

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche**

**CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Sessione di laurea del Novembre / Marzo 2019/2020**

**“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI  
MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA  
COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”**

**Relatore: chiarissimo Prof. Maggi Carlo Davide**

**Candidata: Woutchouang Nguessi florice**

**Correlatore: Dott.ssa Ponzani Paola**

## **RINGRAZIAMENTI:**

Ringrazio il mio professore MAGGI CARLO DAVIDE, la Dottoressa PAOLA PONZANI e il Dottore LUCA CARMISCIANO per la loro pazienza , disponibilità e aiuto incondizionato durante la realizzazione di questa tesi.

Tengo a ringraziare in modo particolare la mia famiglia (Famiglia NGUESSI), mio marito (AZEUGO HERVE') e mia figlia (AZEUGO LEANDRA) per tutto il loro sostegno.

Ringrazio la famiglia Gninbouojou, la famiglia zengo, la famiglia Fokou, dott.ssa arlette Mboula, berdeline mboula, donjio christelle, linda sonkoue, diane Dogmo, Leslie azeugo, ngankem michele, Prisca Genevieve, bitoa nelly, cyrus Mbougueng, Tchoua djuimo steve, Harold kouekam, famiglia azanguim.

E tutti I miei amici che qui non ho esplicitamente citato.

## Indice

RINGRAZIAMENTI: .....	i
INTRODUZIONE .....	1
<b>CAPITOLO I: IL DIABETE MELLITO</b> .....	3
<b>I.1. Classificazione del diabete mellito</b> .....	3
<b>A. Diabete di tipo 1</b> .....	4
<b>B. diabete di tipo 2</b> .....	5
<b>C. diabete gestazionale</b> .....	6
<b>I.2. Sintomi e complicanze</b> .....	6
<b>I.3. Diagnosi</b> .....	10
<b>I.4. Prevenzione</b> .....	12
<b>I.5. Terapia</b> .....	13
<b>CAPITOLO II: CONTROLLO GLICEMICO</b> .....	16
<b>II.1. Automonitoraggio glicemico capillare: glucometro</b> .....	17
<b>II.2. Controllo continuo della glicemia(cgm)</b> .....	18
<b>A. sistemi Dexcom G6 (Dexcom, CA)</b> .....	24
<b>B. Eversense</b> .....	29
<b>C. Prerequisiti per l'avvio CGM</b> .....	34
<b>CAPITOLO III: SOMMISTRAZIONE DELL’INSULINA E SISTEMI INTEGRATI</b> .....	37
<b>III.1. I sistemi di somministrazione dell’insulina</b> .....	37
<b>III.1.1. L’iniezione sottocutanea</b> .....	37
<b>III.1.2. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII): microinfusore</b> .....	38
<b>III.2. I sistemi integrati: la tecnologia “SAP (Sensor-Augmented insulin Pump)”</b> .....	41
<b>CAPITOLO IV: PARTE SPERIMENTALE E RISULTATI</b> .....	43
<b>IV.1. Obiettivo</b> .....	43
<b>IV.2. Popolazione</b> .....	43
<b>IV. 3. Risultati</b> .....	45

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

IV.3.1. Glicemia .....	45
IV.3.2. HBA1C .....	46
IV.3.3. Time in range (TIR) .....	47
IV.4. Discussione .....	48
CONCLUSIONE .....	50
BIBLIOGRAFIA .....	a
SITOGRAFIA .....	c
APPENDICI .....	e

<b>Tabella 1:</b> Caratteristiche cliniche differenziali tra diabete di tipo 1 e 2. (Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018) [1]. .....	7
---	---

<b>Tabella 2:</b> criteri diagnostici per il diabete mellito [11]. .....	11
--	----

<b>Tabella 3:</b> caratteristiche distintive dei sistemi rtCGM e FGM [4]. .....	22
---	----

<b>Tabella 4:</b> Caratteristiche dei pazienti al tempo zero.....	44
---	----

<b>Figura 1:</b> classificazione eziologica del diabete (WHO 2006, ADA 2014). .....	3
---	---

<b>Figura 2:</b> glucometro .....	18
-----------------------------------	----

<b>Figura 3:</b> Dexcom G6 .....	25
----------------------------------	----

<b>Figura 4:</b> metodo di inserimento del sensore.....	27
---	----

<b>Figura 5:</b> Report e grafico dexcom clarity .....	29
--	----

<b>Figura 6:</b> Eversense (senseonics, Maryland) .....	30
---	----

<b>Figura 7:</b> metodo di inserimento di un sensore eversense .....	33
--	----

<b>Figura 8:</b> collegamento del trasmettitore .....	34
---	----

<b>Figura 9:</b> AGP Eversense .....	35
--------------------------------------	----

<b>Figura 10:</b> penne e siringhe insulinica.....	38
--	----

<b>Figura 11:</b> mylife™ OmniPod.....	41
--	----

<b>Figura 12:</b> Variazione della glicemia nel tempo con l’uso di Dexcom G6 e Eversense.....	45
---	----

<b>Figura 13:</b> Variazione dell’emoglobina glicata nel tempo con l’uso di Dexcom G6 e Eversense .....	46
---	----

<b>Figura 14:</b> Variazione del Time in range nel tempo con l’uso di Dexcom G6 e Eversense.....	48
--	----

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

<b>Appendici 1:</b> dati dei pazienti prima dell’avvio dei cgm.....	e
<b>Appendici 2:</b> dati dei pazienti prima l’avvio dei CGM .....	e
<b>Appendici 3:</b> dati primi due settimane dopo l’avvio dei CGM.....	f
<b>Appendici 4:</b> Dati 2° mese (due settimane) dopo l’avvio dei CGM.....	f
<b>Appendici 5:</b> Dati 6° mese (due settimane) dopo l’avvio dei CGM.....	g

