

Ipoglicemia: ruolo dei sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia (FMG) nel paziente con diabete tipo 2 in terapia con insulina con particolare riferimento all'insulina basale

Hypoglycemia: use of flash continuous glucose monitoring in T2DM patients in insulin therapy with a glance to basal insulin

V. Inglese¹

¹SSD Complicanze del Diabete – Piede diabetico, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino.

Introduzione

Negli ultimi anni l'uso del CGM è andato affermandosi non solo nel trattamento del Diabete di tipo 1 ma anche nel Diabete di tipo 2 in terapia insulinica.

L'efficacia di questo strumento tecnologico è documentata da molteplici studi. I risultati più importanti sono stati raggiunti soprattutto per quanto concerne il controllo glicemico, la variabilità e la riduzione dell'ipoglicemia soprattutto nel periodo notturno.⁽¹⁾

Il CGM, al contrario dell'autocontrollo tradizionale SMBG, fornisce informazioni sulle escursioni glicemiche e i profili delle 24 ore, dando la possibilità di mettere in atto modifiche terapeutiche puntuali nonché modifiche dello stile di vita.

Per quanto riguarda l'ipoglicemia, il CGM si è rivelato utile in particolare nei diabetici ad alto rischio come gli anziani e coloro che presentano delle difficoltà manuali nell'utilizzo dell'autocontrollo tradizionale.

Ulteriori studi hanno dimostrato il costo-efficacia del CGM nella gestione dei diabetici di tipo 2 in terapia insulinica basal bolus e nella capacità di individuare ed evitare l'ipoglicemia.⁽²⁾

Per essere efficace, tuttavia, il CGM deve essere utilizzato attivamente per tutto il tempo.

L'uso efficace dei parametri del CGM allo scopo di ottimizzare gli esiti clinici richiede:

1. Parametri condivisi per stabilire lo stato glicemico.
 2. Visualizzazione grafica dei dati glicemici e dei profili delle 24 ore.
 3. Obiettivi clinici chiari e possibilmente individualizzati.
- Per rispondere a queste necessità, sono stati individuati

parametri concordati relativi al monitoraggio glicemico in continuo (FGM/CGM) per l'uso nella pratica clinica delle raccomandazioni prodotte nel corso del congresso Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) nel febbraio del 2017 e successiva revisione del febbraio 2019.⁽³⁾

Nelle ultime raccomandazioni il panel di esperti ha selezionato 10 parametri che sono stati ritenuti più utili nella pratica clinica (Tabella 1).

I parametri includono tre misure chiave del CGM: la percentuale di letture e permanenza giornaliera nell'intervallo glicemico di target (TIR), il tempo al di sotto dell'intervallo glicemico di target (TBR) e il tempo al di sopra dell'intervallo glicemico di target (TAR) (Tabella 2).

È stato ottenuto un consenso sui limiti glicemici ottimali (70-180 mg/dl per i diabetici sia di tipo 1 sia di tipo 2), così come su una serie di obiettivi per i vari intervalli di target nel corso delle 24 ore (% di scansioni del FGM o minuti/ore) che i pazienti dovrebbero soddisfare per ottimizzare il controllo glicemico.

Come dimostrato negli studi, il TIR correla con le complicanze micro vascolari del diabete, la HbA1c e gli episodi ipoglicemici. L'utilizzo > al 70% del CGM sugli ultimi 14 giorni correla in maniera significativa con la media delle glicemie degli ultimi 3 mesi, il time in range e le iperglicemie.⁽⁴⁾

Infine, secondo le raccomandazioni del documento di consensus, utilizzando i parametri proposti è possibile raggiungere l'obiettivo primario di un controllo glicemico efficace e sicuro e cioè aumentare il TIR, riducendo al contempo il tempo al di sotto del range. L'obiettivo primario di un controllo glicemico efficace e sicuro sarebbe pertanto quello di aumentare il TIR, riducendo al contempo il tempo al di sotto del range.

Tabella 1 | Parametri standardizzati CGM per la pratica clinica: 2019.

1. Number of days CGM worn (recommend 14 days) (42,43)	
2. Percentage of time CGM is active (recommend 70% of data from 14 days)	
3. Mean glucose	
4. Glucose management indicator (GMI)	
5. Glycemic variability (%CV) target 36% *	
6. Time above range (TAR): % of readings and time >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)	Level 2
7. Time above range (TAR): % of readings and time 181-250 mg/dL (10.1-13.9 mmol/L)	Level 1
8. Time in range (TIR): % of readings and time 70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)	In range
9. Time below range (TBR): % of readings and time 54-69 mg/dL (3.0-3.8 mmol/L)	Level 1
10. Time below range (TBR): % of readings and time <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	Level 2

Use of Ambulatory Glucose Profile (AGP) for CGM report

CV, coefficient of variation.

