulatoriali non in gravidanza con diabete di tipo 1 che hanno confrontato l'uso di un qualsiasi sistema di pancreas artificiale con qualsiasi tipo di trattamento a base di insulina hanno mostrato un aumento assoluto del TIR del 9,6 % del TBR del 1,5%, con un miglio-

Tabella 1 | Classificazione algoritmi.

Algoritmo	Principio	Vantaggi	Limitazioni
PID	Proporzionale, Integrale, Derivativo	Semplice, affidabile	Non predittivo, adattamento limitato
MPC	Previsione glicemica futura	Modello dinamico con calcolo prospettico delle glicemie e del dosaggio di insulina. Predittivo, ottimizza dosaggio	Richiede dati precisi e modellazione
Fuzzy Logic	Risponde alle variazioni della glicemia seguendo regole ispirate al modo di agire di un diabetologo esperto	Intuitivo, adattivo. Utilizzo di strategie di control-to-range e control-to-target con adattamento all'erogazione fisiologica di insulina	Complesso da sviluppare
PID con adattamento predittivo	Apprende informazioni direttamente dai dati e aggiorna dinamicamente i parametri di controllo	Adattamento automatico, ottimizzazione continua	Dipende dalla qualità dei dati

ramento del HbA1c dello 0,3%⁽⁷⁾. Una ulteriore meta-analisi di 14 RCT, con un totale di 1043 pazienti, ha evidenziato un miglioramento assoluto del TIR del 17,85% rispetto alla MDI, con riduzione dei range di TAR e TBR⁽⁸⁾.

Anche l'utilizzo di sistemi open source come AAPS ha permesso di evidenziare un miglior controllo glicemico rispetto ai microinfusori con sensore integrato (Sensor-Augmented Pump, SAP) in uno studio randomizzato controllato effettuato su bambini e persone con DMT1 adulte senza gravidanza è stato evidenziato un miglioramento del TIR dal 61,2 al 71,2% rispetto al gruppo di controllo dove il TIR si è ridotto dal 57,7% al 54,5%⁽⁹⁾.

I dati real world hanno confermato l'efficacia dei sistemi ibridi ad ansa chiusa. In uno studio osservazionale real-world del National Health Service (NHS) inglese, che ha coinvolto 251 pazienti pediatriche trattate con Tandem t:slim X2[®], MiniMed™ 780G, CamAPS FX[®], è stato evidenziato un miglioramento del TIR e diminuzione delle ipoglicemie⁽¹⁰⁾.

Una revisione sistematica di studi retrospettivi su oltre 170.000 persone ha dimostrato un aumento del 10% nel TIR, riduzione nel TBR e del 0,1-0,9% di HbA1c tra AID di seconda e prima generazione⁽¹¹⁾.

Complicanze

Negli studi per la valutazione dei sistemi di somministrazione automatica di insulina confrontati con la terapia in MDI i risultati sono a favore del microinfusore HCL. In uno studio di coorte retrospettivo su 17.124 adulti con diabete di tipo 1 confrontando HCL e MDI la riduzione assoluta di HbA1c è stata sovrapponibile a cinque anni (-0,5%

nel gruppo con microinfusore e -0,4% in MDI) mentre la mortalità complessiva è stata inferiore (RR = 0,716 [95% CI 0,639-0,803], p < 0,001) nei pazienti trattati con microinfusore rispetto a quelli trattati con MDI. Anche l'incidenza di chetoacidosi diabetica si è dimostrata ridotta nel gruppo con microinfusore rispetto a quelli trattati con MDI (RR = 0,848 [95% CI 0,786-0,915], p < 0,001). Solo il rischio di retinopatia diabetica è risultato superiore nel gruppo con pompa (RR = 1,331 [95% CI 1,247-1,420], p < 0,001). Questo risultato deve essere interpretato con cautela a causa delle potenziali differenze nella frequenza dello screening retinico, della rapidità di ottenimento del compenso glicemico e dei conseguenti bias⁽¹²⁾.

Qualità di vita

I sistemi ibridi a circuito chiuso oltre che determinare una migliore performance clinica sono stati associati ad un miglioramento della qualità di vita.

In un recente studio adolescenti e giovani adulti di età compresa tra 12 e 25 anni e i loro genitori, sono stati invitati a partecipare a un'intervista dopo 6 mesi di utilizzo del sistema HCL. Sono stati valutati i livelli di ansia, la fiducia nel nuovo sistema e i problemi con il dispositivo, evidenziando che sia i pazienti diabetici adolescenti che i genitori hanno riconosciuto i benefici del sistema HCL nel migliorare i risultati glicemici e nel fornire flessibilità e indipendenza, portando ad un miglioramento della qualità di vita⁽¹³⁾.

