

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI VERONA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

AREA "SCIENZE DELLA VITA E DELLA SALUTE"

DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI

CICLO 35°

1° anno d'Iscrizione 2019

TITOLO DELLA TESI DI DOTTORATO

**I SISTEMI AUTOMATIZZATI IBRIDI AVANZATI PER L'INFUSIONE DI INSULINA:
VALUTAZIONE DELL'ANDAMENTO GLICEMICO DURANTE DUE TIPOLOGIE DI
ATTIVITÀ FISICA SVOLTE IN FASE POST-PRANDIALE IN SOGGETTI ADULTI
AFFETTI DA DM1. STUDIO PILOTA RANDOMIZZATO CROSSOVER.**

S.S.D. MED/13

Coordinatore: Prof. DAVIDE GATTI

Firma _____

Tutor: Prof. ENZO BONORA

Firma _____

Co-Tutor: Prof.ssa MADDALENA TROMBETTA

Firma _____

Dottoranda: Dott.ssa GIULIANA DA PRATO

Firma _____

Quest'opera è stata rilasciata con licenza Creative Commons Attribuzione – non commerciale Non opere derivate 3.0 Italia . Per leggere una copia della licenza visita il sito web:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/it/>



Attribuzione Devi riconoscere una menzione di paternità adeguata, fornire un link alla licenza e indicare se sono state effettuate delle modifiche. Puoi fare ciò in qualsiasi maniera ragionevole possibile, ma non con modalità tali da suggerire che il licenziante avalli te o il tuo utilizzo del materiale.



Non Commerciale Non puoi usare il materiale per scopi commerciali.



Non opere derivate Se remixi, trasformi il materiale o ti basi su di esso, non puoi distribuire il materiale così modificato.

I sistemi automatizzati ibridi avanzati per l'infusione di insulina: valutazione dell'andamento glicemico durante due tipologie di attività fisica svolte in fase post-prandiale in soggetti adulti affetti da dm1. Studio pilota randomizzato crossover.

Giuliana Da Prato

Tesi di Dottorato
Verona, 28 Agosto 2023

SOMMARIO

Introduzione: L'utilizzo di sistemi ibridi avanzati per l'infusione automatizzata di insulina (AHCL) nella gestione terapeutica del DM1 è notevolmente aumentato nel corso degli ultimi anni dimostrando un incremento del tempo trascorso in euglicemia ed una contestuale riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia. In particolare, il loro utilizzo in corso di attività fisica potrebbe ridurre la paura dell'ipoglicemia legata alla pratica dell'esercizio fisico. Tuttavia, ottimizzare l'andamento glicemico è particolarmente impegnativo durante gli esercizi praticati dopo un pasto, vista la necessità di ridurre al minimo l'escursione glicemica successiva al pasto e, al tempo stesso, di ridurre il rischio di ipoglicemia indotta dall'esercizio.

Obiettivo: valutare il tempo in range (TIR), il tempo in ipoglicemia (TBR) e in iperglicemia (TAR) durante l'esecuzione di due tipologie di attività fisica (aerobica ad intensità moderata ed intermittente ad alta intensità), praticate in fase post-prandiale tardiva, in soggetti affetti da DM1 in terapia insulinica con il sistema AHCL Tandem t:slim X2.

Metodi: studio pilota crossover randomizzato in cui soggetti affetti da DM1 hanno partecipato a due sessioni di studio: un'attività aerobica moderata (AER) e un'attività intervallata ad alta intensità (HIIT). I soggetti hanno compilato tre questionari per valutare la paura di episodi ipoglicemici, la soddisfazione per il trattamento in atto e lo stress correlato alla malattia. Glicemia e lattato sono stati misurati ogni 10 minuti nel periodo pre e post esercizio, ogni 5 minuti durante l'esercizio. Il glucosio interstiziale è stato registrato ogni 5 minuti dal sensore. Tempo in range (TIR), in ipoglicemia (TBR) e in iperglicemia (TAR) sono stati registrati dal sensore nel periodo di osservazione e durante la notte successiva all'esercizio.

Risultati: 10 pazienti (M/F=3/7) con DM1 hanno partecipato alle due sessioni di studio. In corso di attività AER e HIIT non si sono verificati eventi ipoglicemici (TBR=0%). Durante AER e HIIT e durante il successivo periodo di recupero di 1 ora non si sono osservate differenze significative in TAR, TBR, TIR e variabilità glicemica espressa come CV. La quantità di insulina somministrata come boli automatizzati era simile durante entrambe le sessioni e la quantità CHO rescue minima. Si è osservato un tempo di sospensione automatica dell'erogazione basale di insulina maggiore durante la sessione HIIT rispetto alla sessione AER ($p=0.021$) e tale sospensione riguardava soprattutto la fase di recupero dopo la fine dell'esercizio. Infine, durante la notte dopo AER e HIIT, il tempo trascorso in ipoglicemia era minimo, inferiore a 1%. Il punteggio dei questionari ha evidenziato soddisfazione per il trattamento in atto e un basso timore per le ipoglicemie.

Conclusione: L'utilizzo di questo sistema avanzato ibrido in sessioni di esercizio svolte a tre ore da un pasto ha permesso di mantenere un buon andamento della glicemia sia durante attività fisica aerobica ad intensità moderata sia durante attività intervallata ad alta intensità, minimizzando il rischio di ipoglicemie e prevenendo eccessivi picchi iperglicemici. I risultati del nostro studio non sono purtroppo generalizzabili ad altri sistemi AHCL dal momento che ciascun sistema di pancreas artificiale utilizza un algoritmo con peculiarità specifiche il cui impatto durante la pratica dell'esercizio andrà valutata nel corso di ulteriori studi.

ABSTRACT

Background: The use of advanced hybrid systems for automated insulin infusion (AHCL) in the therapeutic management of T1D has significantly increased over the last few years demonstrating an increase in time spent in euglycemia and a reduction in time spent in hypoglycemia. In particular, their use during physical activity could reduce the fear of hypoglycemia linked to the practice of physical exercise. However, optimizing glucose trends is particularly challenging during post-prandial exercise due to the need to minimize post-meal glucose excursions while reducing the risk of exercise-induced hypoglycemia.

Aim: To compare glucose control in adults with T1D using a commercially available AHCL system during postprandial moderate aerobic activity (AER) and high intensity interval training (HIIT).

Methods: Open-label randomized crossover trial. Adults with T1D undertook 30 min of AER and HIIT in random order on an ergo cycle while using a AHCL system (Tandem Control-IQ) with a temporary target set 90 minutes prior to exercise up to one hour after the end of the exercise. Blood glucose and lactate were measured every 10 minutes pre- and post-exercise, and every 5 minutes during exercise. Interstitial glucose was recorded every 5 minutes by the sensor. Time in range (TIR), time in hypoglycemia (TBR) and in time in hyperglycemia (TAR) were valuated during the performance of physical activity, in the hour following the exercise and during the night after the exercise. Glycemic variability was expressed as CV. Three questionnaires were completed from the subjects to rate fear of hypoglycemic episodes, satisfaction with current treatment, and disease-related stress.

Results: 10 patients (M/F=3/7) affected by T1D participated in the two study sessions. No hypoglycemic events occurred during AER and HIIT (TBR=0±0.0%), in the hour of recovery TBR was almost zero (2.1±2.1% after AER e 0±0.0% after HIIT). No significant differences in TAR, TIR and CV were observed during AER and HIIT and 1-hour recovery. The amount of insulin delivered as automated boluses was similar during both sessions and the CHO rescue amount was minimal. A longer automatic suspension time of the basal insulin delivery was observed during the HIIT session compared to the AER session (p=0.021) and this suspension mainly concerned the recovery phase after the end of the exercise. Finally, during the night after AER and HIIT, the time spent in hypoglycemia was minimal, less than 1%. The score of the questionnaires showed satisfaction with the current treatment and a low fear of hypoglycemia.

Conclusion: In adults with T1D, Control-IQ AHCL has been safe and efficient to mitigate time spent in hypoglycemia during both moderate aerobic activity and high intensity interval training practiced three hours after the meal. Further studies are needed to assess the performance of this advanced algorithm in different exercise trials.

INDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUZIONE..... | 1 |
| 1. Terapia insulinica nel diabete tipo 1..... | 1 |
| 2. Pancreas artificiale | 2 |
| 2.1 sistemi automatizzati ibridi per l'infusione dell'insulina | 2 |
| 2.2 Open source closed-loop systems | 5 |
| 2.3 Vantaggi e criticità dei sistemi ibridi | 6 |
| 3. Attività fisica nel diabete tipo 1..... | 7 |
| 3.1 Utilizzo dei sistemi ibridi automatizzati per l'infusione di insulina durante esercizio fisico | 8 |
| 3.2 Gestione dell'attività fisica in fase post-prandiale..... | 12 |
| | |
| OBIETTIVO DELLO STUDIO..... | 15 |
| MATERIALI E METODI..... | 16 |
| 1. Soggetti | 16 |
| 2. Sessioni di attività fisica | 17 |
| 3. Questionari psicologici | 18 |
| 4. Procedure analitiche | 19 |
| 5. Analisi statistica | 19 |
| | |
| RISULTATI | |
| 1. Caratteristiche della popolazione studiata..... | 21 |
| 2. Valutazione della paura di ipoglicemie, della soddisfazione per il trattamento e del distress correlato al diabete | 22 |
| 3. Andamento del glucosio interstiziale, glucosio plasmatico e della concentrazione di lattato durante le due sessioni di attività fisica | 23 |
| 4. Confronto dei parametri terapeutici e nutrizionali durante le due sessioni di attività fisica..... | 26 |

| | |
|--|----|
| 5. Andamento delle metriche derivate dal sensore durante e dopo le due sessioni di attività fisica..... | 28 |
| 6. Andamento delle metriche derivate dal sensore durante la notte successiva alle due sessioni di attività fisica..... | 29 |
| 7. Andamento del glucosio interstiziale e della somministrazione di insulina mediante AHCL nei singoli pazienti..... | 30 |
| | |
| DISCUSSIONE..... | 40 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 44 |
| APPENDICE..... | 51 |

INTRODUZIONE

1. TERAPIA INSULINICA NEL DIABETE TIPO 1

Il diabete tipo 1 (DM1) è caratterizzato dall'assenza di funzione delle cellule beta del pancreas che porta all'assoluta incapacità di regolare il rilascio di insulina nella circolazione portale. Per mantenere un adeguato controllo glicemico i soggetti affetti da DM1 devono modulare la posologia insulinica in relazione alle variazioni circadiane della glicemia, ai pasti e all'attività fisica praticata. Attualmente, la terapia del DM1 richiede la somministrazione di insulina associata all'automonitoraggio della glicemia. L'automonitoraggio della glicemia può essere effettuato attraverso stick glicemico capillare oppure attraverso l'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo con modalità real-time (CGM: continuous glucose monitoring) oppure on-demand (FGM: flash glucose monitoring). I sistemi CGM sono costituiti da un sensore, un trasmettitore e un ricevitore. Il sensore è un piccolo ago sterile e flessibile posizionato nel tessuto sottocutaneo che misura la concentrazione del glucosio interstiziale in modo continuo e la trasforma in un segnale elettrico. Il trasmettitore è un dispositivo posto in prossimità del sensore (solitamente applicato sulla cute sovrastante) che trasmette via 'bluetooth' o 'wireless' i valori misurati al ricevitore affinché i dati vengano memorizzati. Il ricevitore può essere costituito da uno strumento dedicato oppure, nei dispositivi di ultima generazione, da un'App per smartphone.

La somministrazione di insulina può avvenire mediante multiple iniezioni sottocutanee (MDII: multiple daily insulin injections) oppure tramite microinfusore (CSII: Continuous subcutaneous insulin infusion). Il microinfusore, detto anche pompa insulinica, è un piccolo dispositivo che permette l'infusione di insulina nel tessuto sottocutaneo. Esso utilizza insulina rapida che viene erogata in due modalità: infusione basale continua, con possibilità di variare la velocità di infusione in base alle necessità del soggetto; somministrazione sotto forma di bolo.

I microinfusori tradizionali comprendono un serbatoio di insulina, un meccanismo di pompaggio e un touch screen per programmare l'erogazione. (1)

2. PANCREAS ARTIFICIALE

Il microinfusore insulinico può essere associato o integrato con un sistema di monitoraggio in continuo della glicemia. Si parla di “pancreas artificiale” o “sistema ad ansa chiusa” (closed loop system), quando il microinfusore e il sensore CGM comunicano tra loro grazie ad un algoritmo di controllo che è in grado di regolare automaticamente la somministrazione di insulina sulla base dei valori glicemici registrati dal sensore. (2)

Attualmente esistono tre tipologie di algoritmo di controllo:

- Il modello PID (Proporzionale-Integrale-Derivativo) regola l'infusione di insulina basandosi su: differenza tra glicemia rilevata e target glicemico (componente proporzionale); differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia “target” (componente integrale); velocità e direzione del cambiamento dei valori di glucosio (componente derivativa).
- Il modello MPC (Model Predictive Control) predice i livelli di glucosio nel futuro prossimo ed eroga insulina in modo da minimizzare la differenza tra glicemia predetta e quella target, tenendo in considerazione il tempo necessario all'assorbimento di insulina nel sottocute, l'insulina residua e le variazioni giornaliere e post-prandiali della glicemia.
- Il modello FL (Fuzzy Logic): eroga le dosi di insulina basandosi sui dati rilevati dal sensore e sulle decisioni che sarebbero normalmente prese dai clinici per la gestione della glicemia in quella determinata situazione.

Esistono due sistemi principali di pancreas artificiale: uno definito “ibrido” ed uno definito “completo”. I modelli attualmente disponibili in Italia appartengono al gruppo chiamato “ibrido” in quanto controllano in modo automatico la somministrazione di insulina basale, ma richiedono l'intervento del paziente al momento del pasto per inserire le informazioni relative all'apporto dei carboidrati e confermare le unità di insulina calcolate dal sistema.

2.1 Sistemi automatici ibridi per l'infusione dell'insulina

I sistemi di pancreas artificiale attualmente in commercio sono detti ibridi, ‘hybrid closed-loop’ (HCL) in quanto permettono il controllo automatico dell’infusione sottocutanea di insulina basale, ma richiedono l’intervento manuale del paziente al momento del pasto per inserire la quantità di carboidrati che verranno consumati e per confermare le unità di insulina sotto forma di bolo che vengono proposte da sistema (3). L’ultima evoluzione del sistema HCL è detto ‘Advanced Hybrid Closed Loop’ (AHCL), con un algoritmo capace non solo di controllare automaticamente l’erogazione dell’insulina basale, ma in grado anche di erogare boli correttivi in automatico alla predizione di glicemie superiori a determinati obiettivi o se la glicemia permane elevata a dispetto di una velocità insulinica basale “massimale”. Il primo sistema di questo tipo che ha ricevuto l’approvazione da parte di FDA è stato il Tandem t:slim X2TM con Tecnologia Control-IQTM, mentre in Europa è stato il modello MiniMedTM 780G (4-5). I sistemi AHCL attualmente disponibili hanno componenti fisiche simili e differiscono per tipo e implementazione dell’algoritmo di intelligenza artificiale che ne permette il funzionamento. In Italia sono attualmente disponibili tre sistemi AHCL: MiniMed 780G che utilizza un algoritmo PID, Tandem t:slimX2 e Accu-Check Insight-DBLG-1 che utilizzano un algoritmo MPC. Tutti sono dotati di un sistema di autoapprendimento (6). Questi dispositivi sono caratterizzati da una duplice modalità di funzionamento (automatica e manuale), prevedono l’impostazione di un determinato target glicemico, a seconda del modello in uso e che può essere personalizzabile. Tutti sono dotati di una funzione per segnalare all’algoritmo lo svolgimento di attività fisica, in modo che venga impostato un target glicemico più elevato al fine di ridurre il rischio di ipoglicemie correlate all’esercizio (6). Al paziente viene sempre richiesto di eseguire i boli ai pasti, la cui entità viene proposta dal sistema, grazie alla funzione “calcolatore di bolo”, ovvero di una funzione che, sulla base del rapporto I/CHO personalizzato e sulla base del fattore di sensibilità insulinica (FSI), suggerisce al paziente le unità di insulina da somministrare in concomitanza di ciascun pasto e/o spuntino, dopo aver inserito manualmente la quantità di CHO che verranno consumati a quel pasto. Le principali caratteristiche di questi dispositivi sono riassunte in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei principali dispositivi commercializzati in Italia

