

con il patrocinio di



Percorsi in diabetologia: dai target ai benefici per la persona con diabete

Percorsi terapeutici della U.O.C. Medicina Interna
ad indirizzo Diabetologico DACP - AUSL Modena



24 Settembre 2022

Modena

**RMH DES ARTS Hotel
Via Luigi Settembrini, 10**

*Percorsi in diabetologia:
dai target ai benefici
per la persona con diabete*

Percorsi terapeutici della U.O.C. Medicina Interna
ad indirizzo Diabetologico DACP - AUSL Modena



Valore dei device high tech dedicati al monitoraggio continuo della glicemia nella qualità della vita delle persone con DMT1

Federica Agostini MD

UOC Medicina interna ad indirizzo Diabetologico

DACP – AUSL Modena

Leonardo Varroni

Dichiarazione dei conflitti d'interesse

La dr.ssa FEDERICA AGOSTINI dichiara di NON aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti da ALCUNA Azienda Farmaceutica e/o Diagnostica.

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

CONSENSUS

- La gestione della terapia insulinica intensiva del T1DM consiste di due attività essenziali e integrate: **misurazione della glicemia, per lo più capillare e somministrazione della insulina**
- L'**ipoglicemia**, intesa come qualunque evento di valore basso di glucosio plasmatico che esponga la persona a un **potenziale danno**, è un rischio strettamente associato con la terapia con insulina
- Terapie efficaci sono attualmente disponibili, ma richiedono una **integrazione** tra dosaggio della insulina sc, dieta, esercizio fisico mediante un **frequente feedback** fornito da un **monitoraggio efficace del livello di glucosio plasmatico**
- La **paura della ipoglicemia**, quale conseguenza della terapia insulinica, è una degli ostacoli più rilevanti tra la persona e il raggiungimento di un buon controllo glicemico del T1DM

CONSENSUS

- **Necessità di identificare **outcomes clinici prioritari-principali** per il Diabete tipo 1 oltre la semplice HbA1c, sicuramente utile per valutare il compenso nel lungo periodo e come surrogato per il rischio di sviluppare complicanze, ma incapace di evidenziare variazioni nel breve termine, comparsa di ipo ed iperglicemie e l'impatto sulla qualità di vita delle variazioni glicemiche**
- **Gli outcomes considerati sono risultati:**
 - **ipoglicemia**
 - **iperglicemia**
 - **Time In Range (TIR)**

DEFINIZIONI

Level	Glycemic criteria	Hypoglycemia	Documented	Symptoms	
Hypoglycemia alert value (level 1)	≤70 mg/dl (3.9 mmol/L)	Sufficiently low for treatment with fast acting carbohydrate and dose adjustment of glucose lowering therapy Counterregulation is triggered	Asymptomatic	≤70 mg/dl (3.9 mmol/L) or <54 mg/dl (3.0 mmol/L)	Not accompanied by typical symptoms
			Symptomatic	≤70 mg/dl (3.9 mmol/L) or <54 mg/dl (3.0 mmol/L)	accompanied by typical symptoms
Clinically significant hypoglycemia (level 2)	<54 mg/dl (3.0 mmol/L)	Sufficiently low to indicate serious, clinically important hypoglycemia Neuroglycopenic e/o neurogenic symptoms	Neuroglycopenic symptoms	cognitive impairment, behavioral changes, confusion, and, at lower glucose levels, seizure or coma	
Severe hypoglycemia (level 3)	No specific glucose threshold	Hypoglycemia associated with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery Seizures, Coma	Neurogenic symptoms	adrenergic symptoms Include palpitations, tremors, or anxiety, while cholinergic symptoms include sweating, hunger, or paresthesias	

DEFINIZIONI

Level	Glycemic criteria
Hyperglycemia level 1	>180 mg/dl (10 mmol/L) or ≤ 250 mg/dl (13.9 mmol/L)
Hyperglycemia level 2	>250 mg/dl (13.9 mmol/L)

TIR : percentage of readings in the range 70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/mol) per unit of time

IPOGLICEMIA

La ipoglicemia resta la barriera principale ad un controllo glicemico ottimale nei pazienti con DM1 e ha influenza sulla qualità di vita.

In media si contano 2 ipoglicemie lievi a settimana e 1 ipoglicemia severa all'anno per ogni paziente con DM1.

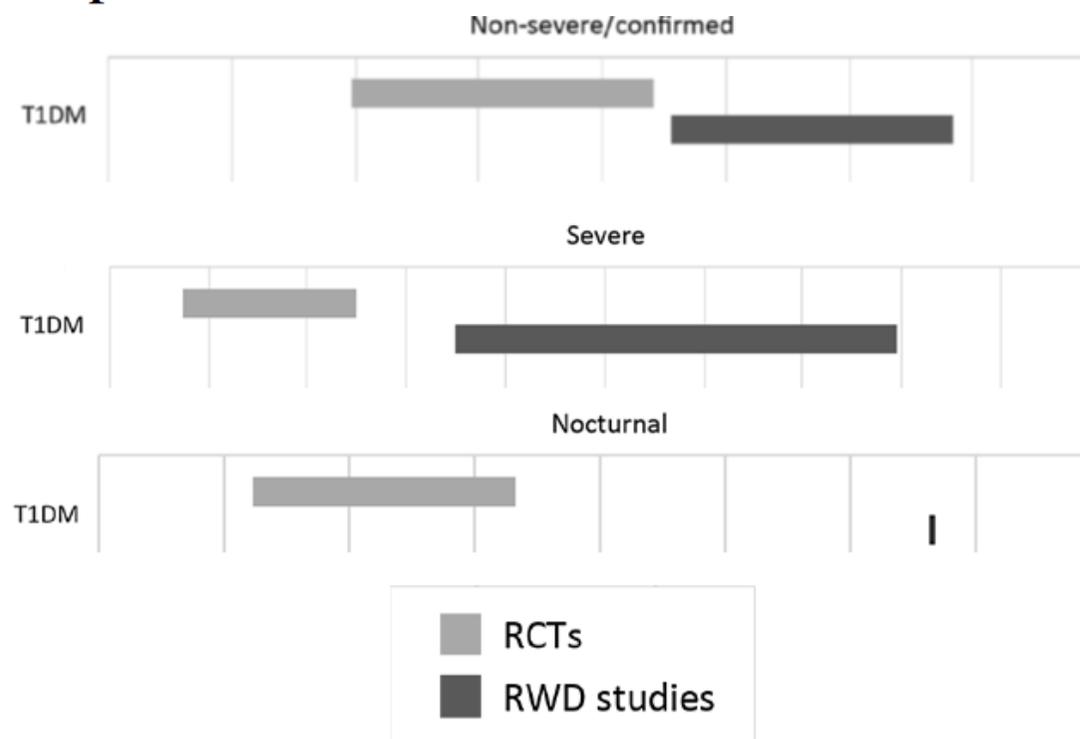
La ipoglicemia severa è associata a eventi cardiovascolari maggiori e può determinare danni neurologici.