*Some studies suggest that lower %CV targets (<33%) provide additional protection against hypoglycemia for those receiving insulin or sulfonylureas.

Tabella 2 | Target per ottimizzazione del controllo glicemico nei pazienti con diabete tipo 1 e 2.

Diabetes group	TIR		TBR		TAR	
	% of readings; time per day	Target range	% of readings; time per day	Below target level	% of readings; time per day	Above target level
Type 1*/type 2	>70%; >16 h, 48 min	70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)	<4%; <1 h <1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L) <54 mg/dL (<3.0 mmol/L)	<25%; <6 h <5%; <1 h, 12 min	>180 mg/dL (>10.0 mmol/L) >250 mg/dL (>13.9 mmol/L)
Older/high-risk# type 1/type 2	>50%; >12 h	70-180 mg/dL (3.9-10 mmol/L)	<1%; <15 min	<70 mg/dL (<3.9 mmol/L)	<10%; <2 h, 24 min	>250 mg/dL (>13.9 mmol/L)

Each incremental 5% increase in TIR is associated with clinically significant benefits for individuals with type 1 or type 2 diabetes.

*For age <25 years, if the A1C goal is 7.5%, set TIR target to approximately 60%.

Nella nostra pratica clinica abbiamo scelto di utilizzare nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 in terapia insulinica il monitoraggio cosiddetto "flash monitoring system", in altre parole il FreeStyle Libre. Al contrario del monitoraggio in tempo reale (rtCGM come Dexcom G5-6), nel monitoraggio flash (irCGM) la registrazione delle letture della glicemia dipende dalla frequenza con la quale il paziente esegue la scansione del sensore utilizzando il lettore o lo smartphone. Con questo limite, tuttavia, molti studi randomizzati hanno dimostrato che l'uso del flash CGM con il sistema Libre riduce nei pazienti che lo utilizzano attivamente l'ipoglicemia, aumenta l'intervallo glicemico di target (TIR) e riduce la variabilità glicemica.⁽⁵⁾ Ulteriori studi hanno inoltre confermato il maggior utilizzo del CGM rispetto al SMBG grazie alla semplicità dell'applicazione e alla semplicità d'uso. In effetti è molto più congeniale eseguire la scansione del sensore enne volte nelle 24 ore piuttosto che pungersi il dito anche solo 3-4 volte nella giornata.

Un importante sistema per un'analisi retrospettiva dei profili in corso di CGM è il profilo ambulatoriale della glicemia

(AGP) che è uno standard internazionale per sintetizzare e analizzare l'andamento glicemico giornaliero utilizzando la grande quantità di dati che il monitoraggio in continuo ti mette a disposizione.

A questo proposito un altro dato importante ricavato dall'analisi dell'AGP è conseguente all'utilizzo delle nuove insuline basali che hanno dimostrato di ridurre in maniera significativa le ipoglicemie, in particolare quelle notturne, e la variabilità glicemica.

Nella nostra esperienza i pazienti con Diabete mellito di tipo 2 seguivano un regime di terapia insulinica basal bolus o basal plus utilizzando come insulina basale degludec o glargine 300.

Abbiamo registrato gli AGP prendendo in considerazione i seguenti parametri:

- % tempo con CGM attivo: target > 70%;
- giorni di utilizzo effettivo del CGM: target > 10 gg su 14 o 70%;
- % di letture; per il time in range (TIR): goal > 70%;
- % di letture; per il time below level (TBR): < 70 mg/dl target < 4%;

- % di letture; per il time above range: < 25%.
- Coefficiente di variazione (CV) che è Deviazione standard (SD): glicemia media: target < 36%.

L'impressione che ne abbiamo ricavato è che per gli intervalli di target, e in particolare per il tempo al di sotto del range < 4% e CV < 36%, gli obiettivi sono stati ampiamente soddisfatti.

Conclusioni

Negli studi sinora pubblicati, nel diabete di tipo 2 si osserva una minore variabilità glicemica e ipoglicemia rispetto al diabete di tipo 1. L'uso del FGM nei pazienti tipo 2 in terapia insulinica con le nuove insuline basali ha evidenziato una bassa percentuale di episodi di ipoglicemia, una bassa variabilità glicemica e un intervallo glicemico di target molto alto e una buona persistenza di CGM funzionante durante i 14 giorni del AGP con un impatto positivo per quel che riguarda il gradimento al trattamento.

Bibliografia

1. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 19(Suppl2); 2017.
2. Zick R, Peterson B, Richter M, Haug C. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics* 9:483-492; 2007.
3. Clinical Targets for continuous Glucose monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42-1593-1603; 2019.
4. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory Glucose Profile (AGP). *Diabetes Technol. Ther* 15:198-211; 2013.
5. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: A multicenter open-label randomized controlled trial. *Diabetes Therapy* 8:55-73; 2017.