| | Medtronic 780g | Tandem t:slimx2 | Accu-chek insight |
|--|--|---|---|
| Microinfusore | Medtronic 780g | Tandem t:slimx2 | Accu-chek insight |
| Sensore | Guardian sensor | Dexcom g6 | Dexcom g6 |
| Durata del sensore | 7 Giorni | 10 Giorni | 10 Giorni |
| Numero di calibrazioni | Nessuna | Nessuna | Nessuna |
| Algoritmo utilizzato | Pid | Mpc | Mpc |
| Target glicemici personalizzabili | 100, 110, 120 Mg/dl, target temporaneo 150 mg/dl | 112.5-160 Mg/dl (veglia); 112.5-120 Mg/dl (sonno) 140-160 mg/dl (esercizio) | Tra 100 e 130 mg/dl |
| Intervallo tasso basale (u/h) | 0 - 35 U/h | 0.1 - 15 U/h | 0.02 – 25 U/h |
| Incremento tasso basale (u/h) | <ul style="list-style-type: none"> • 0,025 U/h per quantità basali comprese tra 0 e 0,975 unità • 0,05 U/h per quantità basali comprese tra 1 e 9,95 unità • 0,1 U/h per quantità basali comprese tra 10 e 35 unità | 0.001 U/h | 0,01 (Da 0.02 u/h a 5,00 u/h) 0,1 (da 5,00 u/h a 25,0 u/h) |
| Intervallo del bolo (u) | 0-25 | 0.05-25 | 0-50 |
| Incremento bolo (u) | 0,025 / 0,05 / 0,1 | 0,01 | 0,1 / 0,2 / 0,5 / 1,0 / 2,0 |
| Profili basali alternativi* | 8 | 6 | 5 |
| Durata basale temporanea* | 30 Min – 24 h | 15 -72 H | 15 Min – 24 h |
| Boli alternativi* | Normale, onda quadra, onda doppia | Bolo prolungato | Bolo prolungato e bolo multiwave |
| Software compatibili per lo scarico | Carelinktm system | Clarity (sensore) Diasend Download pompa manuale | Yourloops |
| Durability reservoir (giorni) | 3 Giorni | 3 Giorni | 3 Giorni |
| Dimensioni (mm) | 97 × 54 × 25 | 79.5 x 50 x 15 | 84 × 52 × 19 |
| Peso (gr) | 106 | 112 | 122 |
| Temperatura di esercizio (c°) | 5-40 | 5-37 | 5-40 |
| Pressione di esercizio (hpa) | 700-1060 | 400-3000 | 550-1060 |
| Volume serbatoio (u) | 300 (Minimed mmt-332a) o 180 (minimed mmt-326*) u | 300 U | Novorapid pumpcart 160u (preimpita) Fiasp pumpcart 160 U (preimpita) |
| Resistenza all'acqua | Fino a 3,6 metri | Fino a 1 metro per 30 minuti | Fino a 1,3 metri per 60 minuti |

* Funzioni utilizzabili soltanto in modalità manuale.

MiniMed 780

- Utilizza il sensore Guardian™ Sensor 3 o Sensor 4
- Utilizza un algoritmo di controllo proporzionale integrale derivativo

- Modalità “attività fisica”: il target glicemico automatico è 150 mg/dl, in questa fase non eroga boli automatici, va impostato 1-2 ore prima di partire con l’attività fisica.

Tandem t:slimX2

- Utilizza il sensore Dexcom G6
- Utilizza un algoritmo MPC, Treat to Range.
- Modalità “attività fisica”: mantiene la glicemia entro l’intervallo 140-160 mg/dl, al di sopra di tale intervallo aumenta la velocità insulinica basale ed eventualmente può somministrare dei boli correttivi automatici, in caso di glicemia inferiore a 80 mg/dl sospende l’erogazione insulinica.

Accu-Check Insight-DBLG-1

- Utilizza il sensore Dexcom G6 e il microinfusore INSIGHT.
- Utilizza l’algoritmo diabeloop, MPC.
- Modalità “attività fisica”: va annunciata un’ora prima di svolgere l’esercizio, sposta di 70 mg/dl più in alto la soglia di ipoglicemia e la soglia di iperglicemia, durante tale modalità il sistema può eventualmente somministrare dei boli correttivi automatici.

2.2 Open source closed-loop systems

Accanto ai dispositivi ibridi “ufficiali”, che vengono commercializzati come tali, esistono dei sistemi ‘Do It Yourself Artificial Pancreas System’ (DIY APS), utilizzati da pazienti con DM1 e dai loro familiari, di solito particolarmente esperti in informatica. In questo caso vengono utilizzati microinfusori per lo più di vecchia generazione, sensori CGM non necessariamente pensati per essere integrati con quel dato microinfusore e algoritmi di controllo gratuitamente scaricati dal web, che controllano la pompa in base al dato del CGM. Si tratta di sistemi ancora senza approvazione da parte della comunità scientifica e dalle autorità regolatorie, ma sono supportati dalla *Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF)*, organizzazione che sostiene la ricerca sul diabete tipo 1 a livello mondiale. Il collegamento microinfusore e CGM avviene tra strumenti non studiati né progettati

per comunicare tra loro, con aspetti medico-legali particolarmente critici. Sono tre i sistemi attualmente disponibili: OpenAPS (funzionante su Linux), AndroidAPS (su Android) e Loop (su iPhone) (7-8).

Il movimento DIY si sta rapidamente diffondendo in tutto il mondo, tanto che la JDRF sta supportando la diffusione di protocolli aperti che garantiscano però la sicurezza dei pazienti. Anche alcune aziende delle tecnologie si stanno muovendo in questa direzione offrendo i propri strumenti per l'utilizzo in open. Recentemente è stato condotto uno studio randomizzato che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di un sistema open source in pazienti con DM1: l'uso del sistema open source è risultato associato ad un aumento del TIR rispetto all'uso SAP-Therapy (microinfusore associato a sensore CGM), senza aumento di eventi avversi (9). Nonostante tali vantaggi, bisogna considerare che l'algoritmo nelle fasi iniziali viene sviluppato senza studi clinici appositi per garantire adeguati standard di sicurezza e che ogni successiva modifica dello stesso aumenta rischi e possibili errori. (6)

2.3 Vantaggi e criticità dei sistemi ibridi

L'utilizzo dei sistemi ad ansa chiusa nei soggetti con DM1 è stato associato ad un migliore controllo glicemico, aumentando il tempo in range (TIR) e riducendo il tempo trascorso in ipoglicemia e iperglicemia (10) (11). Tali dati sono stati confermati anche in real world (12). È stato inoltre associato a riduzione dello stress correlato al diabete, riduzione della paura dell'ipoglicemia, maggior soddisfazione per il trattamento e anche miglior qualità del sonno. (13)

Nella pratica clinica, tuttavia, il raggiungimento di questi benefici è subordinato ad un'adeguata educazione sia del paziente che degli operatori sanitari. È fondamentale che gli utilizzatori di un sistema ibrido di pancreas artificiale abbiano aspettative realistiche nei confronti della tecnologia e ne conoscano in maniera esaustiva tutte le peculiarità. In particolare, ciascun paziente, deve essere consapevole che il sistema ibrido non è totalmente autonomo, l'erogazione automatica dell'insulina basale non sostituisce il bolo necessario al pasto e la conta

dei CHO deve essere accurata. Deve conoscere la cinetica dell'insulina ricordando che l'assorbimento sottocutaneo è caratterizzato da un lag-time da considerare nella somministrazione del bolo prandiale, nell'assunzione di pasti ricchi di proteine e grassi o in presenza di gastroparesi. Importante, inoltre, è fornire al paziente indicazioni per la corretta gestione dei profili glicemici in caso di malattie intercorrenti che possono provocare un aumento della glicemia, con conseguente aumento del fabbisogno di insulina oppure esporre ad un rischio aumentato di ipoglicemie se concomita nausea, ipotensione o iperemesi.

Altra sfida riguarda la gestione dell'esercizio fisico. È stato dimostrato che gli effetti dell'esercizio fisico sulla glicemia dipendono da molteplici fattori quali la natura dell'esercizio, la durata, l'intensità e il grado di allenamento del soggetto. Ad esempio, la glicemia sembra scendere inizialmente più rapidamente durante l'attività aerobica rispetto all'attività di resistenza, ma quest'ultima porta ad un abbassamento più duraturo della glicemia dopo il termine dell'attività. (14)

Nonostante siano state pubblicate varie strategie per ridurre il rischio ipoglicemico (14), che includono consumo di carboidrati, riduzione dell'insulina e uso di sprint nell'esercizio, non esistono raccomandazioni ufficiali relative all'utilizzo dei sistemi AHCL durante l'esecuzione di attività fisica, sebbene questi sistemi ibridi possano rendere più agevole la pratica dell'esercizio fisico nei soggetti affetti da DM1 (15).

3. ATTIVITA' FISICA NEL DIABETE TIPO 1

Sebbene la terapia insulina costituisca il trattamento cardine per il diabete mellito di tipo 1, associare ad essa una dieta equilibrata e il mantenimento di un buon livello di forma fisica attraverso una regolare attività fisica è essenziale per mantenere un compenso glicemico soddisfacente e ridurre le complicanze a lungo termine (16).

I benefici per la salute dell'attività fisica nel diabete mellito di tipo 1 sono molti, tra cui: miglioramento della sensibilità all'insulina, riduzione del fabbisogno insulinico, riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, di ipertensione, di obesità e aumento dell'aspettativa di vita complessiva, insieme a maggiore autostima e senso di benessere (17-19). Nei soggetti con diabete l'esercizio fisico regolare migliora il profilo lipidico: riduce i trigliceridi e il colesterolo LDL e

aumenta il colesterolo HDL (18, 20); L'allenamento aerobico, in particolare, migliora la funzionalità cardiorespiratoria, la funzione endoteliale e la sensibilità insulinica, mentre l'attività fisica di resistenza permette un aumento della forza muscolare, della massa magra e della massa minerale ossea, una riduzione del rischio di ipoglicemie (21). Si è osservato, inoltre, che la frequenza e la gravità delle complicanze diabete correlate, come la nefropatia, la retinopatia, la neuropatia e le malattie cardiovascolari, sono inferiori negli individui con diabete mellito di tipo 1 che svolgono attività fisica più frequentemente, rispetto a quelli che conducono una vita relativamente sedentaria con poca o nessuna attività fisica (22).

Più del 60% dei pazienti con DM1 non svolge attività a livelli raccomandati (14). I fattori che contribuiscono a ciò includono mancanza di tempo, motivazione, sostegno da parte di familiari e amici e mancanza di conoscenza riguardo a un'attività fisica appropriata, ma il fattore principale sembra essere la paura dell'ipoglicemia (23-25). Numerosi studi hanno cercato di trovare strategie sicure ed efficaci per mantenere livelli adeguati di glicemia durante e dopo l'esercizio (26-29). In particolare, i sistemi ibridi di infusione automatizzata di insulina possono rappresentare una valida strategia terapeutica per superare alcuni ostacoli ancora presenti nello svolgimento di esercizio fisico nei soggetti affetti da DM1 (15). Alcuni di questi sistemi richiedono, tuttavia, l'inserimento di alcune informazioni, come durata e intensità dell'attività fisica, l'assunzione di carboidrati in prossimità dell'esercizio al fine di ottimizzarne la performance (30).

3.1 Utilizzo dei sistemi ibridi avanzati automatizzati per l'infusione di insulina durante esercizio fisico

I dispositivi AHCL attualmente disponibili, permettono di impostare una apposita modalità "attività fisica" che temporaneamente modifica i targets glicemici al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia. In particolare, nel sistema MiniMed 780 (Medtronic) tale funzione va impostata 1-2 ore prima di partire con l'esercizio, il target glicemico automatico diventa 150 mg/dl, in questa fase non vengono erogati boli automatici; nel modello Tandem t:slimX2 (Movi), l'algoritmo mantiene la glicemia entro l'intervallo 140-160 mg/dl, al di sopra di tale intervallo

aumenta la velocità insulinica basale ed eventualmente può somministrare dei boli correttivi automatici, in caso di glicemia inferiore a 80 mg/dl sospende l'erogazione insulinica; nel modello Accu-Check Insight-DBLG-1 (Roche) la funzione "attività fisica" va annunciata un'ora prima di svolgere l'esercizio, l'algoritmo sposta di 70 mg/dl più in alto la soglia di ipoglicemia e la soglia di iperglicemia, durante tale modalità il sistema può eventualmente somministrare dei boli correttivi automatici.

In letteratura solo uno studio ha valutato l'utilizzo di un sistema AHCL durante lo svolgimento di esercizio fisico. Si tratta di un recente studio randomizzato controllato in cui 24 adolescenti e 24 bambini in età scolare hanno partecipato ad un campo sci dove sciavano 5 ore al giorno. E' stato confrontato l'utilizzo della terapia SAP (sensor augmented pump con monitoraggio da remoto) rispetto all'utilizzo di **t:slim X2** con Control-IQ. Quest'ultimo approccio, rispetto a SAP, ha aumentato il TIR durante l'intero campo sci in entrambi i gruppi (adolescenti e bambini), è stato inoltre associato a una glicemia media inferiore (161 Vs 176 mg/dl), senza una differenza in termini di esposizione all'ipoglicemia o assunzione di CHO di emergenza (31).

Sono invece disponibili alcuni studi che hanno valutato l'utilizzo di sistemi automatici ibridi non avanzati (HCL) durante l'esecuzione di attività fisica.

Un recente trial clinico randomizzato (32) ha confrontato l'impatto di un sistema ibrido (**MiniMed 670G**) rispetto alla terapia insulinica multi-iniettiva durante esecuzione di 45 minuti di esercizio ad intensità moderata (MIE) e di esercizio intervallato ad alta intensità (HIIE). L'esercizio aerobico era condotto al 70% della soglia anaerobica, mentre quello intervallato prevedeva 6 ripetizioni da quattro minuti con intensità media tra soglia anaerobica e capacità massima, separate da 2-4 minuti di riposo. Combinando MIE e HIIE, hanno dimostrato che il sistema ibrido permetteva di avere un TIR maggiore rispetto alla terapia standard (69,7% contro 46,5%; $P = .033$) nelle 24 ore successive all'esercizio fisico, senza differenze significative in termini di TBR.

L'utilizzo del sistema HCL **MiniMed 670G** è stato valutato anche in uno studio successivo in soggetti adulti con DM1 sottoposti ad esercizio ad alta intensità (HIE), esercizio ad intensità moderata (MIE) ed esercizio di resistenza (RE). In particolare, i soggetti hanno eseguito 40 minuti di HIE, MIE e RE in ordine casuale impostando un target temporaneo 2 ore prima dell'esercizio e assumendo 15 g di carboidrati se la glicemia pre-esercizio era <126 mg/dL. Il TIR medio era, rispettivamente, pari a 81%, 91% e 80% nelle 14 ore dopo l'inizio dell'esercizio per ciascun tipo di esercizio (HIE, MIE e RE). Il tempo al di sotto del range era pari a 0% per tutti i tipi di esercizio (33).

Anche Lee et coll, hanno valutato l'utilizzo del sistema **MiniMed 670G** durante attività fisica, in particolare soffermandosi sull'andamento degli ormoni contro-insulari in 12 adulti con DM1 in terapia con HCL e complicato da ipoglicemia inavvertita durante due tipi di esercizio fisico di 45 minuti su cicloergometro: HIIE (6 intervalli da 4 minuti di esercizio quasi massimale (intensità media tra soglia anaerobica e la capacità massima di esercizio) con 2 minuti di riposo dopo ogni intervallo e 4 minuti di riposo aggiuntivi tra il terzo e quarto intervallo) e MIE (40 minuti al 70% della soglia anaerobica). I partecipanti consumavano una colazione con 40 g di carboidrati con dose abituale di insulina in bolo e 2 ore prima dell'esercizio il target glicemico veniva aumentato a 150 mg/dL fino a 15 minuti dopo il termine dell'esercizio. Carboidrati supplementari erano somministrati 15 minuti prima dell'attività se la glicemia era ≤ 126 mg/dL. Campioni venosi venivano prelevati ogni 15 minuti da 60 minuti prima dell'esercizio fino a 120 minuti dopo il termine dello stesso per dosaggio di glucosio, lattato, chetoni, adrenalina, noradrenalina, dopamina, cortisolo, ormone della crescita (GH) e glucagone. Nelle 24 ore successive all'inizio dell'attività, il TIR era 79,5% vs 76,1% in HIIE e MIE (P = 0,37), con ipoglicemia minima (tempo trascorso con livelli <70 mg/dL, HIIE 0,0%, MIE 0,4%, P = 0,045; tempo <54 mg/dL, per entrambi i gruppi 0,0%). Durante l'esercizio (0–45 min), il TIR per HIIE e MIE era rispettivamente del 100% e 100%. C'era una tendenza verso un maggiore incremento della glicemia con HIIE rispetto a MIE (34).