## INTRODUZIONE

secondo la definizione dell'organizzazione Mondiale della sanità (OMS), il diabete mellito è un gruppo di disordini metabolici a diversa eziologia caratterizzati da iperglicemia cronica associata ad alterazioni del metabolismo glucidico, lipidico e proteico, secondaria a difetti della secrezione insulinica, dell'azione insulinica o di entrambe. La prevalenza del diabete è tale da aver raggiunto proporzioni epidemiche; attualmente quasi 450 milioni di individui in tutto il mondo ne sono affetti e il numero potrebbe potenzialmente raggiungere i 700 milioni entro il 2045, mentre oltre la metà della popolazione diabetica rimane non diagnosticata e quindi non trattata. In Italia, più di 4 milioni di persone vivono con il diabete, spesso non conosciuto dal paziente, perciò vengono diagnosticati tardivamente quando si sono già instaurate le complicanze. Si può facilmente intuire da questi dati come il diabete rappresenti una malattia con un elevato impatto economico, non solo per gli individui che ne sono affetti e per i familiari, ma anche per i sistemi sanitari nazionali, che utilizzano tra il 2.5% e il 15% delle loro risorse economiche nella cura di questa patologia. Essendo una malattia cronica in espansione, l'obiettivo degli interventi sanitari sono sempre più rivolti non solo a migliorare la condizione clinica dei pazienti ma anche a migliorare la loro qualità di vita. Attualmente, la terapia più comune per i pazienti diabetici di tipo 1 consiste nell'autocontrollo della glicemia, nella somministrazione dell'insulina, dieta ed esercizio fisico, finalizzato al mantenimento di un adeguato compenso glicemico. I pazienti si avvalgono di opportuni strumenti per l'automonitoraggio della glicemia che consentono di ottenere glicemie capillari, in base alle quali viene regolata la terapia (principalmente iniezioni di insulina). La modalità di monitoraggio descritta viene indicata con SMBG, dall'acronimo inglese di *Self Monitoring of Blood Glucose*. Gli svantaggi principali di questi strumenti risiedono nell'invasività della procedura per la lettura del valore di glucosio e nel fatto che

essi consentono generalmente poche misurazioni in una giornata, non essendo quindi in grado di cogliere eventuali episodi di iperglicemia o ipoglicemia durante i periodi tra una misurazione e l'altra.

Per questo motivo, sono stati sviluppati ed utilizzati sul mercato a partire dal 2000 nuovi dispositivi che consentono un monitoraggio della glicemia ogni 5 minuti, detti dispositivi per il Continuous Glucose Monitoring (CGM). Tali dispositivi CGM possono essere considerati un efficace strumento per miglioramento della terapia del diabete. Un monitoraggio continuo del valore del glucosio consente infatti di individuare un numero maggiore di episodi iper/ipoglicemici rispetto al convenzionale SMBG e di effettuare un'analisi retrospettiva dell'andamento glicemico stesso, in base alla quale si può aggiustare opportunamente la terapia. Negli ultimi decenni, la tecnologia del diabete si è rapidamente evoluta con lo sviluppo di nuovi dispositivi CGM in grado di misurare la glicemia in tempo reale incorporando al loro interno un meccanismo che consente di generare allarmi quando la glicemia oltrepassa le soglie del range di normalità. Lo scopo della tesi sarà quindi di valutare l'impatto di 2 di questi nuovi sistemi (DEXCOM G6 e EVERSENSE) sui pazienti seguiti presso la Clinica diabetologica dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova e presso.

## CAPITOLO I: IL DIABETE MELLITO

è una malattia cronica caratterizzata da alti livelli di glucosio nel sangue determinata: o dall'insufficiente produzione di insulina da parte delle cellule beta del pancreas, o da una resistenza da parte dei tessuti bersaglio all'azione dell'insulina, o da una combinazione delle due precedenti condizioni. L'insulina è un ormone prodotto dal pancreas, che permette al glucosio di uscire dal torrente circolatorio ed entrare nelle cellule per essere utilizzato per fornire energia: in tal modo l'insulina abbassa i livelli di glicemia. Quando uno di questi meccanismi è alterato, il glucosio si accumula nel circolo sanguigno causando l'iperglicemia. Se questo non viene essere controllata, si verifica nel tempo la comparsa delle complicanze. In funzione della fisiopatologia della malattia noi possiamo distinguere vari tipi di diabete mellito.

### I.1. Classificazione del diabete mellito

**IL DIABETE MELLITO: NUOVA CLASSIFICAZIONE**

- I. Tipo 1 (distruzione  $\beta$ -cellulare fino a insulino resistenza assoluta)
  - A) IMMUNOMEDIATO
  - B) IDIOPATICO
- II. Tipo 2 (da predominante insulino resistenza con associato deficit  $\beta$ -cellulare relativo ad un difetto predominante di secrezione associato ad insulino-resistenza)
- III. Altre forme ad eziologia nota:
  - 1) Mutazioni note della funzione  $\beta$ -cellulare
  - 2) Mutazioni note della azione insulinica
  - 3) Malattie del pancreas esocrino
  - 4) Altre endocrinopatie
  - 5) Secondario a chimici o a farmaci
  - 6) Infezioni
  - 7) Forme rare immunomediate
  - 8) Altre malattie genetiche associate al diabete
- IV. Gravidico

G:D:

**Figura 1:** classificazione eziologica del diabete (WHO 2006, ADA 2014).

### **A. Diabete di tipo 1**

Rappresenta circa il 10% dei casi di diabete. È detto anche diabete giovanile, in quanto insorge, di solito, in giovane età e l'unico trattamento possibile è quello con insulina. Si sviluppa in genere durante gli anni dell'adolescenza, ma può comparire anche in altri periodi della vita. Si tratta di una patologia di origine autoimmune, cioè dipendente da un'alterazione del sistema immunitario, che comporta la distruzione di cellule del nostro organismo riconosciute come estranee e verso le quali vengono prodotti degli anticorpi (autoanticorpi) che le attaccano. Nel caso del DM1, vengono distrutte le cellule del pancreas che producono insulina (cellule beta). La velocità di distruzione di tali cellule è variabile: in alcuni soggetti è molto rapida, in altri molto lenta. La forma a progressione rapida si manifesta principalmente, ma non esclusivamente, nei bambini; la forma lentamente progressiva tipicamente negli adulti e talvolta viene definita come diabete autoimmune latente dell'adulto (LAD).

Il diabete di tipo 1 presenta un'altra forma rara: il diabete mellito idiopatico che si manifesta principalmente nei soggetti di etnia africana o asiatica. Si presenta con una carenza di insulina permanente accompagnata da chetoacidosi, ma nessuna evidenza di autoimmunità. Le cause del diabete mellito idiopatico non sono ancora note. La patogenesi:

la sequenza patogenetica è la seguente:

- Predisposizione genetica (regione genetica HLA D);
- Insulto ambientale (virus, particolari alimenti);
- Insulite (infiammazione delle cellule T attivate);
- Attivazione del meccanismo autoimmunitario (trasformazione della cella beta, da self a non self);
- Attacco immunitario contro la cellula beta (anticorpi contro le cellule insulari);

- Diabete mellito (la maggior parte delle cellule beta sono distrutte)

### **B. diabete di tipo 2**

Il diabete di tipo 2 è la forma del diabete più comune e colpisce più frequentemente gli adulti. È causato da un deficit parziale di secrezione insulinica, che, in genere, progredisce nel tempo, ma non porta mai a una carenza assoluta di ormone, e che si instaura spesso su una condizione di insulino-resistenza su base multifattoriale.

Patogenesi: i pazienti presentano due caratteristiche fisiopatologiche:

- secrezione insulinica alterata;
- resistenza all'azione dell'insulina nei tessuti bersaglio.

Non è noto quale delle due alterazioni sia la principale. Da un punto di vista descrittivo si possono riconoscere tre fasi nell'andamento clinico della malattia. Durante la prima fase, la glicemia è nella norma nonostante la presenza di livelli elevati di insulina, segno di resistenza all'insulina stessa. Nella seconda fase, si assiste a un aumento della resistenza all'insulina con progressivo peggioramento della tolleranza al glucosio e conseguente comparsa di iperglicemia postprandiale. Nella terza fase, infine, non si modifica significativamente la resistenza all'insulina, ma si assiste a una riduzione della secrezione di insulina che determina l'insorgenza di iperglicemia a digiuno e diabete franco. Il DM2 è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici e taluni fattori ambientali a cui un individuo potrebbe essere esposto. L'importanza dei fattori genetici risulta evidente se si considera la prevalenza di diabete in familiari di soggetti già affetti, nei gemelli e nelle varie etnie. Viceversa, i fattori ambientali che più sembrano influenzare e predisporre al DM2 sono il sesso, che varia da una popolazione all'altra ovvero in alcune etnie pare più esposto a rischio il sesso maschile in altre quello femminile; l'obesità e il grasso viscerale (il

parametro predittivo più importante); l'inattività fisica, l'alcol ed il fumo, ed elementi della dieta come un elevato introito di acidi grassi saturi aumentano il rischio di DM2, mentre una dieta ricca in acidi grassi insaturi, fibre, alimenti a basso indice glicemico sembrerebbero protettivi; infine l'ambiente intra-uterino diabetico rappresenta un fattore di rischio per il DM2 nel neonato come anche il basso o l'alto peso alla nascita.

### C. diabete gestazionale

causato da difetti funzionali analoghi a quelli del diabete di tipo 2 viene diagnosticato, per la prima volta, durante la gravidanza e, in genere, regredisce dopo il parto per poi ripresentarsi, spesso a distanza di anni, con le caratteristiche del diabete tipo 2. Il diabete gestazionale si verifica nel 6-7% circa delle gravidanze, per un totale di oltre 40.000 casi all'anno solo in Italia; si rileva raramente nelle donne sotto i 25 anni, ma la diagnosi aumenta di frequenza nelle gravidanze oltre i 35 anni. Il **sovrappeso** già presente prima della gravidanza è il fattore di rischio più importante, così come un eccessivo aumento di peso nei primi mesi di gestazione; a incidere sulla genesi del disturbo concorre anche la **famigliarità**, aspetto che porta a pensare che possa esserci una forma di predisposizione genetica.

## I.2. Sintomi e complicanze

### Sintomi:

Le manifestazioni cliniche del DM1 sono molteplici. I sintomi principali sono quelli legati a l'iperglicemia quali:

- **poliuria** (aumento del volume e della produzione di urine che supera i 2 litri al giorno);
- **polidipsia** (aumento della sete);
- **polifagia paradossa** (aumento della fame e della quantità di cibo assunto, ma con dimagrimento improvviso e inspiegabile).

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

La **chetoacidosi diabetica**, che ne deriva può rappresentare, oltre che una complicanza di questa malattia, anche un suo sintomo d’esordio; I sintomi tipici di questa condizione, comprendono:

- vomito;
- disidratazione;
- respirazione ansimante e profonda;
- confusione mentale fino al coma.

