

La tecnologia nella cura del diabete: a che punto siamo

Daniela Bruttomesso

Ai sensi dell'art. 76 del Regolamento applicativo dell'Accordo Stato-Regioni 02.02.2017, dichiaro che negli ultimi due anni ho avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Relazioni a congressi/consulenza scientifica:

- Abbott
- Eli lilly
- LifeScan
- Novo-Nordisk
- Roche Diagnostics
- Sanofi Aventis

In fede, Daniela Bruttomesso

Agenda

- Tecnologie disponibili
- Efficacia clinica
- Raccomandazioni per l’uso

Tecnologie in uso nel diabete di tipo 1

Somministrazione di insulina	**Monitoraggio del glucosio**
•penne •microinfusori	•glucometri •dispositivi per monitoraggio in continuo (CGM)
Gestione dei dati	**Somministrazione di insulina automatizzata**
• download dei dati • monitoraggio da remoto • apps	• low-glucose suspend • predictive low-glucose suspend • pancreas artificiale ibrido uniormonale

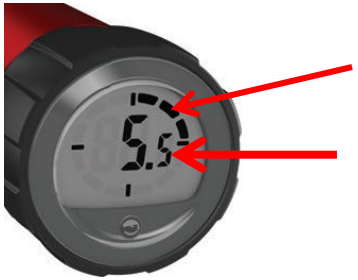
Somministrazione di insulina

- penne
- microinfusori

Penne per insulina

Funzione di memoria

- dose somministrata
- tempo trascorso da ultima iniezione



Numero di ore trascorse dall'ultima somministrazione

Numero di unità iniettate nell'ultima somministrazione

Cappuccio "timer"

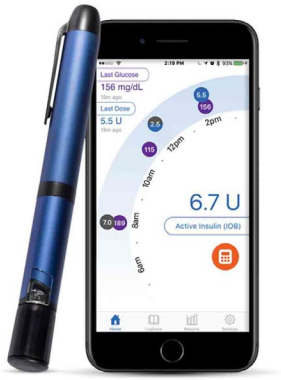
- tempo trascorso dall'ultima iniezione



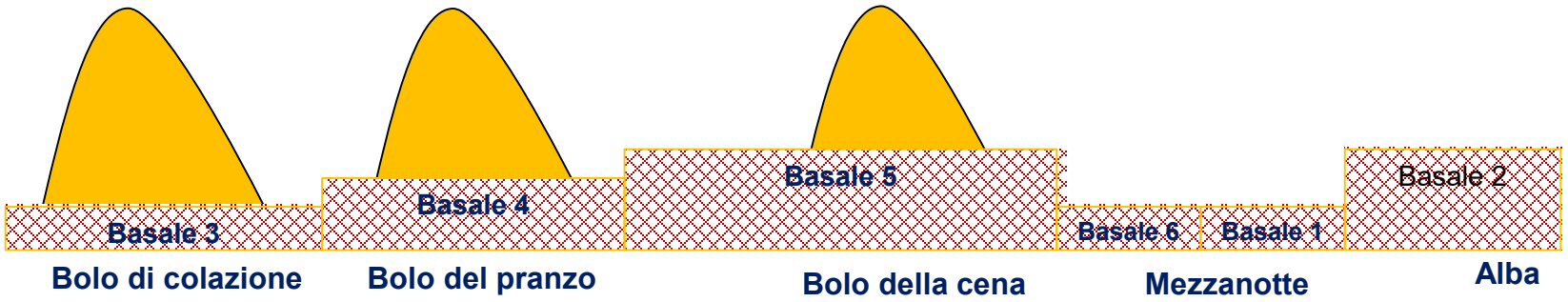


Bluetooth integrato

- registra dose di insulina
- calcola la dose di insulina
- condivide i dati con curante/famigliari



La terapia con microinfusore



Con Catetere

Infusione basale

Preselezionata

Profili multipli, programmabili

Temporanea

Boli prandiali

Opzioni diverse

Calcolatore di bolo

Insulina residua attiva

Patch pump

Con Sensore









Evidenze a supporto dell'uso della CSII

Terapia	Risultati	Più alto livello di evidenza
Terapia con microinfusore	•Riduzione della HbA1c rispetto a MDI (A)* •Simile o ridotto rischio di ipoglicemia severa rispetto a MDI (A) *	Revisione sistematica e metanalisi di RCT

*Riduzione maggiore in chi ha glicata o frequenza di ipoglicemie maggiore al baseline
Riduzione di glicata e ipo > con CSII + CGM

A= RCT, metanalisi di RCT
B= studi di coorte, metanalisi di studi di coorte studi caso -controllo

Tauschmann M, Howorka R. Nat Rev Endocrinol. 2018 Aug;14(8):464-475



RACCOMANDAZIONI

- In soggetti con DM1 selezionati che presentano **HbA1c persistentemente superiore al target** desiderabile per il paziente nonostante MDI ottimizzata (**1A**)
- **Ipoglicemia ricorrente, grave o notturna** (**1A**)

I: più studi clinici controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di RT
A: fortemente raccomandato

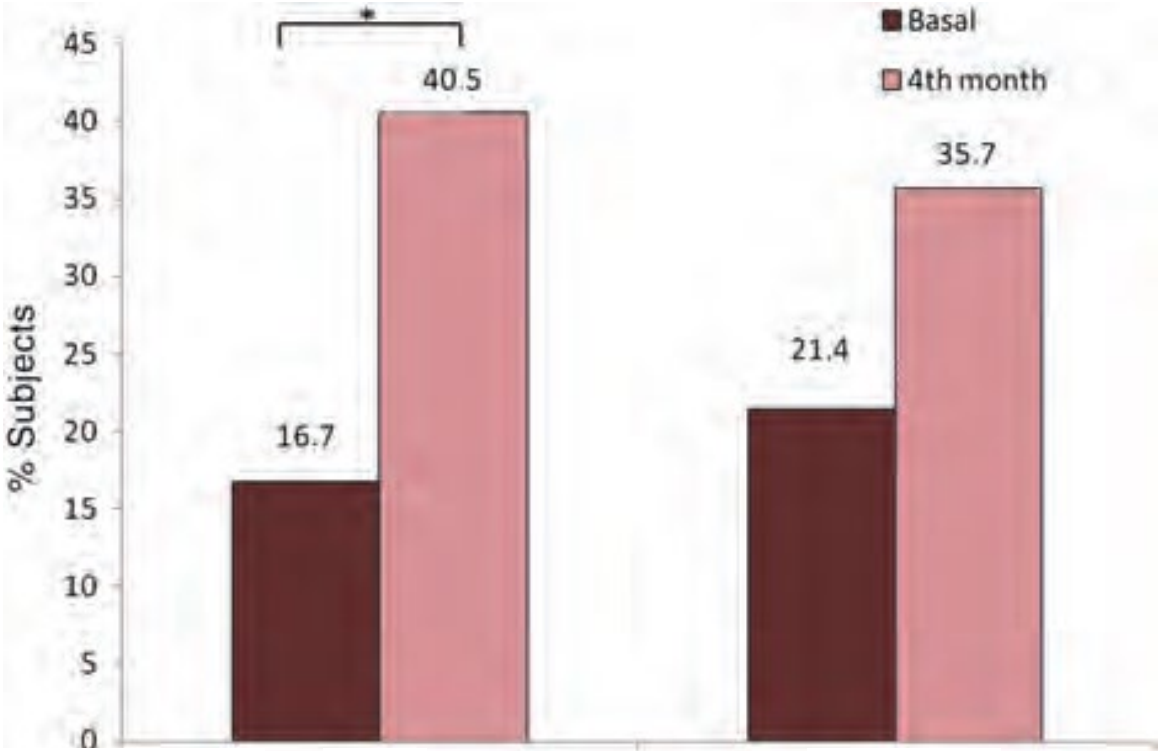
Monitoraggio del glucosio

- glucometri
- dispositivi per monitoraggio in continuo (CGM)

Glucometri attuali

- Allarmi promemoria
- Informazioni sul pre, post, esercizio, evento anomalo
- Allarme ipoglicemia ed iperglicemia (informazione estemporanea)
- Dati analizzati sul display: medie, DS, grafici, diari
- Interpretazione andamenti (“trend”)
- Dati scaricabili con software
- Calcolatore di bolo

L’uso del calcolatore di bolo aumenta la % di pazienti con glicata <7.5%

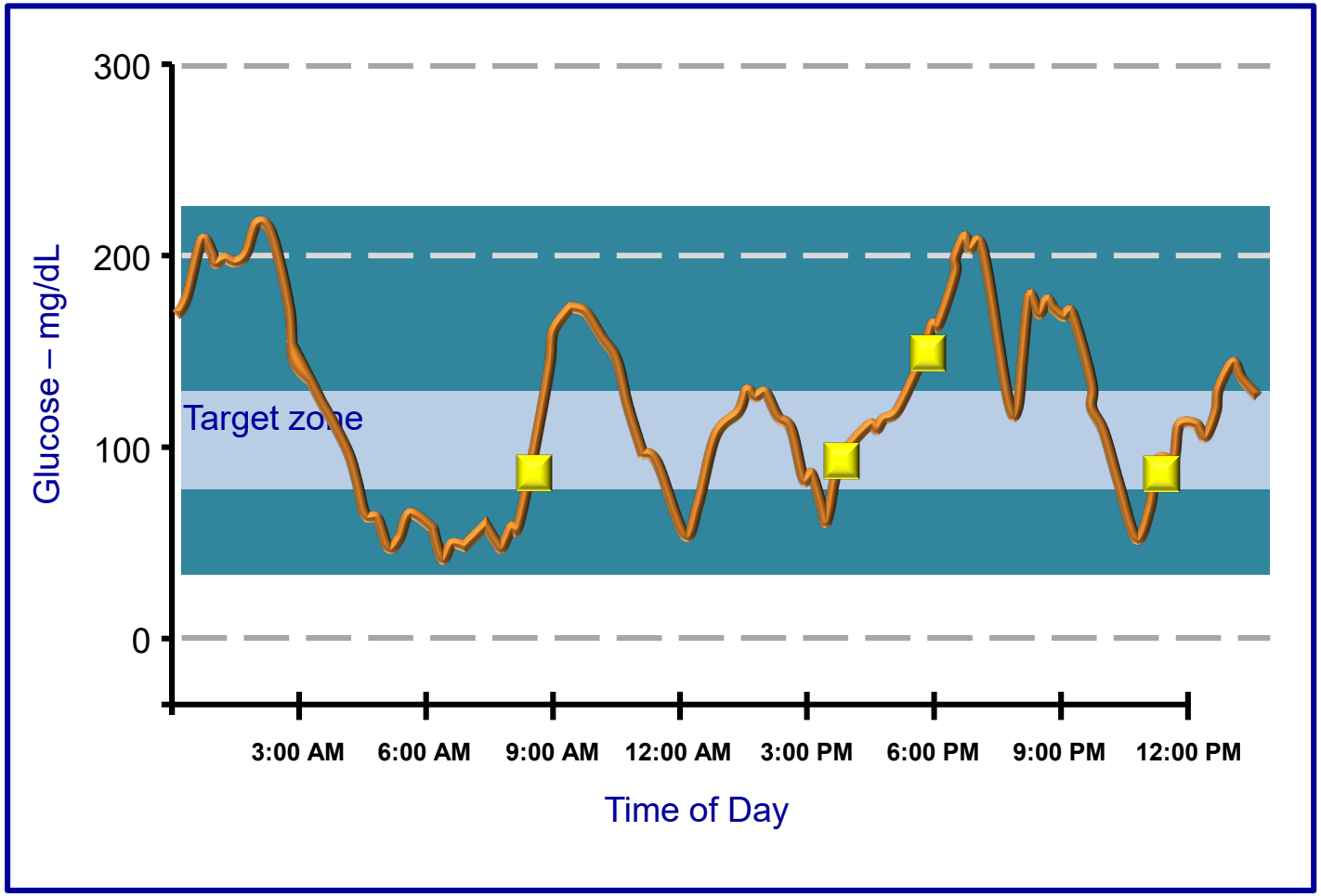


Calcolatore di bolo SI NO

con riduzione delle ipoglicemie

Vallejo-Mora et al. Journal of diabetes 9 (2017), 24–33

Monitoraggio in continuo del glucosio (CGM)