Anche nello studio di Dilshani et al., è stato valutato l'utilizzo del sistema **MiniMed 670G** in 12 soggetti adulti con DT1 sottoposti ad esercizio con intensità moderata (MIE) ed esercizio con intervalli ad alta intensità (HIIE). I pazienti hanno svolto HIIE e MIE in ordine casuale, con 1-4 settimane di intervallo tra un esercizio e l'altro. Entrambi consistevano in 45 minuti di esercizio su cyclette: il protocollo HIIE prevedeva riscaldamento di 5 minuti con un carico di lavoro del 25% VO₂max, seguito da sei intervalli di 4 minuti di esercizio ad un'intensità media tra la soglia anaerobica e VO₂max, seguiti da 2 minuti di riposo (con ulteriori 4 minuti di riposo tra la terza e la quarta ripetizione) durante il quale i partecipanti sceglievano se rimanere fermi o pedalare senza resistenza. Il protocollo MIE prevedeva un riscaldamento di 5 minuti con un carico di lavoro del 25% VO₂max, seguito da un esercizio di 40 minuti con un carico di lavoro del 70% della soglia anaerobica. I partecipanti hanno fatto colazione con 40 g carboidrati e dose abituale di insulina. 120 minuti prima dell'esercizio veniva impostato l'aumento temporaneo del target glicemico, fino a 15 minuti dopo il termine. Venivano assunti 20 g di carboidrati 15 minuti prima dell'esercizio se la glicemia era ≤80 mg/dL per i primi cinque partecipanti, poi la soglia glicemica per l'assunzione dei 20 g di carboidrati 15 minuti prima dell'esercizio è stata portata a 144 mg/dL per i partecipanti successivi. La glicemia era simile prima dell'esercizio per HIIE e MIE; la glicemia media era maggiore dopo 30 minuti dall'inizio dell'esercizio in HIIE rispetto MIE (203,4 mg/dL vs 174,6 mg/dL, P<0,001) ed è rimasta più elevata 60 minuti dopo il termine dell'esercizio (199,8 mg/dL vs 160,2 mg/dL; P < 0,001). Il TIR non differiva significativamente durante HIIE rispetto MIE prima dell'esercizio, durante l'esercizio e dopo l'esercizio. Il lattato plasmatico basale non era diverso per HIIE e MIE; la differenza tra i due è diventata significativa 15 minuti dopo l'inizio dell'esercizio, con un incremento maggiore durante HIIE rispetto MIE (6,2 ± 0,4 mmol/L vs. 3,0 ± 0,4 mmol/L; P <0,001) con una differenza media tra HIIE e MIE di 1,1±0,5mmol/L (P=0,031) a 60 minuti dal completamento dell'esercizio. Dopo MIE si è osservato un singolo episodio di lieve ipoglicemia e nessuno con HIIE. Non si sono verificati episodi di grave iperglicemia in HIIE o MIE. L'HIIE ha determinato livelli di glucosio più elevati e una maggiore esposizione iperglicemica rispetto a MIE. (35)

3.2 Gestione dell'attività fisica in fase post-prandiale

I sistemi ad ansa chiusa hanno dimostrato un'efficacia clinica superiore durante lo svolgimento di attività fisica (riduzione dell'iperglicemia e dell'ipoglicemia) rispetto alla terapia CSII convenzionale (36). Tuttavia, l'ottimizzazione dei profili glicemici in corso di terapia con sistemi ad ansa chiusa è impegnativa durante l'esercizio e il consumo dei pasti: entrambe le situazioni sono associate a rapidi cambiamenti nei livelli di glucosio e complessi effetti fisiologici (37-39). Durante e dopo l'esercizio, si deve considerare: l'aumento dell'assorbimento di insulina dai depositi sottocutanei (40), livelli plasmatici di insulina inappropriatamente elevati che limitano la produzione epatica di glucosio, limitando così le risposte controregolatorie all'ipoglicemia, l'aumentata velocità di smaltimento del glucosio nel muscolo scheletrico (41). Pertanto, l'attività fisica è associata a un aumento significativo del rischio ipoglicemico nel diabete di tipo 1 (41-42). Inoltre, mantenere profili glicemici soddisfacenti è particolarmente impegnativo durante lo stato post-prandiale poiché si combinano due sfide: minimizzare l'aumento della glicemia post-prandiale e mitigare il rischio di ipoglicemia indotta dall'esercizio in presenza dell'insulina attiva somministrata come bolo al pasto (41, 43, 44).

Quando i soggetti con DM1 che usano CSII o più iniezioni giornaliere scelgono di fare esercizio nel periodo postprandiale, le linee guida suggeriscono una riduzione del 25-75% del bolo di insulina del pasto che precede l'attività fisica (42-43). Il grado di riduzione del bolo dovrebbe essere proporzionale alla durata e all'intensità dell'esercizio (43). Coloro che usano CSII possono anche scegliere di ridurre temporaneamente la velocità di infusione di insulina basale. La maggior parte degli studi disponibili che indagano questa opzione sono stati condotti nello stato post-assorbimento piuttosto che nello stato postprandiale. I dati suggeriscono che la riduzione dell'insulina basale deve essere attuata almeno 40 minuti prima dell'inizio dell'esercizio per ridurre significativamente i livelli di insulina circolante, considerata la farmacocinetica delle formulazioni di insulina disponibili (45). Zaharieva et al (46) suggeriscono che la riduzione della velocità basale dovrebbe essere applicata 90 minuti prima dell'esercizio per migliorare il controllo glicemico e diminuire il rischio di ipoglicemia durante l'esercizio.

Nel contesto dei sistemi ad ansa chiusa, annunciando o rilevando l'esercizio, il sistema imposta un obiettivo glicemico più elevato, che riduce la velocità di infusione di insulina basale (38, 47). Tuttavia, anche con i sistemi HCL l'annuncio dell'esercizio all'inizio o durante l'esercizio potrebbe non essere sufficiente per prevenire il rischio ipoglicemico indotto dall'esercizio, data l'attuale farmacocinetica dell'insulina. Nello studio di Taleb et al, utilizzando un sistema ad ansa chiusa per una sessione di esercizio post-assorbimento, l'annuncio 20 minuti prima dell'inizio dell'esercizio non ha prevenuto completamente l'ipoglicemia, che si è verificata ancora nel 23,5% dei partecipanti allo studio (38).

Due studi in silico hanno valutato sessioni di esercizio post-prandiale svolte 2 ore dopo un pasto. Il primo studio ha rilevato che la riduzione della somministrazione di insulina basale del 50% 90 minuti prima dell'esercizio e del 30% durante l'esercizio era sicura ed efficace (il bolo al pasto non è stato modificato) (48). Lo studio successivo ha suggerito la combinazione del consumo di carboidrati con l'utilizzo di sistemi ad ansa chiusa per mitigare il rischio di ipoglicemia indotta dall'esercizio (49). Infine, lo studio di Tagougui et al. ha valutato l'effetto dell'annuncio dell'esercizio sull'efficacia di un sistema ad ansa chiusa, per ridurre l'ipoglicemia durante l'esercizio postprandiale. Sono state confrontate tre strategie in 39 soggetti affetti da DT1, adulti e con diagnosi di diabete da almeno un anno: esercizio annunciato e riduzione del 33% del bolo prandiale (A-RB), esercizio annunciato e bolo completo (A-FB), esercizio non annunciato e bolo completo (U-FB). L'annuncio dell'esercizio e la riduzione del bolo del pasto sono stati applicati 90 minuti prima dell'inizio dell'esercizio. Durante l'esercizio e il successivo periodo di recupero di 1 ora, il tempo medio trascorso in ipoglicemia ($<3,9$ mmol/l) era inferiore durante le strategie di annuncio dell'esercizio (A-RB $2,0 \pm 6,2\%$ e A-FB $7,0 \pm 12,6\%$) rispetto alla strategia senza preavviso (U-FB $13,0 \pm 19,0\%$) ($p < 0,0001$ e $p = 0,005$, rispettivamente). Il tempo trascorso in iperglicemia (>10 mmol/l) per la strategia A-RB è stato maggiore del 24,6% rispetto alla strategia A-FB ($p = 0,0001$) e del 21,0% rispetto alla strategia U-FB ($p = 0,001$). Il tempo trascorso nel target ($3,9-10$ mmol/l) è stato minore del 12,7% durante A-RB rispetto a U-FB ($p = 0,05$). In conclusione, nell'esercizio postprandiale continuo di intensità moderata, la combinazione dell'annuncio dell'esercizio, che aumenta i livelli target

glicemici del sistema a circuito chiuso, associato ad una riduzione del bolo al pasto pari al 33% ha ridotto significativamente il tempo trascorso in ipoglicemia rispetto alle altre due strategie, ma a scapito di più tempo trascorso in iperglicemia (50). Risultati analoghi si sono ottenuti nello studio di Olivia M. McCarthy (51) dove sono state confrontate tre strategie per la gestione dell'esercizio fisico svolto a 90 minuti dal pasto, in corso di terapia con AHCL MiniMed 780G. La strategia che ha coinvolto sia l'annuncio dell'attività 90 minuti prima dell'avvio della stessa che la riduzione del bolo del 25% è stata quella che ha permesso di minimizzare la disglycemia (minor TBR e maggior TIR).

Secondo le linee guida ISPAD del novembre 2022, in corso di terapia clodel-loop ibrida, potrebbe essere necessaria una riduzione manuale del bolo nel pasto che precede l'attività quando questa viene praticata a 1-3 ore dal pasto, in particolare per esercizi aerobici o misti, praticati vicino al pasto suggeriscono una riduzione del bolo del 25%, invece per esercizi ad alta intensità anaerobici o gare si potrebbe considerare di non applicare una riduzione al bolo del pasto che precede l'esercizio (52).

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Obiettivo del nostro studio è stato valutare il tempo in range (TIR), il tempo in ipoglicemia (TBR) e in iperglicemia (TAR) durante l'esecuzione di due tipologie di attività fisica (aerobica ad intensità moderata ed intermittente ad alta intensità), praticate in fase post-prandiale, in soggetti affetti da DM1 in terapia insulinica con il sistema AHCL Tandem t:slim X2.

MATERIALI E METODI

1. SOGGETTI

Sono stati reclutati 10 soggetti affetti da DM1 in terapia insulinica con sistema avanzato ibrido automatizzato per l'infusione di insulina (Tandem t:slimX2) e regolarmente seguiti c/o servizio di diabetologia dell'AOU di Verona. I soggetti arruolati rispondevano ai seguenti criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione:

- Durata di malattia maggiore o uguale a 1 anno;
- Terapia con sistema automatizzato ibrido per l'infusione di insulina da almeno 6 mesi;
- Età compresa tra 18 e 50 anni;
- BMI compreso tra 18 e 25 kg/m²;
- HbA1c \leq 8.5%;
- Regolare attività fisica (\geq 150 minuti/settimana).

Criteri di esclusione:

- Complicanze microvascolari correlate al diabete;
- Eventi cardiovascolari negli ultimi 6 mesi, come cardiopatia ischemica o ictus;
- Ipoglicemie gravi nelle 2 settimane precedenti lo studio;
- Assunzione di acetaminofene nelle 2 settimane precedenti lo studio (perché questa sostanza può interferire con la misurazione della glicemia interstiziale).

I pazienti sono stati reclutati presso l'UOC di Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo dell'AOU di Verona. Sono state illustrate finalità, modalità di partecipazione e rischi dello studio e tutti i pazienti partecipanti hanno firmato un modulo di consenso informato. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica e sono stati registrati dati antropometrici e demografici quali: peso, altezza, BMI, PAS, PAD. Inoltre, sono state registrate le seguenti

informazioni: ultimo valore di emoglobina glicata (HbA1c), ultimo valore di glicemia a digiuno, durata di malattia, presenza/assenza di complicanze. A tutti i partecipanti è stata data indicazione di applicare il proprio sensore CGM 48 ore prima dell'inizio della prima sessione di attività fisica, per rendere omogeneo il campione rispetto ai giorni di utilizzo del sensore CGM ed è stato raccomandato di eseguire le calibrazioni richieste dal sensore utilizzando sempre il medesimo glucometro. Inoltre, i soggetti hanno ricevuto informazioni sul comportamento da seguire nei giorni di svolgimento dell'attività fisica (un documento riassuntivo delle informazioni è stato consegnato a ciascun paziente). In entrambi i giorni di esercizio fisico i pazienti hanno assunto alle ore 12:00 il pranzo, contenente un apporto di carboidrati pari a 1 grammo per Kg di peso corporeo; negli stessi giorni anche la cena prevedeva un apporto di carboidrati pari a 1 grammo per Kg di peso corporeo. A pranzo i partecipanti potevano applicare una riduzione del bolo insulinico variabile tra -30% e -50% come erano soliti fare in concomitanza dello svolgimento di esercizio fisico, al fine di ridurre il rischio di ipoglicemia, tenendo conto anche del valore di glicemia di partenza. In caso di riscontro di valori glicemici <70 mg/dl all'arrivo in clinica, la sessione di studio veniva rimandata, in caso di valori glicemici <70 mg/dl dopo l'inizio della sessione di studio, venivano somministrati 15 gr di CHO.

2. SESSIONI DI ATTIVITÀ FISICA

Le due sessioni di attività fisica sono state svolte a distanza di due giorni l'una dall'altra, in ordine randomizzato (<http://www.randomizatio.com>). In entrambe le occasioni il paziente è stato accolto presso il DH dell'endocrinologia dell'ospedale Civile Maggiore di Verona alle ore 13:30, dove è stata posizionata un'ago-cannula nel braccio non dominante per l'esecuzione dei prelievi. Alle ore 13.30 è stata avviata la funzione "esercizio" (90 minuti prima dell'inizio dell'attività) nella modalità prevista dal modello AHCL Tandem t:slimX2. Ciascuna sessione aveva una durata complessiva di circa 150 minuti: 60 minuti iniziali di riposo, 30 minuti di attività fisica su cicloergometro (Ergoselect, COSMED, Roma, Italia) e 60 minuti di recupero (Figura 1). Durante le sessioni era presente un medico specialista in

endocrinologia, diabetologia e malattie del metabolismo ed uno specialista in scienze motorie. In una sessione di esercizio i soggetti hanno svolto attività aerobica moderata (AER) al 60% della frequenza cardiaca di riserva (FC_{ris}) su cicloergometro; nell'altra sessione di esercizio i soggetti hanno svolto attività intervallata ad alta intensità (HIIT) alternando 2 minuti di esercizio al 50% FC_{ris} e 60 secondi di esercizio all'80% FC_{ris}. Il valore di frequenza cardiaca (FC) target da raggiungere e mantenere durante le attività è stato calcolato con la formula di Karvonen (53) per ricavare la frequenza cardiaca massima (FC_{max}); dopodiché, sottraendo alla FC_{max} la FC_{riposo}, è stata calcolata la frequenza cardiaca di riserva (FC_{ris}); infine dalla FC_{ris} sono stati calcolati i valori target di frequenza cardiaca da raggiungere per ogni livello di sforzo (FC₆₀, FC₅₀, FC₈₀). In entrambe le sessioni di esercizio la frequenza cardiaca è stata costantemente monitorata mediante cardiofrequenzimetro (Polar Electro, Kempele, Finland), in presenza dello specialista in scienze motorie.



Figura 1. TIMELINE DELLE GIORNATE DI STUDIO. Due sessioni di attività fisica a distanza di due giorni l'una dall'altra, in ordine randomizzato: AER al 60% della FC_{ris}, HIIT alternanza di 2 minuti al 50% della FC_{ris} e 1 minuto al 80% della FC_{ris}.

3. QUESTIONARI PSICOLOGICI

Considerando che i timori legati all'ipoglicemia e l'incertezza su come modulare l'insulina sono segnalati come i principali ostacoli allo svolgimento frequente di

attività fisica (23), tutti i pazienti sono stati sottoposti a 3 questionari al fine di valutare lo stato psicologico in relazione alla terapia in atto con sistemi avanzati automatizzati ibridi e al fine di valutare la loro paura dell'ipoglicemia. Il questionario HFS-II (54), usato nella versione italiana validata, comprende 33 items su una scala Likert a 5 punti (0-4) per valutare i comportamenti e le preoccupazioni legate alla paura dell'ipoglicemia ed è suddiviso in due sottoscale: una include 15 items e descrive i comportamenti che i pazienti possono mettere in atto per evitare episodi ipoglicemici e/o le loro conseguenze (HFS-B: Behavior subscale), l'altra include 18 items e valuta le preoccupazioni specifiche che i pazienti possono avere riguardo i loro episodi ipoglicemici (HFS-W: Worry subscale) (54). La somma del punteggio ottenuto in ciascuna sottoscala viene diviso per il numero totale di items di ciascuna scala per ottenere un punteggio medio compreso fra 0 (mai) e 4 (sempre).

