

NUOVE TECNOLOGIE NELLA CURA DEL DIABETE TIPO 1

UTILITA' DEL MONITORAGGIO GLICEMICO

Sonia Toni

Centro Regionale Diabetologia Pediatrica

AOU Meyer - Firenze

AMD Sezioni Regionali
Liguria e Toscana

corso di aggiornamento
per medici diabetologi

BOCCA DI MAGRA 4-6 GIUGNO 2010

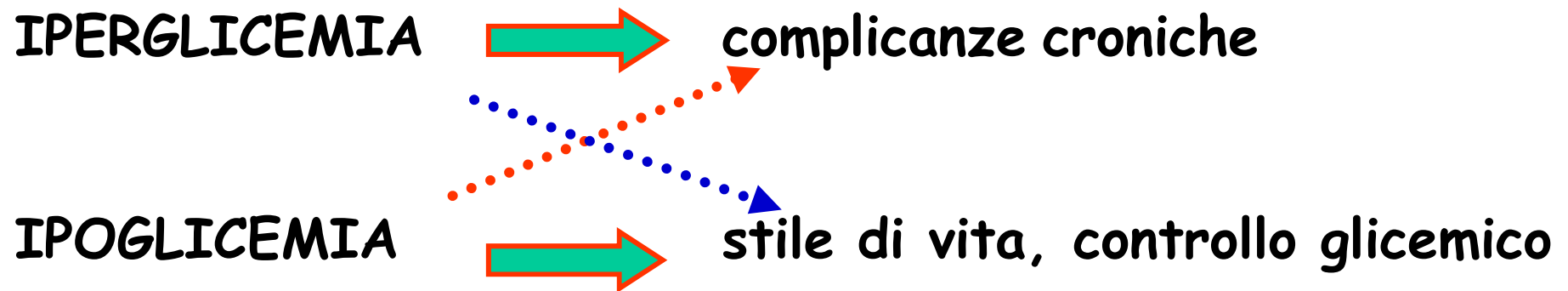


UTILITA' DEL MONITORAGGIO GLICEMICO

- 1- I Presupposti**
- 2 - Di Cosa Stiamo Parlando**
- 3- La Letteratura**
- 4- La Pratica Clinica**



Problemi nel Diabete Mellito Tipo 1



Iperglicemia e ipoglicemia
si alternano nello stesso individuo,
nella stessa giornata, nell'intervallo di
poche ore...



L'obiettivo di una adeguata terapia del diabete dovrebbe includere un serio sforzo per raggiungere livelli glicemici simili al soggetto senza diabete

Elliot Joslin, 1935

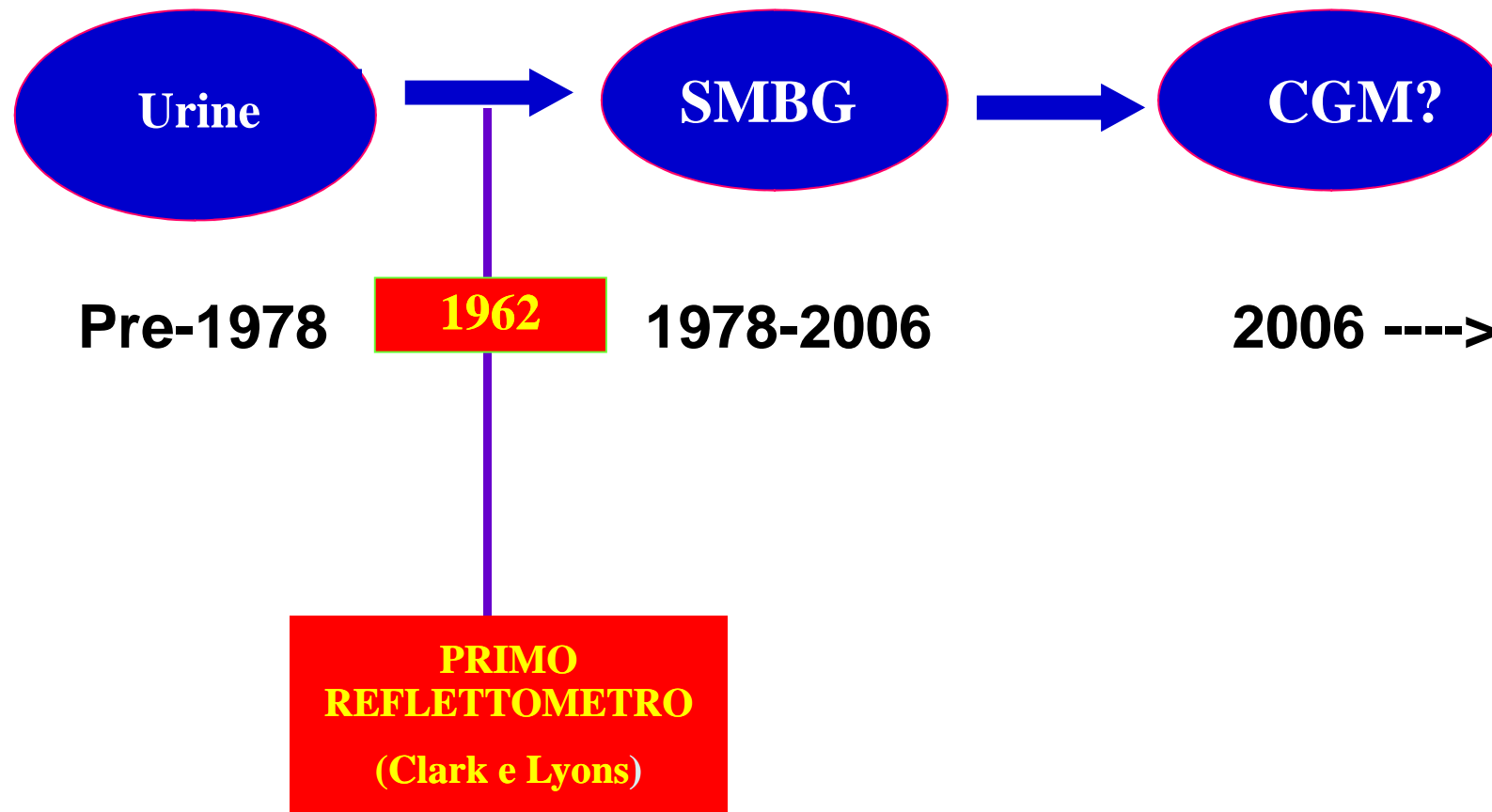


Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial.

Intensive therapy

- 1. Increased the risk of hypoglycemia threefold compared to conventional therapy.**
 - 2. Hypoglycemia requiring assistance, 61.2 /100patient/year**
 - 3. Hypoglycemia involving coma or seizure, 16.3/100patient/year**
- >50% of hypoglycemic events during sleeping hours**
 - 1/3 occurred without symptoms when patients were awake**

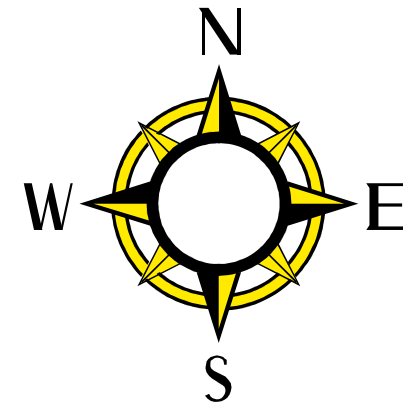
Epoche dell'autocontrollo nel diabete



Misurazione della glicemia

Obiettivi:

- **orientamento**
 - raggiungimento obiettivi personalizzati
- **aiuto**
 - prevenzione ipo e iper
- **correzione**
 - scompensi acuti



SMBG

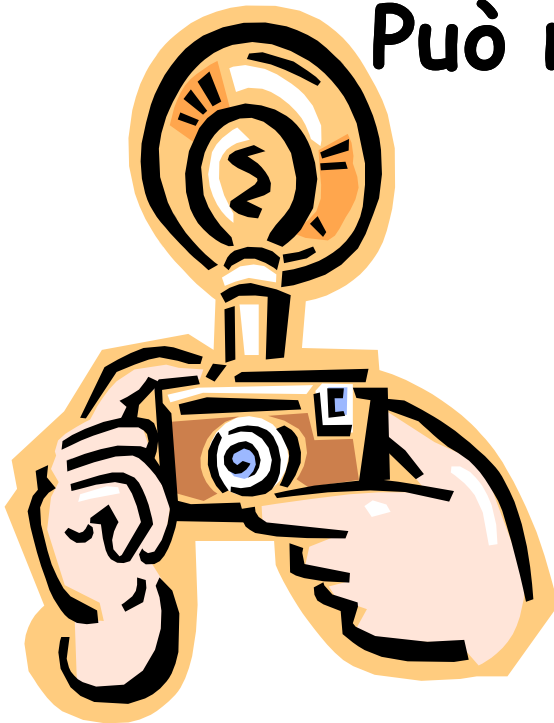
- ◇ helps to monitor immediate and daily levels of control;
- ◇ helps to determine immediate and daily insulin requirements;
- ◇ helps guide insulin adjustments to decrease fluctuations in BG levels;
- ◇ detects hypoglycemia and assists in its management; and
- ◇ assists in the safe management of hyperglycemia.