Riscontri più recenti indicano che il 4-10% dei decessi delle persone con T1DM sono causati da ipoglicemia, quindi sono probabilmente iatrogeni.

In UK è stata stimata una spesa di 13 milioni annui per la gestione delle ipoglicemie.

Ipoglicemia severa: ancora una minaccia per i bambini e i giovani adulti con T1DM?

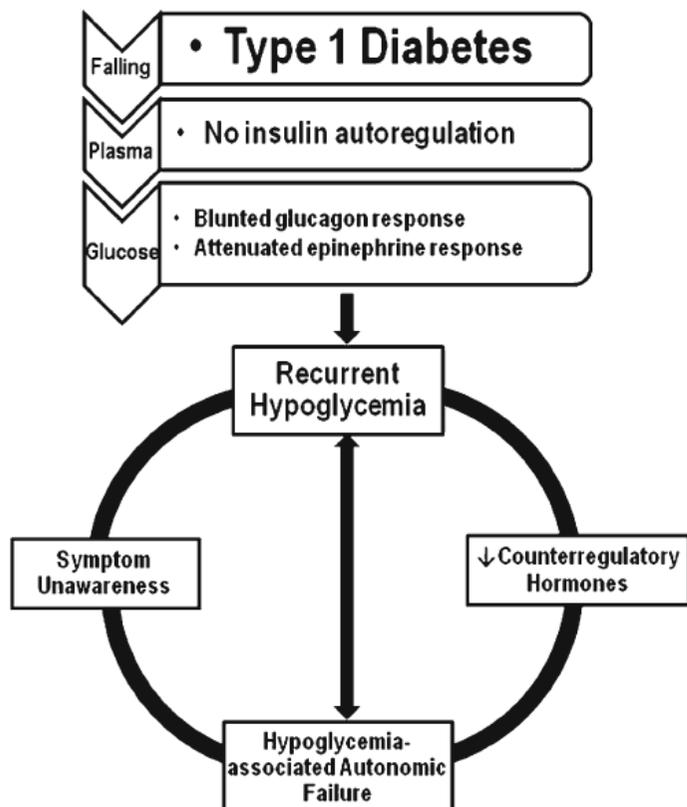
Hypoglycemia Event Rates: A Comparison Between Real-World Data and Randomized Controlled Trial Populations in Insulin-Treated Diabetes



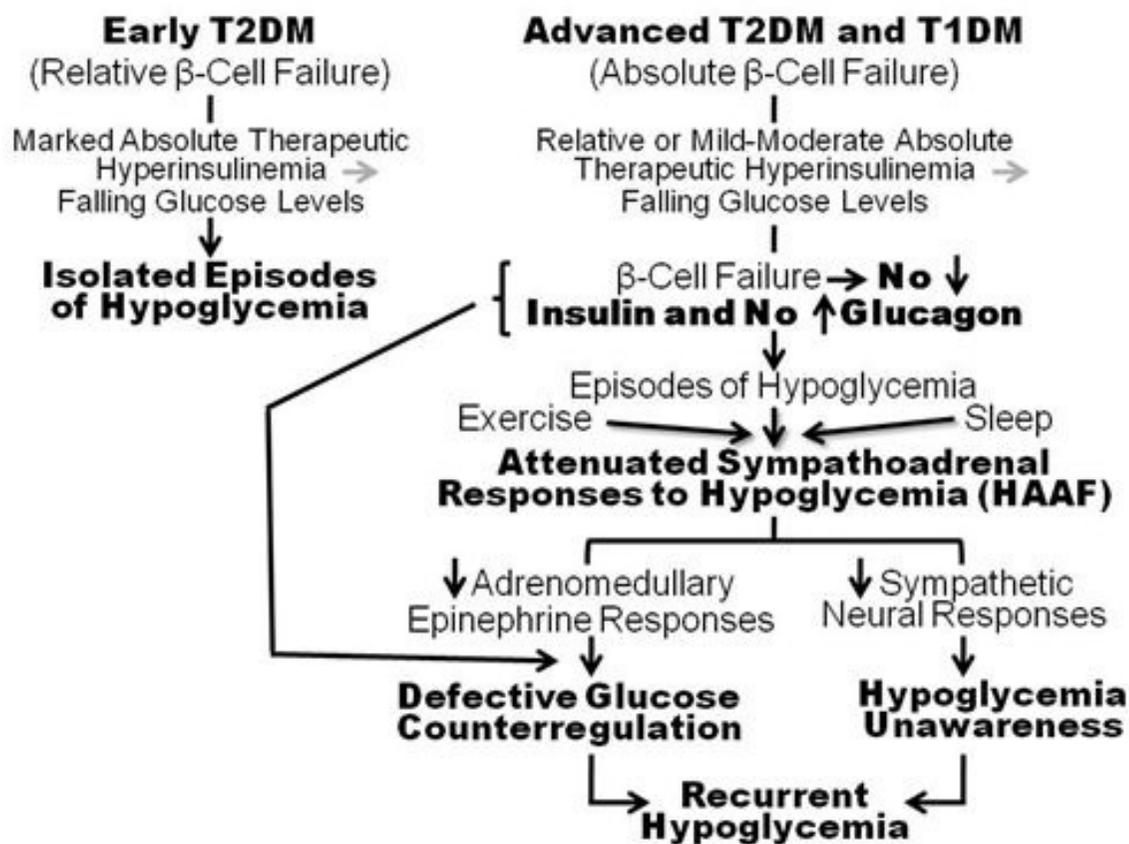
Fattori di rischio per comparsa di ipoglicemia:

- Ridotto intake alimentare (salto del pasto, malnutrizione)
- Aumento della sensibilità all'insulina (calo ponderale, esercizio fisico)
- Ridotta clearance dell'insulina (insufficienza renale)
- Alterata produzione di glucosio (consumo di alcol, patologie epatiche o renali)
- Storia di precedente/recente ipoglicemia
- HbA1c prossima al target terapeutico
- Lunga durata del Diabete e della terapia insulinica
- Ampia variabilità glicemica

HAAF - Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure

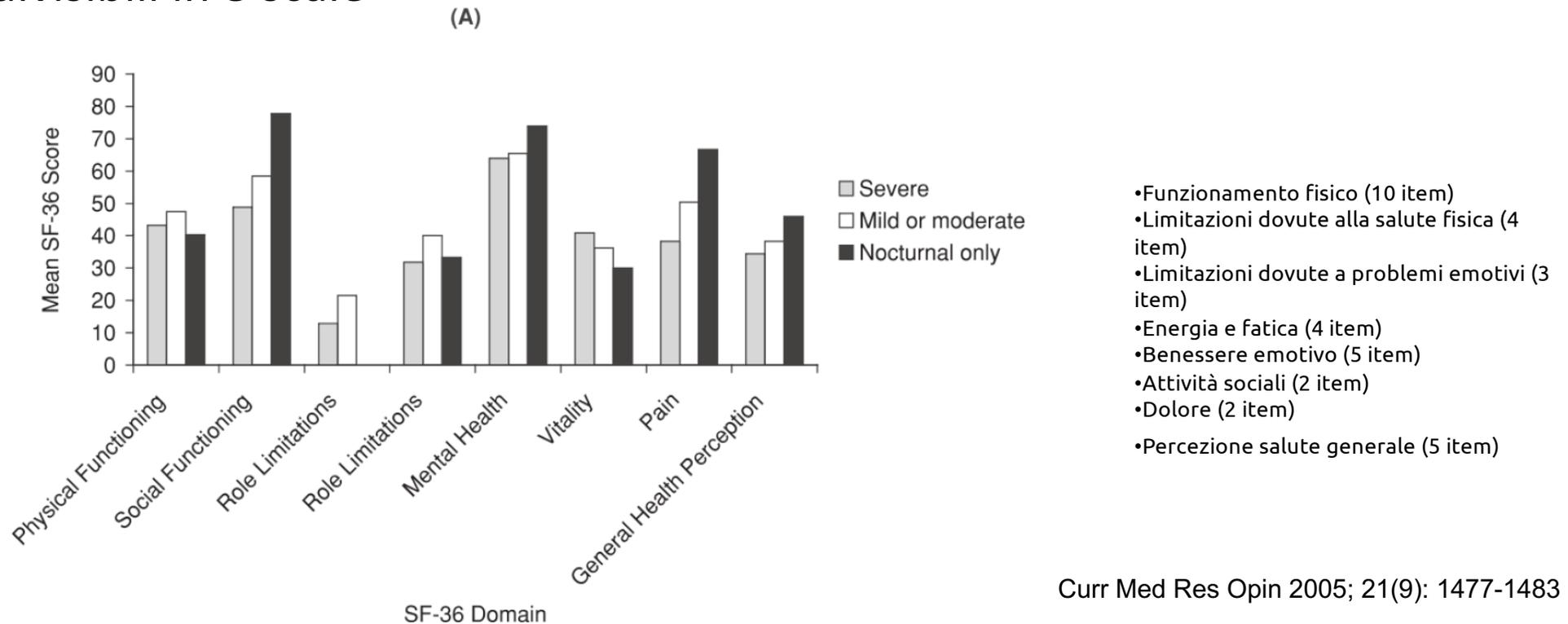


Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure



IMPATTO DELLA IPOGLICEMIA NEI PAZIENTI

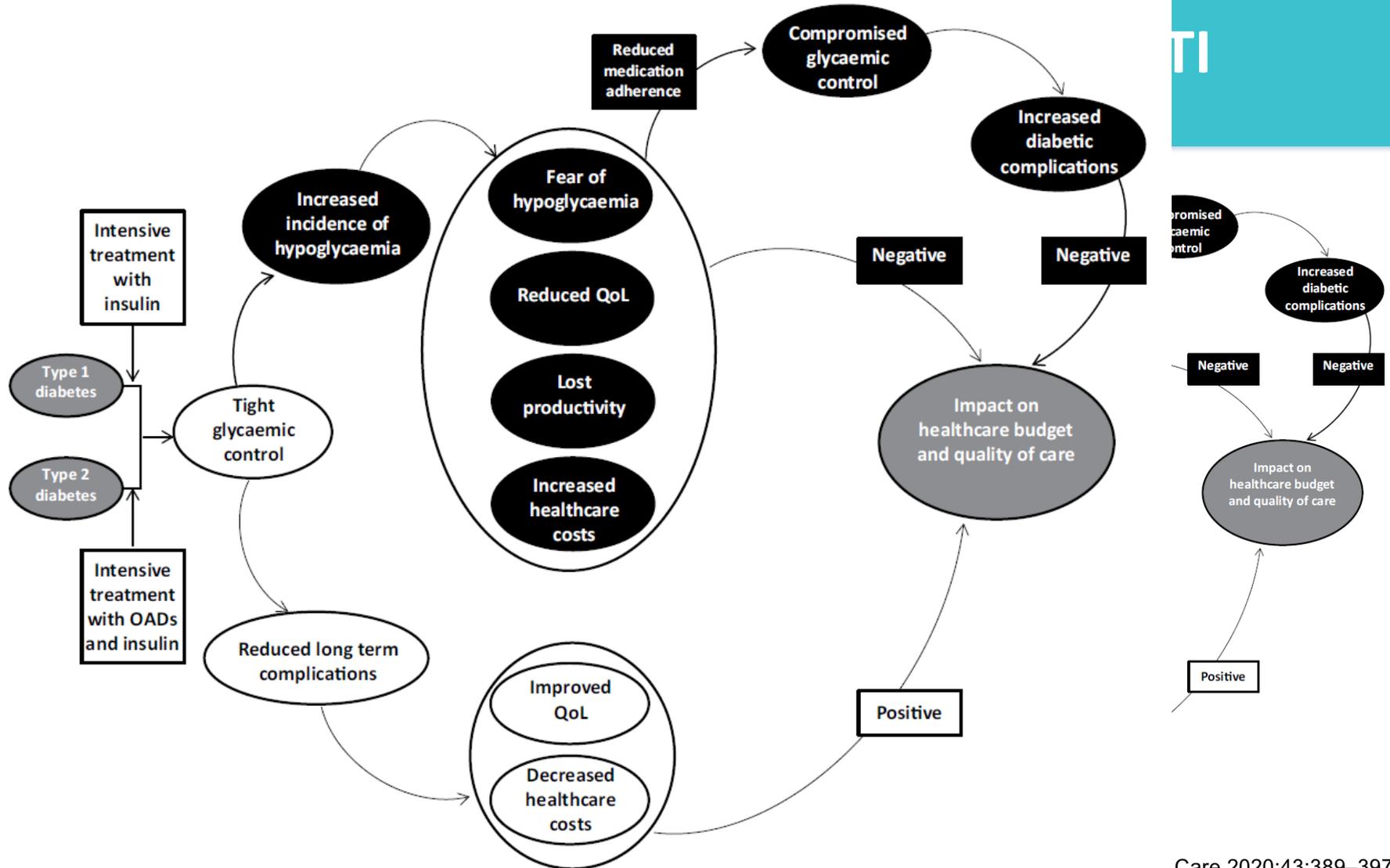
Impatto della ipoglicemia sulla qualità della vita nelle persone con T1DM:
 Survey 138 persone; Short Form Health Survey 36 (SF-36):36 domande
 suddivisibili in 8 scale