Il DTSQ (55), utilizzato nella versione italiana validata, è un questionario self-report di 8 items su una scala Likert a 7 punti che misura la soddisfazione nei confronti del trattamento per il diabete. La somma del punteggio ottenuto produce uno score compreso fra 0 (per nulla soddisfatto) e 36 (molto soddisfatto).

Il PAID (56), utilizzato nella versione italiana validata, è un questionario self-report di 20 items utilizzato per la rilevazione di emozioni negative associate al diabete quali paura, rabbia e frustrazione. Più elevato è il punteggio, più elevato è il distress correlato al diabete.

4. PROCEDURE ANALITICHE

- Glucosio plasmatico: è stato misurato mediante Yellow Springs Glucose Analyzer (YSI 2300 STAT Plus Glucose and Lactate Analyzer; YSI Inc., Yellow Springs, Ohio, USA) ogni 10 minuti nel periodo di riposo precedente lo svolgimento dell'esercizio fisico e nel periodo di recupero dopo l'attività, ogni 5 minuti durante lo svolgimento dell'attività fisica.
- Glucosio interstiziale: è stato registrato automaticamente ogni 5 minuti dal sensore indossato dal paziente e i dati sono stati poi ottenuti dalla apposita piattaforma di scarico dati.

- Lattati: sono stati misurati mediante Yellow Springs Glucose Analyzer (YSI 2300 STAT Plus Glucose and Lactate Analyzer; YSI Inc., Yellow Springs, Ohio, USA) ogni 10 minuti nel periodo di riposo precedente lo svolgimento dell'esercizio fisico e nel periodo di recupero dopo l'attività, ogni 5 minuti durante lo svolgimento dell'attività fisica.
- Percentuale di time in range (TIR), in ipoglicemia (TBR) e in iperglicemia (TAR): è stata registrata dal sensore per tutta la durata del periodo di osservazione (prima dell'esercizio fisico, durante lo svolgimento dell'attività, nella fase di recupero immediatamente dopo l'attività) e durante il riposo notturno dalle 23.00 alle 7.00.

5. ANALISI STATISTICA

I dati sono stati presentati come $media \pm ES$ per le variabili continue distribuite in modo normale, come numero di casi e percentuale per le variabili categoriche. I confronti fra gruppi sono stati effettuati con test non parametrico di Mann-Whitney. I dati appaiati sono stati confrontati con il test di Wilcoxon rank-sum. La significatività è stata posta a $p < 0.05$. L'analisi statistica è stata elaborata tramite il programma SPSS versione 28.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

RISULTATI

1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

Sono stati arruolati 10 soggetti (M/F=3/7) affetti da DM1 in buon controllo metabolico, fisicamente attivi (riferiti in media 227 minuti/settimana di attività fisica) e con una lunga durata di malattia (18.3 ± 3 anni). Tutti i pazienti erano in terapia insulinica con sistema integrato con funzione Control IQ (Tandem t:slimX2). Le caratteristiche cliniche e antropometriche dei soggetti sono riportate in Tabella 2.

Tabella 2 Caratteristiche cliniche e antropometriche della popolazione studiata

| Caratteristiche | |
|--|----------------|
| Genere (M/F) | 3/7 (30%/70%) |
| Età (anni) | 33.5 ± 2.7 |
| BMI (kg/m ²) | 23 ± 0.7 |
| Durata della malattia diabetica (anni) | 18.3 ± 3 |
| HbA1c (mmol/mol) | 49.1 ± 2.1 |
| HbA1c (%) | 6.6 ± 0.19 |
| Minuti di attività fisica a settimana (minuti) | 227 ± 29 |
| Frequenza cardiaca (bpm) | 76.7 ± 3.2 |
| Watt 50% | 71 ± 6 |
| Watt 60% | 87 ± 7.4 |

| | |
|----------|---------|
| Watt 80% | 111±9.9 |
|----------|---------|

Valori espressi come media±ES.

2. VALUTAZIONE DELLA PAURA DI IPOGLICEMIE, DELLA SODDISFAZIONE PER IL TRATTAMENTO E DEL DISTRESS CORRELATO AL DIABETE

I risultati dei questionari HFS-II, DTSQ e PAID sono riportati in Tabella 3. Il punteggio complessivo del questionario HFS-II evidenzia un basso timore di episodi ipoglicemici sia per quanto riguarda la necessità di mettere in atto comportamenti correttivi (HFS-B) sia per quanto riguarda le preoccupazioni correlate alle ipoglicemie (HFS-W). Anche le emozioni negative associate al diabete, indagate dal questionario PAID, hanno evidenziato un basso punteggio. Infine, il punteggio medio di 32.0±1.0 su range 0-36 del DTSQ dimostra che i soggetti hanno un'elevata soddisfazione con il trattamento in atto.

Tabella 3 Risultati dei questionari HFS-II, DTSQ e PAID. HFS: Hypoglycemia Fear Survey, comprende due sottoscale HFS-W e HFS-B; DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; PAID: Problem Area in Diabetes.

| Variabile | Punteggio | Range |
|-----------|-----------|-------|
| HFS-B | 14.6±2.05 | 0-60 |
| HFS-W | 16±5.13 | 0-72 |
| HFS-Total | 30.6±6.85 | 0-132 |
| DTSQ | 32.2±0.59 | 0-36 |
| PAID | 21.6±6.03 | 0-80 |

Valori espressi come media \pm ES.

3. ANDAMENTO DEL GLUCOSIO INTERSTIZIALE, GLUCOSIO PLASMATICO E DELLA CONCENTRAZIONE DI LATTATO DURANTE LE DUE SESSIONI DI ATTIVITÀ FISICA

I valori di glucosio interstiziale, glucosio plasmatico e di lattato misurati al basale, nel corso delle due tipologie di attività fisica (AER: aerobica continua e HIIT: intervallata) e nella fase di recupero sono riportati rispettivamente nelle figure 2, 3 e 4. I valori di glucosio interstiziale (SG) sono risultati più bassi durante l'esercizio aerobico rispetto a quello intervallato e, come atteso, si è osservato un maggiore incremento del valore di lattato durante HIIT rispetto all'attività AER sebbene senza differenze staticamente significative ($p=0.58$ e $p=0.074$ rispettivamente). In Appendice la figura 5 mostra nella sessione AER il confronto tra glucosio interstiziale e plasmatico, la figura 6 mostra nella sessione HIIT il confronto tra glucosio interstiziale e plasmatico.

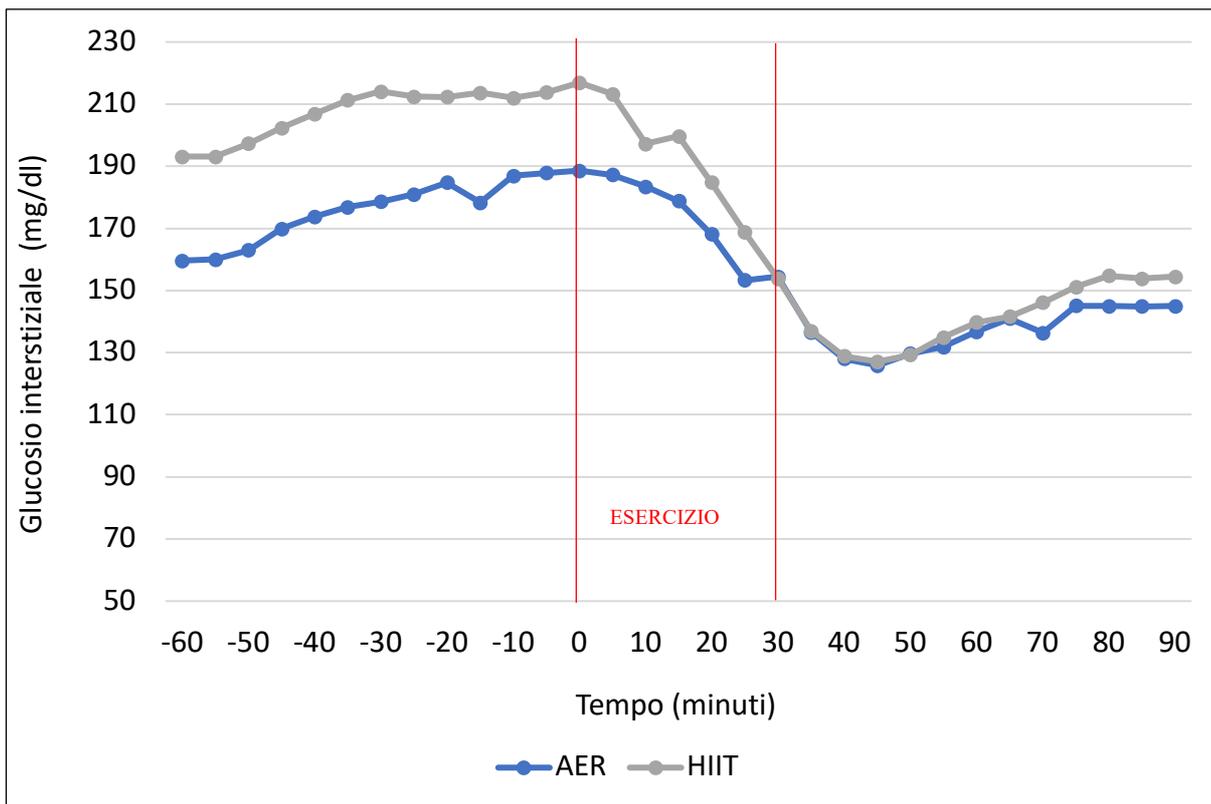


Figura 2. Andamento del glucosio interstiziale rilevato dal sensore durante le due sessioni di attività fisica (AER e HIIT).

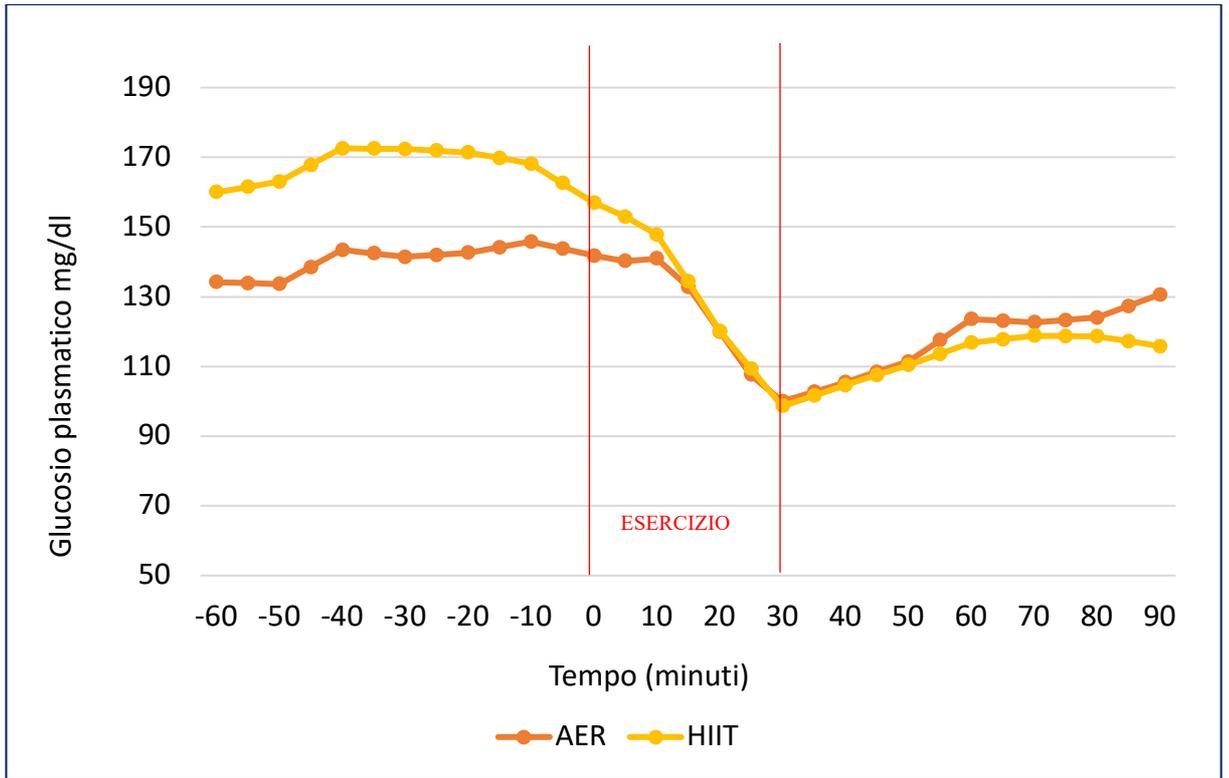


Figura 3. Andamento del glucosio plasmatico durante le due sessioni di attività fisica (AER e HIIT).

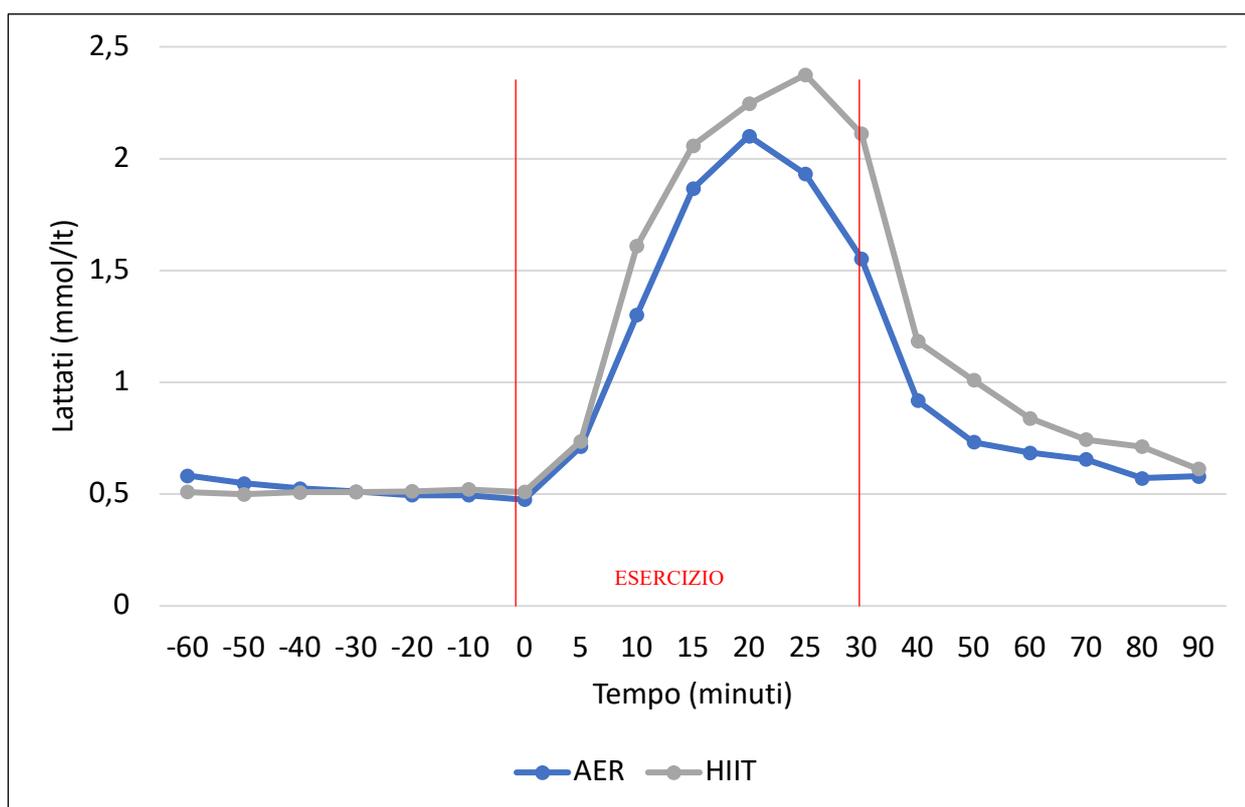


Figura 4. Andamento del lattato durante le due sessioni di attività fisica (AER e HIIT).

4. CONFRONTO DEI PARAMETRI TERAPEUTICI E NUTRIZIONALI DURANTE LE DUE SESSIONI DI ATTIVITÀ FISICA

Nelle due sessioni di attività fisica, come riportato in Tabella 4, i grammi di carboidrati assunti a pranzo erano simili ($p=0.22$), mentre risultavano più elevati a cena dopo esercizio AER, sebbene senza differenze statisticamente significative ($p=0.35$). Prima delle due attività, la quantità di insulina somministrata a pranzo era simile ($p=0.33$), così come la percentuale di riduzione del bolo ($p=0.71$). Anche la quantità di insulina totale erogata durante l'esercizio e nella fase di recupero era simile nelle due sessioni. Non vi era differenza neanche nel numero di boli di correzione e nella quantità totale di insulina somministrata con i boli di correzione

automatica ($p=0.23$ e $p=0.14$ rispettivamente). Il tempo di sospensione automatica dell'erogazione basale di insulina era significativamente maggiore durante la sessione HIIT rispetto alla sessione AER (32 ± 5.6 minuti durante la sessione HIIT, 20.5 ± 4.7 minuti durante la sessione AER; $p=0.021$) e tale sospensione riguardava soprattutto la fase di recupero dopo la fine dell'esercizio (27 ± 5.8 minuti dopo HIIT, 16 ± 4.9 minuti dopo AER; $p=0.08$). Infine, la quantità di CHO assunti per il riscontro di valori di glicemia in calo era più elevata durante esercizio HIIT, anche se in modo non statisticamente significativo ($p=0.24$).