Monitoraggio in continuo del glucosio (CGM)

- **Real-time (rtCGM)**

- **Intermittente (iCGM):**

Ottima accuratezza (MARD 8.8-10.6%)

Monitoraggio in continuo del glucosio (CGM)

Real-time CGM (rtCGM):

- **transcutanei**

– Necessità di calibrazione
– Dotati di allarmi
– Alcuni sostitutivi di SMBG
– Durata : 6-10 giorni

CGM "indipendenti"



CGM "integrato" alla pompa



Monitoraggio in continuo del glucosio (CGM)

Real-time CGM (rtCGM):

- transcutanei
- **impiantabili**

– Necessità di calibrazione
– Durata : 6 mesi
– Dotati di allarmi
– Non integrato col microinfusore







Monitoraggio in continuo del glucosio (CGM)

Real-time (rtCGM):

- transcutanei
- impiantabili

Intermittente o flash (iCGM):

- transcutaneo



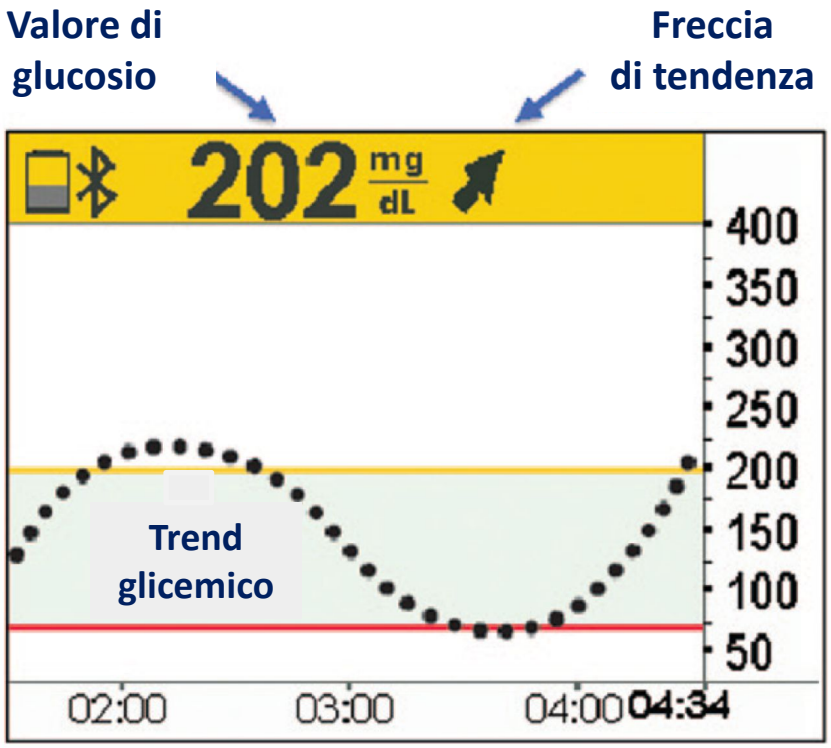
- Nessuna calibrazione
- Durata : 14 giorni
- Sostitutivo di SMBG
- Non allarmi
- Non integrato con microinfusore

I dati del sensore aiutano il paziente a prendere decisioni cliniche

Valore di glucosio del momento

Trend glicemico

Freccia di tendenza



Indispensabile educazione
all'uso dello strumento e alla gestione dei dati real-time

“Oltre l’HbA1c”

Metriche del CGM

Controllo glicemico complessivo

Tempo in Range (70-180 mg/dL)

Glicemia media

Iperglicemia

Tempo >180 mg/dL, Tempo >250 mg/dL

Area sotto la curva 180 mg/dL, HBGI

Ipoglicemia

Tempo <54 mg/L, Tempo <70 mg/dL

Area sotto la curva 70 mg/dl, LBGI

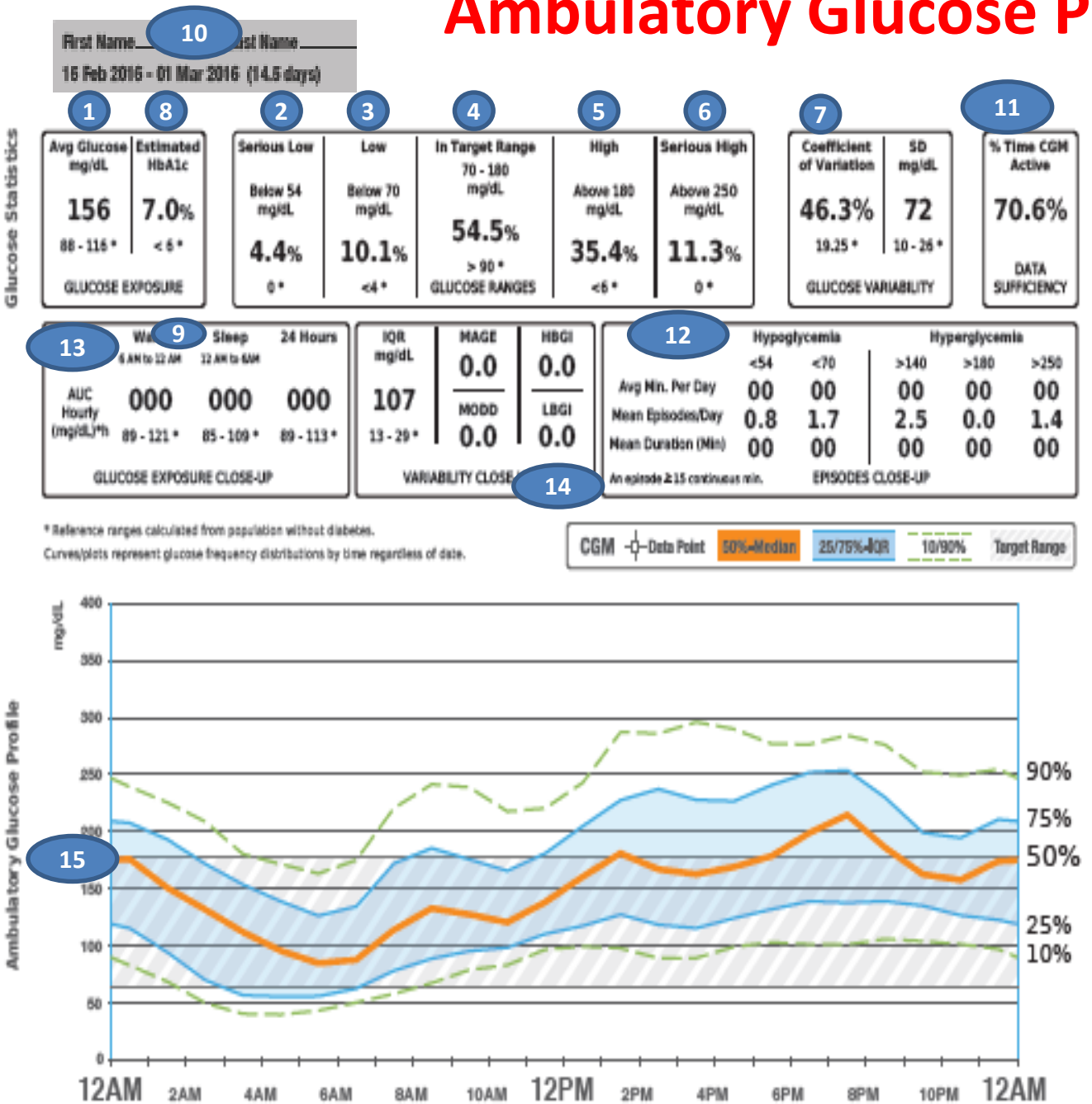
Eventi ipoglicemici: >15 minuti <54 mg/dL

Variabilità glicemica

Deviazione standard, coefficiente di variazione, MAGE, ROC, CONGA; molt altri

Diabetes Care 2017;40:1631–16; Diabetes Care 2018;41:e92–e9440;

Ambulatory Glucose Profile (AGP)



1. Glicemia media
2. Glicemia moto bassa
3. Glicemia bassa
4. Intervallo ottimale
5. Glicemia alta
6. Glicemia molto alta
7. Variabilità glicemica
8. A1c stimata
9. Periodi temporali
10. Periodo di raccolta dati
11. % tempo di CGM attivo
12. Episodi di ipo/iper
13. Area sotto la curva
14. Rischio di ipo/iper
15. Visualizzazione standard

Metriche del CGM

Controllo glicemico complessivo

Tempo in Range (70-180 mg/dL)
Glicemia media

Iperglicemia

Tempo >180 mg/dL
Tempo >250 mg/dL

Ipoglicemia

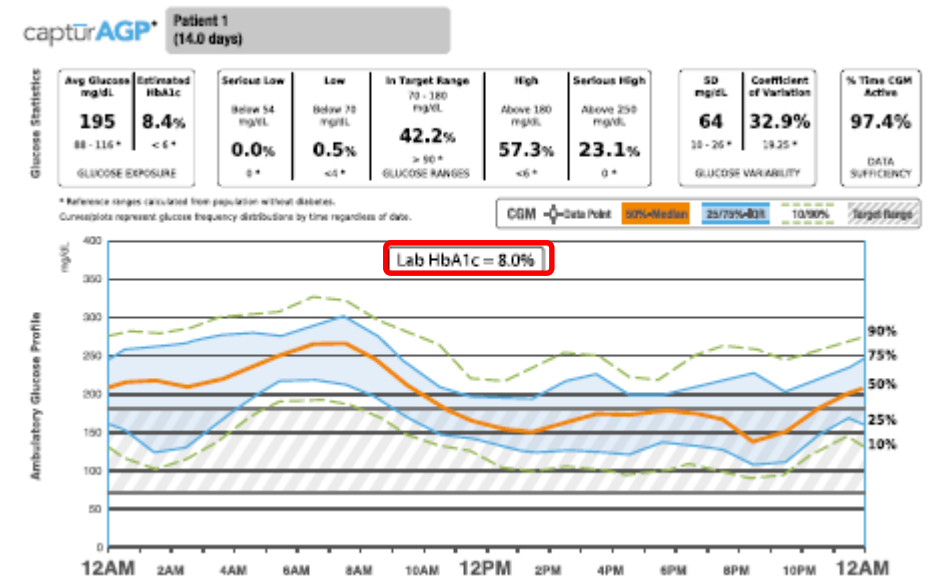
Tempo <70 mg/L
Tempo <54 mg/dL
Eventi ipoglicemici: ≥15 minuti <54 mg/dL