HCL in commercio in Italia

Le caratteristiche dei principali sistemi HCL in commercio sono sintetizzate in tabella 2.

Tabella 2 | Confronto dei sistemi AID.

Sistema	Tipo	Algoritmo	Sensore compatibile	Note principali
MiniMed™ 780G	AHCL	PID adattivo	Guardian™ 4 / Simpler™ Sync	Safe Meal Bolus, Safe Correction Bolus
Tandem t:slim® X2	AHCL	MPC	Dexcom® G6/G7, FreeStyle® Libre 2 Plus	Boli automatici di correzione, IOB dinamico
CamAPS® FX	HCL	Cambridge algorithm	Dexcom® G6 / FreeStyle® Libre 3/ Libre 3 plus	Interoperabile, approvato gravidanza, micro-boli integrati
Kaleido	HCL	DBLG1 MPC + AM	Dexcom® G6	Correzione ipoglicemia, gestione attività fisica, pasti annunciati per dimensione
Omnipod® 5	HCL	MPC	Dexcom® G6/G7, FreeStyle® Libre 2 Plus	Patch monouso, target personalizzabili
Medtrum® A8 Nano	HCL	PID adattivo + AM	CMG TouchCare Nano	Micro-boli integrati, funzione pasto annunciato

AHCL = Advanced Hybrid Closed Loop (Sistema ibrido avanzato ad ansa chiusa); AM = Announced Meal (Pasto annunciato); CGM = Continuous Glucose Monitoring (Monitoraggio continuo del glucosio); IOB = Insulin On Board (Insulina attiva residua); MPC = Model Predictive Control (Controllo predittivo basato su modello); PID = Proportional Integral Derivative (Controllo proporzionale-integrale-derivativo).

Minimed™ 780G

Il Minimed™ 780G è un microinfusore AHCL dotato di catetere in connessione con Guardian 4™ o Simplex™ Sync. L'algoritmo è ad apprendimento adattivo e si basa su un controller PID con feedback insulinico. L'algoritmo di rilevamento del pasto cerca di rilevare quando un pasto è stato consumato, tramite l'utilizzo di trend attuali e passati della glicemia, somministrando boli più intensi, se necessario, per correggere un pasto per il quale non è stato erogato bolo oppure è stato somministrato un bolo insufficiente.

L'algoritmo Safe Meal Bolus verifica ogni bolo pasto per assicurarsi che sia sicuro per il paziente ma anche efficace nel trattamento di un pasto utilizzando un modello di previsione a 4 ore per prevedere le tendenze del glucosio che possono derivare dal bolo del pasto. Se è prevista ipoglicemia, il bolo del pasto viene ridotto. Inoltre, il Safe Correction Bolus analizza ogni bolo di correzione valutando, tramite un modello di previsione del glucosio, se sussiste un rischio di ipoglicemia e, se ne prevede un rischio elevato, riduce il bolo per evitarne l'insorgenza⁽¹⁴⁾.

Tandem T:slim® X2

Il sistema Tandem Control-IQ è un sistema AHCL costituito dal microinfusore Tandem T:slim®X2 o dal microinfusore Mobi e da un CGM (Dexcom G6®, G7® o FreeStyle® Libre 2 Plus™).

L'algoritmo è un MPC che modula l'erogazione della basale e fornisce boli automatici di correzione in relazione alla previsione glicemica a 30 minuti, al FSI (Fattore di Sensibilità), al IOB (Insulin On Board). Il bolo automatico di correzione viene erogato ogni 60 minuti, quando necessario, ed è calcolato in base ai valori visti in precedenza ed utilizzando un target di 112,5 mg/dL preimpostato. L'insulina attiva (IOB) è dinamica ovvero tiene conto di tutte le erogazioni sia boli effettuati (manuali e automatici) che delle variazioni della velocità Basale. Il microinfusore Mobi presenta dimensioni minori (5,13 cm × 3,73 cm × 1,42 cm) del microinfusore T:slim® X2, è controllato tramite una app su un dispositivo mobile compatibile, permettendo aggiornamenti software da remoto. È stato progettato per l'uso con cannule da 13 mm e custodie adesive da applicare direttamente sul corpo⁽¹⁴⁾.