Tabella 4 Parametri terapeutici e nutrizionali utilizzati dai partecipanti durante le due sessioni di esercizio fisico.

| Parametro | Esercizio AER | Esercizio HIIT | p |
|---|----------------------|-----------------------|----------|
| CHO pranzo (gr) | 67.1±4.4 | 64.8±3.1 | 0.22 |
| Bolo pranzo (U) | 3.8±0.5 | 4.1±0.3 | 0.33 |
| Riduzione bolo pranzo (%) | -35.3±4.7 | -36.3±3.4 | 0.71 |
| Numero boli correzione automatica | 1±0.3 | 1.5±0.2 | 0.23 |
| Insulina boli correzione automatica (U) | 0.6±0.2 | 0.86±0.1 | 0.14 |
| Dose totale di insulina durante l'esercizio (U) | 0.7±0.2 | 0.5±0.1 | 0.72 |
| Dose totale di insulina nella fase di recupero | 0.8±0.2 | 1.0±0.2 | 0.80 |
| Sospensione automatica dell'erogazione basale di insulina (min) | 20.5±4.7 | 32±5.6 | 0.021 |
| CHO correzione ipoglicemia (gr) | 4.5±2.3 | 10.1±3.7 | 0.24 |
| CHO cena (gr) | 70.3±7.6 | 56.7±5.9 | 0.35 |
| Bolo cena (U) | 4.9±0.3 | 4.6±0.4 | 0.87 |

Valori espressi come media \pm ES

5. ANDAMENTO DELLE METRICHE DERIVATE DAL SENSORE DURANTE E DOPO LE DUE SESSIONI DI ATTIVITÀ FISICA

In entrambe le sessioni di attività fisica non si sono verificati eventi ipoglicemici (TBR=0), come riportato in Tabella 5. Non si sono osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda il tempo in euglicemia ed in iperglicemia ($p=0.75$, per entrambi), sebbene il valore di TIR fosse maggiore durante AER rispetto all'esercizio HIIT (62.1% vs 55.9%) e il valore di TAR fosse minore durante AER rispetto all'esercizio HIIT (37.9% vs 44.1%). Il valore medio del glucosio interstiziale era inferiore durante l'esercizio AER (175 mg/dL) rispetto ad HIIT (189 mg/dL), sebbene senza differenze statisticamente significative. Infine, la variabilità glicemica è risultata minore durante AER, rispetto a quanto osservato durante HIIT, sebbene senza differenze significative ($p=0.74$).

Nell'ora di recupero al termine dell'esercizio fisico (Tabella 6) non si sono osservate differenze statisticamente significative né per il tempo in euglicemia, sebbene il valore di TIR fosse maggiore durante AER (84.6%) rispetto HIIT (74.2%), né per il tempo in iperglicemia (TAR dopo HIIT 25.8%, TAR dopo AER 13.3%) né per il tempo in ipoglicemia, che è stato del 2.1% dopo AER e 0% dopo HIIT. Il valore medio del glucosio interstiziale era simile dopo i due esercizi ($p=0.88$) come pure la variabilità glicemica ($p=0.45$).

Tabella 5 Valore delle metriche derivate dal sensore durante le due sessioni di esercizio fisico.

| Parametri | Esercizio AER | Esercizio HIIT | p |
|------------------|----------------------|-----------------------|----------|
| TIR (%) | 62.1 \pm 13.7 | 55.9 \pm 12.9 | 0.75 |
| TAR (%) | 37.9 \pm 13.7 | 44.1 \pm 12.9 | 0.75 |
| TBR (%) | 0.0 \pm 0.0 | 0.0 \pm 0.0 | 1.00 |
| CV (%) | 10.1 \pm 1.7 | 15.7 \pm 2.4 | 0.74 |

| | | | |
|--------------------------------|------------|------------|------|
| Glucosio interstiziale (mg/dl) | 175.1±14.5 | 188.6±19.7 | 0.58 |
|--------------------------------|------------|------------|------|

Valori espressi come media±ES

Tabella 6 Valore delle metriche derivate dal sensore durante la fase di recupero dell'esercizio fisico.

| Parametri | Esercizio AER | Esercizio HIIT | p |
|--------------------------------|---------------|----------------|------|
| TIR (%) | 84.6±8.9 | 74.2±13.3 | 0.50 |
| TAR (%) | 13.3±9.0 | 25.8±13.29 | 0.47 |
| TBR (%) | 2.1±2.1 | 0.0±0.0 | 0.32 |
| CV (%) | 11.3±2.9 | 13.7±2.7 | 0.45 |
| Glucosio interstiziale (mg/dl) | 137.1±10.6 | 141.6±11.9 | 0.88 |

Valori espressi come media±ES

6. ANDAMENTO DELLE METRICHE DERIVATE DAL SENSORE DURANTE LA NOTTE SUCCESSIVA ALLE DUE SESSIONI DI ATTIVITÀ FISICA

Nel corso della notte successiva alla sessione di attività fisica (Tabella 7) non si sono osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda il tempo in euglicemia, ipoglicemia e iperglicemia ($p=0.58$, $p=0.87$, $p=0.59$ rispettivamente). Il valore medio del glucosio interstiziale è risultato simile durante la notte successiva all'esercizio AER rispetto alla notte dopo attività HIIT (Tabella 7 a Figura 7 appendice). Anche la variabilità glicemica è risultata molto simile ($p=0.59$).

Tabella 7 Valore delle metriche derivate dal sensore durante la notte successiva alle due sessioni di esercizio fisico.

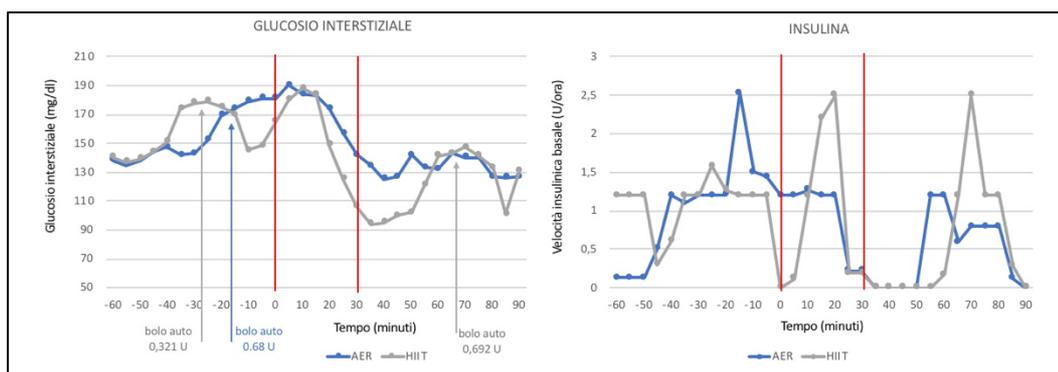
| Parametri | Esercizio AER | Esercizio HIIT | p |
|-----------|---------------|----------------|------|
| TIR (%) | 75.8±7.8 | 79±8.3 | 0.58 |

| | | | |
|--------------------------------|------------|-----------|------|
| TAR (%) | 23.6±8 | 20.1±8.4 | 0.87 |
| TBR (%) | 0.6±0.6 | 0.9±0.7 | 0.59 |
| CV (%) | 21±2.5 | 19.7±2.9 | 0.59 |
| Glucosio interstiziale (mg/dl) | 148.3±11.9 | 149.5±9.8 | 0.68 |

Valori espressi come media±ES

7. ANDAMENTO DEL GLUCOSIO INTERSTIZIALE E DELLA SOMMINISTRAZIONE DI INSULINA MEDIANTE AHCL NEI SINGOLI PAZIENTI

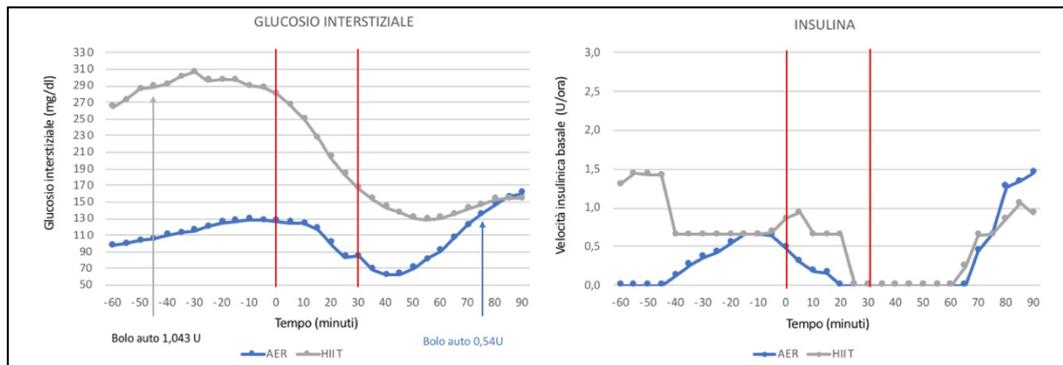
PAZIENTE 1. (uomo di anni 42, peso 67 Kg, durata diabete 19 anni)



Il paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità simile di CHO (67 gr in AER e 66 gr in HIIT). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 risultava uguale prima all'inizio della sessione AER e HIIT (140 mg/dl). All'inizio dell'esercizio la glicemia risultava adeguata a svolgere attività fisica (181 mg/dl in AER e 165 mg/dl in HIIT), grazie alla somministrazione di un piccolo bolo automatico sia prima di AER che prima di HIIT. La discesa dei valori di glucosio interstiziale è stata più ripida e fino ad un valore di glucosio più basso in HIIT con un valore minimo di 94 mg/dl 5 minuti dopo la fine dell'esercizio, in corrispondenza di tale valore, l'insulina erogata come basale era pari a 0 U/h. Nei primi 20 minuti dopo il termine dell'attività fisica, in entrambe le sessioni di studio, l'insulina erogata come basale è rimasta pari a 0 U/h. In entrambe le sessioni, il

valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione (1 ora dopo il termine dell'esercizio) era 131 mg/dl. Il paziente ha assunto 15 gr di CHO rescue 5 minuti dopo il termine dell'esercizio HIIT, in corrispondenza di un valore di glucosio interstiziale di 95 mg/dl (glicemia plasmatica 78 mg/dl).

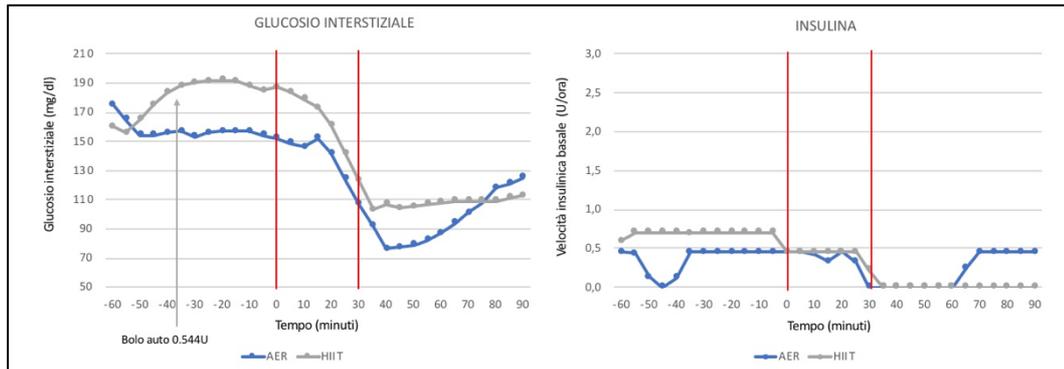
PAZIENTE 2. (donna di anni 41, peso 66 Kg, durata diabete 28 anni)



La paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità simile di CHO (68 gr in AER e 66 gr in HIIT) e ha somministrato un bolo simile prima dei due pasti (3,17 UI prima di AER e 3,37 UI prima di HIIT). Il valore glicemico al tempo -60 risultava molto maggiore all'inizio della sessione HIIT (264 mg/dl Vs 98 mg/dl). All'inizio dell'esercizio AER il valore di glucosio interstiziale risultava adeguato per poter svolgere attività fisica (127 mg/dl), invece risultava ancora elevato all'inizio dell'esercizio HIIT, nonostante la somministrazione di un bolo automatico di correzione pari a 1,043 UI. La discesa glicemica è stata considerevole durante HIIT con un valore di glucosio interstiziale alla fine dell'esercizio di 166 mg/dl; in corrispondenza di tale valore, l'insulina erogata come basale era pari a 0 U/h ed è rimasta tale per 30 minuti dopo la fine dell'esercizio HIIT. La discesa glicemica è stata più dolce durante esercizio AER fino ad una glicemia di 85 mg/dl alla fine dell'esercizio; in corrispondenza di tale valore, l'insulina erogata come basale era pari a 0 U/h ed è rimasta tale per 30 minuti dopo la fine dell'esercizio. L'erogazione di insulina è ripartita dopo 30-35 minuti dalla fine dell'esercizio e il valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione era 161 mg/dl dopo AER e 131 mg/dl dopo HIIT. La paziente ha assunto 15 gr di CHO rescue al 25°

minuto di esercizio AER, in corrispondenza di un valore di glucosio interstiziale di 101 mg/dl (glicemia 58 mg/dl su sangue).

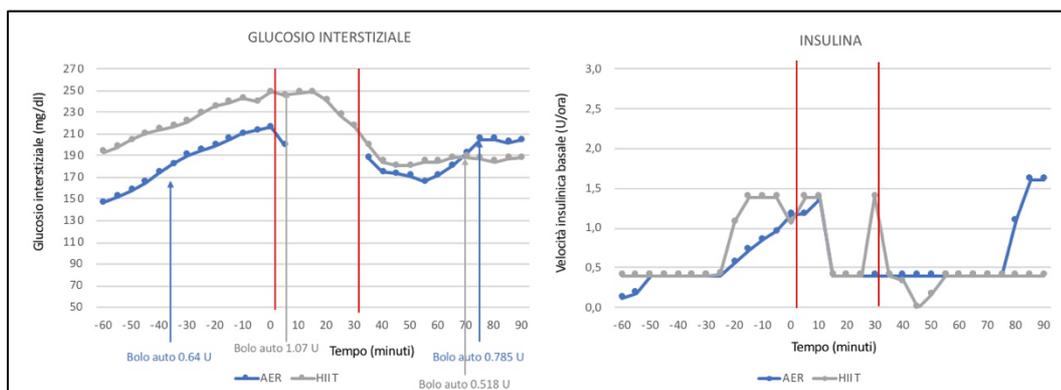
PAZIENTE 3. (donna di anni 25, peso 59,7 Kg, durata diabete 21 anni)



La paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità simile di CHO (58 gr in AER e 60 gr in HIIT). Il valore glicemico al tempo -60 risultava simile prima all'inizio della sessione AER (175 mg/dl) e HIIT (160 mg/dl). All'inizio dell'esercizio HIIT il glucosio interstiziale risultava più alto, nonostante l'erogazione di un bolo automatico di correzione di 0,544 UI, ma ancora soddisfacente per poter svolgere attività fisica (187 mg/dl). All'inizio dell'esercizio AER il valore di glucosio interstiziale risultava ottimale (152 mg/dl). La discesa dei valori di glucosio è stata ripida durante entrambi gli esercizi fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio HIIT di 123 mg/dl e fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio AER di 107 mg/dl. A 5 minuti dal termine di entrambi gli esercizi, l'erogazione di insulina basale era pari a 0 U/h ed è rimasta tale per 30 minuti dopo il termine di entrambi gli esercizi (nella sessione HIIT l'erogazione di insulina basale è rimasta pari a 0 U/h fino al termine dell'osservazione, cioè 1 ora dopo il termine dell'esercizio).

