

CGM IN PAZIENTI CON DMT1 E RISCHIO DI COMPLICANZE MICRO- E MACRO-VASCOLARI

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

INTRODUZIONE

Gestire il diabete di tipo 1 (DMT1) richiede un monitoraggio intensivo del glucosio con un continuo adeguamento della somministrazione di insulina, per ridurre al minimo il rischio di complicanze acute e croniche. Fino a poco tempo fa l'HbA1c era l'unico parametro di cui era stata dimostrata una forte correlazione con le complicanze croniche, anche se sappiamo che è meno affidabile in situazioni quali anemia, trasfusioni, emodialisi, cirrosi e alcune emoglobinopatie. Inoltre, l'HbA1c non fornisce informazioni sulla variabilità giornaliera del glucosio, né su numero e tempi di episodi ipo o iperglicemici ed è di scarsa utilità per ridurre il rischio di ipoglicemia. L'auto-monitoraggio glicemico capillare non consente di avere un quadro completo sul controllo glicemico, mentre l'arrivo del monitoraggio continuo del glucosio (*continuous glucose monitoring*, CGM) ha cambiato radicalmente la gestione del DMT1. I sistemi CGM forniscono, infatti, una visione più completa dei profili glicemici, dando informazioni sulla variabilità della glicemia e sui tempi trascorsi sotto, sopra o all'interno dell'intervallo *target* desiderabile (*time in range*, **TIR**: 70-180 mg/dL), consentendo così ai pazienti di eseguire aggiustamenti terapeutici per migliorare il controllo glicemico.

LO STUDIO (1)

È stato analizzato un gruppo di adulti con DMT1 in terapia con micro-infusore e sensore (*sensor-augmented pump*, SAP), valutando l'associazione tra la presenza di complicanze acute e croniche con HbA1c basale e parametri CGM-derivati: TIR, coefficiente di variazione (CV), deviazione *standard* (SD).

Disegno: studio di coorte osservazionale multicentrico prospettico condotto in Belgio. Il CGM doveva essere utilizzato per più del 70% del tempo nell'arco di 24 mesi di *follow-up*.

Partecipanti: 515 adulti con DMT1 in terapia con SAP: età media 42.2 anni, 59% donne, lunga durata di malattia (media 22.3 anni), 97% etnia caucasica, 64% con alto grado di istruzione.

Outcome:

- associazione tra TIR ottenuto dalle prime due settimane di utilizzo del CGM dopo l'inizio della terapia SAP e complicanze micro-vascolari presenti all'inizio dello studio;
- associazione tra parametri CGM-derivati (TIR, CV, SD), complicanze micro- e macro-vascolari e ricoveri per ipoglicemia e cheto-acidosi.

Risultati

- **HbA1c:** diminuita da 7.6% al basale a 7.3% a 24 mesi ($p < 0.001$).
- **TIR:** passato da $62.9 \pm 12.9\%$ a 2 settimane a $61.2 \pm 13.5\%$ a 4 mesi, $60.4 \pm 12.5\%$ a 8 mesi, $60.7 \pm 13.7\%$ a 12 mesi, fino a $60.8 \pm 14.0\%$ a 24 mesi, dimostrando un *trend* significativo nel corso dello studio ($p = 0.043$), che si confermava anche nel caso del tempo sotto e sopra *range*.
- **TIR > 70% nel 29% dei soggetti:** questi avevano migliore HbA1c (7.1 ± 0.8 vs $7.9 \pm 0.8\%$, $p < 0.001$), durata più breve della terapia con micro-infusore ($p = 0.042$), SD inferiore (48.5 ± 8.5 vs 66.0 ± 10.6 mg/dL, $p < 0.001$) e CV inferiore (35.6 ± 4.9 vs $39.7 \pm 6.2\%$, $p < 0.001$). Al contrario, i soggetti che avevano $TIR \leq 70\%$ avevano prevalenza maggiore di complicanze micro-vascolari ($p = 0.044$), retinopatia (32.9% vs 21.6% , $p = 0.041$) e neuropatia periferica (16.0 vs 7.2% , $p = 0.032$) e – soprattutto – erano a maggior rischio di ricovero per ipoglicemia o cheto-acidosi (18.1 vs 7.2% , $p = 0.011$).
- **Diabete più variabile** (definito come $CV > 36\%$) **nel 67% dei pazienti:** questi erano più giovani (41.3 vs 44.3 anni, $p = 0.027$), con esperienza più prolungata della terapia con micro-infusore (5.6 vs 3.5 anni, $p = 0.004$), HbA1c più alta (7.7 vs 7.4% , $p = 0.001$) e TIR inferiore (61.1 vs 65.8% , $p = 0.011$).
- **Complicanze micro-vascolari (una o più) nel 35% dei pazienti:** 29% retinopatia, 13% neuropatia e 10% nefropatia. Questi erano pazienti più anziani, con maggior durata di malattia e di terapia con micro-infusore, HbA1c peggiore (7.8 vs 7.5% , $p < 0.001$) e TIR minore (60.4 vs 63.9% , $p = 0.022$). Inoltre, una SD più alta si associava con aumentato rischio di neuropatia.