Cam APS FX

CamAPS® FX è un AHCL ibrido interoperabile a circuito chiuso che utilizza un algoritmo di controllo

sviluppato presso l'Università di Cambridge (CamDiab; Cambridge, UK) connettendo, in Italia, il CGM Dexcom G6 o FreeStyle® Libre 3 con il microinfusore per insulina Mylife™ Ypsopump®. Inizialmente l'algoritmo richiede il peso e la dose giornaliera totale dell'utente, per poi calcolare la sensibilità all'insulina e il tempo di insulina attiva, che vengono regolati automaticamente secondo necessità. L'algoritmo si adatta all'utente in base alla dose giornaliera totale, all'andamento giornaliero e ai diversi orari dei pasti. Il valore di glicemia può essere regolato su qualsiasi valore glicemico compreso tra 80 e 200 mg/dL. Disponendo di un'ampia gamma di target glicemici e di un algoritmo altamente adattabile, il sistema è stato approvato per l'uso in gravidanza. In uno studio clinico randomizzato (Ai DAPT) è stato dimostrato un aumento del TIR al 68,2% rispetto al 55,6% del gruppo in terapia insulinica standard con CGM mostrando valori più bassi di emoglobina glicata, minor tempo in iperglicemia, soprattutto nelle ore notturne e un numero minore di ipoglicemie⁽¹⁵⁾.

DBLG1

Diabeloop DBLG1 è un sistema ibrido a ciclo chiuso costituito dall'algoritmo DBLG1 integrato in un dispositivo palmare, dalla pompa per insulina Kaleido (o altri modelli compatibili) e dal CGM.

L'algoritmo MPC sfrutta elementi di machine learning dei dati relativi al CGM, alla quantità di insulina somministrata e ai pasti. L'algoritmo è dotato di capacità di self-learning e presenta dei moduli specifici per la prevenzione dell'ipoglicemia, consigliando al paziente la quantità di carboidrati a rapido assorbimento, e la gestione dell'attività fisica preannunciata.

I parametri iniziali sono: il peso del paziente, i carboidrati medi assunti ad ogni pasto, la dose totale di insulina, il profilo basale di sicurezza. Il valore predefinito del target glicemico ideale è 110 mg/dL, con possibilità di modificarlo. Utilizza la lettura del CGM, combinata con questi algoritmi, per regolare le impostazioni e le dosi di insulina (tramite somministrazione basale o bolo) ogni 5 minuti. I livelli di glicemia target e la sensibilità possono essere regolati tramite le modalità "aggressività", "zen" o "attività"⁽¹⁴⁾.

Omnipod® 5

Omnipod® 5 è un sistema ibrido a circuito chiuso costituito dalla pompa patch monouso Omnipod 5 (pod), dall'algoritmo, dal controller (o da un dispositivo mobile compatibile) e da un CGM (Dexcom G6,

FreeStyle® Libre 2 Plus o Dexcom G7). L'algoritmo SmartAdjust si basa sul modello MPC e permette di impostare target di glucosio personalizzabili da 110 mg/dL a 150 mg/dL con incrementi di 10 mg/dL in 8 segmenti al giorno nonché una funzione "attività fisica" per i periodi di ridotto fabbisogno di insulina. L'inserimento e il "priming" della cannula sono automatizzati. Le velocità di insulina basale vengono calcolate per ciascun pod in base alla dose giornaliera totale recente e si aggiorna al cambio di ogni pod⁽¹⁴⁾.

Medtrum® A8 nano

Il sistema sfrutta un algoritmo multiplo (PID più elementi con adattamento predittivo) capace di erogare in tempo reale insulina basale in risposta all'andamento dei valori del glucosio rilevati dal sensore, ma anche in grado di erogare boli correttivi se prevede glicemie superiori al target impostato. È presente una funzione "attività fisica". Il sistema permette di usare il Sistema AID a diversi livelli: Livello PLGS con sospensione predittiva della basale; Livello Auto-Mode con inserimento dei carboidrati per il pasto; Livello Auto Meal, nessun inserimento dei carboidrati, ma annuncio del pasto.

Prospettive future

Pasto annunciato (AM)

Il pasto annunciato è una funzione che permette di gestire il picco glicemico prandiale senza che il paziente effettui il conteggio dei carboidrati, ma solo preannunciando il pasto così che l'algoritmo moduli la risposta insulinica. Tra gli studi relativi a questa funzione riscontriamo un trial randomizzato controllato effettuato col sistema iLet su pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 con età tra i 6 e i 17 anni, che ha dimostrato un miglioramento del 10% di TIR, dello 0,5% di HbA1c e un valore di ipoglicemie confrontabile col gruppo di controllo⁽¹⁶⁾. Inoltre, lo studio SMASH (Simplified Meal Announcement Study) ha valutato CamAPS® FX nella funzione con conta dei carboidrati vs annuncio semplificato del pasto del tipo "SMA" (dimensioni dei pasti a base di carboidrati personalizzate). Il tempo nel range è stato del 69,9 ± 12,4% con SMA e del 70,7 ± 13,0% con la conta dei carboidrati, con una differenza media stimata -0,6 punti percentuali [95% CI -2,4, 1,1], a dimostrazione della non inferiorità dell'utilizzo del SMA rispetto alla conta dei carboidrati⁽¹⁷⁾. Il confronto tra pasto