Spesso può essere determinata da:
 - Riduzione della compliance
 - Aumento della paura

La FoH ha un impatto sul diabete, sia a breve che a lungo termine (per es. mantenimento della glicemia evitando l'escalation della terapia)

La FoH determina:



PAURA DELLA IPOGLICEMIA E BISOGNI DEI GIOVANI CON DM1

La FOH vissuta dai parenti delle persone con T1DM sembra correlata a:

Fattori psicologici e sociali:

- Ansia, Depressione, scarsa qualità del sonno
- Livello di consapevolezza
- Capacità di gestire le emozioni
- Capacità di interazione con la persona (empatia, atteggiamento non giudicante)

Situazioni socio-demografiche non modificabili:

- Giovane età dei parenti
- Livello di istruzione
- Nazionalità
- Basso reddito



Autonomizzazione & Distacco dai genitori
Interazione con i pari
Gestione della propria immagine pubblica
Acquisizione di una identità sociale

MEDEM – Monitoring, Education, Diet, Exercise, Medication

Table 2 Strategies for mellitus

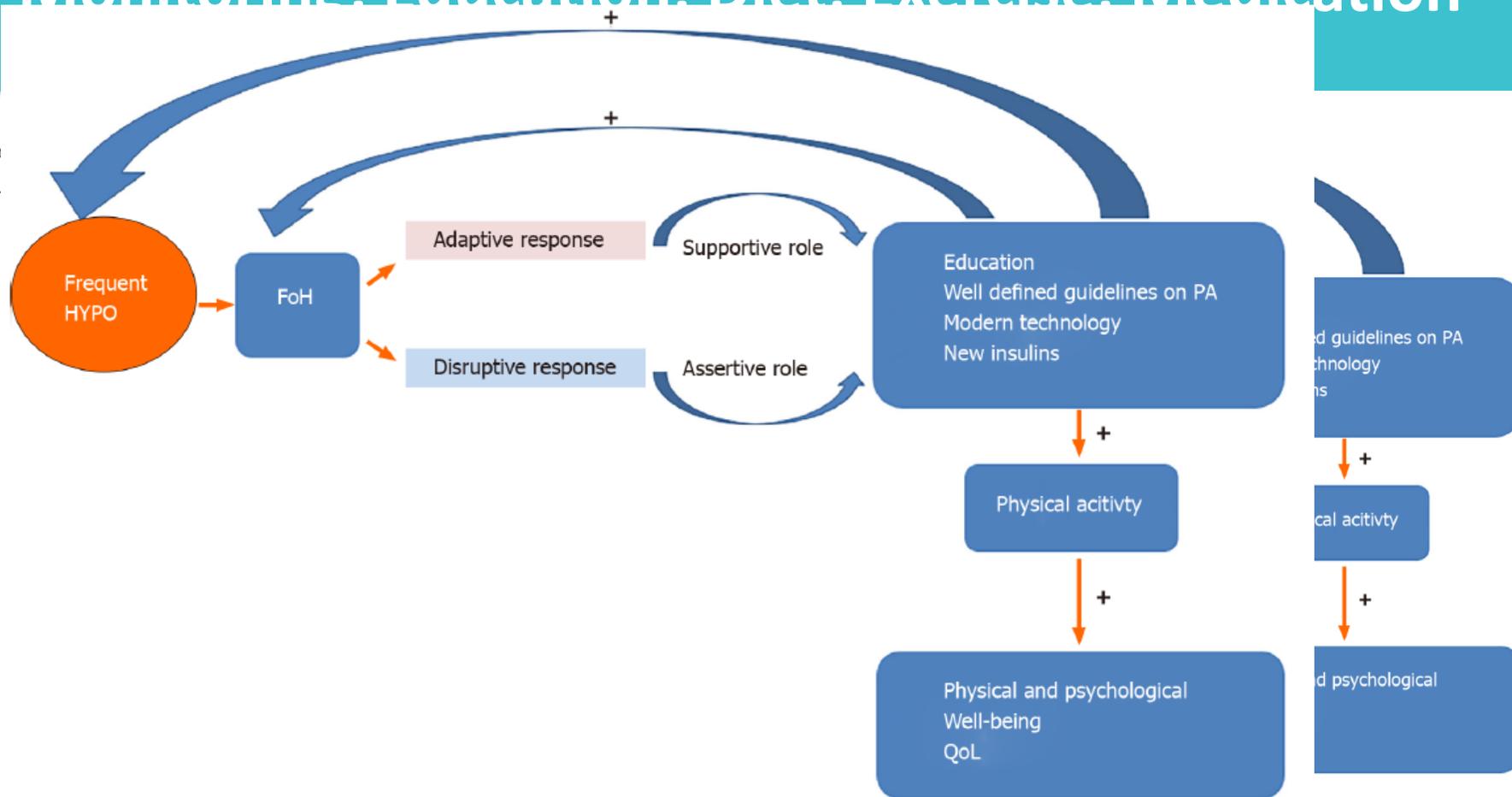
Monitoring

Education

Dietary intervention

Exercise counseling

Medication adjustment



infusion pump, as appropriate.