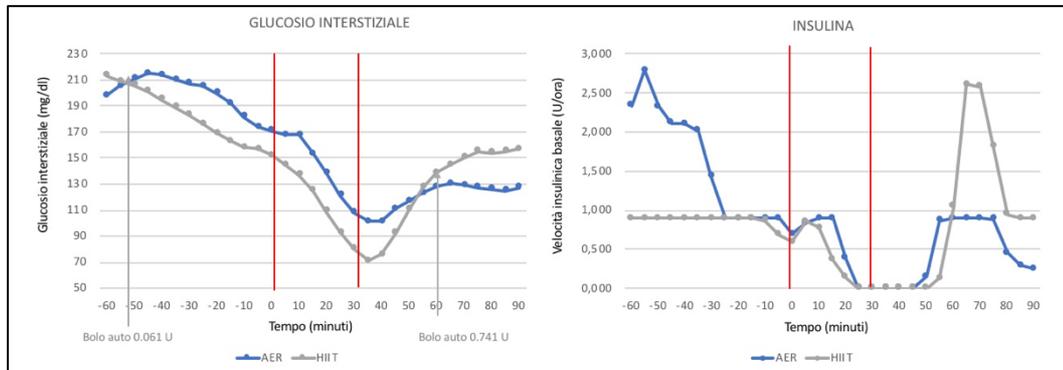
Il valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione era simile nelle due sessioni (125 mg/dl in AER e 115 mg/dl in HIIT). La paziente ha assunto 15 gr di CHO rescue 15 minuti dopo il termine dell'esercizio AER, in corrispondenza di un valore di glucosio interstiziale di 77 mg/dl (glicemia 109 mg/dl su sangue).

PAZIENTE 4, (uomo di anni 32, peso 77 Kg, durata diabete 5 anni)



Il paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio la stessa quantità di CHO (77 gr in AER e 77 gr in HIIT). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 risultava più alto nella sessione HIIT (193 mg/dl) e progressivamente è salito fino ad un valore di 249 mg/dl all'inizio dell'esercizio. In occasione di questo valore massimo, l'algoritmo ha erogato un bolo di correzione automatico di 1,07 UI nonostante fosse già iniziato l'esercizio. Anche nella fase di osservazione prima dell'esercizio AER, il sistema ha erogato un bolo automatico di correzione di 0,64 UI per progressiva risalita dei valori di glucosio interstiziale. Durante l'esercizio AER il sensore non ha registrato i valori di glucosio interstiziale (perdita del segnale) ma sono stati effettuati prelievi per glicemia plasmatica (valore più basso 155 mg/dl al 20° minuto di esercizio, partendo con una glicemia di 182 mg/dl). In questo intervallo di perdita del segnale, l'erogazione di insulina è calata da 1,4 U/h fino a 0,4 U/h ed è rimasta tale fino a 45 minuti dopo il termine dell'esercizio AER. Anche nella fase di recupero dopo HIIT l'erogazione di insulina è stata minima (0,4 U/h) fino al termine del periodo di osservazione (1 ora dopo il termine dell'esercizio). Il valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione era simile nelle due sessioni (204 mg/dl in AER e 188 mg/dl in HIIT). Il paziente non ha necessitato l'assunzione di CHO rescue nelle due sessioni.

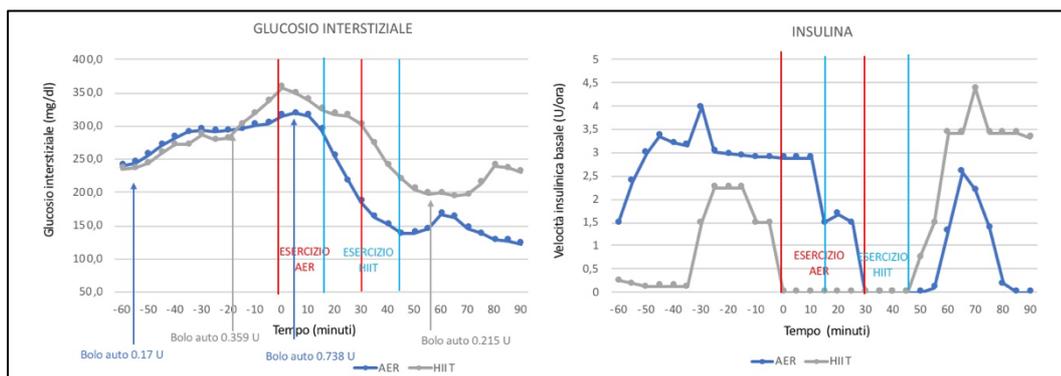
PAZIENTE 5. (donna di anni 24, peso 59,5 Kg, durata diabete 18 anni)



La paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità uguale di CHO (60 gr in AER e 60 gr in HIIT). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 risultava simile prima all'inizio della sessione AER (198 mg/dl) e HIIT (213 mg/dl). Nella fase di riposo prima di entrambi gli esercizi, il glucosio interstiziale è progressivamente calato, fino ad un valore all'inizio dell'esercizio HIIT di 152 mg/dl e prima dell'esercizio AER di 171 mg/dl. La discesa dei valori di glucosio è stata ripida durante entrambi gli esercizi fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio HIIT di 80 mg/dl e fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio AER di 108 mg/dl. A 5 minuti dal termine di entrambi gli esercizi, l'erogazione di insulina basale era pari a 0 U/h ed è rimasta tale per 15 minuti dopo il termine di AER e 20 minuti dopo il termine di HIIT.

Il valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione era maggiore dopo HIIT (157 mg/dl Vs 127 mg/dl dopo AER) probabilmente per un rimbalzo glicemico legato all'assunzione di 30 gr di CHO al 25° minuto di esercizio HIIT in corrispondenza di un valore di glucosio interstiziale di 93 mg/dl (glicemia plasmatica 52 mg/dl), nonostante l'aumento considerevole della velocità insulinica basale e l'erogazione di un bolo di correzione automatica di 0,74 UI.

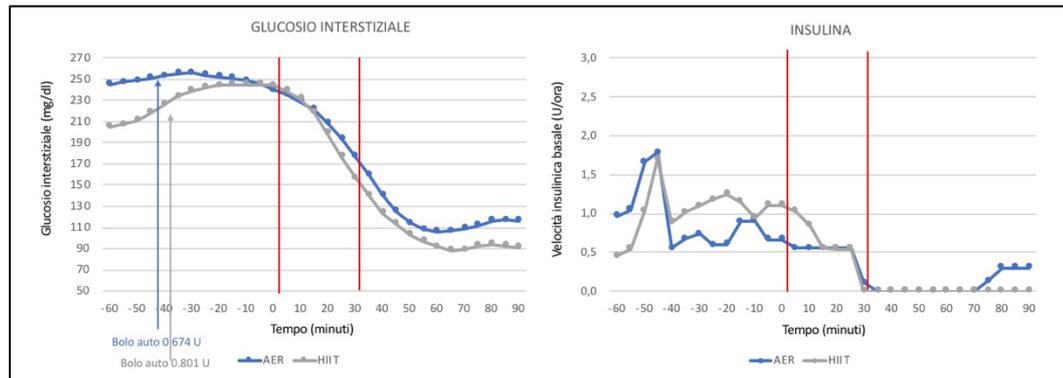
PAZIENTE 6. (donna di anni 24, peso 62 Kg, durata diabete 13 anni)



La paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità uguale di CHO (60 gr in AER e 60 gr in HIIT). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 risultava simile prima all'inizio della sessione AER (240 mg/dl) e HIIT (235 mg/dl). Nella fase di riposo prima di entrambi gli esercizi, il glucosio interstiziale è aumentato, fino ad un valore all'inizio dell'esercizio HIIT di 325 mg/dl e prima dell'esercizio AER di 315 mg/dl. Si puntualizza che per un problema di accessi venosi, l'inizio dell'esercizio HIIT è stato posticipato di 15 minuti (pertanto sul grafico risulta sfasato rispetto all'esercizio AER). La discesa dei valori di glucosio è stata più ripida durante AER fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio AER di 186 mg/dl e fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio HIIT di 220 mg/dl. L'erogazione di insulina basale è stata portata a 0 U/h per tutta la durata dell'esercizio HIIT fino a 15 minuti dopo il termine dello stesso e negli ultimi 5 minuti di esercizio AER fino a 20 minuti dopo il termine dello stesso.

Il valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione era maggiore dopo HIIT (231 mg/dl Vs 122 mg/dl dopo AER). La paziente non ha necessitato l'assunzione di CHO rescue nelle due sessioni.

PAZIENTE 7. (uomo di anni 42, peso 85 Kg, durata diabete 3 anni)

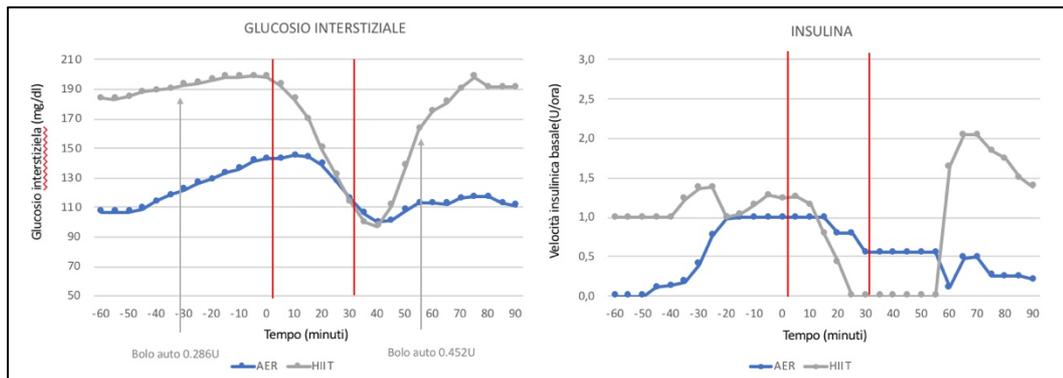


Il paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità uguale di CHO (85 gr in AER e 85 gr in HIIT). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 risultava più alto prima della sessione AER (245 mg/dl) rispetto al valore precedente l'esercizio HIIT (205 mg/dl), il paziente infatti aveva somministrato al pasto un bolo maggiore prima di HIIT (4 UI), rispetto a quanto somministrato prima di AER (1,4 UI).

In entrambi i periodi precedenti le sessioni di esercizio fisico, la velocità insulinica basale è aumentata ed è stato somministrato un bolo automatico di correzione (0,67 UI prima di AER e 0,8 UI prima di HIIT). All'inizio degli esercizi il valore di glucosio interstiziale era simile (240 mg/dl prima di AER e 244 mg/dl prima di HIIT). La discesa dei valori di glucosio è stata ripida durante entrambi gli esercizi fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio HIIT di 157 mg/dl e fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio AER di 177 mg/dl. Al termine di entrambi gli esercizi, l'erogazione di insulina basale era pari a 0 U/h ed è rimasta tale per 40 minuti dopo il termine di AER e fino a tutto il periodo di osservazione dopo HIIT (cioè 1 ora dopo il termine dell'esercizio).

Il valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione era simile nelle due sessioni (116 mg/dl dopo AER e 91 mg/dl dopo HIIT). Il paziente non ha necessitato l'assunzione di CHO rescue nelle due sessioni.

PAZIENTE 8. (donna di anni 36, peso 51 Kg, durata diabete 34 anni)

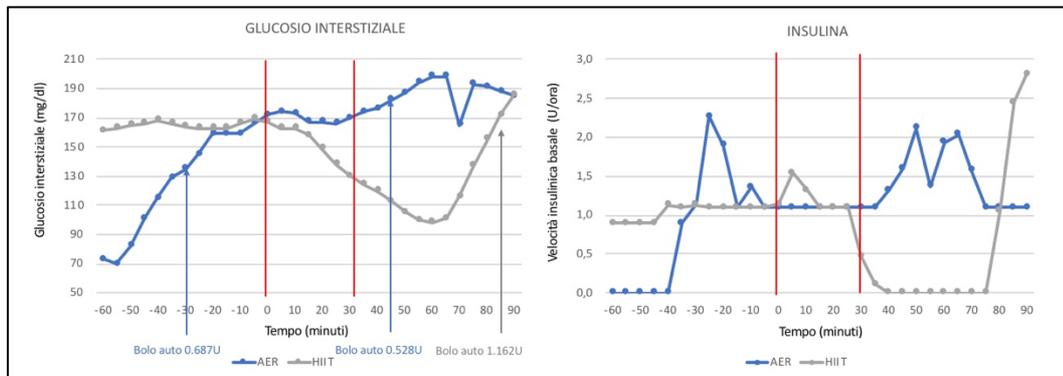


La paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità uguale di CHO (51 gr in AER e 51 gr in HIIT), somministrando al pasto una quantità simile di insulina (bolo prima di AER 3,2 UI, bolo prima di HIIT 3,9 UI). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 risultava molto maggiore all'inizio della sessione HIIT (184 mg/dl) rispetto al valore prima della sessione AER (107 mg/dl). Coerentemente, il sistema ha erogato nella fase di riposo prima di HIIT una maggiore quantità di insulina sotto forma di basale e ha somministrato un bolo automatico di correzione pari a 0,28 UI. Nonostante ciò, all'inizio dell'esercizio HIIT il valore di glucosio interstiziale risultava ancora elevato (198 mg/dl), invece all'inizio dell'esercizio AER risultava adeguato (143 mg/dl).

La discesa dei valori di glucosio è stata più considerevole e ripida durante HIIT, nonostante la drastica riduzione della velocità insulinica basale, fino ad un valore di glucosio interstiziale alla fine dell'esercizio di 114 mg/dl; in corrispondenza di tale valore, l'insulina erogata come basale era pari a 0 U/h ed è rimasta tale per 25 minuti dopo la fine dell'esercizio HIIT. La discesa dei valori di glucosio è stata più dolce durante esercizio AER fino ad un valore di 116 mg/dl alla fine dell'esercizio. Durante esercizio AER e nella fase di recupero dopo AER non vi è stata necessità di azzerare la velocità insulinica basale. La paziente ha assunto 30 gr di CHO rescue

al 30° minuto di esercizio AER, in corrispondenza di un valore di glucosio interstiziale di 114 mg/dl (glicemia plasmatica 56 mg/dl).

PAZIENTE 9. (donna di anni 44, peso 60 Kg, durata diabete 23)



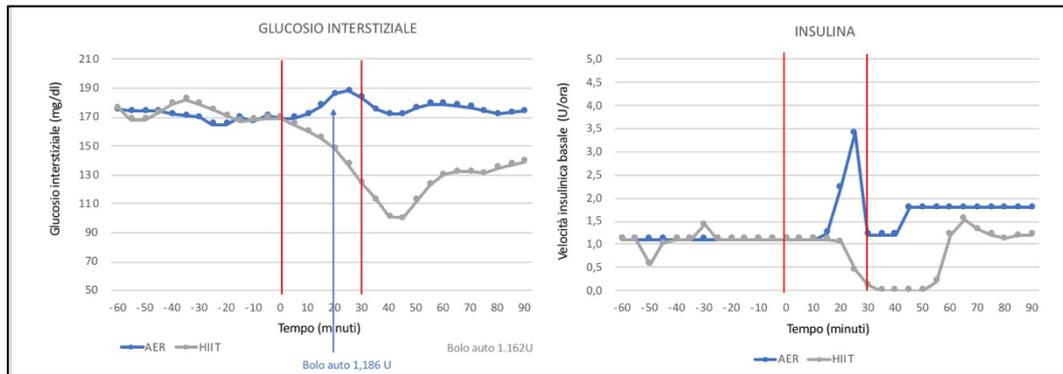
La paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità uguale di CHO (60 gr in AER e 60 gr in HIIT), ma ha somministrato per errore un bolo maggiore prima di AER (5,5 UI, rispetto al bolo prima di HIIT 3,6 UI). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 risultava maggiore all’inizio della sessione HIIT (161 mg/dl) rispetto al valore prima della sessione AER (73 mg/dl). Coerentemente, il sistema ha erogato nella fase di riposo prima di HIIT una maggiore quantità di insulina sotto forma di basale. Nella fase di riposo prima di AER la paziente ha assunto 15 gr di CHO con successivo rialzo dei valori di glucosio interstiziale. All’inizio di entrambi gli esercizi il valore di glucosio interstiziale era pari a 167 mg/dl.

La discesa glicemica è stata più considerevole e ripida durante HIIT, fino ad un valore di glucosio interstiziale alla fine dell’esercizio di 130 mg/dl. Durante esercizio AER il glucosio interstiziale è rimasto pressoché stabile con un valore al termine dell’esercizio di 170 mg/dl.

Nella fase di recupero dopo HIIT vi è stata necessità da parte del sistema automatico di azzerare la velocità insulinica basale fino a 45 minuti dopo l’esercizio, inoltre, per il riscontro di un valore di glucosio pari a 62 mg/dl 20 minuti dopo il termine dell’esercizio, la paziente ha assunto 15 gr di CHO rescue. Probabilmente la combinazione di sospensione dell’erogazione insulinica basale e l’assunzione di

CHO rescue hanno comportato un rimbalzo glicemico fino a 186 mg/dl al termine dell'osservazione della sessione HIIT.