SMBG



- Può essere doloroso
 - Non è sempre realizzabile
- Può non correlare con l'HbA1c



*Il vero viaggio della scoperta non è cercare nuove terre,
ma vedere con nuovi occhi* *Voltaire*

I Presupposti

L'autocontrollo (Self Monitoring Blood Glucose, **SMBG**) consente di ridurre le escursioni glicemiche. Tuttavia, anche eseguendo numerosi controlli giornalieri non si riesce a controllare due fenomeni principali:

1. Iperglicemia post-prandiale
2. Ipoglicemia notturna

SMBG

Paura dell'ipoglicemia



Miglioramento metabolico

Il controllo metabolico a due dimensioni

Esposizione glicemica: è la media delle glicemie di un determinato periodo di tempo. Correla con l'Emoglobina glicosilata

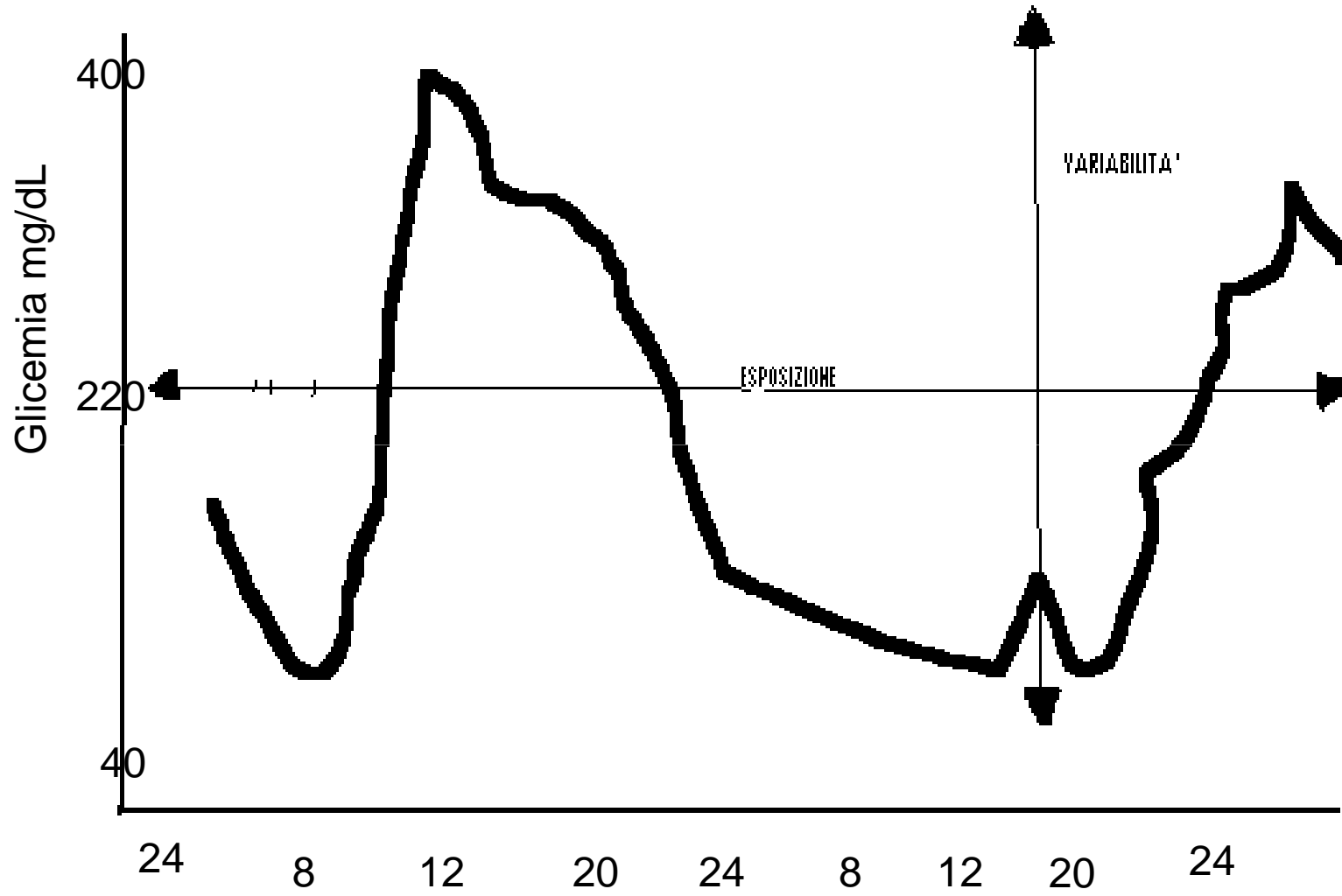
Variabilità glicemica: è la frequenza e l'ampiezza delle oscillazioni intorno alla media delle glicemie. Si misura calcolando la DS della glicemia media

*La nostra felicità più grande
non sta nel non cadere mai,
ma nel sollevarsi sempre
dopo una caduta*

Confucio



I Presupposti



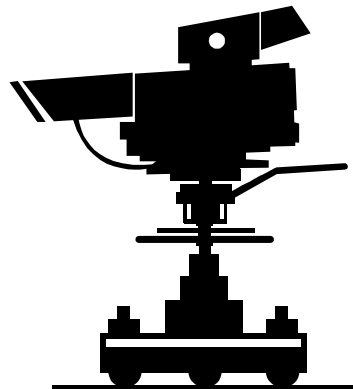
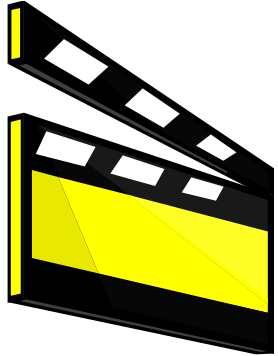
Il monitoraggio glicemico in continuo

consente di valutare

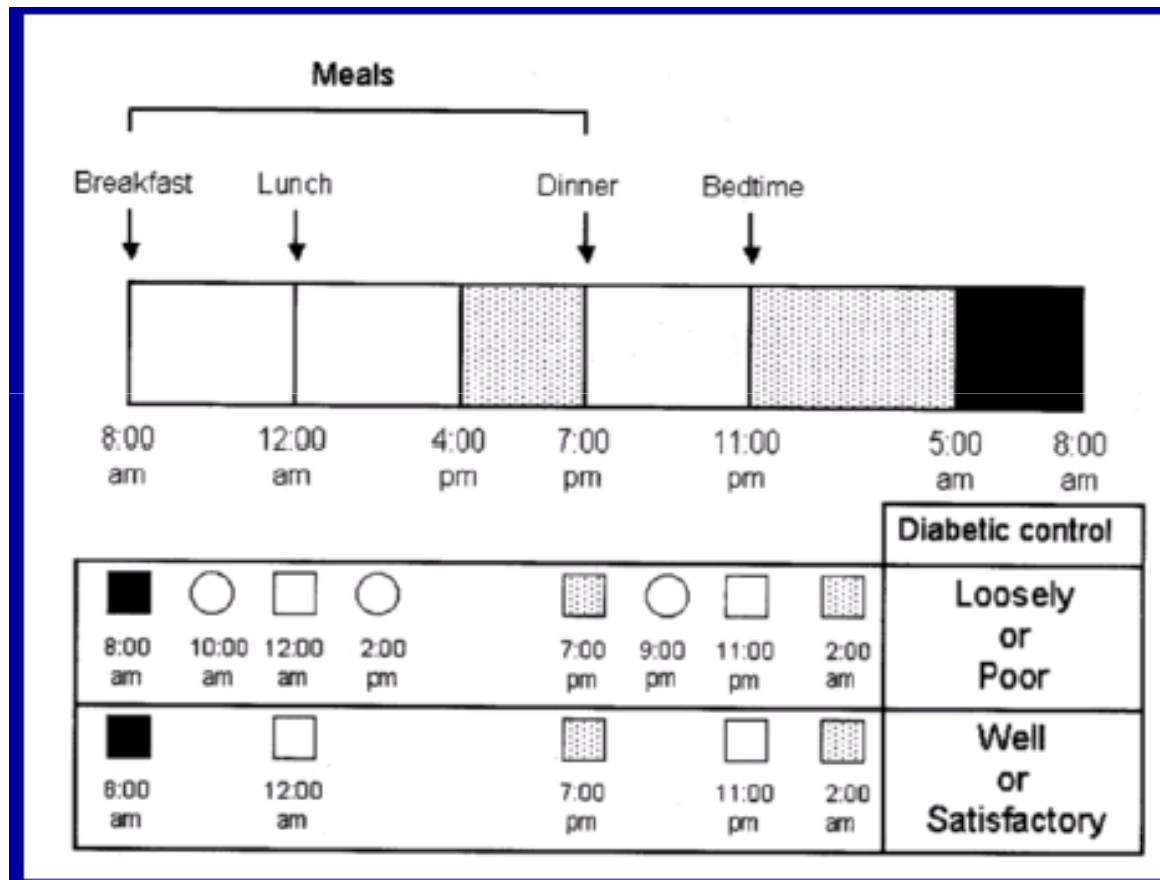
l'ampiezza delle oscillazioni glicemiche

la durata delle oscillazioni glicemiche

la frequenza delle oscillazioni glicemiche



Schemi di autocontrollo glicemico nel DMT1



Monnier L, Colette C, Lapinski H, Boniface H. Self-monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple. *Diabetes Metab* 2004;30,113-9

Proposals for SMBG in type 1 diabetic patients.

- Testing at fasting.
- Testing during the postprandial period: 2 h after meal.
- Testing during the late postprandial period: 4h after meal.
- Testing during the postabsorptive period.



Eight-Point Glucose Testing *Versus* the Continuous Glucose Monitoring System in Evaluation of Glycemic Control in Type 1 Diabetes

150

8-point vs. CGMS: P-value < 0.001 for all 3 meals

Compliance with glucose testing

19 % seven points were completed for all 3 d,

30% for 2 d,

22% for 1 d,

and 30% had no days of seven-point testing.

Only 10% of the 200 subjects fully complied with 3 d of full eight-point testing

Breakfast

Lunch

Dinner

-50

Advantages of the CGMS were higher density of data and better detection of postprandial peaks.

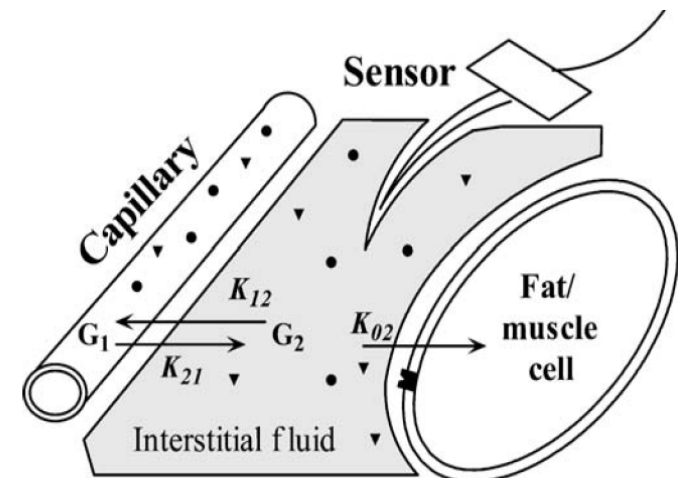
CGMS may overestimate the frequency of low glucose levels, especially overnight

Di Cosa Stiamo Parlando

Il sensore misura i livelli del glucosio nel liquido interstiziale, quel compartimento posto tra il sistema vascolare, che trasporta il glucosio, e l'utente finale, rappresentato dalla cellula

In condizioni stabili, nel liquido interstiziale i livelli del glucosio sono in equilibrio con quelli plasmatici

Nelle fasi dinamiche di variazione glicemica, è necessario un tempo variabile per raggiungere l'equilibrio fra i due compartimenti. Questo "ritardo" rispetto allo stato di equilibrio è definito *lag time* e può variare tra 5 e 20 min, è indispensabile tenerne conto soprattutto nei momenti di maggiore variazione glicemica.