Emerging strategies
Islet cell transplantation
Pancreas transplantation

EFFETTI A LUNGO TERMINE NEGLI ADULTI

DCCT/EDIC non ha rilevato evidente declino cognitivo in pazienti con T1DM, seguiti in follow-up per 18 anni, nonostante il riscontro di numerose ipoglicemie severe. **Il risultato tuttavia non significa che l'ipoglicemia severa sia un evento del tutto innocuo.**

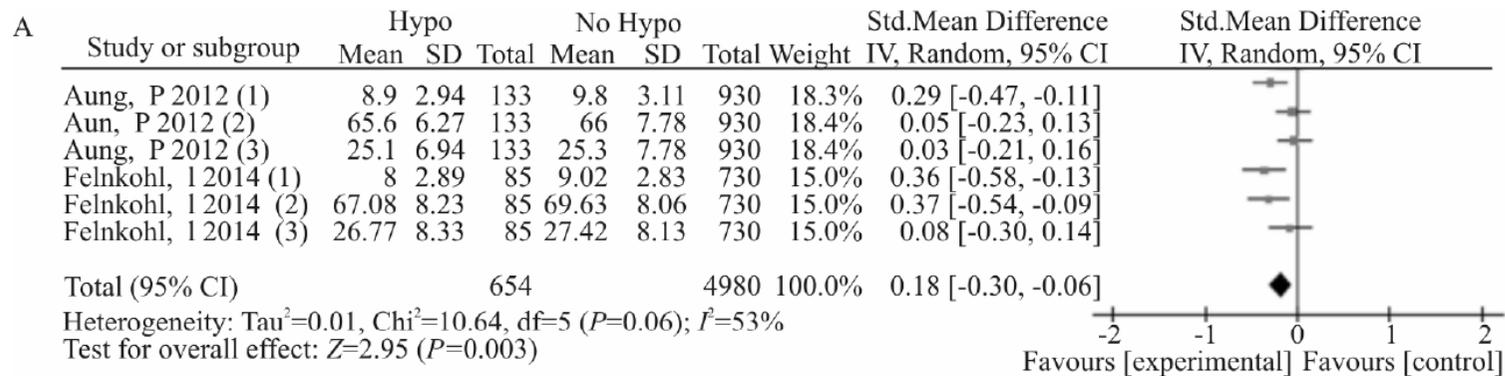
Il **30-40%** delle persone con T1DM sperimenta **1-3** episodi di ipoglicemia severa ogni anno.

Pazienti con peggior compenso hanno evidenziato un declino nell'efficienza psicomotoria.

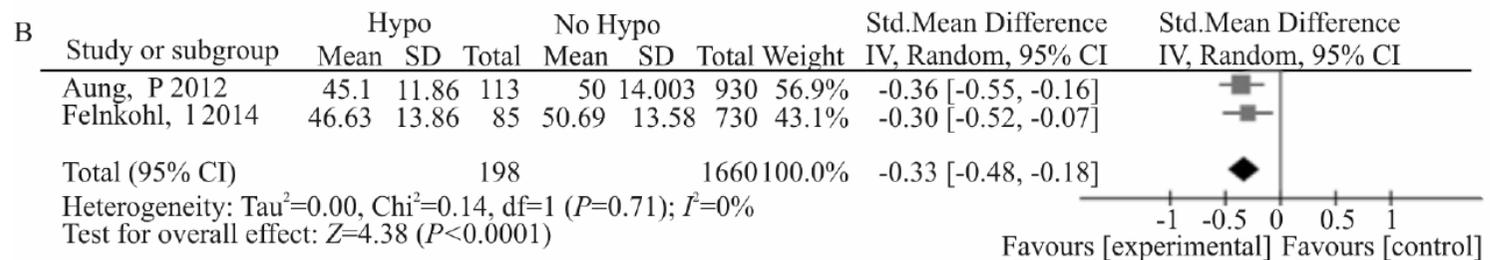
Restano limiti legati alla storia clinica precedente dei pazienti con diagnosi pediatrica (ipoglicemie, compenso...), agli effetti su pazienti che avranno lunga durata di malattia.

EFFETTI A LUNGO TERMINE NEGLI ADULTI

Effect of Recurrent Severe Hypoglycemia on Cognitive Performance in Adult Patients with Diabetes: A Meta-analysis*



MEMORIA



VELOCITA' DI
 PROCESSING
 (DM2)

LINEE GUIDA AACE/ACE - 2016

Table 4
Use of Glucose Monitoring Technology by Diabetes Type (1,2,44,48,68,76,80,101,107,115-120,186)

Diabetes type	BGM recommendations	CGM recommendations
Type 1 – Adult	At least twice per day to 6-10 times per day, including before meals, occasionally postprandially, before exercise or critical tasks (e.g., driving), and at bedtime.	CGM recommended, particularly for patients with history of severe hypoglycemia, hypoglycemia unawareness and to assist in the correction of hyperglycemia in patients not at goal. CGM users must know basics of sensor insertion, calibration, and real-time data interpretation.
Type 1 – Pediatric	At least 4 times per day, including before eating and at bedtime. A more accurate picture of daily glucose trends may be gained with additional testing, including 1-2 hours after meals, overnight, and before/after exercise. Insulin requirements for pediatric patients change frequently. Physicians, patients, and caregivers should learn to recognize glucose trends that indicate that the insulin regimen requires adjustment. This requires maintaining and periodically reviewing electronic or written logs of BG levels.	Same as Adult Type 1. Both prevalence and persistent use of CGM is lower in children than adults. More in-depth training as well as more frequent follow-up is recommended to enable children to adopt the technology more successfully.
Type 2 – Receiving insulin/ sulfonylureas, glinides	Structured BGM is recommended. BGM in patients on intensive insulin: fasting, premeal, bedtime, and periodically in the middle of the night. BGM in patients on insulin ± other diabetes medication: at minimum, when fasting and at bedtime.	Data on CGM in T2DM are limited at this time. Trials assessing the use of CGM in T2DM patients are ongoing.



STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE -2018

Nei pazienti con diabete di tipo 1 con insufficiente controllo glicemico persistente nel tempo e/o con ipoglicemie gravi o inavvertite nonostante l'ottimizzazione della terapia insulinica è raccomandato il monitoraggio in continuo del glucosio (RT-CGM). **I A**

L'uso di RT-CGM è consigliato durante la gravidanza nelle donne con diabete di tipo 1. **II A**

L'impiego di RT-CGM può essere utile in pazienti in cui, per condizioni lavorative o stili di vita in cui un controllo molto frequente è consigliabile ma non praticabile (ad es., minatori, subacquei, lavoratori dell'edilizia, ecc.) **VI B**

L'uso di RT-CGM intermittente o continuativo può essere utile in persone con diabete tipo 2 in compenso non ottimale come strumento di ottimizzazione della gestione **II B**

L'uso retrospettivo o diagnostico del CGM può essere utile nei pazienti con sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (sindromi ipoglicemiche, glicogenosi, fibrosi cistica) o sospetta gastroparesi diabetica. Può essere utilizzato anche in pazienti con diabete tipo 1, per valutare l'andamento del profilo glicemico e adattare opportunamente la terapia insulinica, o in pazienti con diabete tipo 2 fragili e/o instabili. **III A**

Nei pazienti con diabete di tipo 1 in buon controllo glicemico senza ipoglicemie inavvertite è raccomandato l'uso di FGM. **II B**



LINEE GUIDA ADA – EASD 2021

All'81° Congresso dell'*American Diabetes Association* (#ADA2021), è stato presentato il nuovo **Consensus Report** congiunto **ADA/EASD** (*European Association for the Study of Diabetes*) per il **trattamento del diabete di tipo 1** che ha rivisto l'algoritmo per la **diagnosi di diabete di tipo 1**, ha introdotto **nuovi target glicemici** che tengono conto anche dei parametri legati al **monitoraggio continuo della glicemia (CGM)** e ribadito la necessità di **personalizzare la terapia** (anche con l'ausilio della **tecnologia**), **l'alimentazione**. Grande importanza viene riservata agli **aspetti educazionali e psicologici** della malattia.



LINEE GUIDA ADA – EASD 2021

EASD
The European Association for the Study of Diabetes



LA TERAPIA DEL DIABETE TIPO 1

La maggiore evidenza è sulla **personalizzazione dell'approccio mettendo al centro il paziente**.

Sono suggerite le **forme più avanzate di terapia con la tecnologia**. Sia per monitoraggio che per terapia, sono possibili tutte le scelte adattate alle singole esigenze anche se il **monitoraggio continuo della glicemia (CGM)** e l'**hybrid closed loop** sembrano i sistemi migliori nell'assicurare un buon successo terapeutico.

Valutazione percezione e sensibilità alle ipoglicemie

Tenere in considerazione l'aspetto psicologico (il 20-40% dei soggetti con diabete di tipo 1 mostra un *Diabetes Related Emotional Distress*, fino al 15% depressione, non sono infrequenti i disturbi del comportamento alimentare e i disturbi d'ansia). L'aspetto psicologico gioca un ruolo fondamentale nel successo del trattamento.

7. Diabetes Technology: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*

Recommendations

7.11 Real-time continuous glucose monitoring **A** or intermittently scanned continuous glucose monitoring **B** **should be offered** for diabetes management in adults with diabetes on multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion who are capable of using devices safely (either by themselves or with a caregiver). The choice of device should be made based on patient circumstances, desires, and needs.

7.13 Real-time continuous glucose monitoring **B** or intermittently scanned continuous glucose monitoring **C** **should** be offered for diabetes management in youth with type 1 diabetes on multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion who are capable of using the device safely (either by themselves or with a caregiver). The choice of device should be made based on patient circumstances, desires, and needs.

7.14 Real-time continuous glucose monitoring or intermittently scanned continuous glucose monitoring **should be offered** for diabetes management in youth with type 2 diabetes on multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion who are capable of using devices safely (either by themselves or with a caregiver). The choice of device should be made based on patient circumstances, desires, and needs. **E**

Dal 2020 ADA raccomanda CGM come standard of care in paziente in trattamento insulinico

Diabetes Care 2020;45 (Suppl. 1): S97–S112



Linea Guida della Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), della Società Italiana di Diabetologia (SID) e della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)

La terapia del diabete mellito di tipo 1

GRADO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte a favore dell'intervento, con qualità delle prove moderata.

In soggetti con diabete mellito di tipo 1 scompensato e/o con ipoglicemie severe si raccomanda di utilizzare sistemi di monitoraggio in continuo real-time rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare.

Motivazione della raccomandazione

Diversi trials clinici randomizzati hanno evidenziato vantaggi sul rischio di ipoglicemia, sui livelli di emoglobina glicata e sulla variabilità glicemica quando i soggetti partecipanti utilizzavano sistemi di monitoraggio in continuo real-time rispetto all'automonitoraggio glicemico capillare. L'utilizzo di sistemi di monitoraggio in continuo real-time è risultato essere costo-efficace.

USO DEL FLASH

PREVALENZA DELLA DEPRESSIONE è CIRCA 12% DEL DIABETE TIPO 1 E 28% NEL DIABETE TIPO 2, MOLTO PIU' ELEVATO RISPETTO ALLA POPOLAZIONE GENERALE (5,4% circa).

Nello studio FLARE-NL7 con l'introduzione di FGM si è osservata: una riduzione del disordine depressivo, del distress legato al Diabete in Diabete tipo 1 e dello stress emotivo.