annunciato e conta dei carboidrati è stato effettuato da un ulteriore studio di 12 mesi nel quale si mettevano a confronto due gruppi di adolescenti con Diabete Mellito di tipo 1 in trattamento con Minimed™ 780G. Un gruppo eseguiva la conta dei carboidrati mentre l'altro utilizzava i pasti annunciati. Il TIR del gruppo in conta dei carboidrati era pari all'80,1% vs 72,9% del gruppo con pasto annunciato, dimostrando che anche con quest'ultimo si possa raggiungere un adeguato obiettivo glicemico. Tuttavia, la conta dei CHO ha permesso di raggiungere un TIR superiore⁽¹⁸⁾.

Full Closed Loop (FCL)

Gli attuali sistemi ibridi a circuito chiuso richiedono ancora la somministrazione dei boli per i pasti o l'annuncio dei pasti. Il futuro dell'AID è quello di un sistema completamente chiuso, dove l'algoritmo gestisce in maniera completamente automatica sia il fabbisogno di insulina basale che quello del bolo, senza alcun input da parte dell'utente.

Uno studio con Minimed™ 780G ha confrontato l'annuncio dei pasti (TIR del 77,5%) rispetto all'utilizzo del sistema AHCL senza annunciare il pasto (TIR 67,5%) con carboidrati inferiori a 80 g in FCL (Full Closed Loop), evidenziando come il mancato annuncio sembri essere sicuro. Omettere l'annuncio di pasti con quantità maggiore di CHO, si associava invece ad un controllo glicemico postprandiale subottimale⁽¹⁹⁾.

Uno degli ostacoli all' FCL è l'azione non sufficientemente tempestiva degli analoghi dell'insulina ad azione rapida somministrati per via sottocutanea, che si traduce in escursioni glicemiche postprandiali. L'utilizzo di nuovi analoghi dell'insulina ad azione più rapida come Fiasp® (Novo Nordisk) e Lyumjev® (Eli Lilly) ha permesso di ottenere solo piccoli benefici rispetto agli analoghi dell'insulina standard quando applicati nei sistemi HCL^(20,21).

Lo studio Pancreas4All ha permesso di valutare l'utilizzo dell'FCL tramite il sistema AAPS. 16 pazienti hanno utilizzato per un totale di 9 giorni i sistemi HCL, AM, FCL, mostrando rispettivamente un TIR di 83,3%, 79,8% e 81%, con valori di TBR 1,05%, 0% e 0%, dimostrando che la FCL potrebbe essere una valida modalità di trattamento per i pazienti con diabete di tipo 1⁽²²⁾. Lo studio CLOSE IT, ancora in corso, è uno studio di non inferiorità che confronta l'algoritmo AID dell'Android Artificial Pancreas System (AAPS) utilizzato come FCL con lo stesso algoritmo utilizzato come HCL. Sono stati coinvolti 75 parteci-

panti per 12 settimane e di questi 20 parteciperanno a una fase di estensione di 4 settimane che confronta gli esiti glicemici utilizzando NovoRapid® (insulina aspart) e Fiasp® (insulina aspart e niacinamide)⁽²³⁾. L'utilizzo di CamAPS® HX in modalità FCL ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico rispetto alla terapia con pompa insulinica e CGM in un gruppo di pazienti con HbA1c 9,2% ottenendo rispettivamente un TIR del 50% con FCL rispetto al 36% con pompa insulinica e CGM⁽²⁴⁾.

Tra le nuove prospettive del Full Closed Loop l'FCL, basato sul Deep Reinforcement Learning (DRL), presenta ancora limiti, tra cui la sicurezza e l'efficienza dell'addestramento. Gli studi che hanno valutato l'FCL hanno mirato al miglioramento dell'algoritmo PPO (Proximal Policy Optimization), incrementando l'efficienza dell'addestramento attraverso l'uso di un doppio meccanismo di sicurezza di "guida proattiva + correzione reattiva" per ridurre i rischi di iperglicemia e ipoglicemia. L'uso di tale algoritmo per FCL basato su reti neurali profonde testato in virtuale ha ottenuto un TIR dell'87,45%, con una bassa incidenza di ipoglicemia⁽²⁵⁾. Un ulteriore studio ha valutato l'impatto glicemico postprandiale del sistema di priming del bolo (BPS), algoritmo che eroga dosi fisse di insulina in base alla probabilità di aver consumato un pasto, mostrando un TIR di 70,6% contro 65,7%, un'area incrementale sotto la curva (iAUC) postprandiale inferiore per BPS rispetto a no-BPS ed un TIR a 4 ore di 51,2% contro 40,2%, dimostrando un miglioramento dell'AUC postprandiale in FCL tramite iniezione di insulina precoce⁽²⁶⁾.