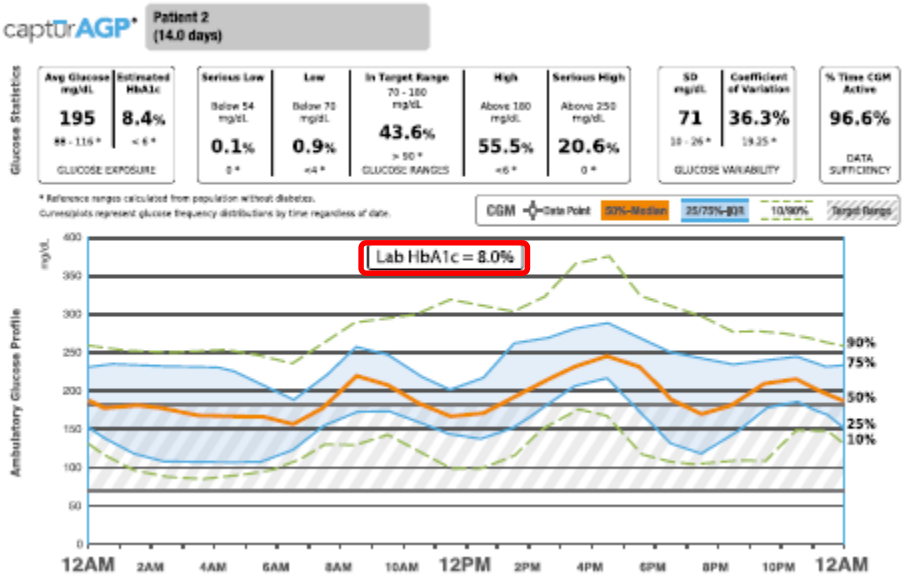
Variabilità glicemica

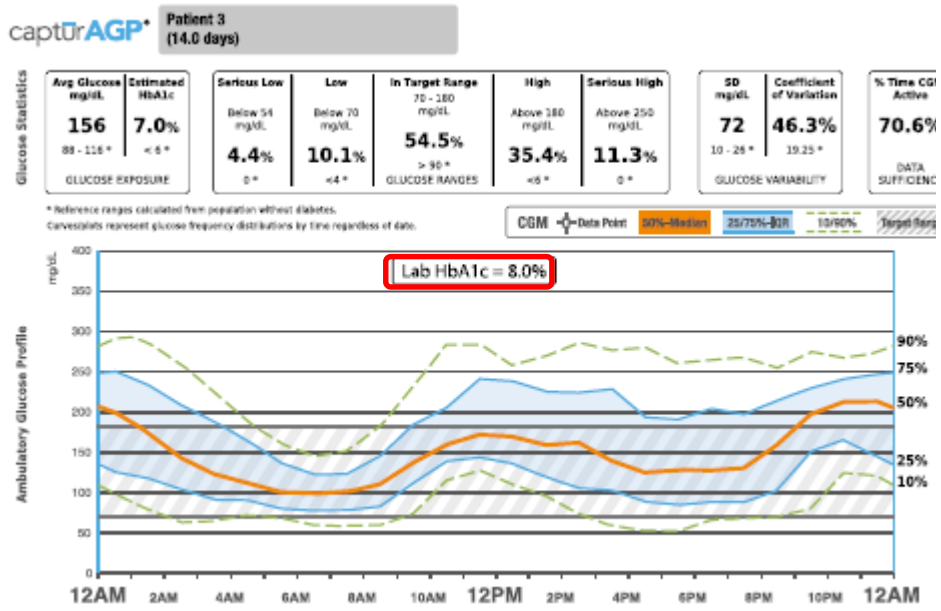
Coefficiente di variazione (<36%)

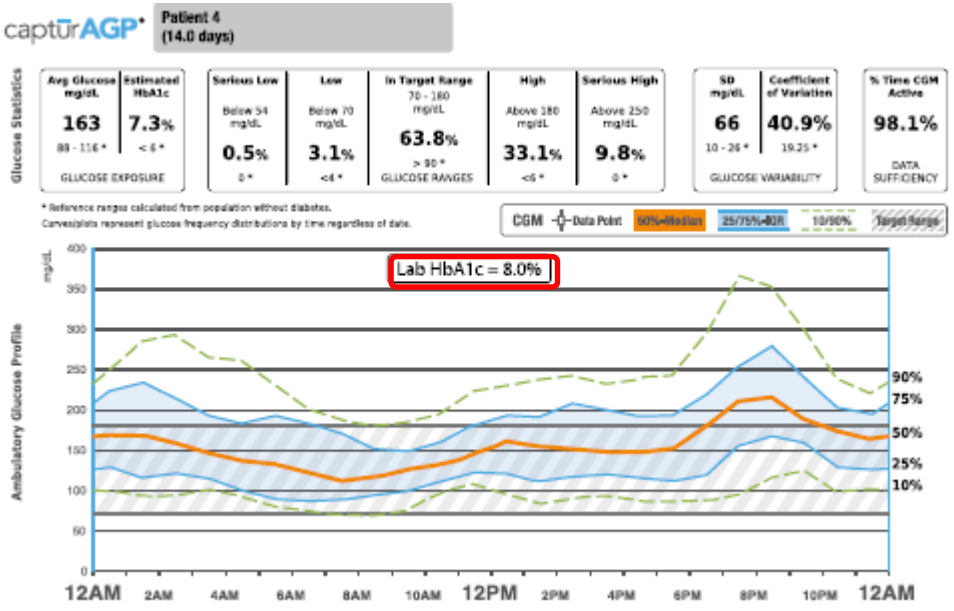
Diabetes Care 2017;40:1631–16; Diabetes Care 2018;41:e92–e9440;

Ambulatory Glucose Profiles (AGPs) di 4 pazienti con HbA1c di 8.0%









Ambulatory Glucose Profiles (AGPs) di 4 pazienti con HbA1c di 8.0%

	A1c	M Glu mg/dL	<70	70-180	>250	CV
1	8.0%	195	0.5%	42%	23%	33%
2	8.0%	195	0.9%	44%	21%	36%
3	8.0%	156	10.1%	55%	11%	46%
4	8.0%	163	3.1%	64%	10%	41%

Evidenze a supporto dell'uso clinico del CGM

Terapia	Risultati	Più alto livello di evidenza
Real time	•Riduzione dell'ipoglicemia **moderata-severa** (A) •Riduzione del tempo in iperglicemia (A) •Riduzione della HbA1c (A) •Miglioramento della qualità della vita (A) •Benefici indipendenti da MDI o CSII ma condizionati dal tempo di utilizzo del sensore (A)	Reviews sistematiche e metanalisi di RCT

A= RCT, metanalisi basate su RCT

Tauschmann M, Howorka R. Nat Rev Endocrinol. 2018 Aug;14(8):464-475

RACCOMANDAZIONI



L'uso del rt-CGM :

•è raccomandato 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 (**1A**)

L'uso di FGM :

•È raccomandato nei pazienti con diabete di tipo 1 in buon controllo glicemico senza ipoglicemie inavvertite (**IIB**)

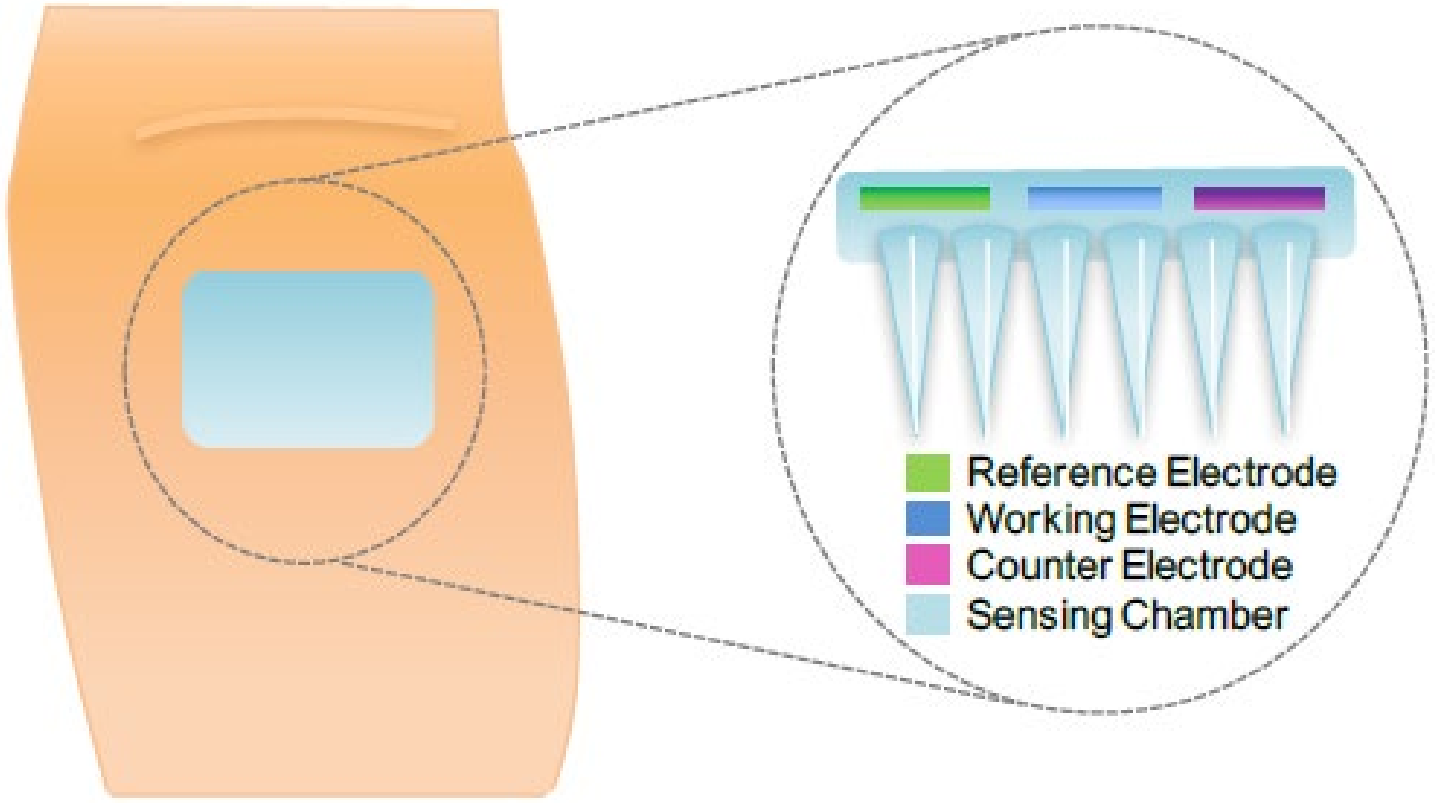
***I**: più studi clinici controllati randomizzati e/o revisioni sistematiche di RT,
II: un solo studio randomizzato di disegno adeguato