I diversi tipi di sensore

Di Cosa Stiamo Parlando

Focalizzato sul medico

3 gruppi

Non invasivi

Minimamente invasivi

Invasivi

Vecchia generazione

- mezzo per evidenziare l'andamento glicemico
- mezzo educativo
- riduzione ipoglicemie

Nuova generazione

- biofeed back sul paziente

Focalizzato sul paziente

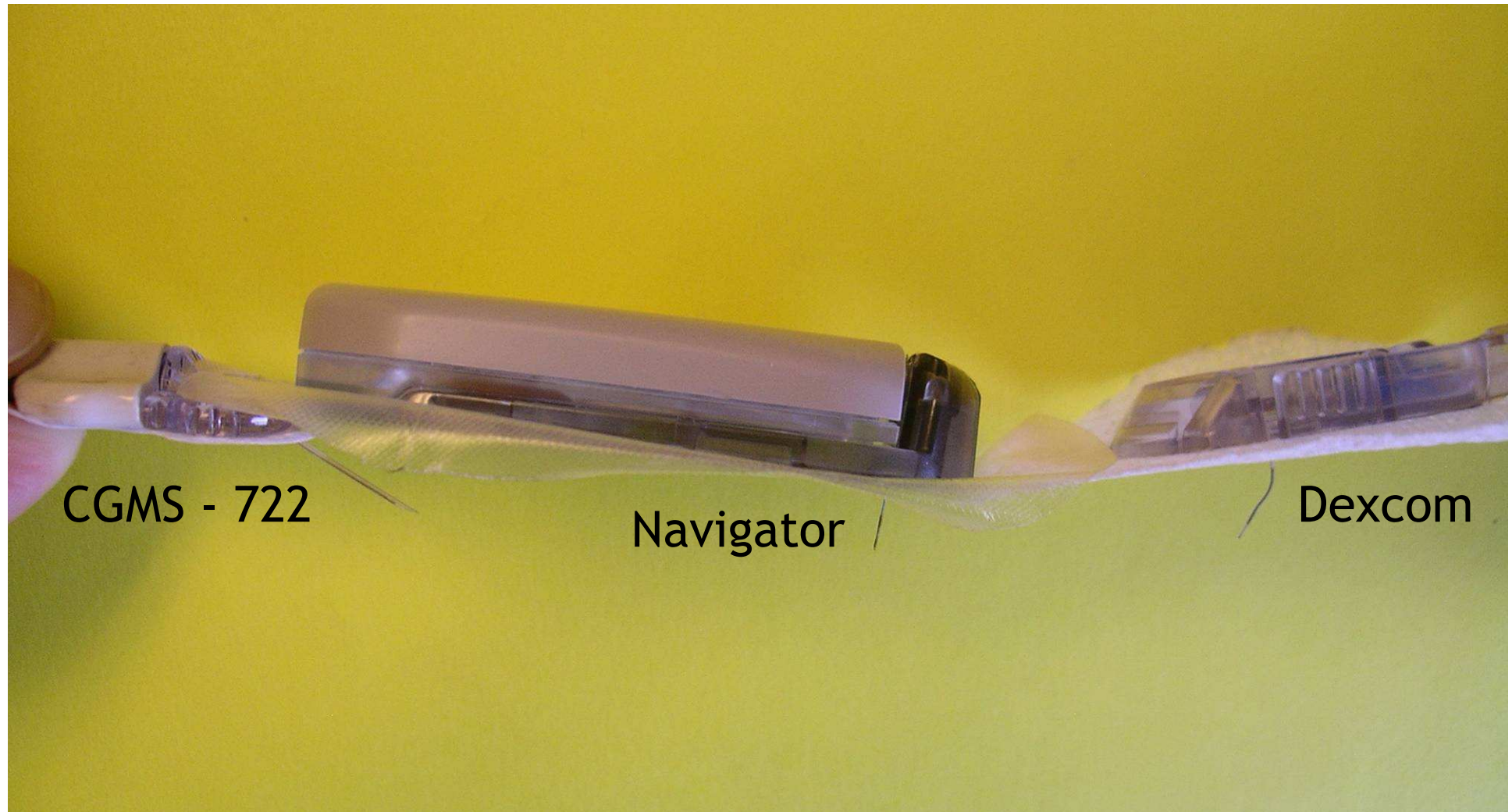


APPARECCHI DISPONIBILI

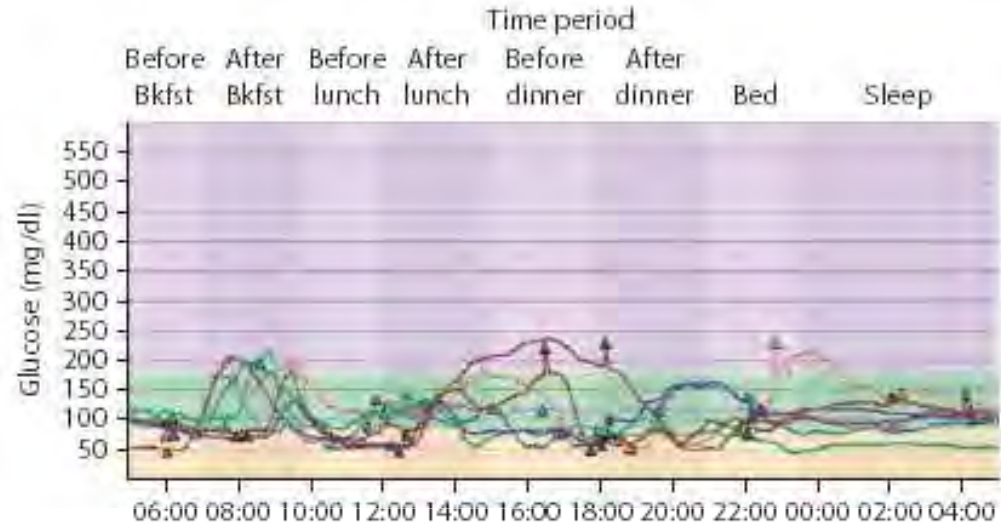
- **Totalmente impiantabili**
 - **Intravascolari**
 - **Sottocutanei**
- **Minimamente invasivi**
 - **Ad ago**
 - **Microdialisi**
 - **Iontoforesi**
- **Non invasivi**
 - **Ottici**
 - **Spettroscopia**
 - **Dispersione della luce**



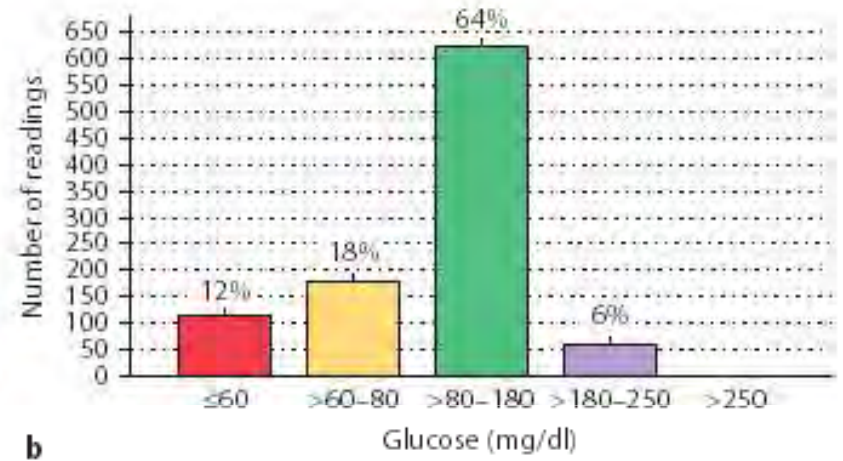
Side View Showing Needle Sensors



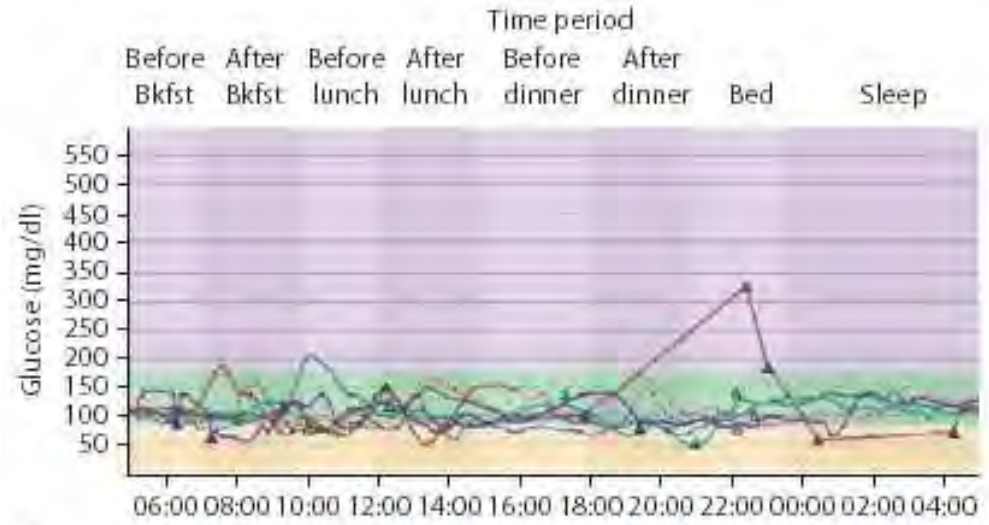
Real-Time Glucose Sensors in Children and Adolescents with Type-1 Diabetes