- **Complicanze macro-vascolari nel 5% dei pazienti:** più anziani, con DMT1 di più lunga durata, durata più lunga della terapia con micro-infusore e HbA1c più alta (8.2% vs 7.6%, $p = 0.001$). Età e HbA1c erano fattori di rischio indipendenti per complicanze macro-vascolari, mentre non lo erano durata di malattia e terapia con micro-infusore, TIR, CV, e SD.
- **Ricoveri per ipoglicemia o cheto-acidosi nell'11% dei pazienti:** questi avevano HbA1c più alta (7.8 vs 7.6%, $p = 0.031$) e TIR più basso (58.9 vs 63.6%, $p = 0.022$). TIR era il solo fattore protettivo indipendente per il ricovero per grave ipoglicemia o cheto-acidosi, mentre non si è trovato un collegamento con CV o SD.

COMMENTO

Da un'analisi del DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), derivata da 7 misurazioni di auto-monitoraggio glicemico raccolte un giorno ogni tre mesi, si è dimostrato un legame tra TIR e complicanze croniche nel **DMT1**. Per ogni riduzione del 10% del TIR, l'*hazard ratio* aumentava del 64% per la progressione della retinopatia e del 40% per microalbuminuria (2). I dati nelle persone con DMT1 sono molto limitati: in un piccolo studio ($n = 26$ con albuminuria) in cui si è passati da terapia insulinica multi-iniettiva a SAP, questa è stata associata a miglioramento del TIR nell'arco di 1 anno con albuminuria ridotta, indipendentemente da HbA1c, pressione arteriosa e BMI (3).

Per quanto riguarda il **DMT2**, invece, le evidenze sono più solide. In uno studio che ha coinvolto 3262 pazienti si sono dimostrate associazioni tra retinopatia e TIR (4). In un secondo studio che ha valutato 2893 persone si è riscontrata un'associazione tra spessore dell'intima-media carotidea e TIR utilizzando i dati di 3 giorni di CGM in cieco (5). In un altro studio in 6225 adulti si riportava un collegamento tra basso TIR (dati ricavati da 3 giorni di CGM in cieco) e malattie cardio-vascolari (6).

Nello studio in esame **gli individui con TIR > 70% avevano minore prevalenza di retinopatia, neuropatia e ricoveri per ipoglicemia o cheto-acidosi**. Il TIR offre maggiori informazioni rispetto a HbA1c per guidare la gestione del diabete, migliorando la titolazione dell'insulina, riducendo così sia il tempo al di sotto che al di sopra del *target*.

Lo studio presenta alcuni **limiti**. Uno dei principali è sicuramente la durata della valutazione. Anche se sono stati raccolti dati del CGM su un periodo di 24 mesi, l'associazione tra i parametri TIR e di variabilità glicemica rispetto alle complicanze era basata su un'analisi trasversale dei dati derivati dalle prime 2 settimane di CGM. Saranno necessari studi a lungo termine per fornire evidenze più solide. Tuttavia, i dati suggeriscono l'utilità di TIR come marcatore di rischio per complicanze acute e croniche, mentre correlano molto meno con le complicanze macro-vascolari, alle quali come è noto concorrono più fattori. Sulla base di questi dati, un aumento del tempo trascorso in *target* potrebbe portare a una diminuzione sia delle complicanze micro-vascolari, che di ipoglicemie e cheto-acidosi. Grazie ai sistemi ibridi ad ansa chiusa questo sarà possibile per una più ampia popolazione di persone con DMT1. Un altro limite è il non aver preso in considerazione fattori quali fumo, profilo lipidico, pressione arteriosa, o l'uso di farmaci anti-ipertensivi, che dovranno essere valutati in studi futuri. Inoltre, è stato considerato un obiettivo di TIR del 70%, ma non è stato valutato se vi fossero pazienti ad alto rischio per i quali è stato proposto un TIR del 50%; si sottolinea però che la popolazione in esame, essendo in terapia SAP, era a minor rischio di ipoglicemia e che non è stata esaminata una popolazione fragile o anziana.

In conclusione, **nei soggetti con DMT1 trattati con terapia SAP il TIR è stato associato in modo indipendente alla presenza di complicanze micro-vascolari, retinopatia e a ricoveri per ipoglicemia o cheto-acidosi**.

Bibliografia

1. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, et al. Relationship between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and complications in adults with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: e570-81](#).
2. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* [2019, 42: 400-5](#).
3. Ranjan AG, Rosenlund SV, Hansen TW, et al. Improved time in range over 1 year is associated with reduced albuminuria in individuals with sensor augmented insulin pump-treated type 1 diabetes. *Diabetes Care* [2020, 43: 2882-5](#).
4. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* [2018, 41: 2370-6](#).
5. Lu J, Home PD, Zhou J. Comparison of multiple cut points for time in range in relation to risk of abnormal carotid intima media thickness and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* [2020, 43: e99-e101](#).



6. Lu J, Wang C, Shen Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* [2021, 44: 549-55](#).