A: fortemente raccomandato, **B**: da considerare attentamente

Prospettive future

Sensori meno invasivi

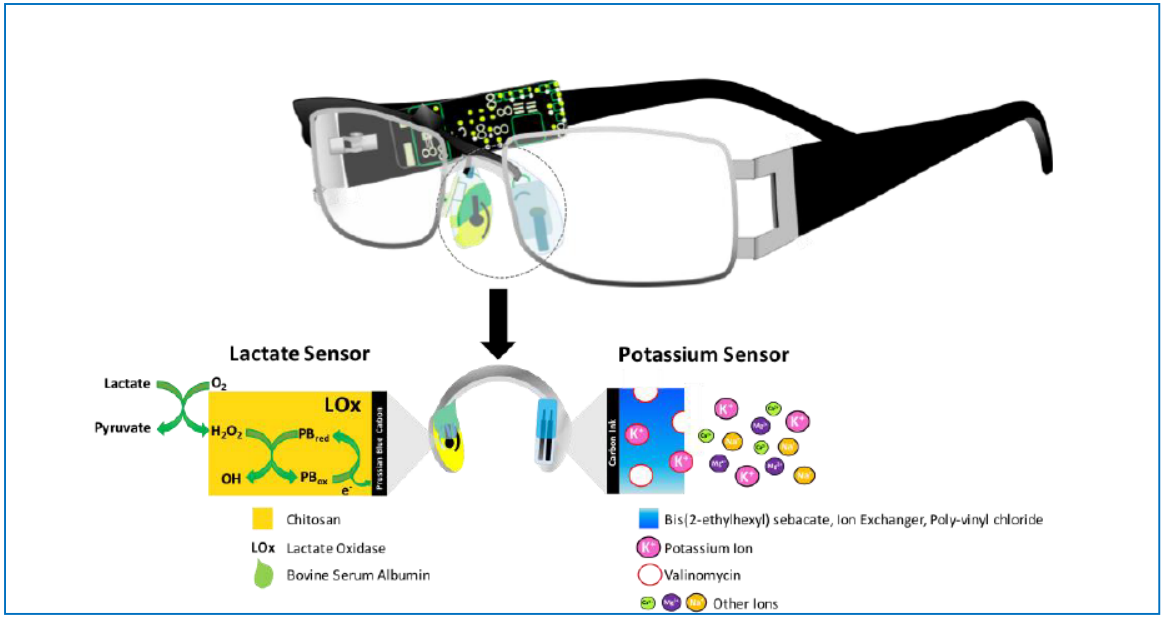
per misurare il glucosio nel sottocute

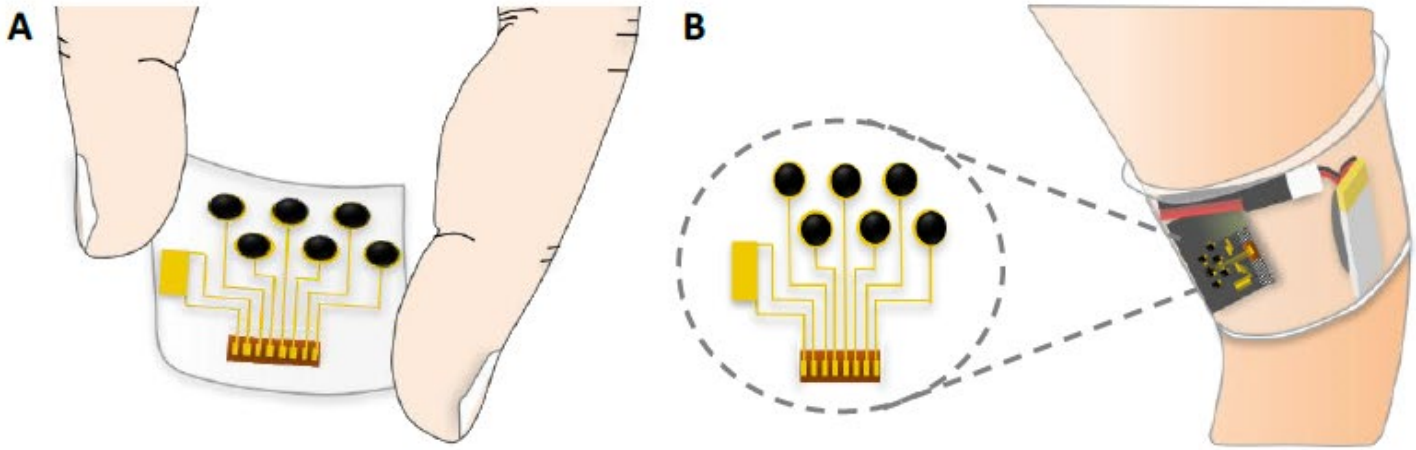


36 mm^2

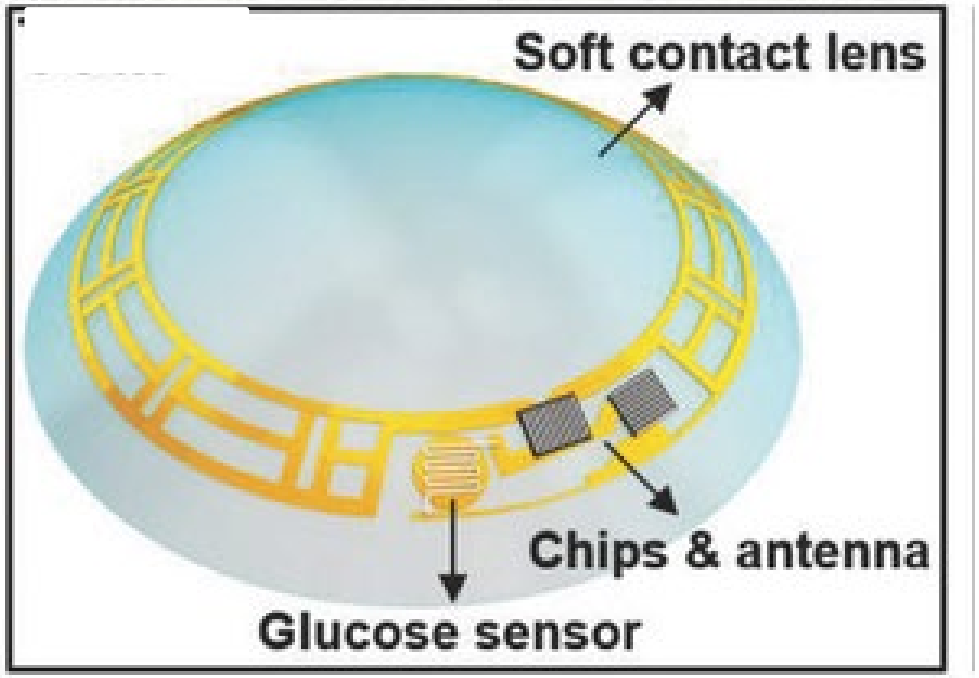
600 microaghi
lunghi meno di 1/3 di mm

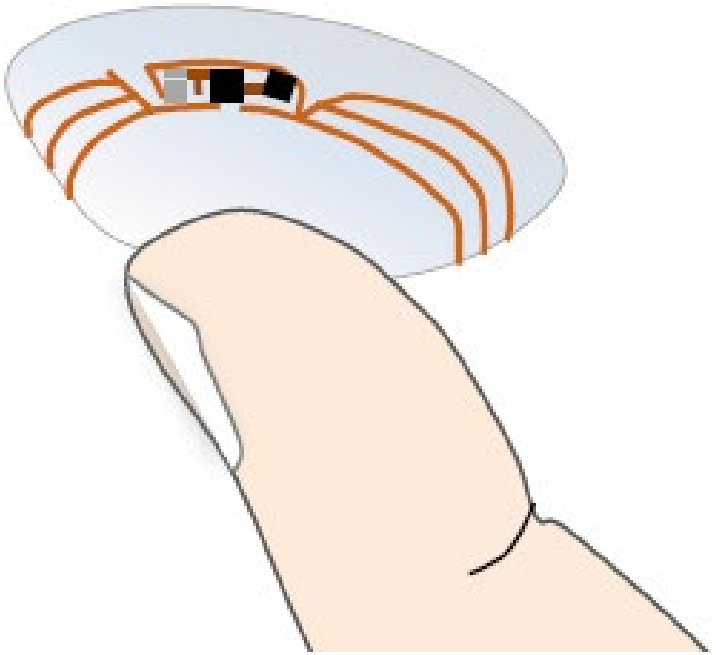
…glucosio nel sudore



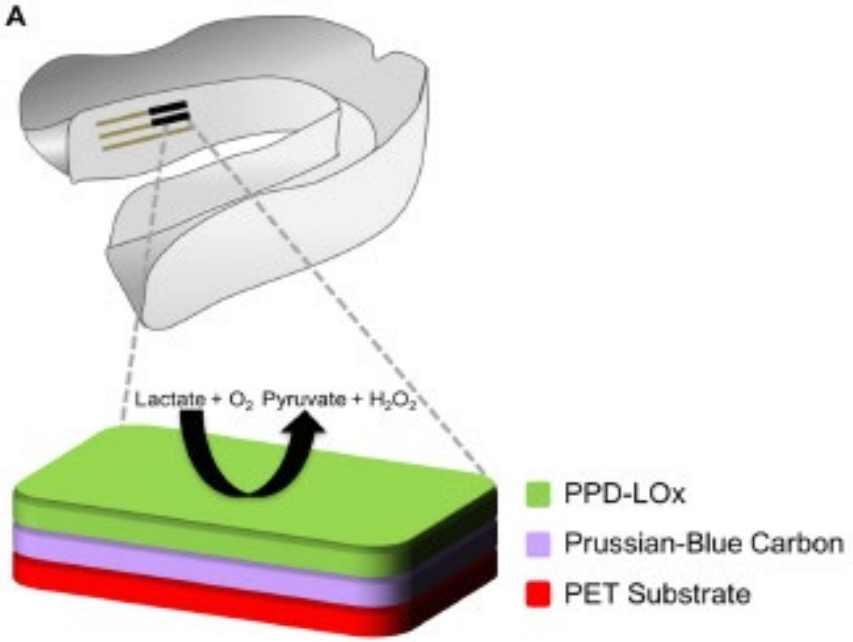


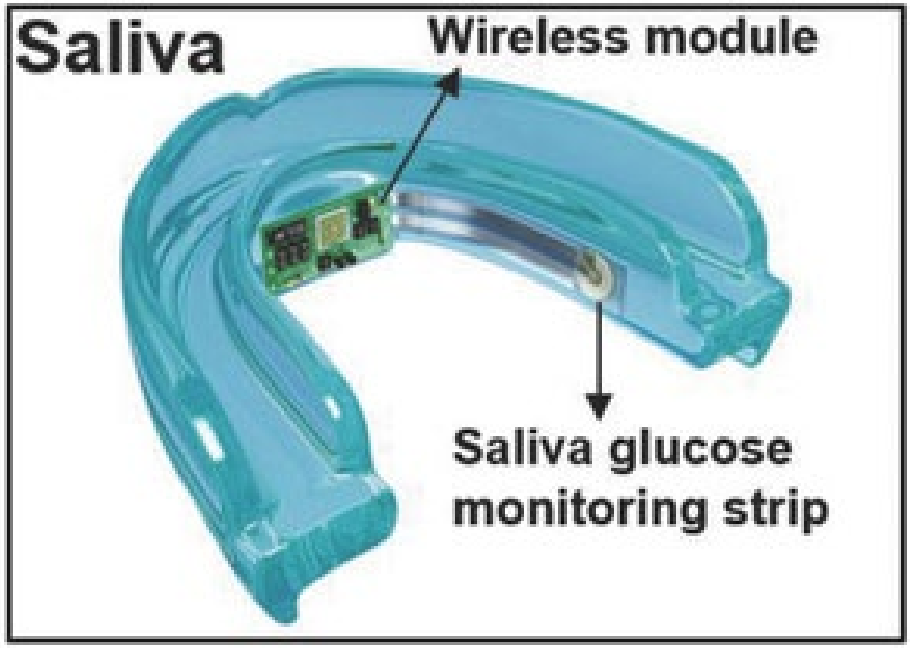
…glucosio nelle lacrime

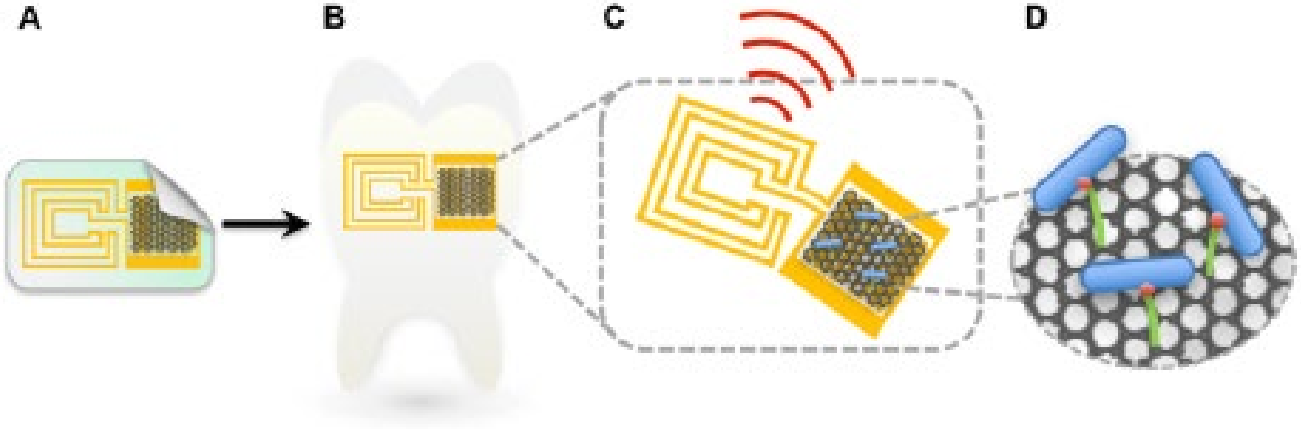