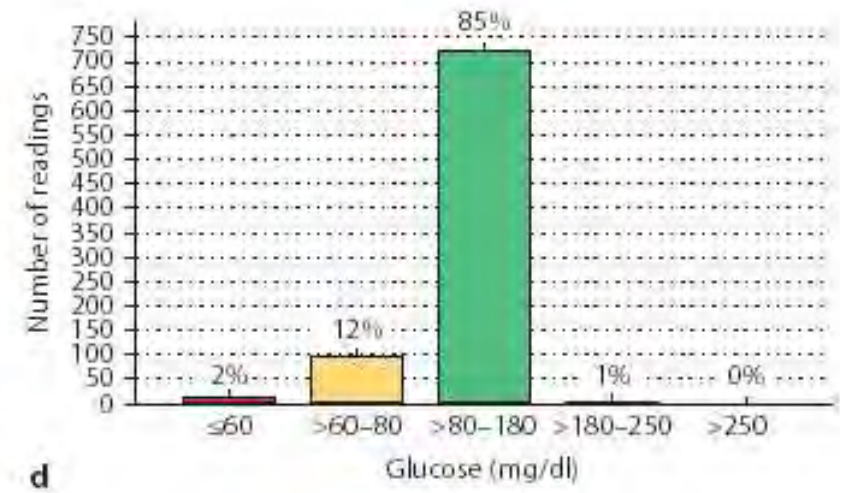
a



b



c



d

Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring

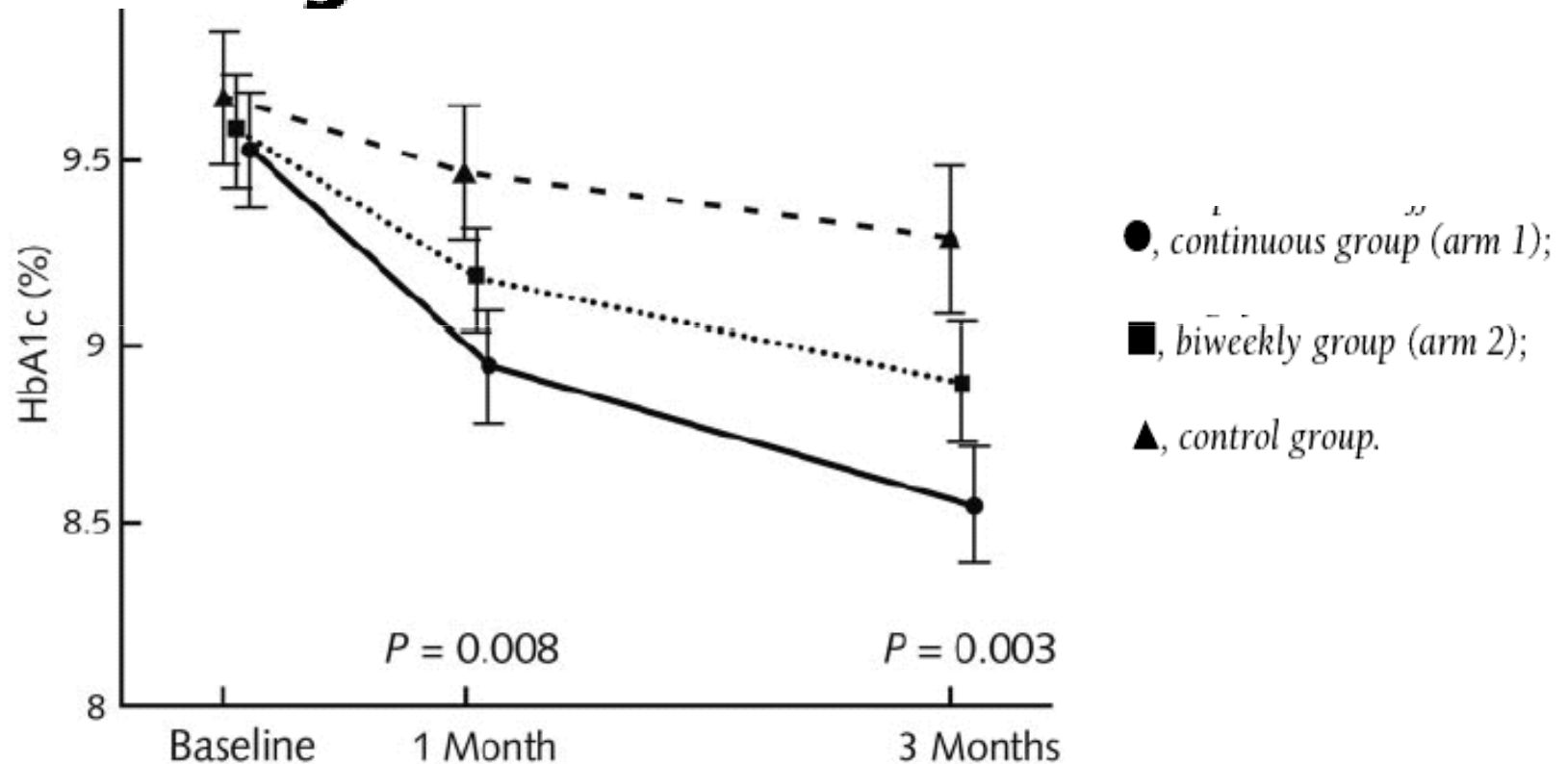
pazienti	età media	range
81 pediatrici	14,4	8-18,9
81 adulti	39,1	19-59,5

MDI	84
CSII	78

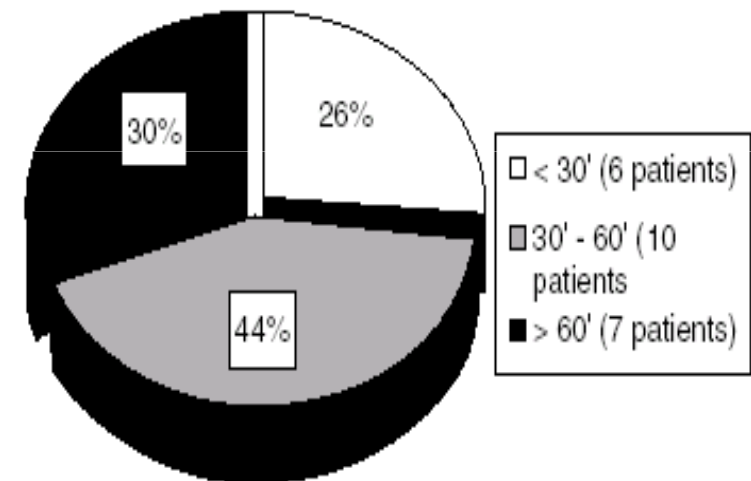
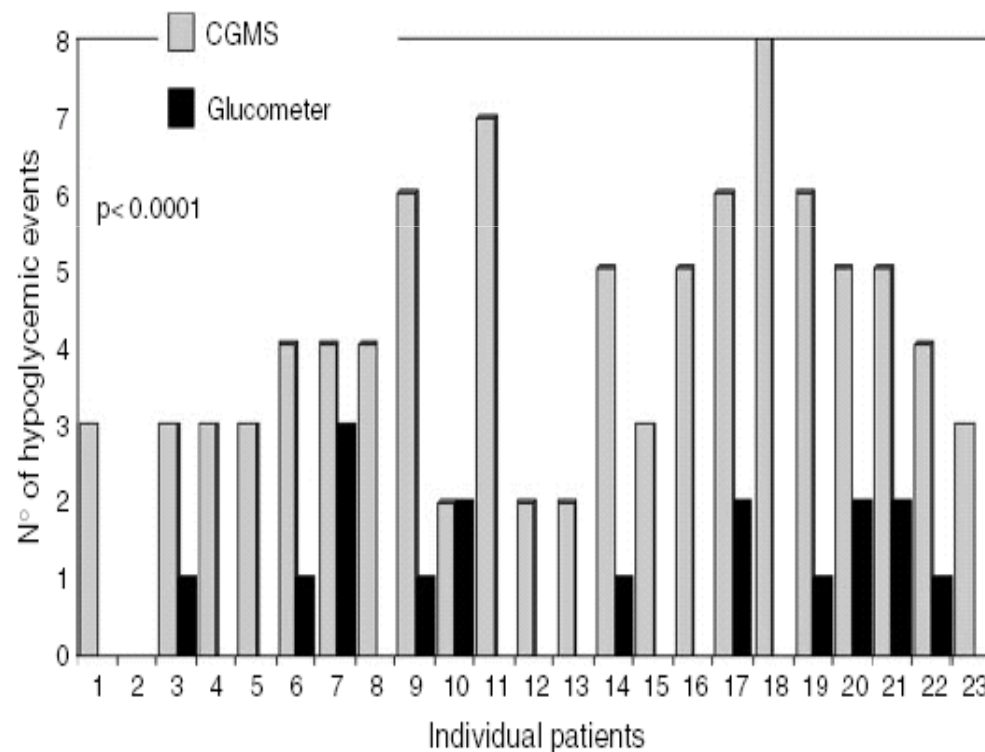
	tipologia	frequenza
braccio 1	CGM continuo	4,6+/-1,4
braccio 2	2 volte settimana/ogni 2 settimane	5+/-1,5
controllo	SMBG	5,1 +/-1,8



