

L'USO DELLA TECNOLOGIA AVANZATA NELLA GESTIONE DEL DIABETE

Coordinatori
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

PREMESSA

Sebbene la terapia insulinica sia disponibile da circa un secolo, l'ultima decade è stata caratterizzata dallo sviluppo e dalla diffusione di tecnologie che hanno rivoluzionato il modo di monitorare la glicemia e di somministrare l'insulina. La terapia multi-iniettiva *standard* ha spesso lasciato il passo alla terapia con micro-infusore (CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*), come l'auto-monitoraggio glicemico con glucometro (SMBG, *Self-Monitoring Blood Glucose*) è oggi frequentemente affiancato o sostituito dal monitoraggio continuo (rtCGM, *real-time Continuous Glucose Monitoring*). Il CGM ha portato alla diffusione e alla validazione di nuove metriche di valutazione del compenso glicemico. L'integrazione poi della CSII con il rtCGM ha permesso lo sviluppo della SAP (*Sensor-Augmented Pump*), fino alla commercializzazione negli ultimi anni di pompe dotate di AID (*Automated Insulin Dosing*), con gestione automatica dell'erogazione insulinica basale ed anche della somministrazione di micro-boli di correzione.

La rapidità con cui stanno avendo luogo questi cambiamenti ha determinato un analogo repentino adattamento delle linee-guida (LG) per l'uso di questi dispositivi; tuttavia, proprio per la velocità con cui tale rivoluzione tecnologica sta procedendo, a molti specialisti spesso manca una direzione chiara su come maneggiare tali dispositivi in ambito clinico. Per questo l'AACE (*American Association of Clinical Endocrinology*) ha recentemente pubblicato delle LG pratiche per l'uso della tecnologia nel diabete, elaborando una serie di raccomandazioni che rispondono a questioni pratiche inerenti efficacia e sicurezza dei dispositivi, sulla base delle attuali evidenze scientifiche (1). L'AACE ha condotto una revisione della letteratura, che ha preso in considerazione gli articoli più rilevanti pubblicati dal 2012 al 2021; quindi, una *task force* di esperti ha prodotto una serie di raccomandazioni basate sull'evidenza, divise, in base alla forza dell'evidenza, in A (forte), B (intermedia), C (debole), D (evidenza non conclusiva, opinione di esperti). Una parte dell'articolo è focalizzata alle raccomandazioni sul CGM, l'altra alla gestione avanzata della somministrazione insulinica (1).

CGM E NUOVE METRICHE DEL COMPENSO GLICEMICO

Quali metriche utilizzare e con quali obiettivi

Il CGM deve essere attivo da almeno 14 giorni con un tempo di utilizzo > 70%.

Devono essere individualizzati gli obiettivi per **media glicemica** e **GMI** (*Glucose Management Indicator*, surrogato dell'HbA1c, ottenibile tramite formula che prende in considerazione la glicemia media rilevata dal sensore).

La metrica più usata per definire la variabilità glicemica è la **%CV**:

$$\text{coefficiente di variazione} = (\text{deviazione standard delle glicemie}) / \text{glicemia media}$$

e il suo obiettivo dovrebbe essere < 36%.

TIR (*time in range*) e TBR (*time below range*) dovrebbero essere i primi parametri da valutare (tutti i valori glicemici sono qui espressi come mg/dL), per stabilire la qualità del controllo glicemico con particolare enfasi sul TBR_{<54}.

Un TIR₇₀₋₁₈₀ del 70% corrisponde ad HbA_{1c} di circa 7% e ogni aumento del 10% di TIR₇₀₋₁₈₀ corrisponde a un aumento di circa 0.5% di HbA_{1c}.