Caratteristiche cliniche differenziali tra diabete di tipo 1 e 2:

**Tabella 1:** Caratteristiche cliniche differenziali tra diabete di tipo 1 e 2. (Standard Italiani per la cura del diabete mellito 2018) [1].

	Diabete tipo I	Diabete tipo II
prevalenza	0,3%	5%
sintomatologia	Sempre presente, spesso ad esordio brusco	Assente o modesta
Tendenza alla chetosi	presente	assente
peso	Generalmente normale o ridotto	In eccesso
Età d’esordio	<30 aa	>40 aa
Comparsa di complicanze croniche	In genere dopo la diagnosi	Già presenti prima della diagnosi
Insulina circolante	Ridotta o assente	Normale o aumentata
autoimmunità	presente	assente
terapia	Insulina all’esordio	Dieta, farmaci ipoglicemizzanti orali, analoghi del GLP-1, insulina

### Complicanze del diabete

Le complicanze del DM sono essenzialmente legate ad una situazione d’iperglicemia cronica capace di causare alterazioni in più

distretti anatomici. Possiamo distinguere le complicanze acute e le complicanze croniche.

**Complicanze acute:** possiamo avere l’insorgenza di chetoacidosi diabetica ( più frequente nel DM1), stato iperosmolare non chetosico, acidosi lattica e ipoglicemia; situazioni che se prevenute o trattate repentinamente non avranno importanti conseguenze ma che possono essere potenzialmente mortali se non subito riconosciute.

**Complicanze croniche,** in parte potrebbero essere geneticamente determinate. I meccanismi patogenetici alla base delle complicanze croniche del DM2 non sono completamente chiariti. Possono essere suddivisi in 2 gruppi:

- ❖ **Le complicanze macroangiopatiche** coinvolgono i grossi vasi con lesioni non distinguibili da quelle aterosclerotiche dei pazienti non diabetici; Per macroangiopatia s’intende la tendenza a sviluppare, nel paziente diabetico, aterosclerosi più precocemente di quanto non si verifichi nella popolazione generale. A causa della macroangiopatia i pazienti diabetici si ammalano, con maggiore frequenza, di coronaropatia, di disturbi ischemici cerebrali, d’insufficienza arteriosa agli arti inferiori e di altre anomalie attribuibili ad aterosclerosi. Particolarmente importanti sono le alterazioni vascolari a livello cardiaco, responsabili di angina e infarto; a livello cerebrale causa di ictus ed emorragie. Un problema particolare, che deriva dalla coesistenza della neuropatia e della macroangiopatia, è la facilità con la quale i pazienti diabetici sviluppano agli arti inferiori ulcere che cicatrizzano con difficoltà portando a quella tipica condizione che prende il nome di **piede diabetico**.
- ❖ **le complicanze microangiopatiche** invece coinvolgono i piccoli vasi, determinando disfunzioni endoteliali,

ispessimento della membrana basale, e alterazioni dei meccanismi di scambio fra sangue e tessuti. Causate dalla microangiopatia sono le alterazioni in particolare a livello della retina (**retinopatia diabetica**), a livello del rene (**nefropatia diabetica**) e dei nervi (**neuropatia**). La retinopatia diabetica rappresenta la più importante causa di morbilità nei pazienti diabetici, essendo una tra le più importanti cause di cecità. La patogenesi è multifattoriale e lo screening risulta molto importante. Si classifica in retinopatia non proliferante, proliferante ed edema maculare. Altra complicanza è la nefropatia diabetica associata non solo alle alterazioni metaboliche tipiche del DM2 ma legato anche a fattori genetici. Alterazioni vascolari, tubulo-interstiziali e glomerulosclerosi rappresentano le alterazioni istologiche, mentre tra le manifestazioni cliniche si riscontrano ipertensione, albuminuria, edema e riduzione del filtrato glomerulare (GFR). La neuropatia diabetica, presente in circa il 50% dei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, è caratterizzata da un danno a carico del sistema nervoso, con presenza di segni di disfunzione dei nervi periferici. La neuropatia diabetica può interessare il sistema nervoso periferico con distribuzione radicolare, ad uno (mononeuropatia) o a più nervi (polineuropatia). I disturbi sono spesso di natura sensitiva, manifestandosi clinicamente con alterazioni della sensibilità soggettiva (parestesie, dolori crampiformi notturni) e oggettiva (particolarmente della sensibilità propriocettiva con alterazioni della postura e della andatura). In conseguenza di questi ultimi il paziente può andare incontro a lesioni articolari, caratterizzate da grossolane alterazioni dei capi articolari e definite “articolazioni di Charcot”.

### I.3. Diagnosi

Il diabete di tipo 2 molto frequentemente non viene diagnosticato al suo insorgere, per l'assoluta mancanza di ogni sintomatologia. Infatti, a differenza del tipo 1, i valori della glicemia non sono all'esordio così alti da provocare la classica sintomatologia sopra ricordata. Si calcola perciò che almeno un terzo di tutti i pazienti diabetici non sappia realmente di esserlo e che si giunga alla diagnosi solo dopo l'insorgenza di una complicanza come, per esempio, un infarto del miocardio o un ictus. Da qui, la necessità di una diagnosi più tempestiva che consenta di porre tutti quei presidi terapeutici che oggi sappiamo essere in grado di prevenire le possibili complicanze.