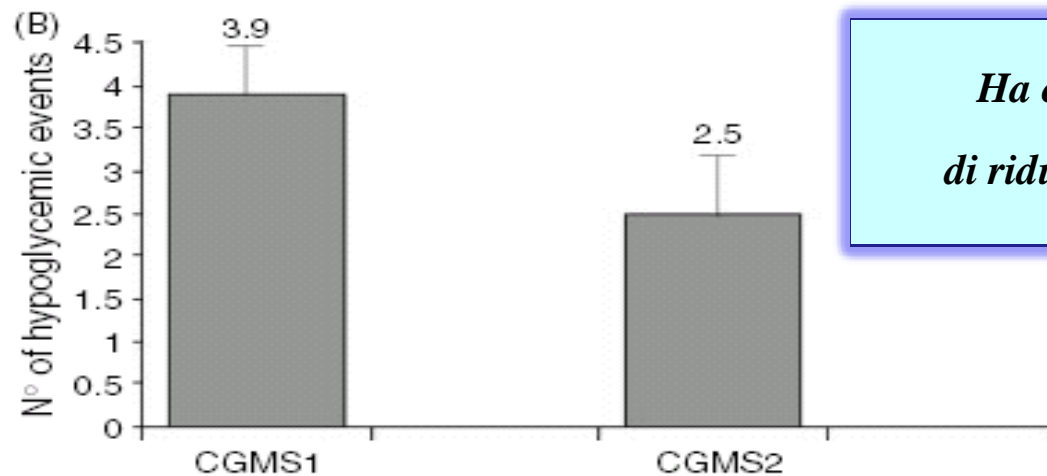
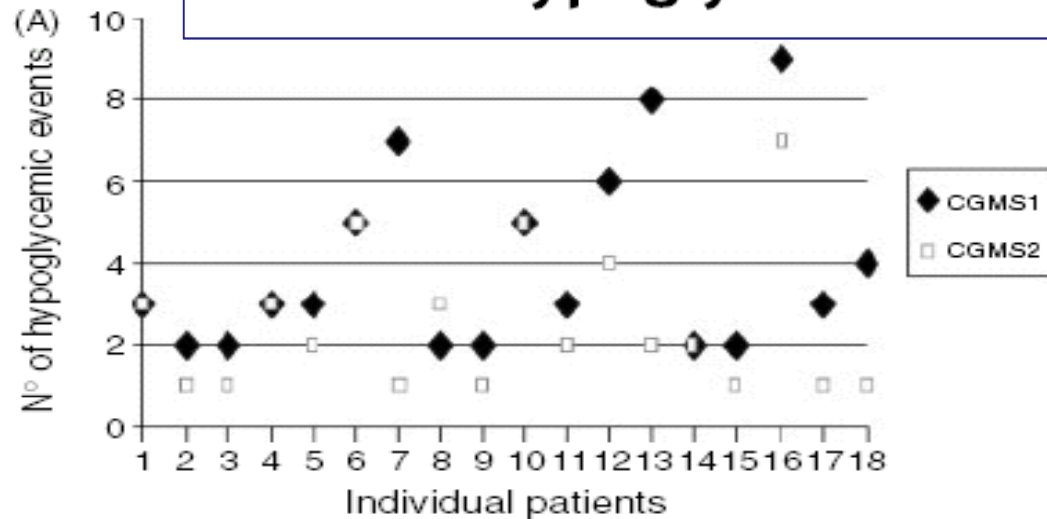
Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring



The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk



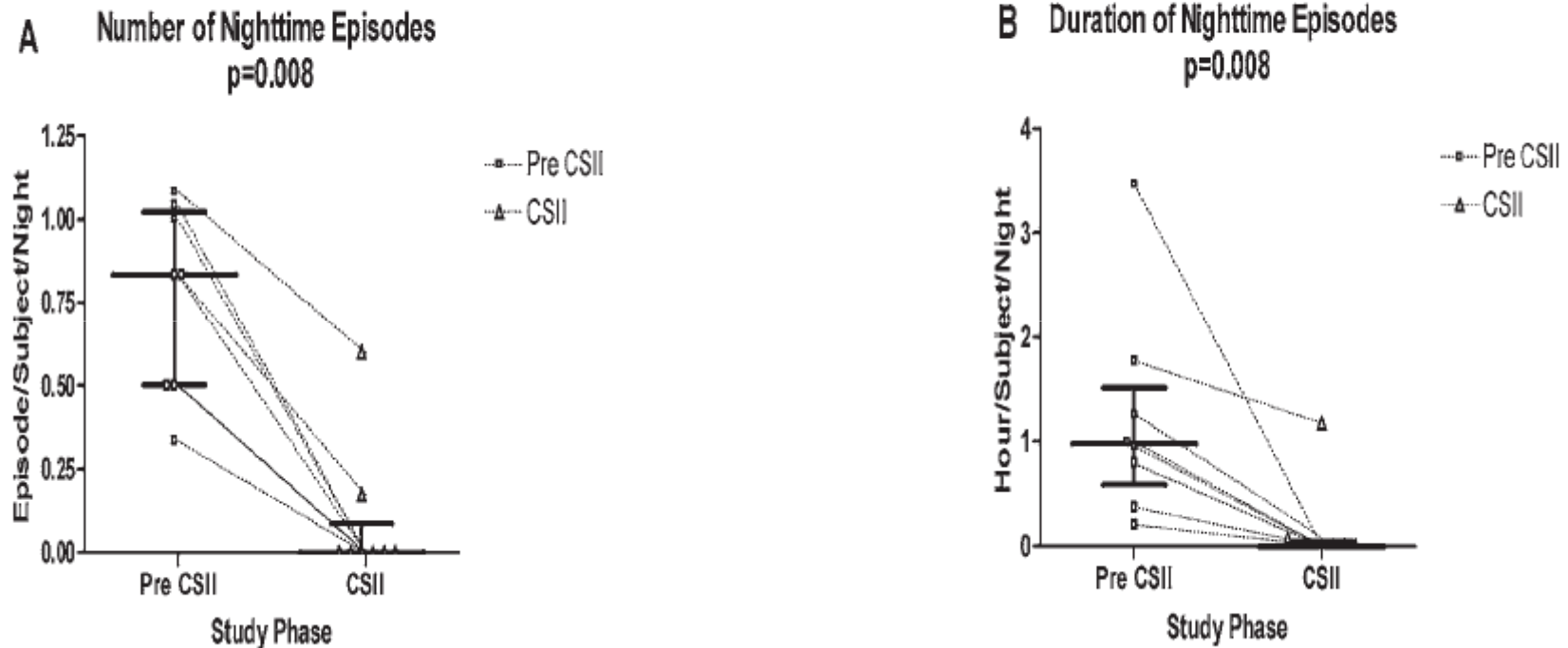
The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk



Ha consentito, rispetto ai metodi tradizionali, di evidenziare le ipoglicemie, di ridurre il numero dopo correzione terapeutica



Distribution of Hypoglycemic Episodes



Ha permesso di confrontare gli effetti, sulla prevalenza di ipoglicemie, del trattamento con microinfusore

The Glucose Area Under the Profiles Obtained With Continuous Glucose Monitoring System Relationships With HbA_{1c} in Pediatric Type 1 Diabetic Patients

- marked inpatient day-by day variability of the glycemic profile,
- a reliable indicator of the overall metabolic control of the patient.
- a high frequency of asymptomatic nocturnal hypoglycemic episodes.

Le informazioni ottenute dal monitoraggio continuo vanno oltre la HbA1c



Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring Improved Metabolic Control in Pediatric Patients With Type 1 Diabetes: A Controlled Crossover Study

Utilizzo di CGMS in pazienti con:

elevata HbA1C,
HbA1C in preoccupante ascesa,
sospetto di ipoglicemia notturna,
tendenza all'ipoglicemia severa,
perdita di motivazione all'automonitoraggio
incapacità ad interpretare i profili glicemici e aggiustare la dose di insulina,
voglia di conoscere gli effetti del pasto e dell'esercizio fisico sulla glicemia

Il controllo glicometabolico migliora, se sfruttiamo le informazioni ottenute dal monitoraggio glicemico continuo per operare più mirati interventi/modifiche terapeutiche

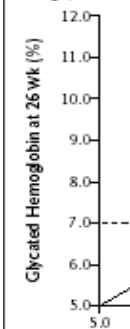
Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes

The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group*

Age Group					
≥25 Yr		15–24 Yr		8–14 Yr	
Continuous-Monitoring Group (N=52)	Control Group (N=46)	Continuous-Monitoring Group (N=57)	Control Group (N=53)	Continuous-Monitoring Group (N=56)	Control Group (N=58)

Emoglobina glicosilata al tempo 0 e dopo 26 settimane

A Age, ≥25 Yr



**HbA1c < 7% senza IPO severe
30% in CGSM vs 7% in CG (P=0,006)**

**HbA1c -10% 0,003
 - 0,5% <0,001**

**0,46
0,57**

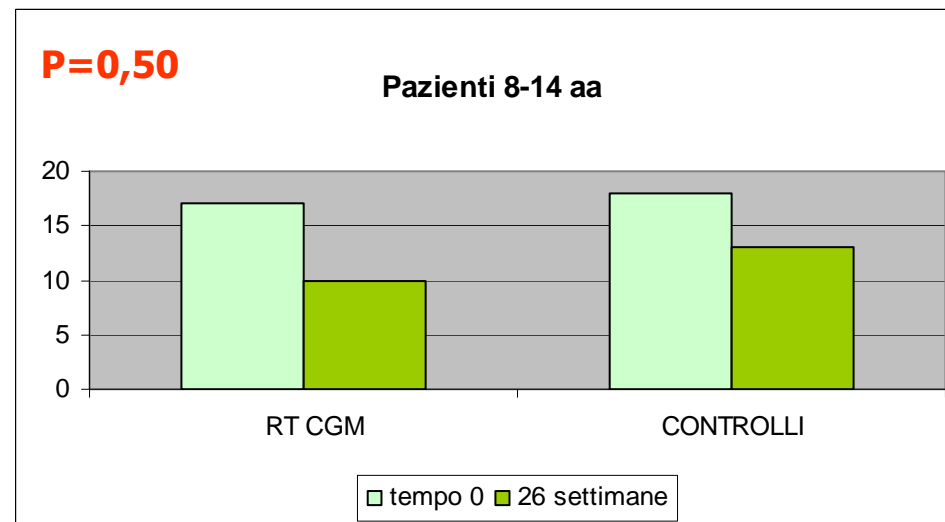
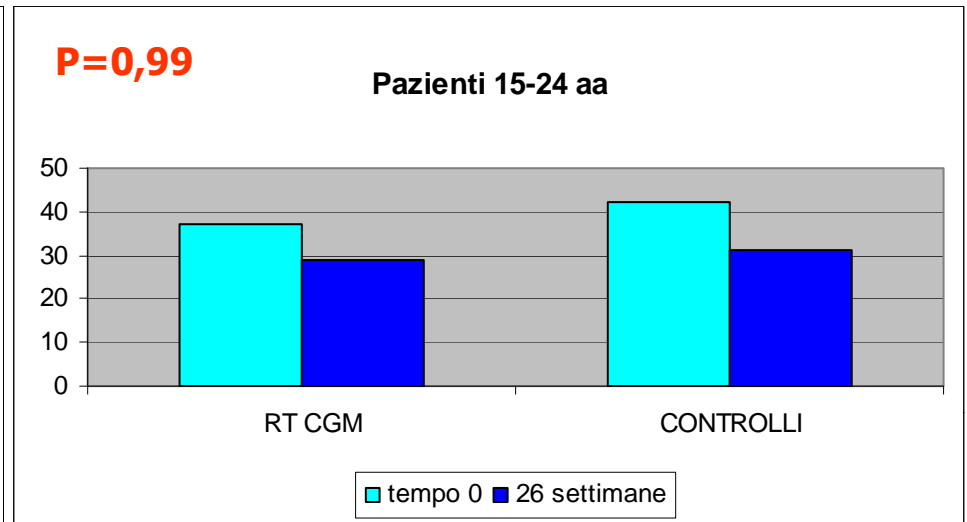
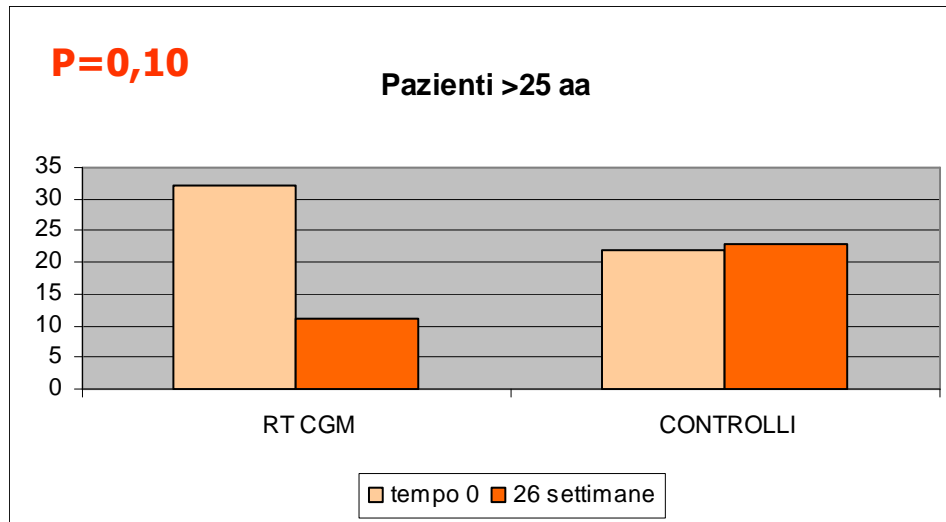
**0,04
0,009**



Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes

La Letteratura

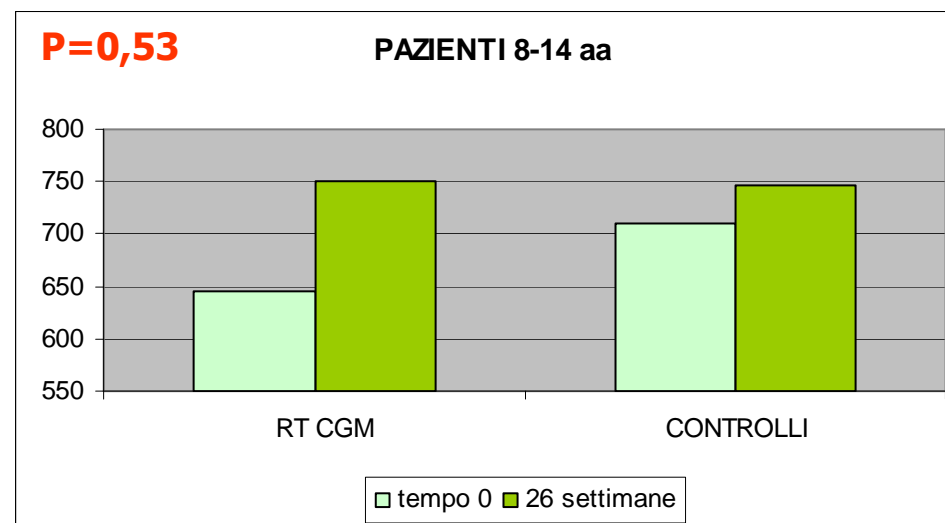
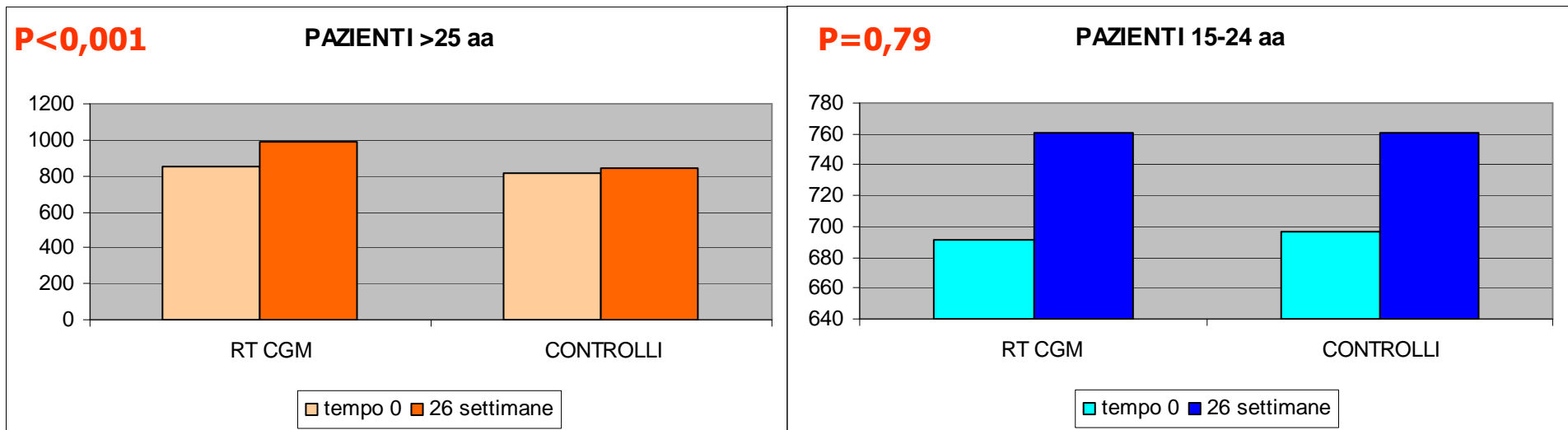
Minuti/giorno trascorsi con glicemia <50 mg/dL



Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes

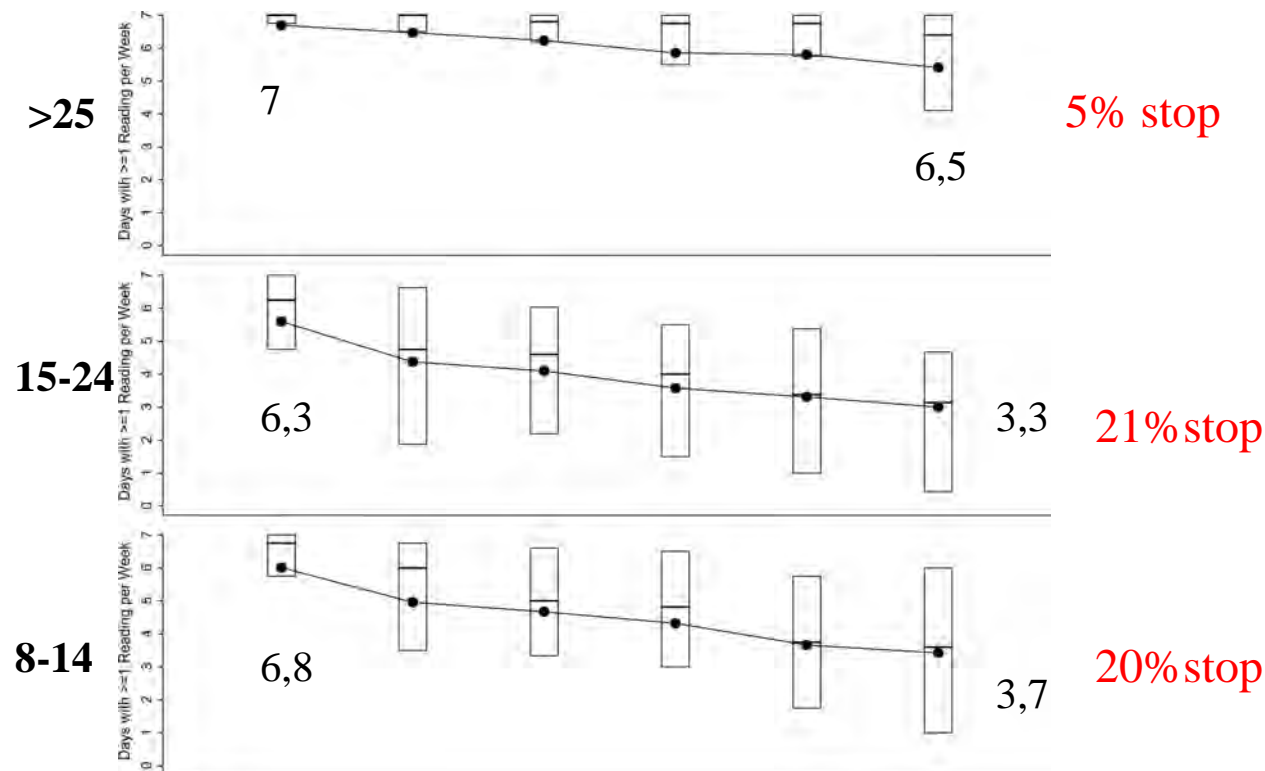
La Letteratura

Minuti/giorno trascorsi con glicemia 71-180 mg/dL

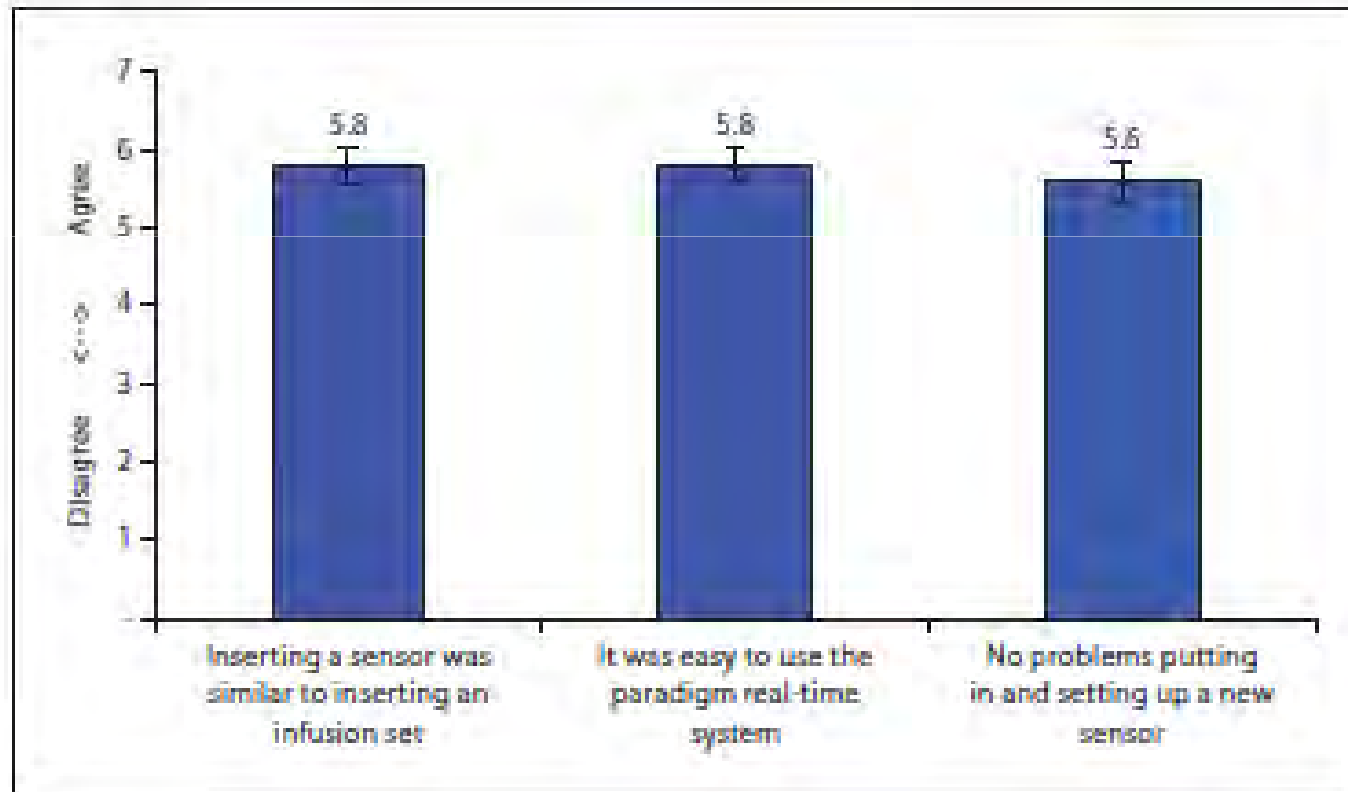


Effectiveness of Continuous Glucose Monitoring in a Clinical Care Environment

Evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring (JDRF-CGM) trial



First user experience with an integrated insulin pump and real-time continuous glucose monitoring system in pediatric and young adult patients with type 1 diabetes.



Glucose Monitoring

- Continuous glucose monitoring (**CGM**) in conjunction with intensified insulin regimens can be useful tool to lower A1C in selected adults (aged ≥ 25 years) with type 1 diabetes (A)
- Although evidence for A1C lowering is less strong in children, teens, and young adults, **CGM** may be helpful in this groups. Success correlates with adherence to ongoing use of the device (C).
- CGM** may be a supplemental tool to **SMBG** in those with hypoglycemia unawareness and/or frequent hypoglycemic episodes (E).

CRITERI DI SELEZIONE

- Pazienti DM1 che non hanno raggiunto un buon controllo metabolico
- Pazienti che mantengono intenzionalmente *target* glicemici più elevati per paura delle ipoglicemie.
- La terapia insulinica non è vincolante nella scelta (CSII o MDI).

ALTRI REQUISITI DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE NELLA SCELTA DEI PAZIENTI

- La **motivazione** necessaria per acquisire tutte le informazioni e utilizzare al meglio le nuove tecnologie da parte sia del paziente che del team diabetologico.
- La **comprensione** del *lag time*. Difficoltà nel comprendere il significato della differenza nella lettura della glicemia fra sangue capillare e fluido interstiziale,
- Il paziente e la sua famiglia vanno istruiti ad effettuare gli opportuni **aggiustamenti terapeutici** e a prendere utili **decisioni** sulla dieta e sull'esercizio fisico e soprattutto sull'andamento glicemico e non su un solo specifico valore di glicemia.

CGM vs. CGM Real-Time

- **Continuous glucose monitoring (CGM)**
 - Analisi retrospettiva dei dati
 - Durata limitata del sensore
- **Real-time continuous glucose monitoring (RT-CGM)**
 - Analisi retrospettiva dei dati

PLUS

 - Continuo feedback dei dati al paziente in "tempo reale"
 - Grafico dell'andamento della glicemia per le 3,6,12,24 ore precedenti
 - Funzioni aggiuntive come allarmi (ipo-iper, velocità variazione glicemia)
 - Frecce di tendenza
 - Maggior durata del sensore

Potenziali benefici del CGM-RT

- ❑ **Messa a punto del controllo**
- ❑ **Prevenzione e individuazione ipoglicemia**
- ❑ **Miglioramento della QoL**
- ❑ **Strumento per indurre cambiamenti comportamentali**
- ❑ **Strumento educativo**

Hirsch I. Diabetes Technology & Therapeutics 2000;2

Schiaffini R. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18

Melki V. Diabetes Metab 2006; 32



Potenziali benefici del CGM-RT

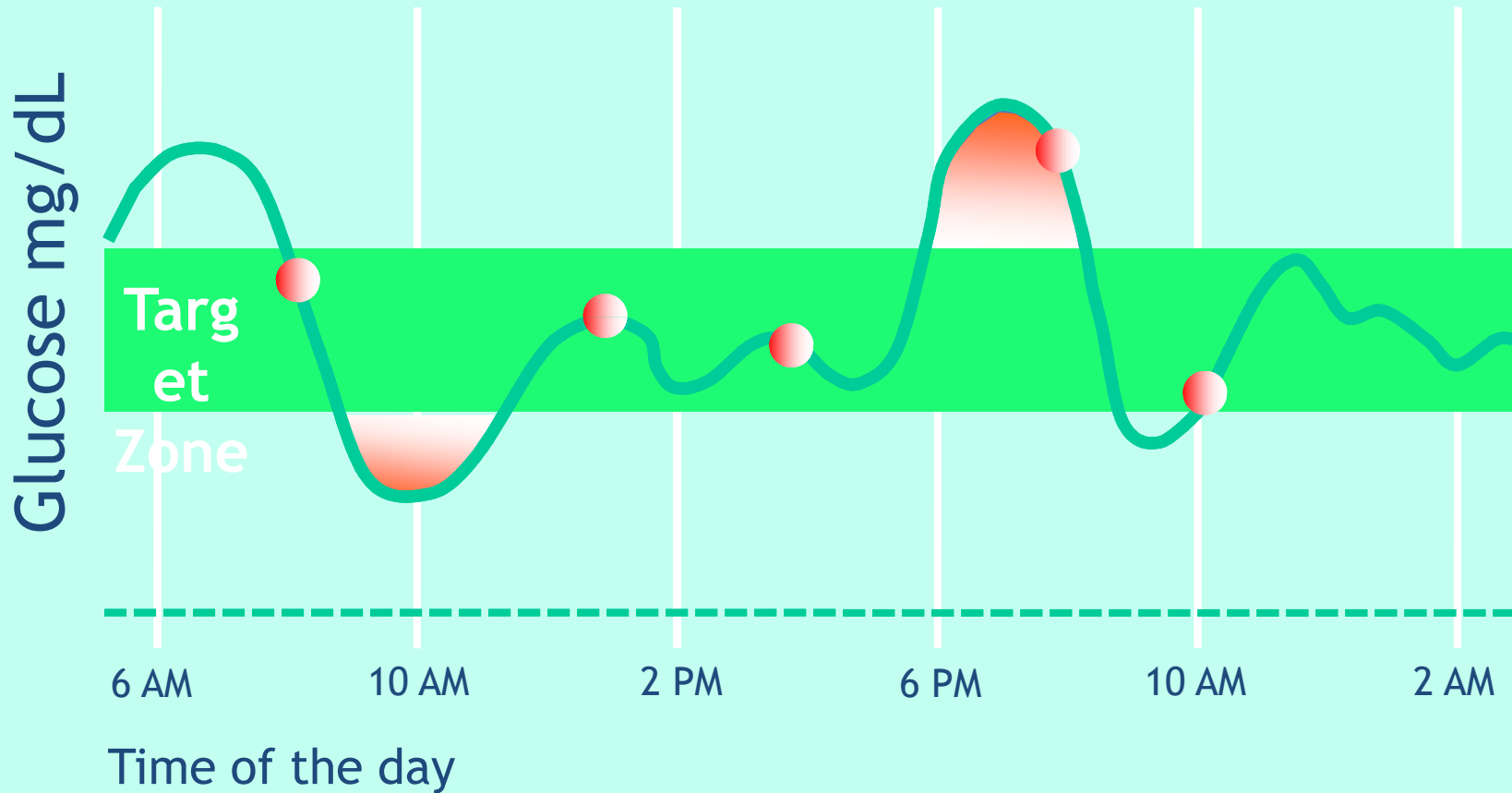
- ❑ **Determinazione delle curve di assorbimento dell'insulina**
- ❑ **Osservazione di momenti critici** (notte, situazioni in cui è difficile eseguire glicemie)
- ❑ **“Previsione” a breve termine**
- ❑ **“Ponte” verso il closed loop**