Obiettivi per **TIR, TBR e TAR** (*time above range*) dovrebbero essere:

- DM1/DM2: %TIR₇₀₋₁₈₀ > 70%; %TBR_{<70} < 4%; %TBR_{<54} < 1%; %TAR_{>180} < 25%; %TAR_{>250} < 5% (C);
- anziani/fragili con DM1/DM2: %TIR₇₀₋₁₈₀ > 50%; %TBR_{<70} < 1%; %TBR_{<54} 0%; %TAR_{>250} < 10% (C);
- gravidanza (DM1): %TIR₆₃₋₁₄₀ > 70%; %TBR_{<63} < 4%; %TBR_{<54} < 1%; %TAR_{>140} < 25% (C).

Chi potrebbe beneficiare dell'utilizzo routinario del CGM?

- È altamente raccomandato per i diabetici in terapia insulinica intensiva (con ≥ 3 somministrazioni/die) o in terapia con micro-infusore (A).
- È raccomandato per tutti i soggetti con ipoglicemia "problematica" (ipoglicemie frequenti/severe, notturne, asintomatiche) (A).
- È raccomandato per i bambini e/o adolescenti con DM1 (A).



Giuseppe Papa (gpapa_98@yahoo.com)

Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Unità Funzionale di Malattie Endocrine e Dismetaboliche, Catania

- È raccomandato in gravidanza in soggetti con DM1 e DM2 in terapia insulinica intensiva (A).
- È raccomandato in donne con diabete gestazionale in trattamento insulinico (A).
- Potrebbe essere indicato in donne con diabete gestazionale non in terapia insulinica (B).
- Potrebbe essere indicato anche in soggetti con DM2 trattati con terapia insulinica non intensiva (insulina basale) (B).

Come valutare i dati del CGM?

I dati derivanti dal profilo glicemico ambulatoriale devono essere valutati tramite un approccio sistematico: GMI, medie glicemiche e %CV, TBR, TIR e TAR in questo ordine (prima di tutto verifica del rischio ipoglicemico), profilo glicemico delle 24 ore per identificare il momento e l'entità del problema, quindi revisione della terapia e correttivi se è il caso (B).

Quale CGM preferire: rtCGM o Flash?

- rtCGM dovrebbe essere utilizzato in soggetti con ipoglicemia "problematica" (ipoglicemie frequenti/severe, notturne, asintomatiche) che richiede allarmi e avvisi predittivi (B).
- isCGM (*Intermittently Scanned CGM* o Flash-GM) dovrebbe essere considerato per pazienti con DM2 di neodiagnosi, in trattamento con terapie non a rischio ipoglicemico, motivati a eseguire la scansione del sensore molte volte al giorno, a basso rischio per ipoglicemia (D).

Quando utilizzare il CGM solo transitoriamente, per uso diagnostico?

Si può proporre per soggetti di neodiagnosi, con sospetti episodi ipoglicemici, in soggetti con DM2 non in terapia insulinica anche a scopo educativo, in soggetti *naive* al CGM prima di avviarli a rtCGM (B).

NUOVE TECNOLOGIE PER LA SOMMINISTRAZIONE INSULINICA

A chi consigliare le penne "smart" per la somministrazione insulinica?

Potrebbero essere indicate per i soggetti in terapia insulinica intensiva, in cui una valutazione accurata del dosaggio insulinico potrebbe essere di aiuto per ottimizzare la terapia e gestire meglio i boli pre-prandiali (C).

Chi potrebbe beneficiare di un micro-infusore senza CGM?

Potrebbe essere utilizzato da soggetti in terapia insulinica con compenso glicemico entro i limiti, con basso TBR, con infrequenti episodi ipoglicemici e che usano l'SMBG regolarmente (4 controlli/die nel DM1) (B).

Chi potrebbe essere il candidato ideale per un micro-infusore con CGM (come dispositivi separati o in SAP)?

I micro-infusori con CGM o in SAP sono raccomandati in quei pazienti in terapia insulinica intensiva che preferiscono non utilizzare tecnologie più evolute (A).

Chi potrebbe beneficiare dell'utilizzo degli algoritmi avanzati?