…glucosio nella saliva



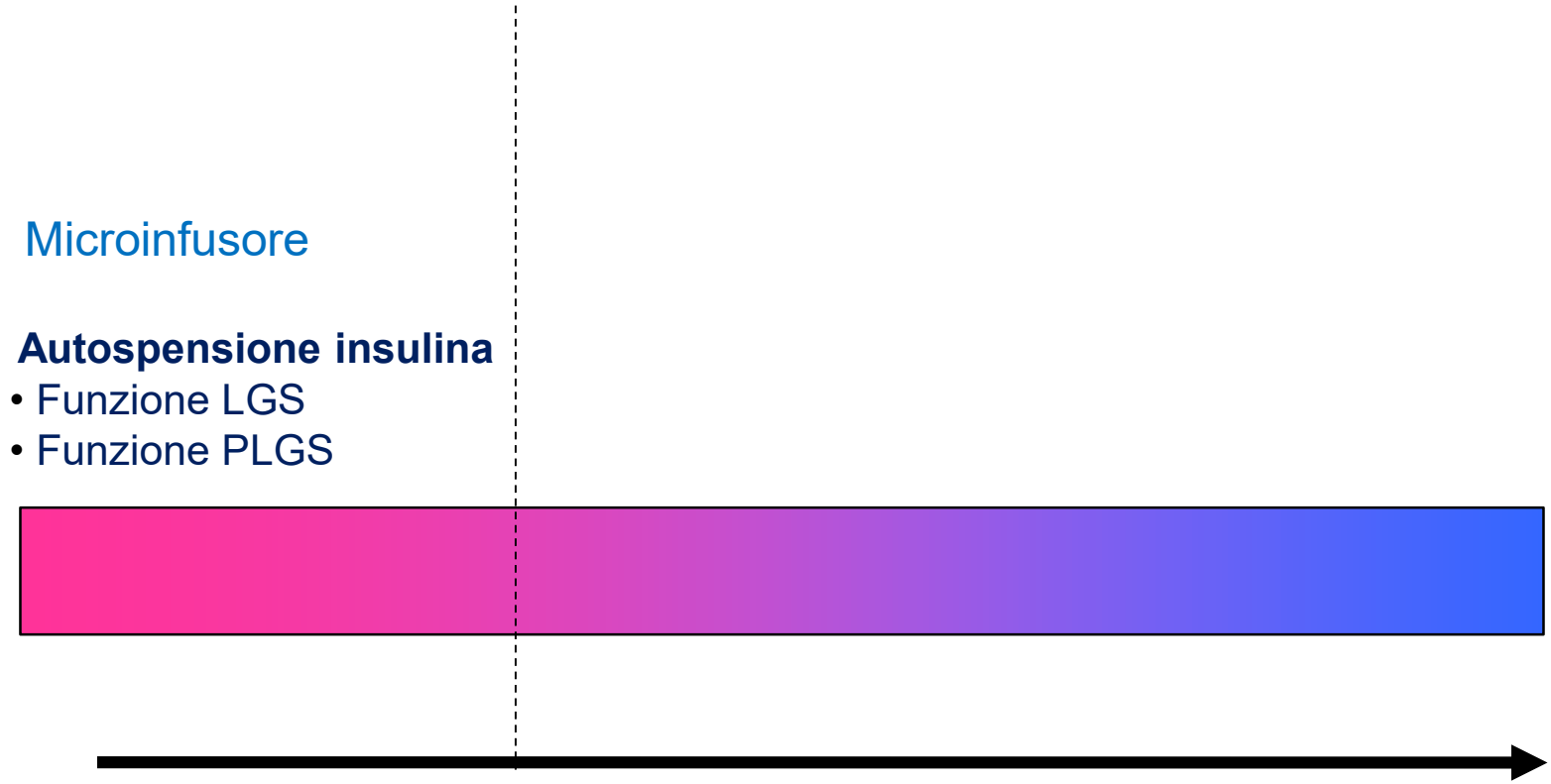


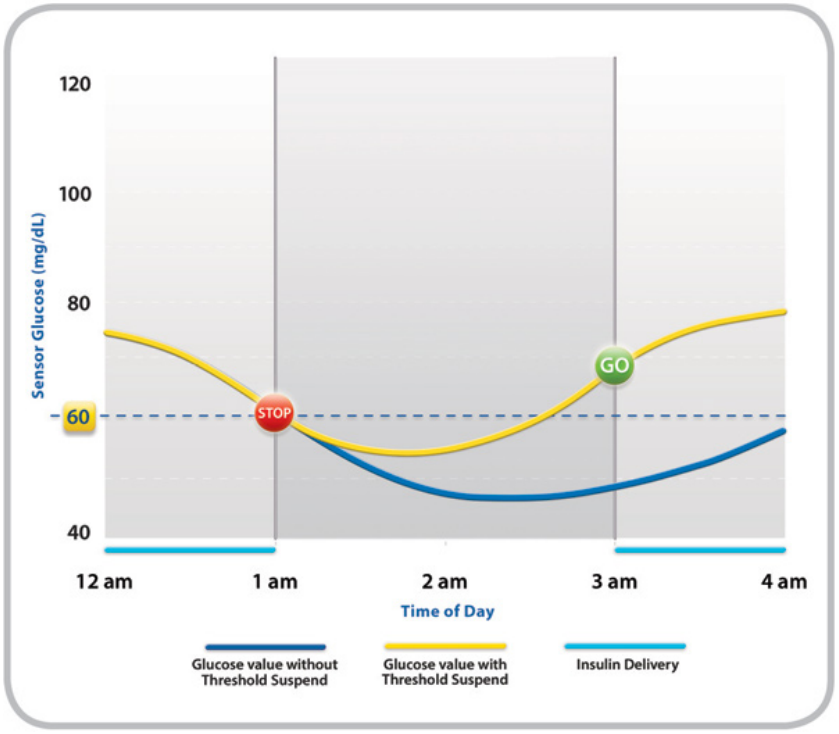


Somministrazione di insulina automatizzata

- low-glucose suspend
- predictive low-glucose suspend
- pancreas artificiale ibrido uniormonale

Diversi gradi di automazione



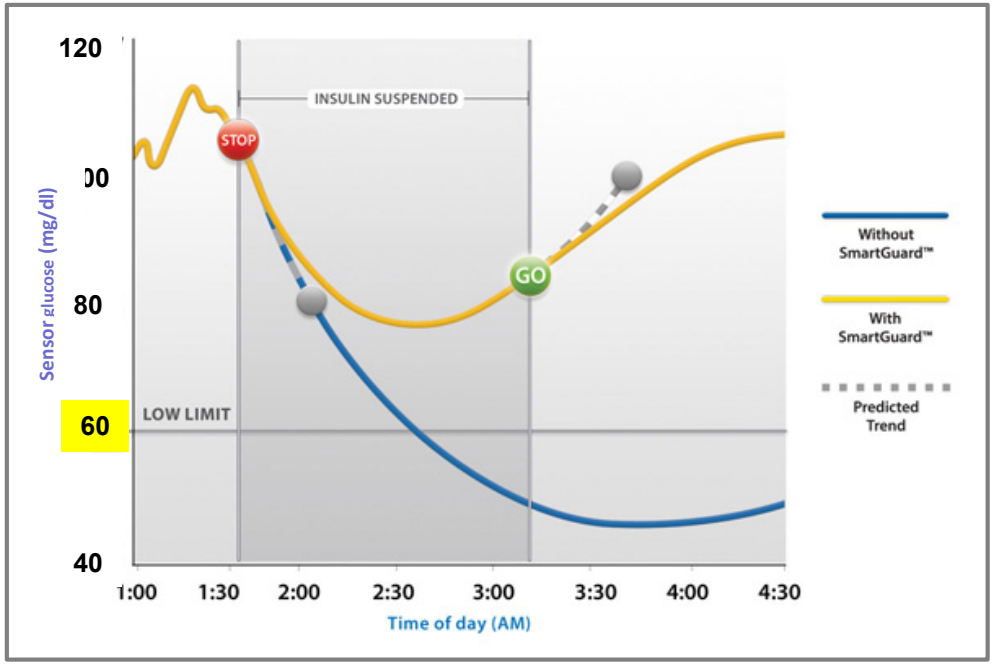


Low glucose suspend (LGS)

La pompa sospende l'infusione per circa 2 ore se glicemia (CGM) scende sotto la soglia stabilita

Predictive LGS (pLGS)

La pompa sospende l'infusione in caso di "previsione" di ipoglicemia.