Nuovi algoritmi

Tra le prospettive future per le tecnologie utilizzate nella terapia del diabete sono in via di sviluppo nuovi algoritmi che potrebbero essere integrati ai sistemi AID attuali.

Gli algoritmi AID reagiscono ai picchi glicemici post-carboidrati di correzione assunti in caso di ipoglicemie, con il rischio di generare ipoglicemie secondarie. HypoSafe è un livello di protezione aggiuntivo integrabile in qualsiasi AID che permette di limitare la dose massima di insulina consentita in base al valore minimo di glicemia rilevato nell'ora precedente e al livello di glicemia attuale. Tale sistema ha permesso di ridurre le ipoglicemie da rimbalzo da 39 a 0 (scenario nominale) e da 55 a 7 (scenario ipo-indotto) attenuando la dose basale e il bolo entro l'intervallo di 30 minuti dopo il trattamento di un evento di ipoglicemia, osservati all'in-

terno di una simulazione della coorte di 100 soggetti virtuali nell'arco temporale dell'esperimento, rispettivamente 30 ore per lo scenario nominale e 16 ore per lo scenario ipo-indotto⁽²⁷⁾. Un'altra possibile integrazione agli attuali algoritmi AID è l'adattamento automatico dell'aggressività, data la variabilità del fabbisogno insulinico. Tramite l'utilizzo dell'indice adattivo (PAI, $\alpha\theta$) per modulare automaticamente l'aggressività in relazione ai valori del CGM si è ottenuto, utilizzando il simulatore UVA/Padova, un miglioramento del TIR da 35,1% a 71,8% con un totale di insulina da 32,1 U a 41,2 U⁽²⁸⁾.

Sistemi biormonali a ciclo completamente chiuso

Oltre ai classici microinfusori che utilizzano insulina per ottimizzare il controllo glicemico si stanno sviluppando nuove tecnologie FCL che insieme all'insulina permettono di utilizzare altri ormoni, come il glucagone e la pramlintide. Entrambi gli ormoni contribuiscono al controllo glicemico: il glucagone riduce l'ipoglicemia stimolando il rilascio di glucosio epatico in risposta al calo dei livelli di glucosio, e la pramlintide riduce l'iperglicemia postprandiale. Il sistema FCL (Inreda AP®; Inreda Diabetic, Goor, Paesi Bassi) che utilizza due ormoni (insulina e glucagone) è stato valutato in uno studio che ha coinvolto 82 pazienti per un anno permettendo di ottenere un miglioramento del TIR dal 55% all'80%⁽²⁹⁾. Alcuni limiti di tali tecnologie sono relativi alla presenza di due pompe separate del microinfusore che richiedono una maggiore gestione da parte del paziente e un maggior impatto estetico; inoltre, il glucagone, risultando poco stabile, necessita di una sostituzione giornaliera.

Si stanno comunque sviluppando nuovi analoghi sintetici più stabili come il dasiglucagone che ha una durata di 7 giorni. Il pancreas bionico iLet® (Beta Bionics, Inc.) è stato utilizzato nella sua configurazione biormonale, con insulina e dasiglucagone, determinando un aumento del TIR dal 72% al 79%⁽³⁰⁾.

Nuovi microinfusori

Tra i nuovi microinfusori di sviluppo prossimo Medtronic ha annunciato una Patch Pump, dotata di un serbatoio di 300 unità, che contiene il 50% di insulina in più rispetto alle patch pump attuali con un tempo di utilizzo di 7 giorni rispetto ai 3 giorni delle concorrenti.

Altri sistemi in via di sviluppo sono i dispositivi integrati, nei quali ritroviamo un solo dispositivo che

integra CGM e infusore. Tra le problematiche di queste nuove tecnologie figurano le interferenze tra insulina e rilevamento del glucosio. Sono stati proposti due diversi prototipi dalla PharmaSens del microinfusore Nii Signature: prototipo con due filamenti (cannula e CGM separati) con minor rischio di interferenza; prototipo con singolo filamento che combina i due sistemi rivestendo la cannula in acciaio con un sensore CGM esterno.