- Gli algoritmi LGS (*Low Glucose Suspend*) sono indicati per ridurre gravità e durata delle ipoglicemie; i sistemi PLGS (*Predictive Low Glucose Suspend*) sono raccomandati per tutti i DM1 per ridurre il rischio ipoglicemico. L'utilizzo di questi sistemi non causa peggioramento del compenso glicemico, ma consente maggiore flessibilità e rende i pazienti più fiduciosi verso l'uso delle nuove tecnologie. Quindi bisogna prenderli in considerazione laddove siano frequenti le ipoglicemie, comprese quelle asintomatiche, o la paura delle ipoglicemie determini ansia (A).
- La tecnologia AID (*Automated Insulin Dosing*) è raccomandata per tutti i pazienti con DM1, visto che il suo utilizzo determina aumento del TIR, specialmente nelle ore notturne, senza aumentare il rischio di ipoglicemie. Tali sistemi sono fortemente raccomandati nei pazienti con scadente compenso glicemico, elevata variabilità glicemica, ipoglicemia asintomatica (A).

Situazioni particolari in cui l'utilizzo della tecnologia può essere vantaggioso

- L'uso del CGM e/o della CSII dovrebbe essere continuato nei pazienti ospedalizzati che non presentino alterazioni cognitive, idealmente se accompagnati da un membro familiare esperto nell'uso dei dispositivi o se è presente un *team* medico con esperienza nell'utilizzo di tali strumenti (A).
- L'*rtCGM* potrebbe essere preso in considerazione anche in pazienti insulino-trattati con età > 65 anni per migliorare il compenso glicemico, ridurre le ipoglicemie, migliorare la QoL; ovviamente in questa tipologia di pazienti gli obiettivi glicemici dovrebbero essere individualizzati (A).
- Il CGM potrebbe essere utilizzato anche nei DM1 che praticano attività sportive abituali, per monitorare le escursioni glicemiche prima, durante e dopo l'attività stessa (A).

Qual è il ruolo della telemedicina nell'implementazione o durante l'utilizzo della tecnologia?

- La telemedicina, che include periodici contatti telefonici, interazioni *smartphone-web* e periodiche supervisioni in remoto da parte del *team* di cura, è fortemente raccomandata come parte dell'assistenza, per fornire programmi educativi, monitorare in remoto il compenso glicemico e la terapia insulinica con eventuali aggiustamenti terapeutici, allo scopo di migliorare gli esiti (A).
- Dovrebbe essere raccomandato l'utilizzo di App clinicamente validate (sul monitoraggio glicemico, sulla gestione dell'alimentazione, sulla conta dei carboidrati, sulla gestione dell'attività fisica, ecc), allo scopo di istruire/rinforzare le capacità di auto-gestione della malattia (B).

Considerazioni di sicurezza relative all'utilizzo dei dispositivi per CGM

- Quando è in uso un CGM bisogna considerare che l'ingestione di alcune sostanze potrebbe alterare la lettura glicemica:
 - per il FreeStyle Libre® l'acido ascorbico può causare false elevazioni della lettura glicemica;
 - per Dexcom G4, G5, G6® bisogna considerare paracetamolo e idrossiurea;
 - il Guardian3 System® potrebbe risentire dell'interferenza di paracetamolo, acido ascorbico, xilosio, come anche di elevati valori di bilirubina e acido urico;
 - l'Eversense® potrebbe essere interferito da mannitolo e tetraciclina.
- È prudentiale rimuovere tutti i sensori durante esami radiologici con uso di radiazioni (C).
- Chi monitora in remoto un soggetto con diabete che utilizza CGM deve sempre assicurarsi che il *server* funzioni e che il collegamento con la rete sia attivo (D).