Il valore della glicemia diagnostico per DM è basato su vari test:

- **glicemia a digiuno**, più efficace nei soggetti asintomatici
  - glicemia a digiuno < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) è considerato normale;
  - glicemia a digiuno = 100 mg/dl (5,6 mmol/l) ma < 126 mg/dl (7,0 mmol/l) è definita come alterata glicemia a digiuno;
  - glicemia a digiuno = o > 126 mg/dl (6,9 mmol/l) è diagnostica per il diabete mellito.
- **La glicemia random**, è sufficiente per la diagnosi di DM se si supera il valore normale (200 mg/dl) in associazione ai sintomi classici del DM (poliuria, polidipsia, calo ponderale).
- **L'emoglobina glicata**, un valore = 6,5% (48 mmol/mol) è diagnostica per il diabete. Permette di sapere quali sono stati i valori della glicemia per gli ultimi 3 mesi circa.
- **OGTT** (test da carico orale di 75 g di glucosio): può essere utile negli individui con alterata glicemia a digiuno. Non è raccomandato come parte dei test di screening di routine e

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

comunque non va mai effettuato nel caso di diabete di tipo 1.

Gli individui con alterata glicemia a digiuno o ridotta tolleranza glucidica sono a elevato rischio di sviluppare DM di tipo 2 e malattia cardiovascolare.

**Tabella 2:** criteri diagnostici per il diabete mellito [11].

CRITERI DIAGNOSTICI PER IL DIABETE MELLITO			
A DIGIUNO		DOPO 2H DA CARICO ORALE DI GLUCOSIO (75g)	
Glicemia < 100 mg/dl (5,6 mmol/l)	normale	Glicemia < 140 mg/dl (7,8 mmol/l)	normale
Glicemia > 100 mg/dl (5,6 mmol/l), ma < 126 mg/dl (6,9 mmol/l)	Alterata glicemia a digiuno	Glicemia > 140 mg/dl (7,8 mmol/l), ma < 200 mg/dl (11,0 mmol/l)	Alterata tolleranza glucidica
Glicemia > 126 mg/dl (7,0 mmol/l)	Diabete mellito	Glicemia > 200 mg/dl (11,1 mmol/l)	Diabete mellito

Le linee guida internazionali raccomandano che lo screening per la diagnosi precoce di diabete o di uno stato prediabetico debba essere rivolto a tutta la popolazione che abbia superato la soglia dei 45 anni, se negativo, debba essere ripetuto ogni 3 anni.

Ma vi sono categorie di soggetti particolarmente a rischio, sulle quali focalizzare maggior attenzione e sono rappresentate da:

- soggetti con BMI > 25 Kg/m<sup>2</sup>;
- soggetti con circonferenza addominale superiore ai massimi consentiti (80 cm per la donna e 94 cm per l'uomo);
- donne che hanno sviluppato un diabete gravidico o partorito neonati macrosomici (> 4kg);
- soggetti affetti da ipertensione arteriosa ( $\geq$  140/90 mmHg);
- soggetti con parametri lipemici alterati (colesterolo HDL < 35 mg/dl e/o trigliceridi > 250 mg/dl);

- soggetti con anamnesi positiva per eventi cardio-vascolari;
- donne con sindrome dell’ovaio policistico;
- pazienti con Sindrome Metabolica, malattia complessa del metabolismo delle lipoproteine e/o dell’omeostasi pressoria ad andamento cronico/evolutivo, che determina aterosclerosi polidistrettuale e conseguente danno d’organo (è frequente, potenzialmente molto grave, asintomatica o paucisintomatica, reversibile e le sue complicanze sono prevenibili e quindi va curata).

#### **I.4. Prevenzione**

Non ci sono ancora metodi per prevenire l’insorgenza del diabete di tipo 1, mentre, è possibile prevenire quello di tipo 2. I soggetti a rischio possono evitare l’insorgenza della malattia tenendo sotto controllo i sintomi e con uno stile di vita sano. La prevenzione è da considerarsi più efficace di qualsiasi farmaco. Studi come il Diabetes Prevention Program e il Finnish Diabetes Prevention Study hanno dimostrato che un’alimentazione sana e l’esercizio fisico permettono di ridurre del 58-60% il rischio di diabete per quelle persone che sono considerate predisposte allo sviluppo della malattia.

Le regole fondamentali sono:

- una dieta bilanciata (meno grassi e più frutta e verdura);
- controllo del peso;
- eseguire un’attività fisica costante;
- non fumare ;
- il controllo costante per soggetti a rischio.

Diagnosticata la malattia, è indispensabile l’educazione terapeutica. L’educazione terapeutica consiste nel processo di insegnamento (medico/infermiere) e apprendimento (paziente) di tutte quelle conoscenze che rendono il diabetico capace di gestire la malattia nei suoi molteplici aspetti. Il paziente deve essere il vero protagonista della cura e del risultato finale. L’educazione terapeutica deve trattare temi come: l’alimentazione, l’attività fisica, i danni del fumo,

la terapia con farmaci orali ed insulina, l'automonitoraggio glicemico, la gestione dell'ipoglicemia e delle malattie intercorrenti, la cura del piede.

### **I.5. Terapia**

È importante perseguire lo stretto controllo della glicemia al fine di ridurre il rischio di insorgenza o peggioramento delle complicanze microvascolari e cardiovascolari. Gli obiettivi di un buon trattamento del diabete sono un'emoglobina glicata inferiore al 7% in generale; inferiore al 6,5% nel giovane con diabete appena diagnosticato e senza altre patologie associate; mentre diventa “accettabile” anche un valore di 8-8,5% nell'anziano fragile, con malattia di lunga durata e altre patologie associate o complicanze del diabete in fase avanzata. Gli obiettivi di glicemia a digiuno e prima dei pasti sono 70-130 mg/dl; quelli della glicemia a 1 e 2 ore dopo un pasto sono < 160 mg/dl. Gli obiettivi di trattamento della dislipidemia: colesterolo LDL dovrebbe essere inferiore a 100 mg/dl o addirittura inferiore a 70 mg/dl in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari o fattori di rischio multipli; il colesterolo HDL dovrebbe essere superiore a 40mg/dl nel maschio e 50 nella femmina; i trigliceridi < 150 mg/dl. Perciò, quando gli interventi sullo stile di vita non sono più in grado di dare il compenso metabolico desiderato, bisogna iniziare la terapia farmacologica.