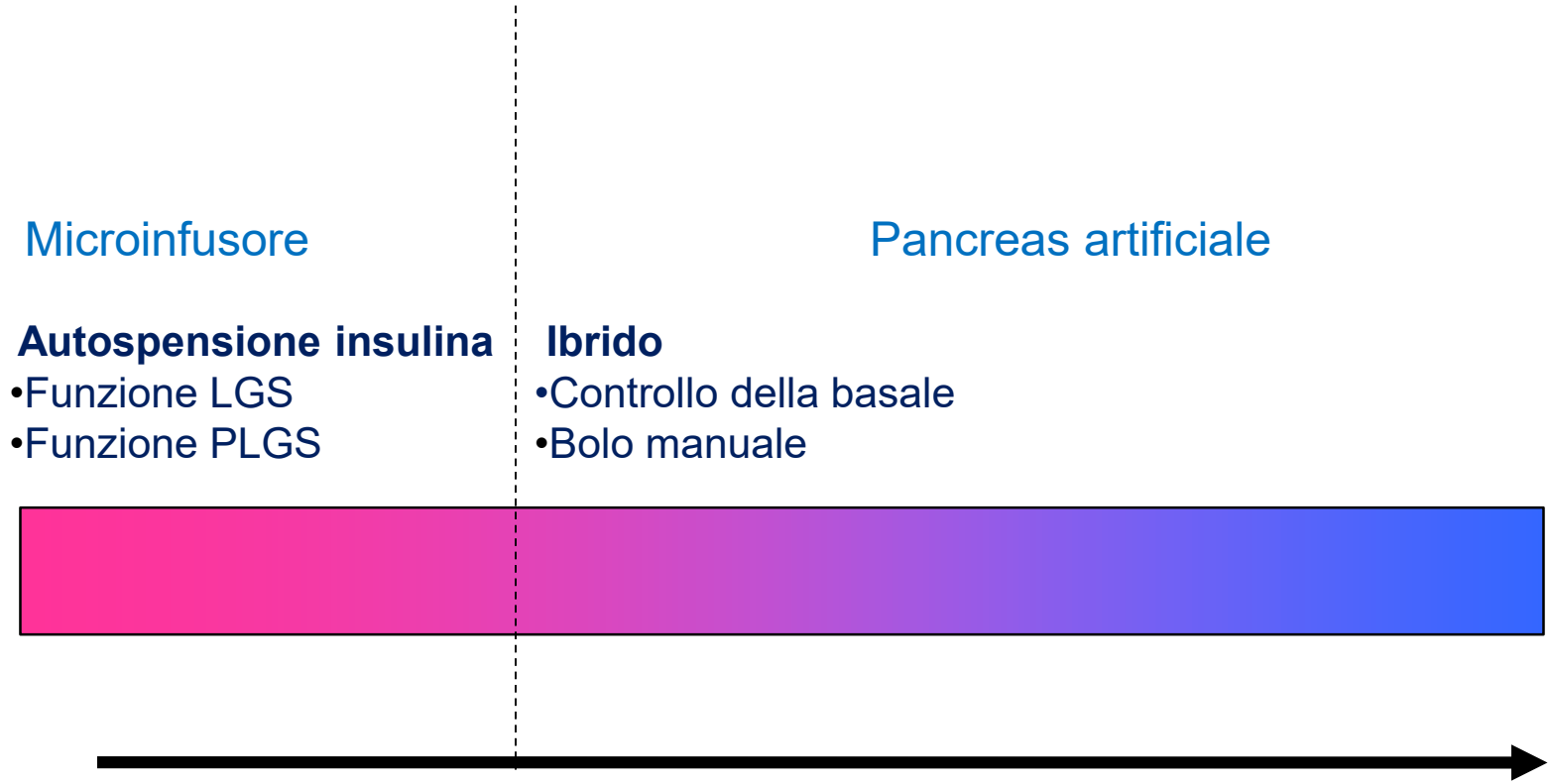
Evidenze a supporto dell'uso di sistemi automatizzati "glucose responsive"per la somministrazione di insulina

Terapia	Risultati	Più alto livello di evidenza
Microinfusore con funzione LGS	•Riduzione del rischio di ipoglicemia nei pazienti proni all'ipoglicemia, soprattutto di notte (A) •Non peggioramento del controllo glicemico generale (A)	RCT

A= RCT, metanalisi basate su RCT

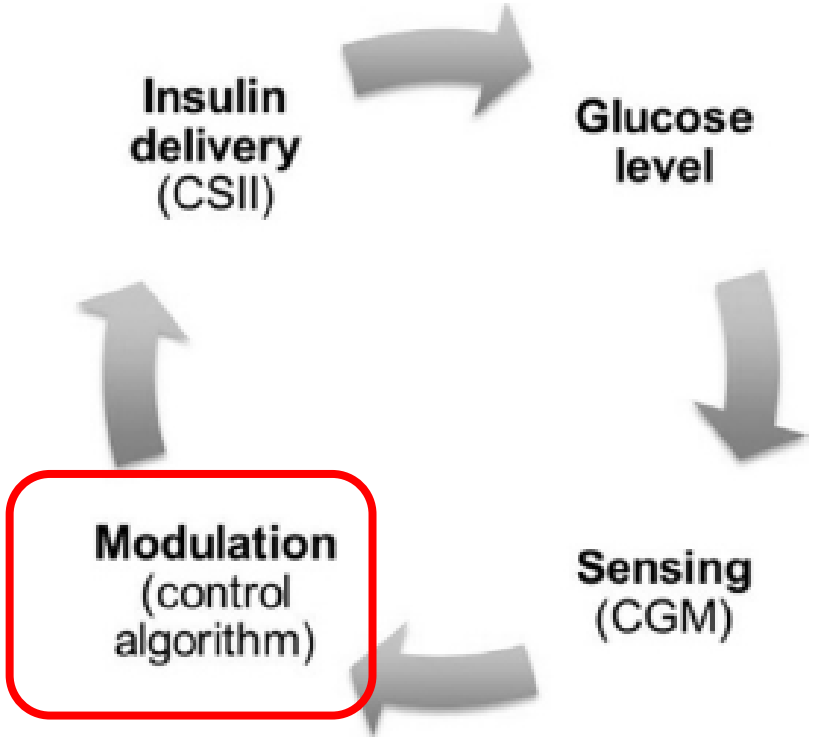
Tauschmann M, Howorka R. Nat Rev Endocrinol. 2018 Aug;14(8):464-475

Diversi gradi di automazione



Il pancreas artificiale





Evidenze a supporto dell'uso di sistemi automatizzati "glucose responsive"per la somministrazione di insulina

Terapia	Risultati	Più alto livello di evidenza
Microinfusore con funzione LGS	•Riduzione del rischio di ipoglicemia nei pazienti proni all'ipoglicemia, soprattutto di notte (A) •Non peggioramento del controllo glicemico generale (A)	RCT
Microinfusor e con funzione PLGS	•Ulteriore riduzione nel numero e durata degli eventi ipoglicemici diurni e notturni (A)	RCT
Pancreas aartificiale ibrido uniormonale	•Uso sicuro a domicilio (A) •Aumento del tempo in target (A) •Riduzione del tempo in ipoglicemia (A) •Riduzione del tempo in iperglicemia (A)	Reviews sistematiche e metanalisi

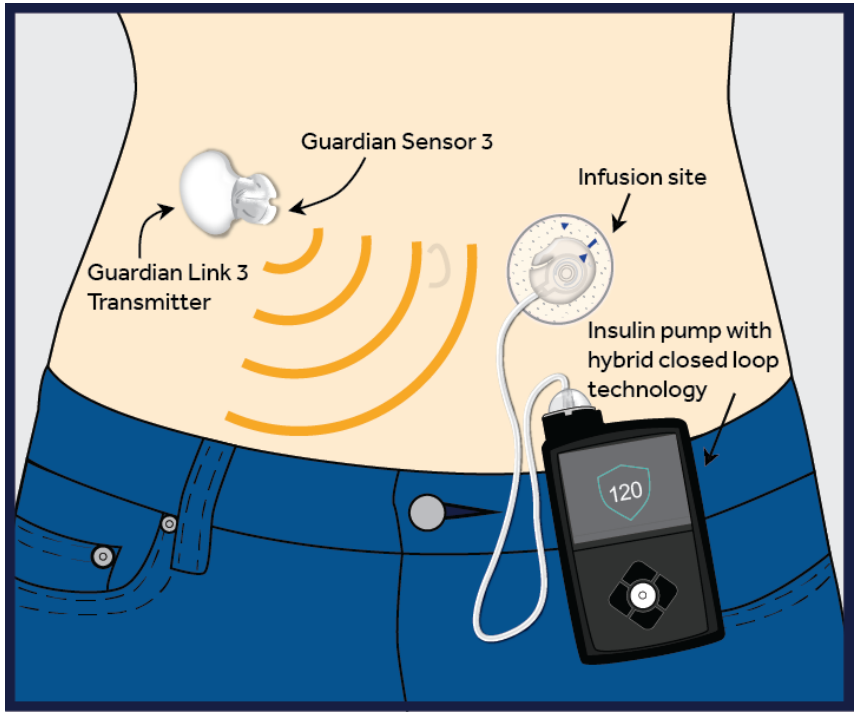
A= RCT, metanalisi basate su RCT

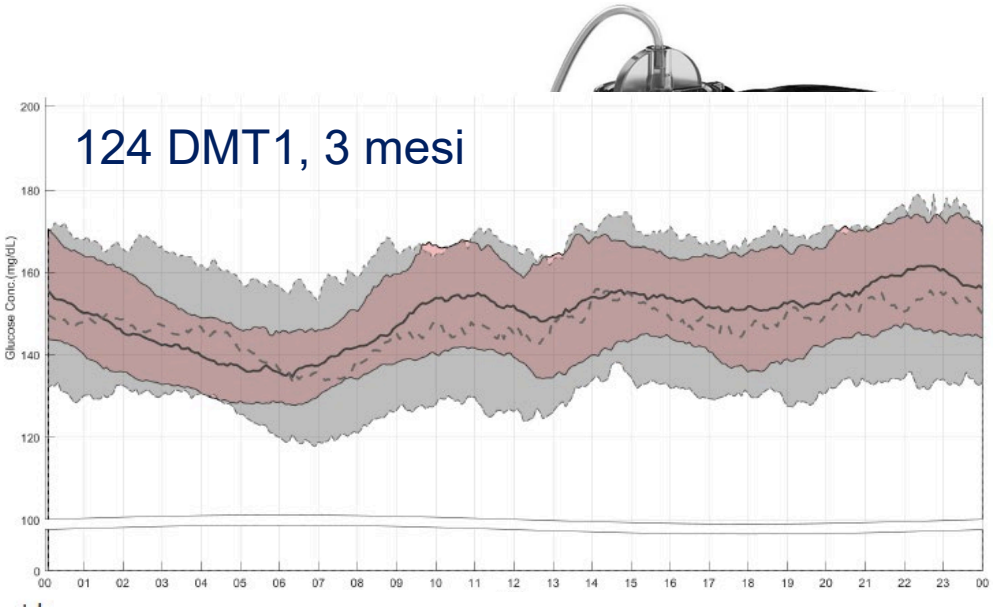
Tauschmann M, Howorka R. Nat Rev Endocrinol. 2018 Aug;14(8):464-475)



28 Settembre 2016

Approvazione del primo sistema di pancreas artificiale IBRIDO





HbA1c : - 0,5%

T <70: - 44%; T >180 mg/dl: - 11%

Ruolo del curante

Essere in grado di:

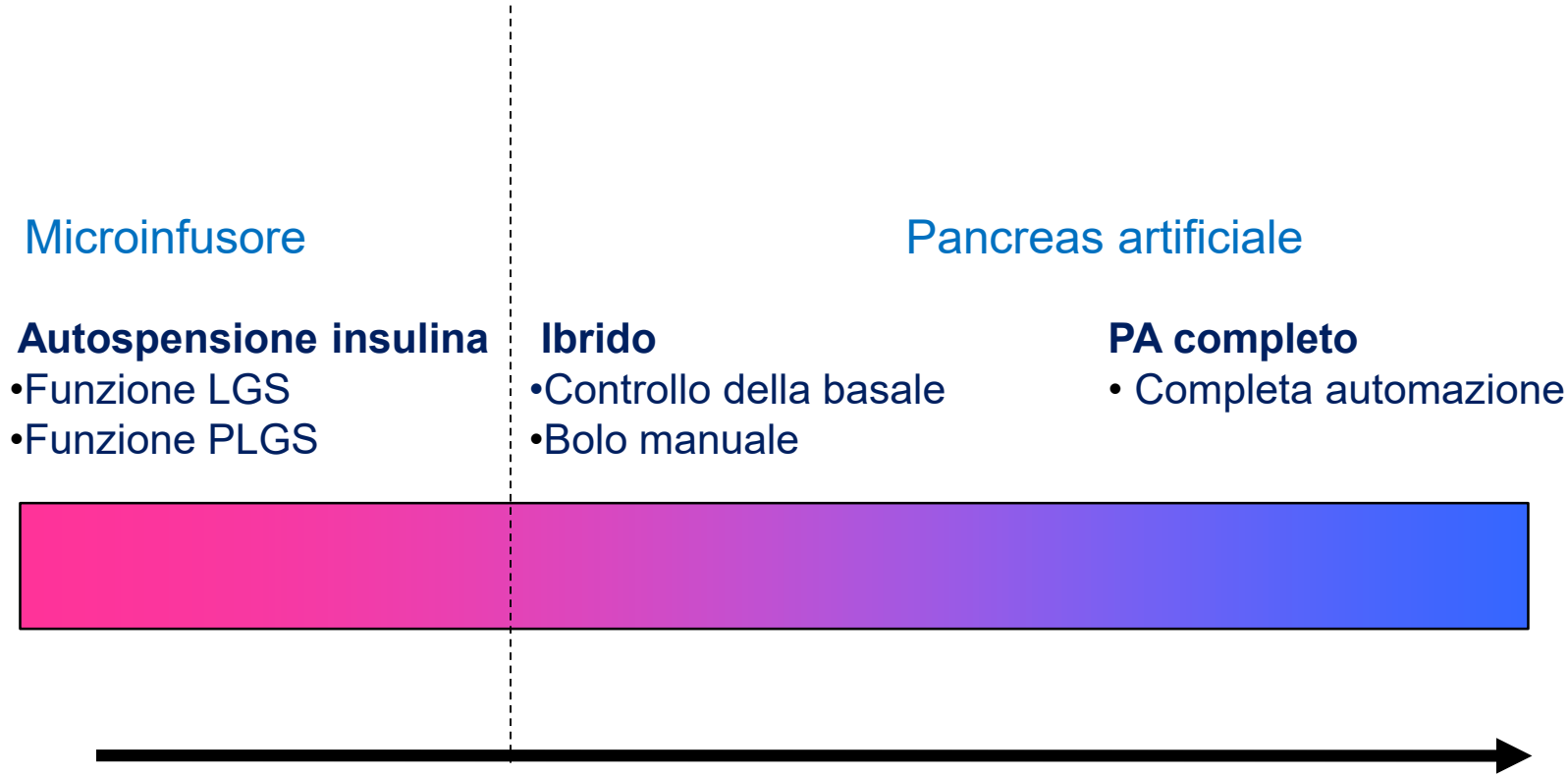
✓valutare in modo critico l'appropriatezza della terapia con PA per ciascun specifico individuo,

✓educare con competenza il paziente all'uso del PA,

✓ accertarsi che le aspettative del paziente siano appropriate

Messer LH. Diabetes Technol Ther 2018

Diversi gradi di automazione



Pancreas «biormonale»

co-somministrazione di insulina e glucagone



Benefici

Aumenta la protezione dall'ipoglicemia
Somministrazione di insulina più aggressiva

Problemi

Necessità di una seconda pompa
Glucagone non stabile a T ambiente
Rischi somministrazione a lungo termine
Costo

Il sistema biormonale continua a migliorare
ma necessita ancora di tempo
per l'approvazione clinica

Gestione dei dati

- download dei dati
- monitoraggio da remoto
- apps

Download dei dati

- Glucometri
- CGM
- Microinfusori

Grafico di sintesi
(panoramica di grafici giornalieri sovrapposti)

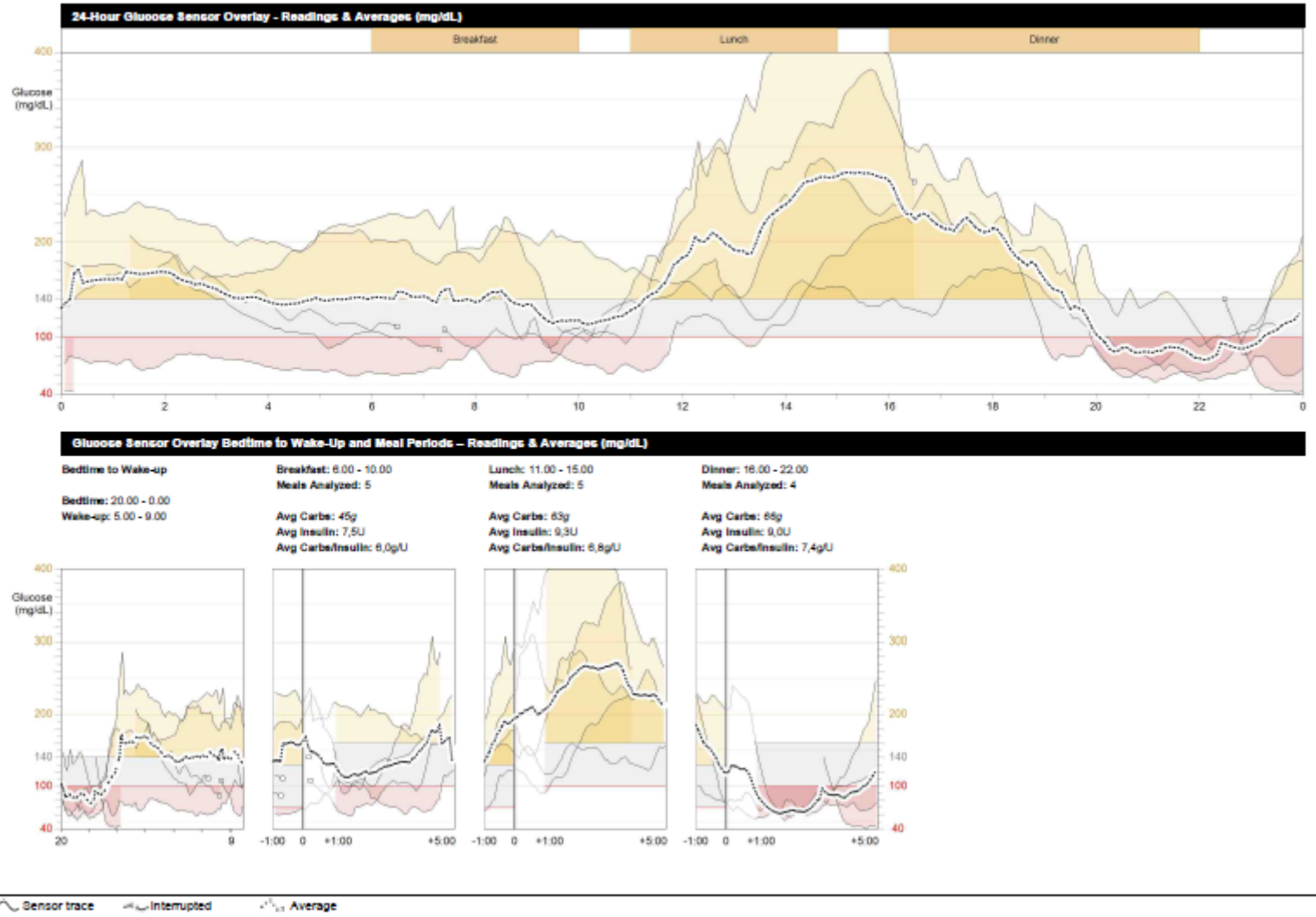
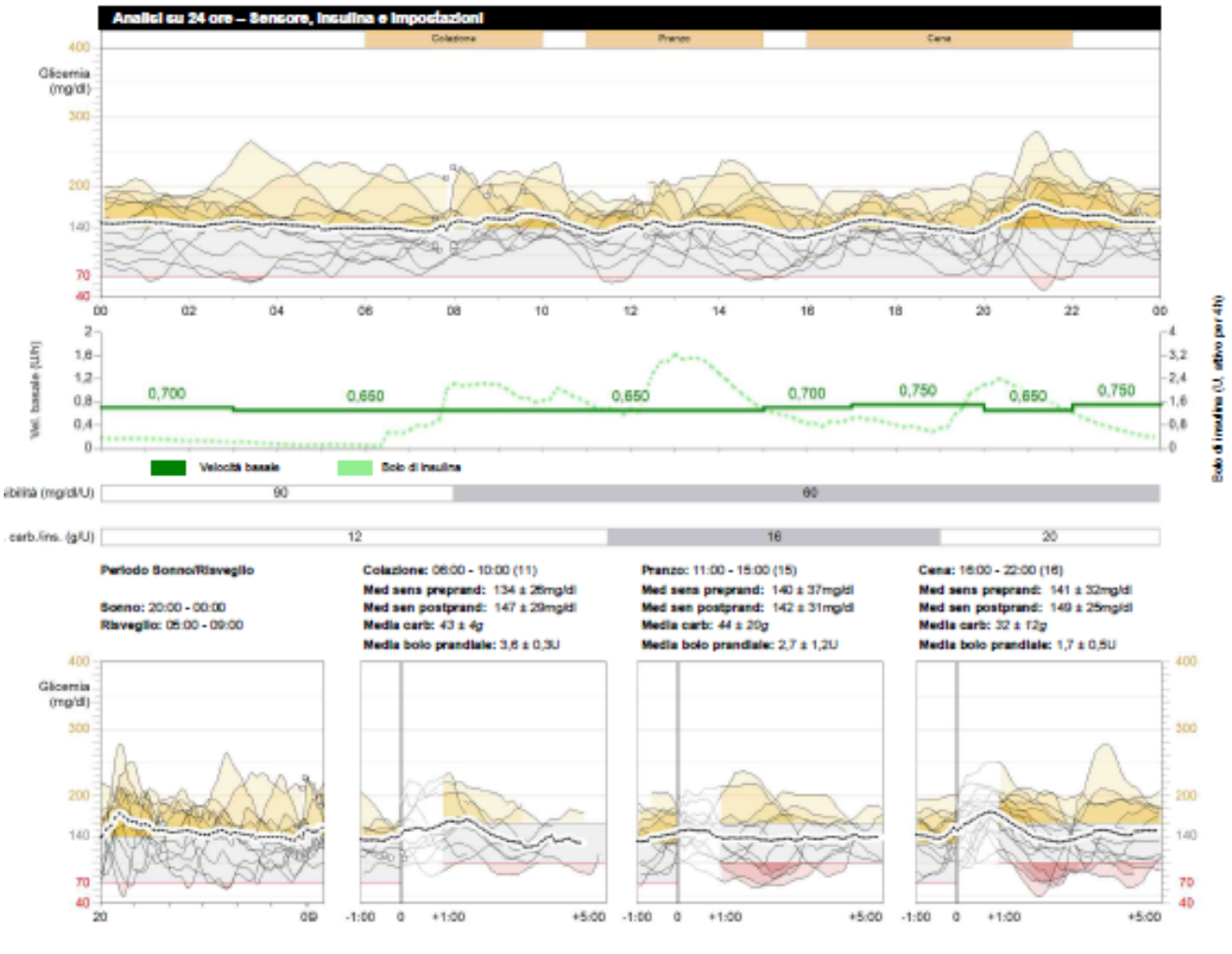


Grafico di sintesi
(sistema integrato)



Statistiche	
Glic. media	142 ± 52mg/dl
A1C stimata	6,7%
Valori glicemia giuo	4,9 al giorno
Carboidrati inseriti	146 ± 20g al giorno