Considerazioni di sicurezza relative all'utilizzo dei micro-infusori

- Tutti coloro che utilizzano micro-infusori devono ricevere un addestramento completo, anche con sedute periodiche di rinforzo (A).
- È fortemente raccomandato l'utilizzo di calcolatori del bolo, anche in assenza di terapia con pompa, per ridurre la frequenza di ipo e iperglicemia post-prandiale (A).
- I soggetti che utilizzano micro-infusori devono ricevere istruzioni per identificare prontamente segni di malfunzionamento della pompa, sapere chi contattare se il problema non viene risolto e avere comunque un piano alternativo (per es. passaggio a terapia insulinica multi-iniettiva) (A).
- I soggetti che utilizzano sistemi integrati devono ricevere un addestramento relativo a entrambi i dispositivi (CGM e micro-infusore), in modo da utilizzarli secondo le istruzioni dell'azienda costruttrice (A).

I sistemi AID "open-source", attualmente non approvati da FDA, sono sicuri ed efficaci nella gestione dei pazienti con DM1?

I medici dovrebbero mettere in guardia i soggetti che utilizzano sistemi *DIY* (*Do It Yourself*, di solito micro-infusori di vecchia generazione accoppiati a *software* liberamente scaricabili in rete), poiché tali dispositivi non sono sottoposti a controlli rigorosi di efficacia e sicurezza (B).

Quali sono i criteri per interrompere la terapia con micro-infusore?

Tale terapia dovrebbe essere interrotta se il paziente non riesce a gestirla in modo efficace e/o sicuro o per espressa volontà dell'utilizzatore (A).

Chi dovrebbe prescrivere, dirigere e supervisionare l'implementazione delle tecnologie in ambito diabetologico?

L'utilizzo e l'implementazione delle tecnologie deve essere condotto da professionisti sanitari addestrati, che sono impegnati ed esperti nel settore, con una struttura a disposizione in grado di supportare i bisogni dei soggetti con diabete che utilizzano tale tecnologia (B).

Come dovrebbe essere strutturata l'educazione del paziente che si avvia alla tecnologia?

- L'addestramento dei pazienti deve costituire un programma strutturato e completo, in grado di coprire tutti gli aspetti di sicurezza ed efficacia delle tecnologie prescritte (C).
- Appositi programmi educativi e di sostegno all'auto-gestione del diabete forniti da specialisti dovrebbero valutare periodicamente le conoscenze di base dei pazienti, rivedere tutti gli aspetti fornendo *feed-back* individualizzati, allo scopo di ottenere i migliori risultati glicemici (B).

COMMENTO

Il settore della tecnologia applicata al diabete è in rapida evoluzione e le LG devono adattarsi rapidamente a questi cambiamenti; inevitabilmente rimangono incertezze in alcune aree specifiche. Lo sforzo fatto dalla *task force* di esperti AACE è stato finalizzato a dare una risposta a diverse tematiche con un'ottica quanto più omnicomprensiva possibile, formulando una serie di raccomandazioni su diversi ambiti che coinvolgono i dispositivi tecnologici.

Nelle ultime LG ADA c'è una sezione dedicata all'utilizzo della tecnologia nel diabete (2), con indicazioni per lo più in linea con quelle formulate da AACE in questo documento. Le LG italiane più aggiornate risalgono invece al 2019, con il documento di consenso pubblicato da AMD-SID-SIEDP.

Probabilmente questo documento rappresenta attualmente la guida più completa pubblicata in termini di raccomandazioni, che copre tutti gli aspetti critici della gestione delle tecnologie in ambito clinico. Si rimanda al testo integrale per una completa disamina delle evidenze scientifiche che hanno generato queste raccomandazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: the use of advanced technology in the management of persons with diabetes mellitus. *Endocr Pract* [2021, 27: 505-37](#).
2. American Diabetes Association. Diabetes technology. Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* [2021, 44 suppl 1: S85-99](#).
3. AMD-SID-SIEDP. Documento del Gruppo di Studio Intersocietario "Tecnologia e Diabete". [2019](#).