La scelta terapeutica nei pazienti con DIABETE DI TIPO 1 non si pone perché la terapia sostitutiva insulinica è d'obbligo. Però è consigliato associare anche la dieta e l'attività sportiva. Con l'insulina è abbastanza facile controllare i sintomi del diabete, ma è difficile mantenere normale la glicemia durante tutte le 24h, anche se vengono utilizzate iniezioni multiple di insulina rapida o microinfusori. La glicemia di soggetti normali è compresa in qualsiasi momento entro limiti ristretti anche se l'assunzione di cibo ha carattere episodico. Dopo aver consumato un pasto si verifica immediatamente un rialzo della secrezione insulinica in modo tale

che i carboidrati assorbiti vengano immagazzinati rapidamente dal fegato e dagli altri tessuti. Quindi in soggetti normali, la glicemia, anche dopo i pasti, non sale a livelli iperglicemici o tali da determinare glicosuria. Quando la glicemia diminuisce, per azione dell'insulina, termina la secrezione dell'ormone e vengono immessi in circolo gli ormoni della contro regolazione per prevenire l'ipoglicemia. I diabetici trattati con iniezioni di insulina non possono riprodurre queste risposte fisiologiche. Se viene somministrata insulina sufficiente a mantenere normale la glicemia post-prandiale, sarà inevitabilmente presente troppa insulina durante la fase interprandiale e ne risulterà una ipoglicemia. Non esiste uno schema standard di terapia insulinica, e i programmi terapeutici variano da medico a medico e da paziente a paziente.

Esistono due categorie di insulina [17]: insuline prandiali (a breve durata di azione) e le insuline basali (ad azione prolungata).

Scelta terapeutica nel paziente con DIABETE DI TIPO 2:

La cura base del diabete di tipo 2 consiste, infatti, in una **dieta equilibrata, riportare il proprio peso nei limiti del peso normale e L'attività fisica** (è un altro cardine della terapia, in quanto favorisce il consumo di glucosio nei muscoli e contribuisce ad abbassare la glicemia).

Se la dieta e l'esercizio non sono sufficienti, il diabetologo può affiancare ad essi l'assunzione di farmaci che hanno l'effetto di ridurre la glicemia: **gli ipoglicemizzanti orali**. Tuttavia, a lungo andare questi farmaci possono perdere la loro efficacia, e potrebbe rendersi necessario passare all'**insulina**, sebbene le cellule del diabetico non-insulino dipendente non rispondano generalmente bene all'azione dell'insulina, sia se prodotta dall'organismo che se somministrata con l'iniezione. La somministrazione di insulina, inoltre, può risultare necessaria in circostanze particolari come interventi chirurgici o infezioni anche

banali Attualmente le terapie disponibili per via orale per trattare questa patologia sono sostanzialmente di 6 tipi, in ordine cronologico di ingresso sul mercato:

1. farmaci che aumentano la secrezione di insulina da parte delle cellule beta pancreatiche (**sulfaniluree** e **glinidi**);
2. farmaci che riducono la produzione epatica di glucosio e aumentano la sensibilità dei recettori all'insulina (**biguanidi**: quello disponibile in Italia è la **metformina**);
3. farmaci che aumentano la sensibilità all'insulina (**tiazolidindioni** = **glitazoni**);
4. farmaci che riducono l'assorbimento di glucosio dal tratto gastrointestinale (inibitori dell' $\alpha$ -glucosidasi);
5. farmaci che favoriscono l'azione del GLP-1 (**glucagon-like peptide-1**) (**incretine**);
6. farmaci che inibiscono il riassorbimento renale di glucosio (-**gliflozin**).
7. gli inibitori del co-trasportatore sodio glucosio 2 (SGLT2) o **gliflozine**.
8. gli inibitori del DDP-4 (dipeptidil peptidasi) o **gliptine**.

## **CAPITOLO II: CONTROLLO GLICEMICO**

Il diabete può portare a conseguenze potenzialmente letali se non viene gestito in modo appropriato. Nel corso del tempo, può causare varie complicanze macrovascolari e microvascolari (ad esempio, malattie cardiovascolari, malattie renali, retinopatia e / o neuropatia). Le persone con diabete hanno il doppio delle probabilità di sviluppare malattie cardiache o di sperimentare un ictus, e la condizione è anche la causa principale di insufficienza renale, amputazioni degli arti e cecità nell'adulto. Inoltre, c'è un aumento della prevalenza del 30-40% nei diabetici che fumano, portando a un rischio ancora maggiore di complicanze cardiache e renali. Queste complicanze influenzano la salute e la qualità della vita dei pazienti e aumentano il rischio di mortalità del 50%.