PAZIENTE 10. (uomo di anni 25, peso 65 Kg, durata diabete 19 anni)



Il paziente ha consumato a pranzo nelle due giornate di studio una quantità simile di CHO (65 gr in AER e 63 gr in HIIT). Il valore di glucosio interstiziale al tempo -60 era lo stesso nelle due sessioni (176 mg/dl). In entrambi i periodi di riposo la velocità insulinica basale è rimasta stabile e non sono stati somministrati boli automatici. All'inizio degli esercizi il valore di glucosio interstiziale sovrapponibile (169 mg/dl). Durante AER si è assistito ad un incremento dei valori di glucosio interstiziale che hanno reso necessario un incremento della velocità insulinica basale e un bolo automatico di correzione di 1,18 UI. Diversamente, durante HIIT vi è stato un calo dei valori di glucosio interstiziale fino ad un valore minimo al termine dell'esercizio HIIT di 124 mg/dl. Al termine dell'esercizio HIIT l'erogazione di insulina basale era pari a 0 U/h ed è rimasta tale per 20 minuti dopo il termine di HIIT.

Il valore di glucosio interstiziale al termine dell'osservazione era 174 mg/dl dopo AER e 139 mg/dl dopo HIIT. Il paziente ha assunto 15 gr di CHO rescue al 25° minuto di esercizio HIIT, in corrispondenza di un valore di glucosio interstiziale di 137 mg/dl (glicemia 67 mg/dl su sangue).

DISCUSSIONE

L'utilizzo di sistemi ibridi per l'infusione automatizzata di insulina (HCL e AHCL) nella gestione terapeutica del DM1 è notevolmente aumentato nel corso degli ultimi anni dimostrando un incremento del tempo trascorso in euglicemia ed una contestuale riduzione del tempo trascorso in ipoglicemia e della variabilità glicemica (10, 57). Rimangono tuttavia alcune criticità (58) per quanto riguarda la gestione, da parte di questi dispositivi, delle malattie intercorrenti, della mancata somministrazione del bolo prandiale e delle occasioni in cui viene praticata attività fisica. Proprio per cercare di ampliare le conoscenze relative all'utilizzo dei sistemi AHCL durante esercizio fisico è stato posto in essere lo studio oggetto della presente tesi. In particolare si è valutato l'impatto del sistema AHCL Tandem t:slimX2 con algoritmo Control IQ sul tempo trascorso in euglicemia (TIR), in ipoglicemia (TBR) e in iperglicemia (TAR) durante due diverse tipologie di esercizio fisico (aerobico ad intensità moderata ed intermittente ad alta intensità) praticate dopo 3 ore dal pranzo, in 10 soggetti adulti affetti da DM1.

L'algoritmo Control IQ contiene una funzione definita "esercizio" che modula l'erogazione di insulina basale e di boli automatici per mantenere temporaneamente il valore di glucosio interstiziale ad un valore più elevato (140-160 mg/dl) rispetto a quanto previsto al di fuori delle condizioni di attività fisica. Nonostante questa specifica funzione, la pianificazione dell'esercizio fisico in prossimità di un pasto rimane ancora una sfida per le persone affette da DM1 in quanto devono cercare di minimizzare l'aumento della glicemia post-prandiale e mitigare il rischio di ipoglicemia indotta dall'esercizio in presenza della quota di insulina attiva somministrata come bolo al pasto (41, 43, 44).

L'unico studio presente in letteratura che ha valutato l'utilizzo del sistema AHCL con Control IQ durante attività sportiva è quello di Laya Ekhlaspour (31) che però ha coinvolto bambini e adolescenti durante un campo sci senza specificare il timing dell'attività svolta. I risultati del nostro studio, in cui l'attività fisica veniva svolta a tre ore dal pasto, hanno evidenziato che l'utilizzo di un sistema AHCL con annuncio all'algoritmo dell'attività fisica 90 minuti prima, non si associava ad episodi ipoglicemici durante entrambe le sessioni di esercizio fisico evidenziando

soltanto una minima percentuale di tempo in ipoglicemia nella fase di recupero dopo AER pari a 2%, senza differenze statisticamente significative con la sessione HIIT. Si conferma pertanto quanto osservato da Tagougui et al. (50) che aveva indagato tre possibili approcci per minimizzare il rischio di ipoglicemia utilizzando un sistema automatico ibrido in attività fisica svolta in fase post-prandiale e che aveva osservato come l'approccio migliore fosse associare l'annuncio dell'esercizio al sistema con un anticipo di 90 minuti e la riduzione del bolo somministrato al pranzo.

Interessante è stata l'analisi dell'andamento dei valori di glucosio interstiziale nei singoli soggetti in quanto si è osservato che, sebbene la fase più delicata in termini di rischio ipoglicemico fosse l'ora successiva al termine di ciascuna sessione di attività fisica, il sistema Control IQ ha completamente minimizzato questo rischio sospendendo l'erogazione di insulina per un tempo compreso tra 15-60 minuti. La decisione presa dall'algoritmo è in controtendenza con quanto frequentemente pongono in essere i pazienti in terapia insulinica sia con sistemi tecnologici sia con le tradizionali penne in quanto tendono a non ridurre la velocità insulinica basale al termine dell'esercizio e, se in precedenza l'avevano sospesa, tendono a riattivarla senza effettuare una riduzione percentuale necessaria a minimizzare il rischio di ipoglicemia nelle ore successive alla partita dell'attività fisica. Un'altra criticità che spesso i soggetti con DM1 riscontrano nella fase di recupero a fine attività fisica è un rimbalzo iperglicemico spesso conseguente ad esercizio fisico intervallato o non aerobico. Nel nostro studio si è invece osservato che l'algoritmo compensa l'assenza di basale precedente aumentando l'erogazione nel periodo successivo e ha richiesto l'assunzione di CHO rescue in una quota estremamente bassa di soggetti. Abbiamo inoltre osservato che l'algoritmo ha effettuato in tutti i soggetti, o poco prima dell'inizio dell'attività fisica o nel corso della stessa uno o più boli automatici di correzione in corrispondenza di rialzi glicemici permettendo di smorzare l'ulteriore salita della glicemia e senza indurre ipoglicemie. Anche tale decisione risulta in controtendenza con quanto molto spesso pongono in essere i pazienti che, probabilmente per paura di incorrere in episodi ipoglicemici, tendono a non intervenire con boli insulinici in prossimità o durante lo svolgimento dell'esercizio.

Rilevante è stata anche la quasi totale assenza di ipoglicemie nel periodo notturno nei due giorni in cui è stata svolta attività fisica. L'ipoglicemia notturna dopo l'esercizio fisico è comune nelle persone con DM1 e la paura di incorrere in ipoglicemia notturna è una delle barriere allo svolgimento della pratica sportiva (59). Tra le cause di ipoglicemia tardiva vi sono: l'aumento della sensibilità all'insulina dopo l'esercizio che può durare dalle 24 alle 48 ore in modo proporzionale all'intensità e durata dell'attività e la necessità di ricostituire i depositi di glicogeno muscolare dopo un esercizio di lunga durata (60). Sebbene nel nostro studio la durata dell'esercizio fosse piuttosto limitata, la totale assenza di episodi ipoglicemici notturni è verosimilmente ascrivibile ad una più adeguata insulinizzazione erogata dall'algoritmo e potrebbe rappresentare un fattore favorente lo svolgimento di attività fisica e l'aderenza nei confronti di tale tecnologia, come suggerito anche dai risultati dei questionari somministrati ai partecipanti che hanno documentato un'ottima soddisfazione per il trattamento in atto e basso timore delle ipoglicemie.

Un altro aspetto emerso dal nostro studio è la notevole capacità di adattamento dell'algoritmo ai profili glicemici dei singoli soggetti che risultano essere spesso molto diversi tra un giorno e l'altro e durante una sessione di esercizio fisico e l'altra, come mostrato anche dalla diversa glicemia di partenza nei singoli soggetti nonostante la quantità di CHO del pasto prima di ciascuna sessione fosse la medesima. Non sono purtroppo disponibili, nella nostra popolazione, dati in merito ai livelli di cortisolemia e/o di glucagone nel corso delle sessioni di esercizio fisico che, quando più elevati, potrebbero giustificare, insieme alla maggiore attivazione adrenergica, una stimolazione della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatica (61). Nonostante ciò l'algoritmo, in ciascun soggetto, si è dimostrato in grado di modulare l'erogazione di insulina in maniera efficace e sicura.

I limiti del nostro studio includono: la bassa numerosità del campione (ciò riflette la bassa percentuale di soggetti affetti da DM1 che utilizzano questo tipo di tecnologia) che rende lo studio pilota, la tipologia di soggetti reclutati (fisicamente attivi, in prevalenza donne, in buon compenso glicemico) e l'utilizzo di un solo sistema AHCL, che non consente la generalizzazione dei risultati ad altri dispositivi; limitazioni minori includono il calcolo dell'intensità dell'esercizio, che

era basato sulla frequenza cardiaca anziché sul VO₂max, il livello di attività fisica dei partecipanti che era auto-riferito invece di essere basato sull'accelerometro o su un questionario. Punti di forza del nostro studio sono: la standardizzazione delle sessioni di attività fisica e la standardizzazione del pasto che permettono di ridurre eventuali bias derivanti dalla possibile eterogeneità dell'esercizio e dei CHO assunti, la randomizzazione delle sessioni di attività, il monitoraggio dei livelli di glucosio plasmatico e interstiziale prima, durante e dopo l'esercizio, la scelta di praticare l'attività a tre ore dal pasto che ha permesso di esplorare un momento che viene spesso scelto dai pazienti per svolgere attività fisica ma verso cui le linee guida non sono del tutto chiare, inoltre lasciare ai soggetti la libertà di ridurre il bolo al pasto che precedeva l'attività del 30-50% ha permesso di ricalcare ciò che i pazienti erano soliti fare prima di svolgere attività nella vita reale, anche in funzione del loro grado di allenamento e della loro personale risposta all'esercizio.

Sebbene limitati ad un ridotto numero di soggetti e ad una ristretta finestra temporale di attività fisica, i risultati descritti offrono buone prospettive per i soggetti affetti da DM1 che utilizzano questo sistema AHCL e che praticano attività fisica, suggerendo come l'utilizzo di questo sistema avanzato ibrido permetta di mantenere un buon andamento della glicemia sia durante attività fisica aerobica ad intensità moderata sia durante attività intervallata ad alta intensità, minimizzando il rischio di ipoglicemie, e di prevenire successivi picchi iperglicemici. Tali risultati sono importanti soprattutto per chi svolge attività fisica in una fase delicata come quella post-prandiale tardiva, poiché hanno mostrato come il sistema automatico abbia saputo limitare l'esposizione sia all'iperglicemia che all'ipoglicemia mantenendo un TIR medio su 10 soggetti superiore al 70% sia nell'ora di recupero post-attività sia nella notte e un TBR pari a 0% durante lo svolgimento dell'attività fisica, con una richiesta di CHO rescue minima. I risultati del nostro studio non sono purtroppo generalizzabili ad altri sistemi AHCL dal momento che ciascun sistema di pancreas artificiale utilizza un algoritmo con peculiarità specifiche il cui impatto durante la pratica dell'esercizio andrà valutata nel corso di ulteriori studi.

BIBLIOGRAFIA

1. Martin Tauschmann, Roman Hovorka. Technology in the management of type 1 diabetes mellitus - current status and future prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Aug;14(8):464-475.
2. Doyle FJ 3rd, Huyett LM, Lee JB, Zisser HC, Dassau E. Closed-loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1191-7.
3. Lalantha Leelarathna, Pratik Choudhary, Emma G Wilmot, Alistair Lumb, Tim Street, Partha Kar, Sze M Ng. Hybrid closed-loop therapy: Where are we in 2021? *Diabetes Obes Metab.* 2021 Mar;23(3):655-660.
4. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, et al. Successful at-home use of the Tandem Control IQ artificial pancreas system in young children during a RCT. *Diabetes Technol Ther* 2019, 21: 159-69.
5. Nimri E, Grosman B, Roy A, et al. Feasibility study of a Hybrid Closed-Loop system with automated insulin correction boluses. *Diabetes Technol Ther* 2020.
6. De Luca M, Modestino M, Iacono O, De Simone A, Guardasole V, Foglia A. Advanced hybrid closed loop: review of the current systems available in Italy for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *JAMD* 25:120-129, 2022.
7. Lewis D, Leibrand S. Open APSC. Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol.* 2016; 10: 1411.
8. Barnard KD, Ziegler R, Klonoff DC et al. Open source closed-loop insulin delivery systems: a clash of cultures or emerging of diverse approaches? *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12: 1223-1226.
9. Mercedes J. Burnside, M.B., Ch.B., Dana M. Lewis, B.A., Hamish R. Crocket, Ph.D., Renee A. Meier, Ph.D., Jonathan A. Williman, Ph.D., Olivia J. Sanders, R.N., Craig A. Jefferies, M.D., Ann M. Faherty, R.N., Ryan G. Paul, Ph.D., Claire S. Lever, M.N., Sarah K.J. Price, M.N., Carla M. Frewen, R.N., Shirley D. Jones, Tim C. Gunn, B.I.T., Christina Lampey, B.Sc., Benjamin J. Wheeler, Ph.D., and Martin I. de Bock, Ph.D. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl j med* 387;10 [nejm.org](https://www.nejm.org) September 8, 2022.
10. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, Laffel LM, Levy CJ, Pinsky JE, Wadwa RP, Dassau E, Doyle FJ 3rd, Anderson SM, Church MM, Dadlani V, Ekhlaspour L, Forlenza GP, Isganaitis E, Lam DW, Kollman C, Beck

- RW; iDCL Trial Research Group. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1707-1717.
11. Usoh CO, Johnson CP, Speiser JL, Bundy R, Dharod A, Aloji JA. Real-World Efficacy of the Hybrid Closed-Loop System. *J Diabetes Sci Technol*. 2022 May;16(3):659-662.
 12. Marc D Breton, Boris P Kovatchev. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther*. 2021 Sep;23(9):601-608.
 13. Beato-Víbora PI, Gallego-Gamero F, Lázaro-Martín L, Romero-Pérez MDM, Arroyo-Díez FJ. Prospective Analysis of the Impact of Commercialized Hybrid Closed-Loop System on Glycemic Control, Glycemic Variability, and Patient-Related Outcomes in Children and Adults: A Focus on Superiority Over Predictive Low-Glucose Suspend Technology. *Diabetes Technol Ther*. 2020 Dec;22(12):912-919.
 14. Hasan S, Shaw SM, Gelling LH, Kerr CJ, Meads CA: Exercise modes and their association with hypoglycemia episodes in adults with type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2018; 6: e000578.
 15. Martin de Bock, Julie Dart, Anirban Roy, Raymond Davey, Wayne Soon, Carolyn Berthold, Adam Retterath, Benyamin Grosman, Natalie Kurtz, Elizabeth Davis and Timothy Jones. Exploration of the Performance of a Hybrid Closed Loop Insulin Delivery Algorithm That Includes Insulin Delivery Limits Designed to Protect Against Hypoglycemia. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2017, Vol. 11(1) 68–73.
 16. Michaliszyn SF, Shaibi GQ, Quinn L, et al. Physical fitness, dietary intake, and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:389–94.
 17. Riddell MC, Perkins BA. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Can J Diabetes* 2006; 30:63–71.
 18. M. Chimen A. Kennedy K. Nirantharakumar T. T. PangR. Andrews P. Narendran. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012: 55:542-51
 19. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al.: Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1285-1295.
 20. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, Melmer A, Steinacker JM, Holl RW: Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of

- cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18 028 patients. *Diabetes Care* 2015; 38: 1536- 1543.
21. Durak EP, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM: Randomized crossover study of effect of resistance training on glycemic control, muscular strength, and cholesterol in type I diabetic men. *Diabetes Care* 1990; 13: 1039-1043.
 22. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, et al. Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care* 2008; 31:230–2.
 23. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, et al. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:2108–9.
 24. Jabbour G, Henderson M, Mathieu M. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016 Apr;40(2):170-2.
 25. Lascar N, Kennedy A, Hancock B, Jenkins D, Andrews RC, Greenfield S, Narendran P. Attitudes and barriers to exercise in adults with type 1 diabetes (T1DM) and how best to address them: a qualitative study. *PLoS One*. 2014 Sep 19;9.
 26. Riddell MC, Bar-Or O, Hollidge-Horvat M, et al. Glucose ingestion and substrate utilization during exercise in boys with IDDM. *J Appl Physiol* 2000; 88:1239–46.
 27. Francescato MP, Geat M, Fusi S, et al. Carbohydrate requirement and insulin concentration during moderate exercise in type 1 diabetic patients. *Metabolism* 2004; 53:1126–30
 28. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, et al. The 10-s maximal sprint: a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:601–6.
 29. Guel KJ, Jones TW, Fournier PA. Intermittent high-intensity exercise does not increase the risk of early postexercise hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:416–8.
 30. Zaharieva DP, Messer LH, Paldus B, O'Neal DN, Maahs DM, Riddell MC. Glucose Control During Physical Activity and Exercise Using Closed Loop Technology in Adults and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020 Dec;44(8):740-749. doi: 10.1016/j.jcjd.2020.06.003. Epub 2020 Jun 8. Erratum in: *Can J Diabetes*. 2021 Feb;45(1):96.
 31. Laya Ekhlaspour, Gregory P. Forlenza, Daniel Chernavvsky, David M. Maahs, R. Paul Wadwa, Mark D. Deboer, Laurel H. Messer, Marissa Town, Jennifer Pinnata, Geoff Kruse, Boris P. Kovatchev, Bruce A. Buckingham, Marc D. Breton. Closed loop