Andamento ipoglicemia (6)**	
	2.49-3.39 (2)
Periodo di tempo	21.04-21.59 (2)
	0.59-1.24 (1)

Andamento iperglicemia (8)**	
	20.10-0.20
Periodo di tempo	7.55-10.50
	16.45-18.45

Uso microinfusore	Al giorno
Tot. Insulina/giorno	29,7 ± 2,8U
Rapp. basale/bolo	54 / 46
Boli manuali	2,8U (1,1 boli)
Bolus Wizard	10,9U (3,8 boli)
Cibo	9,5U (3,5 boli)
Correzione	2,1U (2,5 boli)
Interruzione (+)	0,1U (0,1 boli)
Interruzione (-)	0,0U (0,0 boli)
Totale sospensioni	25m (0,9 eventi)
Susp giuo basso	3m (0,1 eventi)
Susp Pre giuc basso	22m (0,5 eventi)

Uso sensore	
Glic. sensore media	145 ± 39 mg/dl
Durata di utilizzo	3g 07h a settimana
Avvisi glic. bassa	0,4 al giorno
Avvisi glic. alta	0,0 al giorno

**Viene visualizzata solo la priorità più alta.

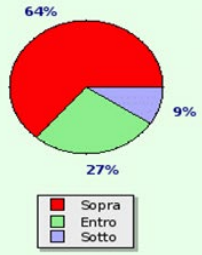
Tabella statistica

Glicemia		CGM		Insulina		Carboidrati	
Media		Media		Dose Giornaliera Media		Media dei carboidrati al giorno	
238 mg/dl		171 mg/dl		38.8 U		122 g	
SD = 110	# = 33	SD = 91	# = 2017	SD = 22	# giorni = 14	SD = 101	# = 22
Media di misurazioni al giorno = 2.4		Media di misurazioni al giorno = 144.1		Media del numero di boli al giorno = 3.4		Media di misurazioni al giorno = 1.6	

Glicemia (mg/dl)

Statistica - Glicemia	
Media (mg/dl)	238
Median (mg/dl)	224
Valore massimo (mg/dl)	477
Valore minimo (mg/dl)	60
Deviazione standard (SD)	110
Valori/giorno	2.4
Numero valori	33
Valori sopra target (180 mg/dl)	21
Valori entro target (72-180 mg/dl)	9
Valori sotto target (72 mg/dl)	3

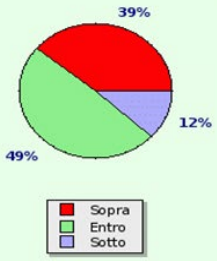
Intervallo	Media BG	# BG	SD
Prima di colazione	163	3	108
Dopo colazione	138	3	56
Prima di pranzo	294	3	158
Dopo pranzo	306	4	107
Prima di cena	268	7	90
Dopo cena	60	1	0
Prima di notte	0	0	0
Dopo la notte	242	12	74



CGM (mg/dl)

Riassunto letture CGM	
Media (mg/dl)	171
Median (mg/dl)	150
AUC alto > 180 mg/dl	34
AUC basso < 72 mg/dl	2
Valore massimo (mg/dl)	401
Valore minimo (mg/dl)	39
Deviazione standard (SD)	91
Valori/giorno	144.1
Numero valori	2017
Valori sopra target (180 mg/dl)	786
Valori entro target (72-180 mg/dl)	996
Valori sotto target (72 mg/dl)	235
Media quotidiana durata sensore CGM	12:00
Durata Totale della sessione di monitoraggio del sensore	7 days 00:05

Intervallo	Media	#	SD
Prima di colazione	187	82	80
Dopo colazione	152	87	68
Prima di pranzo	140	416	69
Dopo pranzo	169	84	114
Prima di cena	176	541	103
Dopo cena	154	96	82
Prima di notte	0	0	0
Dopo la notte	189	732	90



Insulina

Statistica - Insulina	
Media quotidiana insulina (U)	38.8
Deviazione standard (SD)	22.1
Media quotidiana basale (U)	14
Media quotidiana bolo (U)	24.8
Dosi bolo/giorno	3.4
Media giorni tra riempimenti di cannula	1.2
Media dei giorni fra i riempiset	0.9

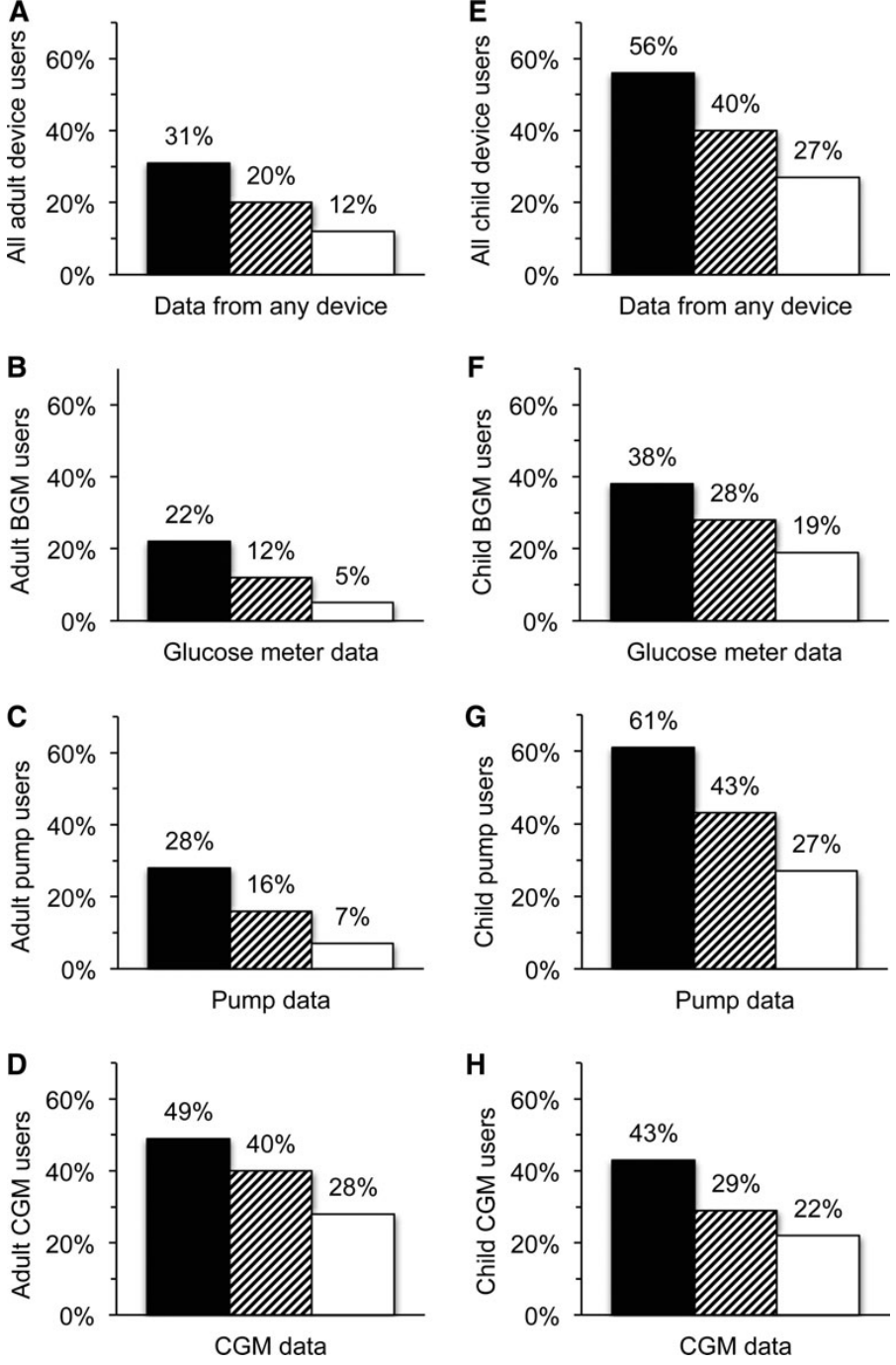
Ricapitolazione carboidrati	
Media carbs/giorno	122 g
Deviazione standard (SD)	101

Sommario calcolo bolo	
Media ezBG boli/giorno	0.9 (26%)
Media ezCarb boli/giorno	1.6 (47%)
Media Combo boli/giorno	0 (0%)
Media Normale boli/giorno	0.9 (28%)
Boli ignorati/totale boli	4%
Media n. boli ignorati al giorno	0.1
Media n. boli ezBG ignorati al giorno	0.1
Media n. boli ezCarb ignorati al giorno	0.1
Media carbs/ezCarb bolo	78 g
Media unità di insulina /ezCarb bolo	10



A Minority of Patients with Type 1 Diabetes Routinely Downloads and Retrospectively Reviews Device Data

Frequenza di paz che scaricano e rivedono i dati del device



MAI

Download routinario

Revisione routinaria

Wong JC et al. Diabetes Technol Therap 2015; 17 (8)

Possibili ostacoli

- Difficoltà con la tecnologia
- Mancata conoscenza della procedura di download
- Mancata formazione per l'interpretazione dei dati
- Mancanza di tempo

Monitoraggio a distanza

Condivisione del dato, in tempo reale, con il curante o il caregiver





Possibilità per il clinico di accedere ai dati









Monitoraggio a distanza

Condivisione del dato, in tempo reale, con il curante o il caregiver





Possibilità per il caregiver di monitorare (bambini)









Monitoraggio a distanza

Vantaggi

- Riduzione numero visite
- Miglioramento outcomes?
- Popolazioni «particolari» (gravidanza, ….)

Problematiche

- Privacy
- «Quantificare» prestazione
- Tutela legale

Mobile diabetes applications (apps)

165,000 apps per la salute



1,100 apps specifiche per il diabete

Mobile diabetes applications

Funzioni principali

- diario glicemico
- promemoria per somministrare la dose di insulina/misurare la glicemia
- registro per vari parametri relativi al diabete
- calcolatore di bolo
- cho counting
- …

Problematiche

- Ampia disponibilità
- Maggior parte non sono regolamentate
- Mancano linee guida ufficiali per selezionare la app più adatta

Conclusioni

La tecnologia sta migliorando la cura e la gestione della persona con diabete di tipo 1

Sensori e microinfusori “smart” facilitano il raggiungimento di “outcomes” migliori

Un traguardo eccellente è stato lo sviluppo del pancreas artificiale

Gli strumenti di gestione dei dati aiutano a gestire dati complessi creati dalle tecnologie per il diabete

Le applicazioni per l’autogestione del diabete potrebbero aiutare il paziente ma servono linee guida per la selezione e l’uso delle stesse



Grazie
per l'attenzione

CGM
rimborsabile in pazienti in MDI

Pazienti adulti con diabete di tipo 1:

- con insoddisfacente compenso metabolico, HbA1c costantemente elevata (≥7.5%), non considerati idonei alla terapia microinfusiva dai centri autorizzati;
- con ipoglicemia asintomatica, ricorrente, severa ≥ 2/ anno.

Pazienti pediatrici con diabete di tipo 1:

- con ipoglicemie frequenti o gravi o inavvertite;
- con HbA1c stabilmente elevata (>8.5% - 69 mmol/mol) nonostante la terapia intensificata ben condotta, idoneo monitoraggio glicemico da sangue capillare e adeguata motivazione;
- che eseguono un numero eccessivo di determinazioni (>10/die);
- per ottimizzazione della terapia insulinica indipendentemente dal valore di HbA1c;
- che si devono sottoporre ad interventi chirurgici.