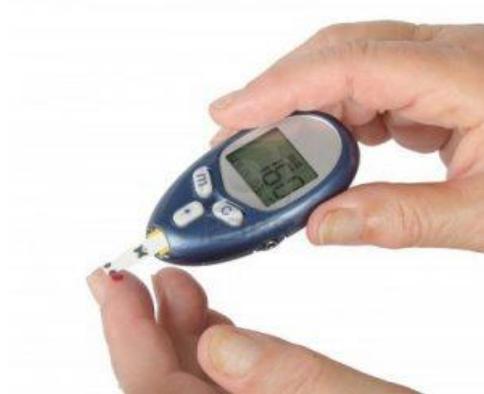
Per aiutare a ridurre al minimo la progressione del diabete e le potenziali complicanze, è raccomandato un rigoroso controllo e monitoraggio del glucosio per i pazienti. Il monitoraggio del glucosio può aiutare in: (1) la corretta gestione dei sintomi; 2) valutare le risposte alla terapia; 3) conseguire obiettivi glicemici stabiliti; e (4) prevenire o ritardare la progressione delle complicanze sia in T1D che in T2D. Si raccomanda a tutti i pazienti che hanno il diabete, specialmente quelli che utilizzano terapia insulinica, di controllare frequentemente la glicemia. L'autocontrollo della glicemia (SMBG) è raccomandato anche in determinate circostanze: dopo i pasti, prima dell'esercizio fisico, quando si verificano sintomi di ipoglicemia (e fino a quando non si ottiene l'euglicemia) e prima di eseguire compiti come guidare o utilizzare macchinari pesanti. Tuttavia, SMBG fornisce solo un'istantanea degli attuali livelli di glucosio in un determinato momento. Le tendenze a lungo termine nelle fluttuazioni del glucosio a seguito della dieta, della terapia farmacologica e delle scelte di stile di vita non si riflettono nelle misurazioni della glicemia capillare.

Secondo la **NMCD** (Nutrition, Metabolism & Cardiovascular diseases ) [4], “la maggior parte dei pazienti con diabete in Italia controlla la propria glicemia mediante l’automonitoraggio del glucosio ematico (SMBG)” utilizzando un misuratore di glucosio, che richiedeva un prelievo intermittente del sangue capillare. Questo processo può essere scomodo e oneroso per i pazienti e può portare alla non aderenza, limitando così i potenziali benefici di SMBG. Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) è un metodo più nuovo per valutare i livelli di glucosio, con un ruolo importante nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza del trattamento nei pazienti con T1D e potenzialmente in pazienti selezionati con T2D (ad esempio, pazienti con terapia insulinica intensiva).

### **II.1. Automonitoraggio glicemico capillare: glucometro**

L’automonitoraggio glicemico è irrinunciabile nel diabete tipo 1 e nel tipo 2 insulino-trattato per calibrare la terapia (autogestione delle dosi di insulina). L’automonitoraggio è utile anche nel diabete trattato con analoghi GLP-1 e/o con farmaci antidiabetici orali (soprattutto se questi possono causare ipoglicemia, come le sulfoniluree e le glinidi) e, in misura minore, con la sola dieta per monitorare il livello di compenso metabolico. Ciò è tanto più necessario quando il compenso è insoddisfacente o instabile per capire come modificare la terapia, quando la terapia è stata aggiornata da poco e si vuole comprenderne l’efficacia, quando ci sono eventi intercorrenti (es. infezioni) che possono scompensare il diabete, oppure quando si desidera capire l’impatto sulla glicemia dei vari alimenti o dell’attività fisica. Il monitoraggio glicemico domiciliare è reso agevole dalla disponibilità di vari tipi di glucometro, che si adattano alle esigenze dei pazienti. Tutti gli strumenti tengono in memoria un buon numero dei valori glicemici misurati e molti di essi possono scaricare i dati nel PC per elaborazioni statistiche (es. media della glicemia nei vari momenti della giornata, andamento nel tempo, ecc.) o inviare dati in un

archivio remoto accessibile sia al paziente che al medico che lo cura. Ci sono anche glucometri che sono in grado di dare suggerimenti sul bolo di insulina da somministrare in occasione dei pasti.



**Figura 2:** glucometro

Questi glucometri consentono di misurare la glicemia su sangue intero, di solito sangue capillare ottenuto dalla puntura del polpastrello di un dito o sedi alternative, la goccia di sangue viene poi posta su una striscia reattiva inserita nello strumento per la lettura. Inoltre, nonostante la misura della glicemia si possa ritenere generalmente accurata, la procedura di controllo, essendo dolorosa per il paziente, non viene generalmente ripetuta più di 5-6 volte al giorno. Proprio per superare queste limitazioni, sono stati sviluppati i dispositivi di monitoraggio continuo della glicemia, CGM (Continuous Glucose Monitoring).

## **II.2. Controllo continuo della glicemia(cgm)**

Il monitoraggio continuo del glucosio misura i livelli di glucosio nel fluido interstiziale. Esistono diversi strumenti disponibili. Generalmente, il sistema è costituito da un sensore che viene indossato sul corpo e ottiene automaticamente frequenti letture del glucosio. La maggior parte di questi sensori sono dotati di un sistema di rilevazione che misura la concentrazione del glucosio nel liquido

interstiziale sottocutaneo che circonda le cellule, tramite l'utilizzo di un sistema enzimatico, associato a un sistema di conversione delle variazioni dei livelli di glucosio nell'organismo in segnali elettronici digitali di intensità proporzionata alla concentrazione del glucosio per un periodo che varia dal sette a dieci giorni in base al tipo di dispositivo ; Recentemente è stata introdotta nella pratica clinica una nuova tipologia di sensori impiantabili, che utilizzano una metodica a fluorescenza, non enzimatica, non soggetta a degradazione che può durare fino a 6 mesi. I dati trasmessi in modalità wireless a un ricevitore vicino per visualizzare le letture. I pazienti e i loro medici sono quindi in grado di osservare le tendenze del glucosio in tempo reale e retrospettivo. gli avvisi possono essere trasmessi ai pazienti durante i periodi di aumento o diminuzione dei livelli di glucosio, consentendo loro di apportare modifiche immediate ai loro farmaci e / o abitudini di vita. I pazienti possono controllare i valori glicemici anche quando sono occupati con altre attività quotidiana. Alcuni sistemi di monitoraggio continuo possono anche essere integrati con una pompa per insulina, che consente al CGM di regolare l'erogazione di insulina in risposta a eventuali cambiamenti significativi nel glucosio. In uno studio [21] condotto in pazienti con diabete di tipo 1 in terapia con microinfusore, l'utilizzo del CGM ha permesso una diminuzione dei livelli di HbA1c e del tempo trascorso in ipoglicemia.