- control in adolescents and children during winter sports: Use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatr Diabetes*. 2019 September; 20(6): 759–768.
32. Paldus B, Lee MH, Morrison D, Zaharieva DP, Jones H, Obeyesekere V, Lu J, Vogrin S, LaGerche A, McAuley SA, MacIsaac RJ, Jenkins AJ, Ward GM, Colman P, O'Neal DN. First Randomized Controlled Trial of Hybrid Closed Loop Versus Multiple Daily Injections or Insulin Pump Using Self-Monitoring of Blood Glucose in Free-Living Adults with Type 1 Diabetes Undertaking Exercise. *J Diabetes Sci Technol*. 2021 Nov;15(6):1399-1401.
 33. Barbora Paldus, Dale Morrison, Dessi P. Zaharieva, Melissa H. Lee, Hannah Jones, Varuni Obeyesekere, Jean Lu, Sara Vogrin, André La Gerche, Sybil A. McAuley, Richard J. MacIsaac, Alicia J. Jenkins, Glenn M. Ward, Peter Colman, Carmel E.M. Smart, Rowen Seckold, Bruce R. King, Michael C. Riddell, David N. O'Neal; A Randomized Crossover Trial Comparing Glucose Control During Moderate-Intensity, High-Intensity, and Resistance Exercise With Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery While Profiling Potential Additional Signals in Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 5 January 2022; 45 (1): 194–203.
 34. Melissa H. Lee, Sara Vogrin, Barbora Paldus, Dilshani Jayawardene, Hannah M. Jones, Sybil A. McAuley, Varuni Obeyesekere, Judith Gooley, André La Gerche, Richard J. MacIsaac, Vijaya Sundararajan, Alicia J. Jenkins, Glenn M. Ward, David N. O'Neal; Glucose and Counterregulatory Responses to Exercise in Adults With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Using Closed-Loop Insulin Delivery: A Randomized Crossover Study. *Diabetes Care* 1 February 2020; 43 (2): 480–483.
 35. Dilshani C. Jayawardene, Sybil A. McAuley, Jodie C. Horsburgh, André La Gerche, Alicia J. Jenkins, Glenn M. Ward, Richard J. MacIsaac, Timothy J. Roberts, Benjamin Grosman, Natalie Kurtz, Anirban Roy and David N. O'Neal. Closed-Loop Insulin Delivery for Adults with Type 1 Diabetes Undertaking High-Intensity Interval Exercise Versus Moderate-Intensity Exercise: A Randomized, Crossover Study. *Diabetes Technol Ther* 2017 Jun;19(6):340-348.
 36. Breton MD, Cherňavsky DR, Forlenza GP et al. Closed-loop control during intense prolonged outdoor exercise in adolescents with type 1 diabetes: the artificial pancreas ski study. *Diabetes Care* 2017;40(12):1644–1650.
 37. Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The effects of basal insulin suspension at the start of exercise on blood glucose levels during continuous versus circuit-based exercise in individuals with type 1 diabetes on

- continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(6):370–378.
38. Taleb N, Emami A, Suppère C et al. Efficacy of single- hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 2016; 59(12):2561–2571.
 39. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E et al. Mitigating reductions in glucose during exercise on closed-loop insulin delivery: the ex-snacks study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(12):794–799.
 40. Frank S, Jbaily A, Hinshaw L, Basu R, Basu A, Szeri AJ. Modeling the acute effects of exercise on insulin kinetics in type 1 diabetes. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2018; 45(6):829–845.
 41. Tagougui S, Taleb N, Rabasa-Lhoret R. The benefits and limits of technological advances in glucose management around physical activity in patients type 1 diabetes. *Front Endocrinol* 2019; 9: 818.
 42. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(5):377–390.
 43. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001; 24(4):625–630.
 44. Gingras V, Bonato L, Messier V et al. Impact of macronutrient content of meals on postprandial glucose control in the context of closed-loop insulin delivery: a randomized cross-over study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(11):2695–2699.
 45. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover trial. *Diabetes Metab* 2019; 45(3):294–300.
 46. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved open-loop glucose control with basal insulin reduction 90 minutes before aerobic exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2019. 42(5):824–831.
 47. Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R et al. Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(11):1110–1119.

48. Schiavon M, Dalla Man C, Kudva YC, Basu A, Cobelli C. In silico optimization of basal insulin infusion rate during exercise: implication for artificial pancreas. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(6): 1461–1469.
49. Bertachi A, Beneyto A, Ramkissoon CM, Vehí J. Assessment of mitigation methods to reduce the risk of hypoglycemia for announced exercise in a uni-hormonal artificial pancreas. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(4):285–295.
50. Tagougui S, Taleb N, Legault L. et al. A single-blind, randomised, crossover study to reduce hypoglycaemia risk during postprandial exercise with closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: announced (with or without bolus reduction) vs unannounced exercise strategies. *Diabetologia* 2020; 63, 2282–2291.
51. McCarthy O.M. et al. Automated Insulin Delivery Around Exercise in Adults with Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Study. *Diabetes Technol Ther.* 2023. Jul;25(7):476-484
52. Peter Adolfsson et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1341-1372.
53. Karvonen JJ. The effects of training on heartrate: a “longitudinal”study. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1957; 35:307-315.
54. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, Greear ML, Singh H, Shepard JA, Cox DJ. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Apr; 34(4):801-6.
55. Bradley C. The well-being questionnaire. In: Bradley C ed. *Handbook of psychology and diabetes.* Chur, Switzerland: Harwood Academic Press, 1994: 89–109.
56. Antonio Nicolucci, Maria C Rossi , Fabio Pellegrini , Giuseppe Lucisano , Basilio Pintaudi , Sandro Gentile , Giampiero Marra , Soren E Skovlund , Giacomo Vespasiani on behalf of the BENCH-D Study Group. Benchmarking network for clinical and humanistic outcomes in diabetes (BENCH-D) study: protocol, tools, and population. *SpringerPlus* 2014, 3:83
57. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW et al. A randomized trial of closed-loop control in children with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383(9):836–845.
58. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia* 2021; 64: 1007-15.

59. Anne-Sophie Brazeau, Rémi Rabasa-Lhoret, Irene Strychar, Hortensia Mircescu. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008 Nov;31(11):2108-9.
60. Ravi Reddy, Joseph El Youssef, Kerri Winters-Stone, Deborah Branigan, Joseph Leitschuh, Jessica Castle and Peter G. Jacobs. The impact of exercise on sleep in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb; 20(2): 443–447.
61. Jane E. Yardley, Glen P. Kenny, Bruce A. Perkins, Michael C. Riddell, Nadia Balaa, Janine Malcolm, Pierre Boulay, Farah Khandwala, MSC; Ronald J. Sigal. Resistance Versus Aerobic Exercise: Acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(3):537–542.

APPENDICE

La figura 5 mostra nella sessione AER il confronto tra glucosio interstiziale e plasmatico. La figura 6 mostra nella sessione HIIT il confronto tra glucosio interstiziale e plasmatico. La Figura 7 mostra l'andamento del glucosio interstiziale rilevato dal sensore durante la notte (dalle 23 alle 7) dopo le sessioni di attività fisica.

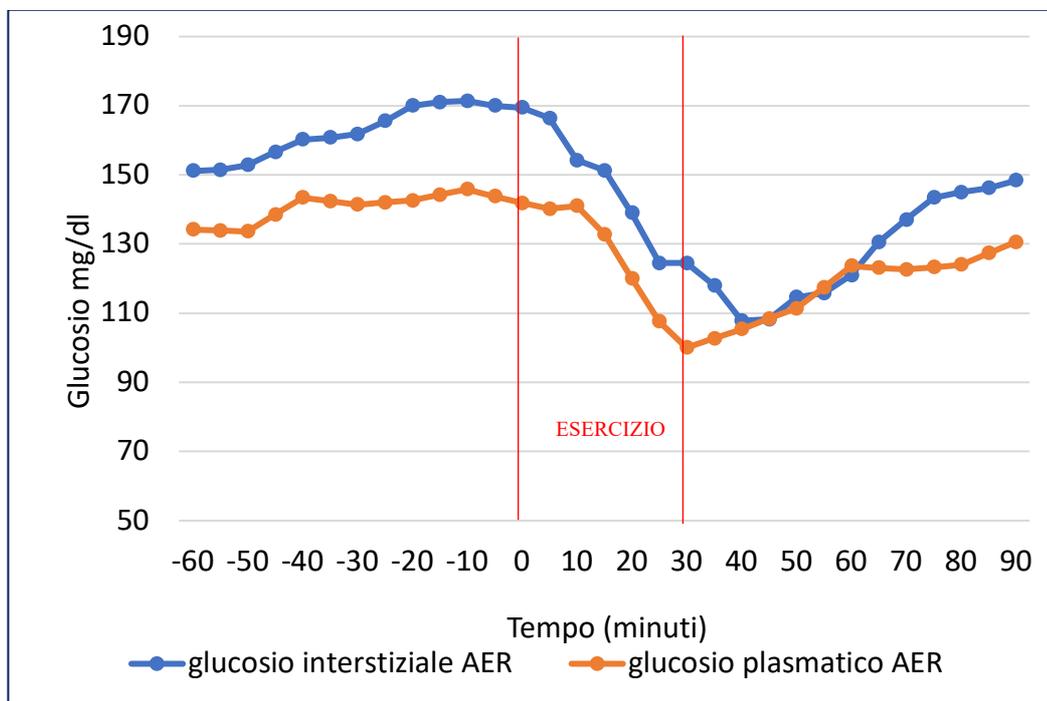


Figura 5. Glucosio interstiziale e plasmatico durante la sessione AER.

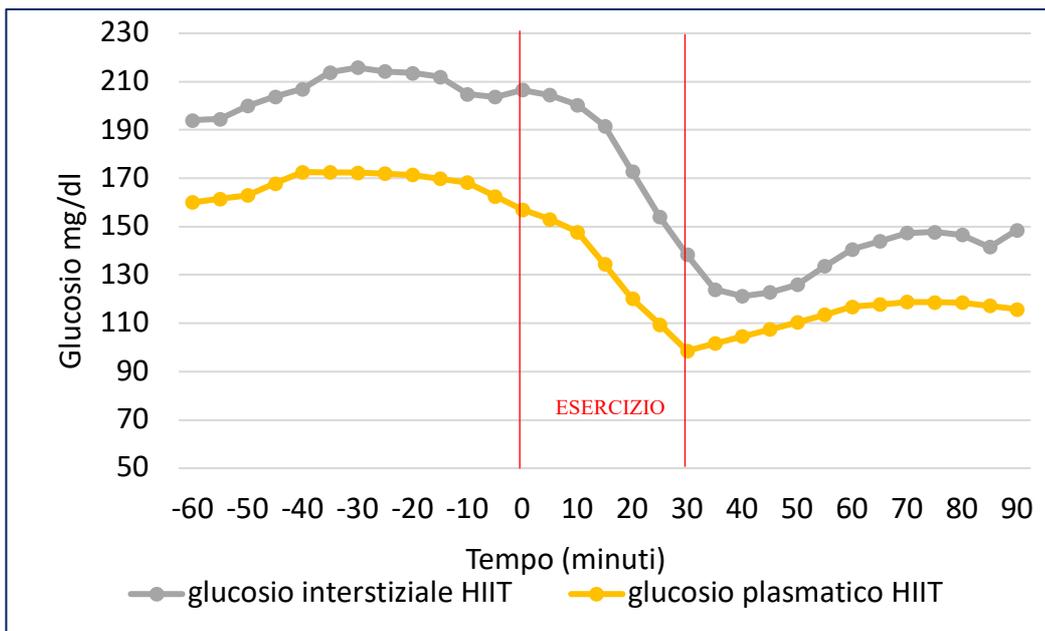


Figura 6. Glucosio interstiziale e plasmatico durante la sessione HIIT.

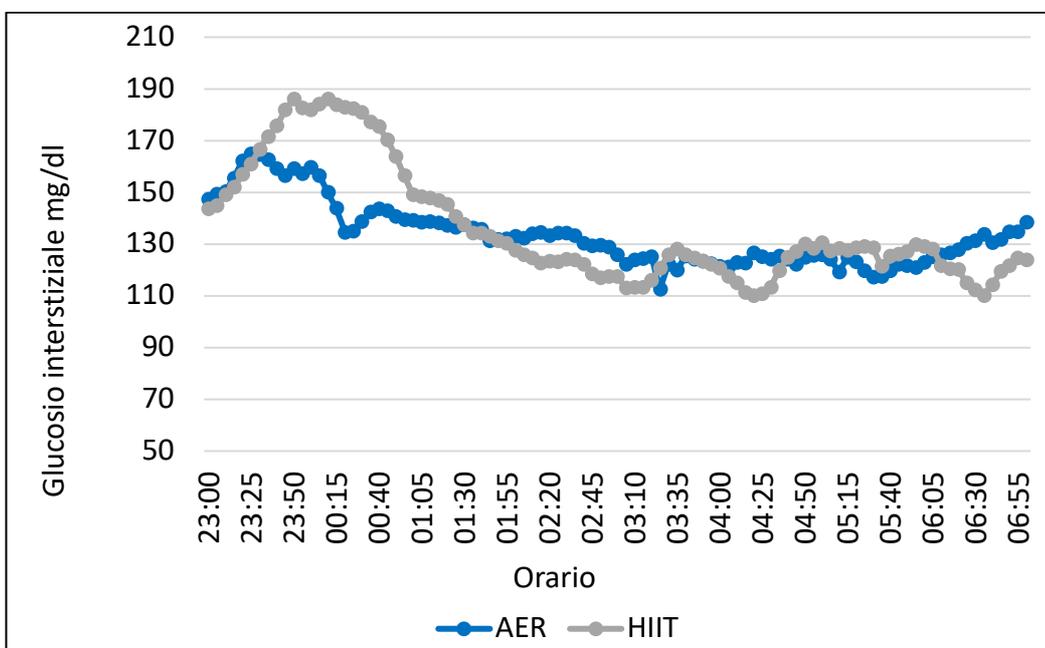


Figura 7. Glucosio interstiziale nella notte (dalle 23 alle 7) dopo le sessioni di attività fisica.

Dal confronto tra le metriche glicemiche derivate dal sensore nel giorno di attività e nel giorno precedente (dalle ore 00 alle ore 23.59), nessuna differenza era significativa, sia considerando l'attività AER, sia considerando l'attività HIIT (Tabella 8 e Tabella 9).

Tabella 8. Confronto tra le metriche glicemiche derivate dal sensore nel giorno di esercizio AER e nel giorno precedente AER.

| Parametri | Giorno prima di AER | Giorno AER | p |
|--------------------------------|----------------------------|-------------------|----------|
| TIR (%) | 76.2±3.1 | 76.8±4.2 | 0.88 |
| TAR (%) | 21.6±3.6 | 22.8±4.2 | 0.80 |
| TBR (%) | 2.2±1.5 | 0.4±0.2 | 0.25 |
| CV (%) | 30±2.2 | 27.4±1.4 | 0.14 |
| Glucosio interstiziale (mg/dl) | 148±15.7 | 146.4±4.2 | 0.80 |

Valori espressi come media±ES

Tabella 9. Confronto tra le metriche glicemiche derivate dal sensore nel giorno di esercizio HIIT e nel giorno precedente HIIT.

| Parametri | Giorno prima di HIIT | Giorno HIIT | p |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------|
| TIR (%) | 79.1±4.8 | 79.7±4.1 | 0.80 |
| TAR (%) | 19.4±4.4 | 19.7±4.1 | 0.80 |
| TBR (%) | 1.4±0.7 | 0.5±0.3 | 0.35 |
| CV (%) | 28.3±2.6 | 28.1±1.6 | 0.96 |
| Glucosio interstiziale (mg/dl) | 149±7.1 | 146.4±5.2 | 0.65 |

Valori espressi come media±ES