La Tandem Diabetes Care sta sviluppando Sigi™, una patch pump riutilizzabile e ricaricabile. Ogni paziente riceverà due pod ricaricabili, che consentono di indossarne uno mentre l'altro si ricarica. La pompa utilizzerà cartucce di insulina precaricate da 160 unità e dovrebbe avere una durata di 7 giorni.

Nuovi sensori

Il sensore G7 della durata di 15 giorni di Dexcom possiede oltre che una maggiore durata, anche un algoritmo aggiornato che migliora la precisione, passando da un Mean Absolute Relative Difference (MARD, media delle differenze assolute tra i valori di glucosio misurati dal sensore e i valori di riferimento, espressa come percentuale del valore di riferimento) dell'8,0%⁽³¹⁾.

Il sensore della Medtronic Simplera™ Sync è un CGM completamente monouso a 7 giorni, associato a microinfusore, mentre il sensore Instinct™ è in fase di sviluppo con Abbott, avrà una durata di utilizzo di 15 giorni e tecnologia simile al Libre 3 Plus.

Senseonic® Eversense 365® è un sensore progettato per durare un anno intero. Richiede una calibrazione settimanale, è dotato di avvisi di vibrazione sul corpo e il suo trasmettitore ricaricabile può essere indossato o tolto durante il giorno. Tuttavia, la rilevazione dei valori di glucosio viene interrotta quando il trasmettitore non è applicato.

Il nuovo sensore glucosio-chetoni della Abbott è un sensore a doppia analisi che potrebbe fornire un monitoraggio continuo e un allarme precoce prima che i chetoni raggiungano livelli pericolosi. Il sensore è ancora in fase di sviluppo e non ha ancora ricevuto l'autorizzazione della FDA.

Accu-Chek® SmartGuide® è un CGM di Roche per adulti con diabete di tipo 1 o di tipo 2 in terapia insulinica. Il sistema è dotato di un sensore, indossabile fino a 14 giorni, che fornisce letture glicemiche in tempo reale ogni cinque minuti. Le valutazioni cliniche hanno dimostrato un MARD del 9,2%. Offre tre livelli di supporto predittivo: può indicare il rischio di ipoglicemia entro i successivi 30 minuti, prevedendo

probabili variazioni della glicemia fino a due ore e stimare il rischio di ipoglicemia notturna⁽³²⁾.

Il Biolinq® Shine™ è un biosensore senza ago con LED per la visualizzazione dello stato glicemico, per adulti con diabete di tipo 2 non in terapia insulinica. Utilizza una matrice di microsensori posizionata appena sotto la pelle, fino a 20 volte più in profondità rispetto ai tradizionali sistemi di monitoraggio continuo della glicemia, eliminando la necessità di aghi o filamenti di inserimento. Fornisce un feedback LED con codice colore

direttamente sul dispositivo, consentendo agli utenti di visualizzare istantaneamente i propri livelli di glucosio senza bisogno di uno smartphone.

Un nuovo sensore in fase di sperimentazione nel Regno Unito, Sava, si basa su un micro sensore posizionato appena sotto la superficie cutanea. L'azienda afferma che non solo potrebbe misurare il glucosio, ma potrebbe anche rilevare altre molecole come cortisolo, lattato o chetoni.

GlucoTrack® è un dispositivo per il monitoraggio continuo nel sangue (CBGM), che permette rilevazione glicemiche con maggiore accuratezza, assenza di cerotti e adesivi cutanei e miglioramenti della somministrazione di insulina a circuito chiuso data la possibilità di valutare la glicemia direttamente a livello ematico a differenza degli attuali sensori. Il dispositivo è progettato per durare fino a 3 anni.

Altre tecnologie

Il Cell Pouch™ è un dispositivo impiantabile costituito da una rete chirurgica che consente ai vasi sanguigni di integrarsi e nutrire le cellule che producono insulina. Una volta impiantato sotto la pelle, imita un organo bioibrido che produce insulina secondo necessità. Il trapianto a massa completa (500 isole) su modelli murini ha permesso di mantenere la normoglicemia fino a 40 giorni post-trapianto. Nelle sperimentazioni iniziali, sei pazienti hanno raggiunto l'indipendenza dall'insulina e uno di loro è rimasto senza insulina per oltre quattro anni. Il controllo glicemico è simile a quello ottenuto nei trapianti sottocapsulari renali⁽³³⁾.

Attualmente i pazienti necessitano di immunosoppressori per impedire all'organismo di rigettare le cellule impiantate, ma sono in corso ricerche per sviluppare cellule geneticamente modificate che potrebbero eliminare completamente questa necessità. Sernova ha collaborato con Evotec per creare una fornitura affidabile e scalabile di cellule produttrici di insulina eliminando la dipendenza dalle cellule di donatori.