Il distress del diabete è in gran parte legato alla paura delle ipoglicemie

Riduzione della emoglobina glicata (risultato non sempre significativo) senza aumento del tempo in ipoglicemia

Aumento della soddisfazione per il trattamento

USO DEL CGM

RIDUCE LA EMOGLOBINA GLICATA E LE IPOGLICEMIE SEVERE

RIDUCE IL TEMPO SPESO IN IPOGLICEMIA

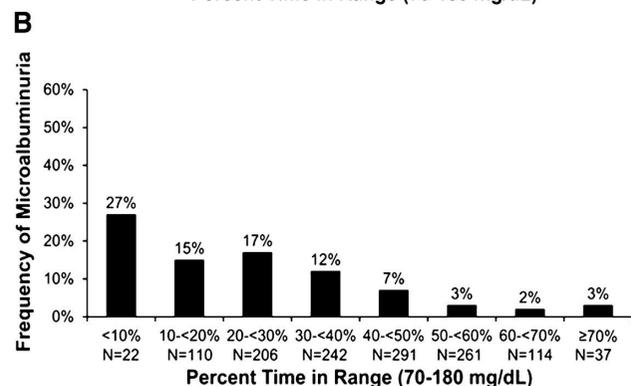
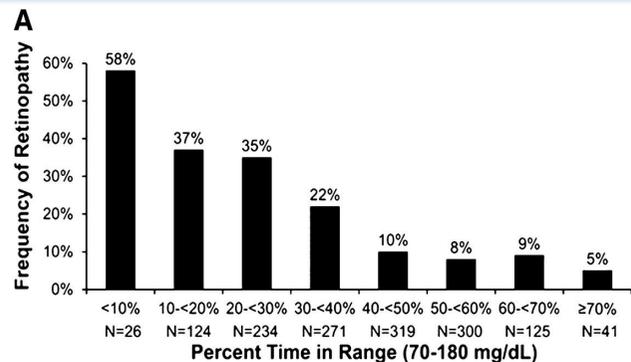
RIDUCE LA PAURA DELLE IPOGLICEMIE

RIDUCE LA VARIABILITA' GLICEMICA (CENTRALE NELLO SVILUPPO DELLE COMPLICANZE MICRO E MACRO-VASCOLARI)



MIGLIORAMENTO DELLA QUALITA' DI VITA (QoL)

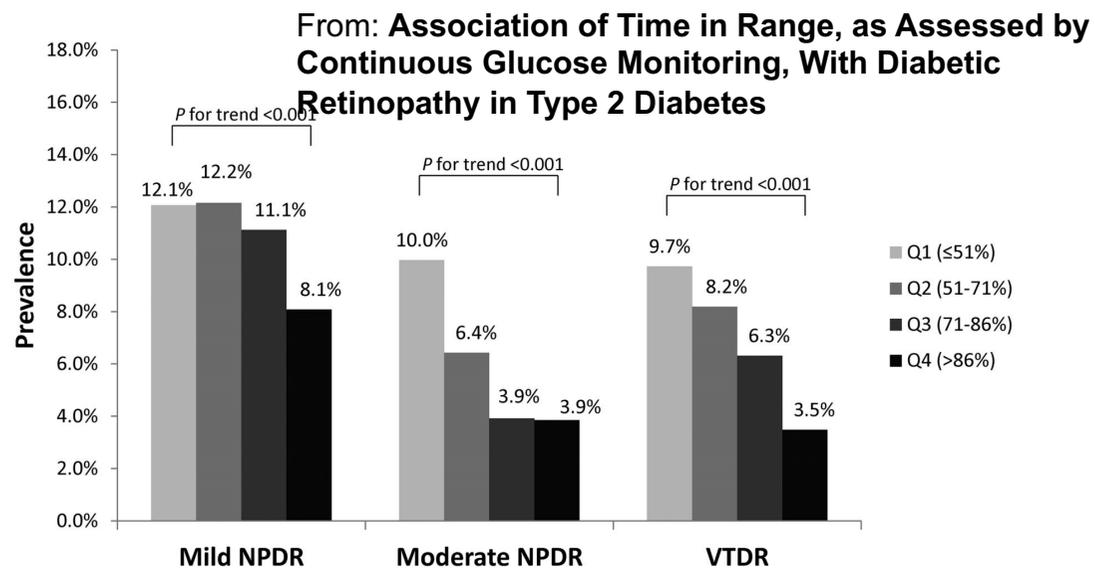
TIR e complicanze



From: **Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials**

Diabetes Care. 2018;42(3):400-405. doi:10.2337/dc18-1444;

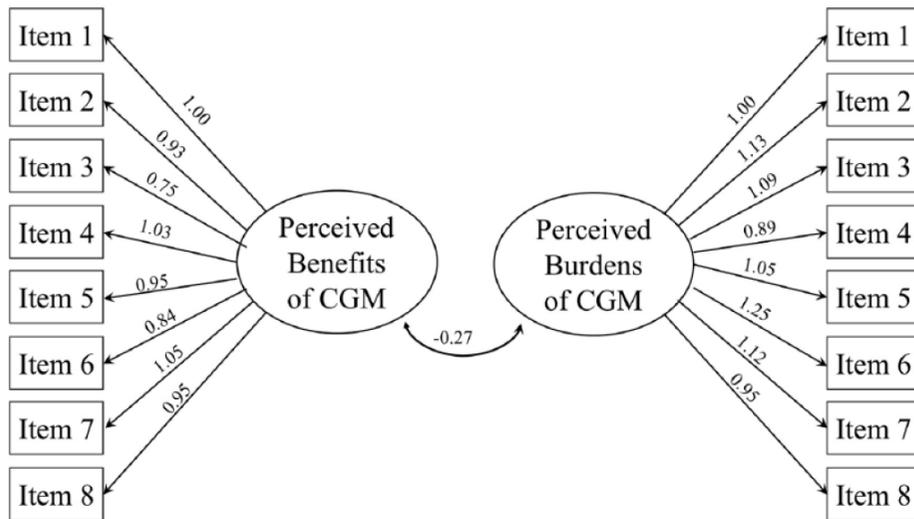
Diabetes Care. 2018;41(11):2370-2376. doi:10.2337/dc18-1131