Weintrob N, Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158

Ludvigsson J, *Pediatrics* 2003;111



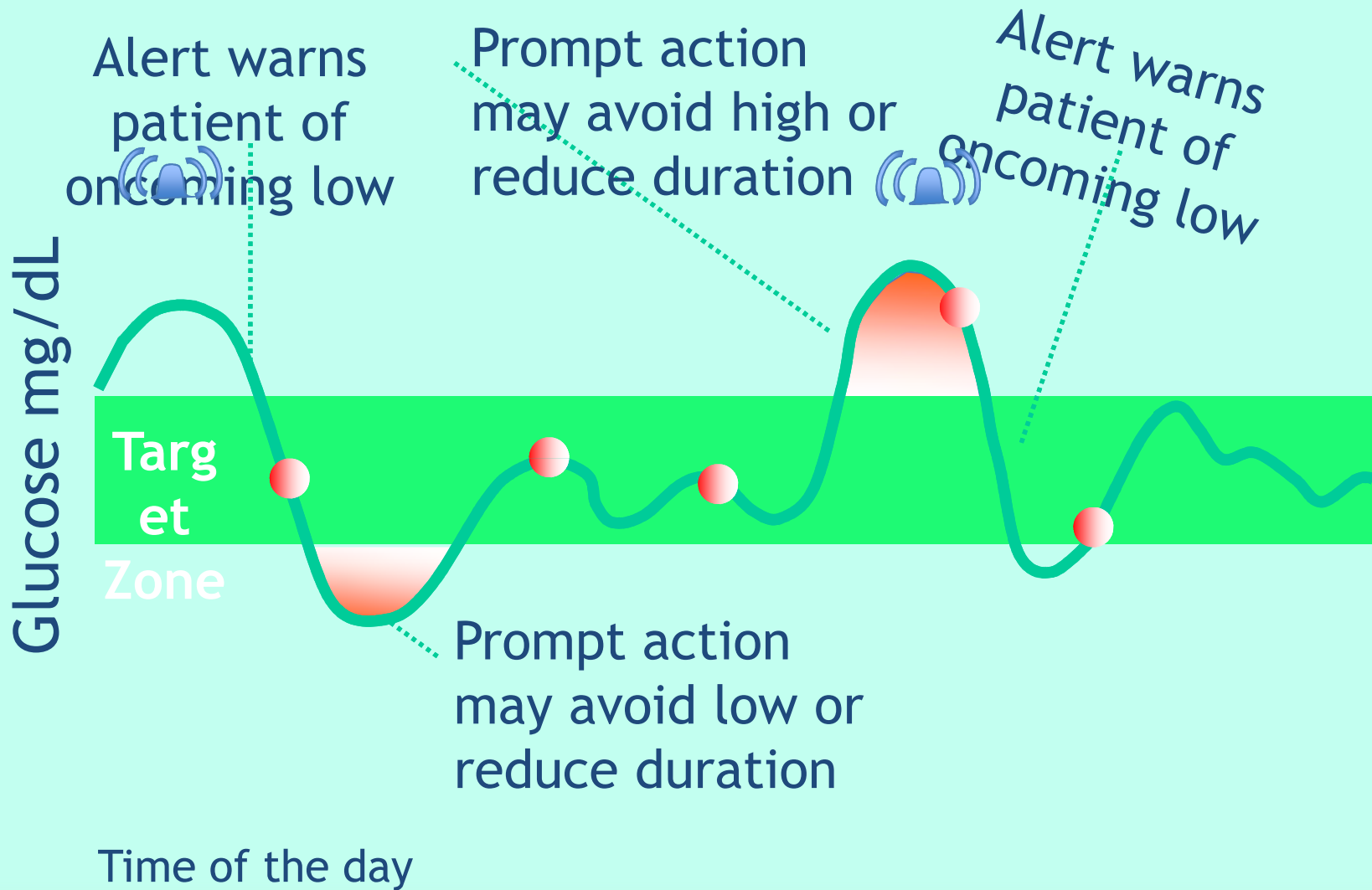
Advantages of CGM



Continuous Glucose Monitoring Data



Fingerstick Tests



Continuous Glucose Monitoring Data



Fingerstick Tests

CGM RT

Utilità e possibili applicazioni

Aggiustamenti terapeutici



frecce direzionali

Effetti del bolo
Effetti del pasto
Effetti dell'esercizio fisico
Effetti dello stress



Grafici 2-3-4 ore

Decisioni sulla basale
Effetti ritardati dei pasti
Effetti dell'esercizio fisico
Paragone gg scuola/vacanza



Grafici 9-12-24 ore



Indicazioni FDA

Individuare il trend della glicemia

Strumento in aggiunta a, e non, in sostituzione di SMBG

Ausilio nell'individuazione di episodi ipoglicemici e iperglicemici

Ausilio nel ridurre le escursioni glicemiche

Aiuto nel facilitare gli aggiustamenti terapeutici

INCONVENIENTI E LIMITI

COSTO

FALSI ALLARMI

INACCURATEZZA (INCAPSULAMENTO , LAG TIME)

ECCESSIVA SICUREZZA

FASTIDIO IN SEDE DI APPLICAZIONE

MANUTENZIONE

DURATA INFERIORE ALL'ATTESA

“VARIABLE BUON PAZIENTE”

Indossa lo strumento per il 90% del tempo

Controlla lo strumento 10-20 volte/g

Non esagera nelle correzioni

Effettua modifiche osservando il trend

Effettua le calibrazioni nei momenti opportuni



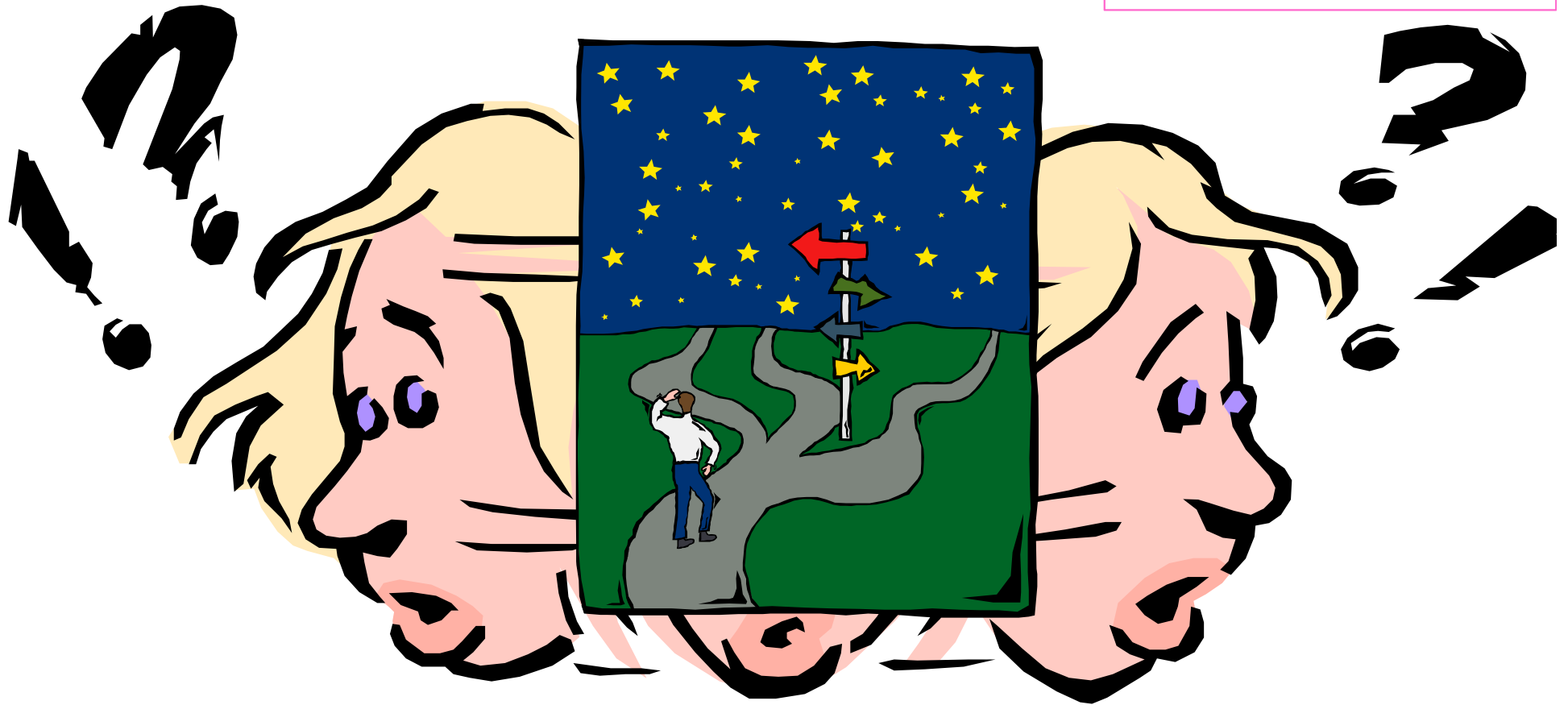
Il mio paziente è pronto per CGM e/o RT-CGM?

- Paziente = famiglia
- Responsabilità del CGM
 - Chi effettua le calibrazioni?
 - Chi interpreta il trend glicemico?
 - Chi gestisce gli allarmi?
- In corso di CSII: spiegare chiaramente che CGM non regola autonomamente l'infusione di insulina

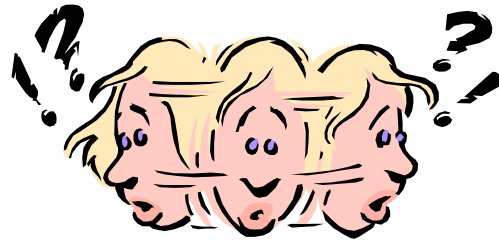


Il mio paziente è pronto per CGM?

- ANSIETA' con RT CGM
 - 4-5 BG/giorno versus 288 BG/giorno
 - Frecce di tendenza



Genitore ansioso + 284 extra BG/day



- **Valutare se l'ansia è maggiore della necessità del CGM**
- **Discutere la rischiosa tendenza a voler correggere ogni glicemia alta**
 - **“Il buon senso diabetologico”:**
 - **Fare un respiro profondo!**
 - **Non correggere troppo spesso (almeno ogni 2 ore)**
 - **Non fare troppi cambiamenti tutti insieme.**

Conclusioni

- **CGM RT ha le potenzialità di rivoluzionare la care del diabete**
- **Devono essere considerati gli aspetti pratici, i risvolti psico-sociali ed economici**
- **CGM non è la cura, ma è una opportunità, che può portare a migliorare il controllo glicemico, riducendo al contempo il rischio ipoglicemia**
- **Sono necessari ulteriori studi per implementare un uso routinario del CGM-RT nello standard assistenziale**

Cosa ci attendiamo nei prossimi anni?

- Accuratezza del risultato
- Ridotta invasività
- Praticità nell'applicazione e nella gestione
- Contenimento dei costi
- Possibilità di rimborso da parte del SSN

Technological developments in the next decade have the potential to transform the lives of people with diabetes

To fulfill the promise we will need to develop an educational infrastructure to train patients to use 'real-time' data safely and effectively in their diabetes self-management

Ranch C. Kimball Joslin Diabetes Center

Continuing the Joslin legacy of innovation in patient education



All patients starting on glucose sensors must have the advanced knowledge & skills needed for safe and effective use of 'real-time' data in their diabetes self-management