Conclusioni

Negli ultimi decenni, la gestione del diabete mellito di tipo 1 ha beneficiato in maniera significativa dell'integrazione di tecnologie avanzate, dai sistemi di monitoraggio continuo della glicemia (CGM) ai microinfusori a circuito chiuso (HCL e FCL), fino ai sistemi biormonali e alle prospettive di trapianto cellulare. L'adozione di questi strumenti ha permesso di migliorare in modo consistente il controllo glicemico, aumentando il Time in Range (TIR), riducendo l'ipoglicemia e l'iperglicemia e, in alcuni studi, influenzando positivamente la qualità di vita dei pazienti.

I sistemi AID rappresentano oggi un'opzione terapeutica sicura ed efficace, capace di adattarsi alla variabilità del fabbisogno insulinico quotidiano e di integrare algoritmi sempre più sofisticati. Le evidenze real-world e gli studi clinici randomizzati confermano l'efficacia dei sistemi ibridi rispetto alle terapie tradizionali, mentre le prospettive future, come il Full Closed Loop e i sistemi biormonali, promettono ulteriori miglioramenti nel controllo glicemico e nella riduzione del carico di lavoro per il paziente.

In sintesi, la sinergia tra innovazione tecnologica, algoritmi intelligenti e nuove terapie apre scenari promettenti per una gestione più efficace e meno invasiva del diabete di tipo 1, ponendo le basi per un futuro in cui il controllo glicemico sia sempre più ottimizzato e personalizzato.

Bibliografia

- Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE et al. Global incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10(10):741-760. doi:10.1016/S2213-8587(22)00218-2, 2022.
- Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 42(10):1151-1167. doi:10.1007/s001250051286, 1999.
- Lakshman R, Boughton C, Hovorka R. The changing landscape of automated insulin delivery in the management of type 1 diabetes. *Endocr Connect* 12(8):e230132. doi:10.1530/EC-23-0132, 2023.
- Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 64(5):1007-1015. doi:10.1007/s00125-021-05391-w, 2021.
- Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM et al. Consensus recommendations for the use of automated insulin delivery technologies in clinical practice. *Endocr Rev* 44(2):254-280. doi:10.1210/endrev/bnac022, 2023.
- Jiao X, Shen Y, Chen Y. Better TIR, HbA1c and less hypoglycemia in closed-loop insulin system in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 10(2):e002633. doi:10.1136/bmjdr-2021-002633, 2022.
- Bekiari E, Kitsios K, Thabit H et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis *BMJ* 361:k1310. doi:10.1136/bmj.k1310, 2018.
- Pease A, Lo C, Earnest A et al. Time in range for multiple technologies in type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Care* 43(8):1967-1975. doi:10.2337/dc19-1785, 2020.
- Burnside MJ, Lewis DM, Crockett HR et al. Open-source automated insulin delivery in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 387(10):869-881. doi:10.1056/NEJMoa2203913, 2022.
- Ng SM, Wright NP, Yardley D et al. Real world use of hybrid closed-loop in children and young people with type 1 diabetes mellitus—a National Health Service pilot initiative in England. *Diabet Med* 40(2):e15015. doi:10.1111/dme.15015, 2023.
- Considine EG, Sherr JL. Real-world evidence of automated insulin delivery system use. *Diabetes Technol Ther* 26(suppl 3):53-65. doi:10.1089/dia.2023.0442, 2024.
- Haughton S, Riley D, Berry S et al. The impact of insulin pump therapy compared to multiple daily injections on complications and mortality in type 1 diabetes: a real-world retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab* 27(8):4239-4247. doi:10.1111/dom.16455, 2025.
- Roberts A, Fried L, Dart J et al. Hybrid closed-loop therapy with a first-generation system increases confidence and independence in diabetes management in youth with type 1 diabetes. *Diabet Med* 39(9):e14907. doi:10.1111/dme.14907, 2022.
- Royston C, Hovorka R, Boughton CK. Closed-loop therapy: recent advancements and potential predictors of glycemic outcomes. *Expert Opin Drug Deliv* 22(6):875-892. doi:10.1080/17425247.2025.2492363, 2025.
- Lee TTM, Collett C, Bergford S et al. Automated insulin delivery in women with pregnancy complicated by type 1 diabetes. *N Engl J Med* 389(17):1566-1578. doi:10.1056/NEJMoa2303911, 2023.
- Messer LH, Buckingham BA, Cogen F et al. Positive impact of the bionic pancreas on diabetes control in youth 6-17 years old with type 1 diabetes: a multicenter randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 24(10):712-725. doi:10.1089/dia.2022.0201, 2022.
- Laesser CI, Piazza C, Schorno N et al. Simplified meal announcement study (SMASH) using hybrid closed-loop insulin delivery in youth and young adults with type 1 diabetes: a randomised controlled two-centre crossover trial. *Diabetologia* 68(2):295-307. doi:10.1007/s00125-024-06319-w, 2025.
- Petrovski G, Campbell J, Pasha M et al. Twelve-month follow-up from a randomized controlled trial of simplified meal announcement versus precise carbohydrate counting in adolescents with type 1 diabetes using the MiniMed 780G advanced hybrid closed-loop system. *Diabetes Technol Ther* 26(suppl 3):76-83. doi:10.1089/dia.2023.0429, 2024.
- Shalit R, Minsky N, Laron-Hirsh M et al. Unannounced meal challenges using an advanced hybrid closed-loop system. *Diabetes Technol Ther* 25(9):579-588. doi:10.1089/dia.2023.0139, 2023.
- Boughton CK, Hartnell S, Thabit H et al. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: a double-blind, multicentre, multinational, randomized crossover study. *Diabetes Obes Metab* 23:1389-1396, 2021.
- Bode B, Carlson A, Liu R et al. Ultrarapid lispro demonstrates similar time in target range to lispro with a hybrid closed-loop system. *Diabetes Technol Ther* 23:828-836, 2021.