The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53

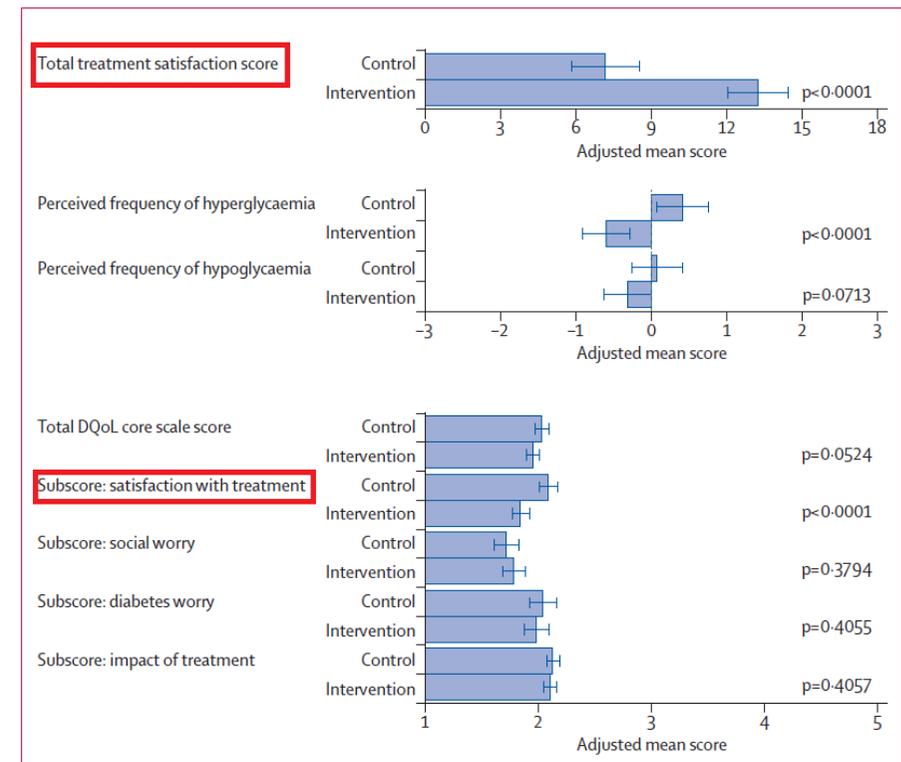
Eventi CV	- 42% dopo 11 anni follow-up
MACE	-57%
Retinopatia progressiva	-76% dopo follow-up 20 Y/6,5 Y terapia intensiva

PERCEZIONE DEI BENEFICI E DEI DISAGI INERENTI ALL'USO DEL CGM E DEL FGM



La percezione di **benefici CGM** correlati è più frequente nelle persone con T1DM che hanno o hanno avuto in **uso** il CGM; si correla con una maggiore attitudine all'uso delle nuove tecnologie.

La percezione del «sovraccarico» correlato al CGM NON si correla con l'età o la presenza di depressione, ma con la sensazione di una **bassa fiducia in se, la scarsa propensione alle nuove tecnologie e al distress diabete correlato**.



FUTURE STUDY

Table 1—Quality of life scores before and after initiation of isCGM

	Baseline	
SF-36		
Physical functioning	80.2 (76.7; 83.7)	80
Role-physical	71.6 (67.8; 76.3)	72
Bodily pain	73.7 (71.5; 75.9)	72
General health	58.6 (56.3; 60.8)	57
Vitality	61.3 (58.0; 64.5)	60
Social functioning	79.1 (75.4; 82.7)	79
Role-emotional	77.1 (72.4; 81.9)	77
Mental health	69.8 (67.2; 72.4)	69
PAID-SF	5.0 (4.5; 5.6)	5
HFS-Worry	18.1 (15.7; 20.6)	17
DTSQ status		
Satisfaction	28.0 (26.1; 29.9)	30
Perceived frequency of hyperglycemia	3.9 (3.7; 4.1)	3
Perceived frequency of hypoglycemia	3.0 (2.7; 3.3)	3
DTSQ change		
Satisfaction	NA	13
Perceived frequency of hyperglycemia	NA	3
Perceived frequency of hypoglycemia	NA	3

Data are least-squares mean (95% CI). NA, not applicable. *P value for the change vs. zero. †Significant after Bonferroni-Holm correction.

Table 2—Diabetes-related acute complications and work absenteeism before and after initiation of isCGM

	Baseline	6 months	P value§	12 months	P value§
People with					
Hospitalizations due to hypoglycemia and/or ketoacidosis**†	63 (3.3)	—	—	37 (2.2)	0.031
Hospitalizations due to hypoglycemia†	36 (1.9)	—	—	21 (1.2)	0.104
Hospitalizations due to ketoacidosis**†	27 (1.4)	—	—	17 (1.0)	0.242
Help from third parties due to hypoglycemia‡	280 (14.6)	153 (8.4)	<0.0001	134 (7.8)	<0.0001
Hypoglycemic comas‡	52 (2.7)	16 (0.9)	<0.0001	18 (1.1)	0.001
Work absenteeism‡	111 (5.8)	59 (3.2)	<0.0001	49 (2.9)	<0.0001
Number per 100 patient-years of					
Help from third parties due to hypoglycemia‡	97.2	63.9	0.024	64.6	0.022
Hypoglycemic comas‡	11.2	2.6	<0.0001	4.3	0.017
Days per 100 patient-years of					
Hospitalizations due to hypoglycemia and/or ketoacidosis**†	9.3	—	—	6.6	0.021
Hospitalizations due to hypoglycemia†	2.5	—	—	1.8	0.129
Hospitalizations due to ketoacidosis**†	6.8	—	—	4.8	0.078
Work absenteeism‡	109.5	49.3	0.038	53.5	0.058

Data are n (% of total population) or n. Patient-reported hospital admissions were validated by clinicians. *Hospitalizations for ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes were excluded. †Numbers represent period of 12 months before start and 12 months' follow-up. ‡Numbers represent period of 6 months before each time point. §P value for the change vs. baseline. ||P < 0.05.

GRAZIE

PER

L'ATTENZIONE