22. Petruzelkova L, Neuman V, Plachy L et al. First use of open-source automated insulin delivery AndroidAPS in full closed-loop scenario: pancreas4ALL randomized pilot study. *Diabetes Technol Ther* 25(5):315-323. doi:10.1089/dia.2022.0562, 2023.
23. Wilkinson T, Tomic D, Boyle E et al. Study protocol for a randomised open-label clinical trial examining the safety and efficacy of the Android Artificial Pancreas System (AAPS) with advanced bolus-free features in adults with type 1 diabetes: the CLOSE IT trial. *BMJ Open* 14(2):e078171. doi:10.1136/bmjopen-2023-078171, 2024.
24. Boughton CK, Hartnell S, Lakshman R et al. Fully closed-loop glucose control compared with insulin pump therapy with continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and suboptimal glycemic control: a single-center randomized crossover study. *Diabetes Care* 46(11):1916-1922. doi:10.2337/dc23-0728, 2023.
25. Zhao YF, Chaw JK, Ang MC et al. A safe-enhanced fully closed-loop artificial pancreas controller based on deep reinforcement learning. *PLoS One* 20(1):e0317662. doi:10.1371/journal.pone.0317662, 2025.
26. Moscoso-Vasquez M, Colmegna P, Barnett C et al. Evaluation of an automated priming bolus for improving prandial glucose control in full closed loop delivery. *Diabetes Technol Ther* 27(2):93-100. doi:10.1089/dia.2024.0315, 2025.
27. Villa-Tamayo MF, Colmegna P, Breton MD. Integration of a safety module to prevent rebound hypoglycemia in closed-loop artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol* 18(2):318-323. doi:10.1177/19322968231212205, 2024.
28. Diaz CJL, Colmegna P, Pryor E et al. A performance-based adaptation index for automated insulin delivery systems. *J Diabetes Sci Technol* doi:10.1177/19322968251315499, 2025.
29. van Bon AC, Blauw H, Jansen TJP et al. Bihormonal fully closed-loop system for the treatment of type 1 diabetes: a real-world multicentre prospective single-arm trial in the Netherlands. *Lancet Digit Health* 6(4):e272-e280. doi:10.1016/S2589-7500(24)00002-5, 2024.
30. Castellanos LE, Balliro CA, Sherwood JS et al. Performance of the insulin-only iLet bionic pancreas and the bihormonal iLet using dasiglucagon in adults with type 1 diabetes in a home-use setting. *Diabetes Care* 44(6):e118-e120. doi:10.2337/dc20-1086, 2021.
31. Garg SK, Kipnes M, Castorino K et al. Accuracy and safety of Dexcom G7 continuous glucose monitoring in adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 24(6):373-380. doi:10.1089/dia.2022.0011, 2022.
32. Glatzer T, Ehrmann D, Gehr B et al. Clinical usage and potential benefits of a continuous glucose monitoring predict app. *J Diabetes Sci Technol* 18(5):1009-1013, 2024.
33. Pham TT, Tran PL, Tempelman LA et al. A continuously oxygenated macroencapsulation system enables high-density packing and delivery of insulin-secreting cells. *Nat Commun* 16(1):7199. doi:10.1038/s41467-025-62271-2, 2025.