Esistono diversi tipi di sensori di glucosio; i diversi modelli si differenziano nel metodo impiegato per mettere in contatto il substrato da analizzare e l'enzima:

- **sistemi CGM transcutanei (TC CGM)**, in cui il paziente fa l'autoinserimento. Sono costituiti da tre componenti:
  - un primo componente (**il sensore**): cioè un elettrodo enzimatico aghiforme impiantato nel tessuto sottocutaneo, che misura la glicemia ogni 5 minuti per 7-14 giorni;

- un secondo componente (**un trasmettitore**) collegato al sensore, che invia via wireless i dati campionati al ricevitore,
- un terzo componente (**un ricevitore**) sul cui display viene visualizzato il valore della glicemia aggiornato ogni 5 minuti.
- **sistemi CGM sottocutanei**, richiede il posizionamento professionale da parte di un operatore sanitario. È costituito da:
  - . un sensore completamente inserito nel sottocute;
  - . un trasmettitore rimovibile, ricaricabile;
  - . Una App dedicata per smartphone.

Modalità di utilizzo del CGM può essere duplice:

❖ **modalità retrospettiva (retrospective- CGM, R-CGM) o intermittente:**

Nel caso del monitoraggio retrospettivo il paziente indossa il sensore per alcuni giorni senza venire a conoscenza del risultato delle misurazioni della glicemia se non al termine del monitoraggio, quando i dati vengono scaricati al computer, mediante un software dedicato, e analizzati. Il monitoraggio retrospettivo ha una finalità essenzialmente diagnostica. Le principali indicazioni in ambito diabetologico sono l'analisi dei pattern iperglicemici, la diagnosi delle ipoglicemie in particolare notturne o inavvertite, la variabilità glicemica, la discrepanza fra il dato dell'HbA1c e i dati dell'automonitoraggio glicemico su sangue capillare (SMBG).

❖ **Modalità in tempo reale (Real time-CGM, RT-CGM)**

Attualmente sono disponibili **due tipi di sistemi**: i **CGM in tempo reale** (real-time CGM, rtCGM) e i **CGM a rilevazione intermittente** (intermittently viewed CGM, iCGM), detti anche **sensori glicemici flash del glucosio** (flash glucose monitoring, FGM). Entrambi i sistemi misurano la glicemia interstiziale.

Nel caso del monitoraggio in tempo reale (rt-CGM) lo strumento è in grado di visualizzare in continuo sul display del monitor i risultati

della glicemia, aggiornati in genere ogni 5 minuti, con la possibilità di interventi terapeutici in tempo reale. È inoltre possibile valutare i dati retrospettivi mediante due modalità, visualizzando il grafico delle glicemie delle ultime ore sul display dello strumento o scaricando i dati al computer con modalità analoghe a quelle del monitoraggio retrospettivo. I sistemi CGM in tempo reale possono anche essere in grado di fornire informazioni sul trend della glicemia e permettono di attivare allarmi in caso di raggiungimento o in previsione del raggiungimento di soglie predeterminate per ipoglicemia o iperglicemia e in caso di rapide variazioni dei livelli glicemici.

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

**Tabella 3:** caratteristiche distintive dei sistemi rtCGM e FGM [4].

<b>Caratteristiche distintive dei sistemi rtCGM e FGM.</b>		
<b>Caratteristica</b>	<b>rtCGM</b>	<b>FGM</b>
Sensore per glucosio	ISF	ISF
Calibrazione	Una o due volte al giorno, con SMBG (il Dexcom G6 può essere calibrato con l’inserimento di un codice)	Calibrato dal produttore
Necessità di misurazione SMBG con digito puntura	Per la calibrazione e per il dosaggio dell’insulina (G6 non richiedono la misurazione SMBG per dosaggio insulinico). Se le letture e gli allarmi glicemici non corrispondono ai sintomi o alle attese, o se non vengono mostrate frecce di tendenza (Dexcom G6)	Per conferma l’ipoglicemia riportata dal sensore o l’ipoglicemia imminente; nei momenti di rapida modificazione della glicemia; se i sintomi non corrispondono alla lettura
Interferenza da parte del paracetamolo	No con Dexcom G6 No con Eversense	No
Durata di vita del sensore	10 GIORNI (Dexcom G6); 6 mesi (Eversense)	14 giorni in (UE) <sup>a</sup> 10 giorni in (USA) <sup>b</sup>
Ciclo di aggiornamento dei dati	Ogni 5 min, automaticamente	Quando il sensore è scansionato con il lettore o con un’applicazione per smartphone
Accesso immediato ai valori glicemici	Mediante pressione di un pulsante	Mediante scansione
Dosaggio insulinico senza misurazione di conferma con digito puntura	No (Eversense) Sì (Dexcom G6) <sup>c, d</sup>	Sì (in UE) Sì (in USA)
Sede raccomandata per il sensore	Addome (transcutaneo), braccio (impiantabile)	Regione posteriore del braccio
Allarmi per ipoglicemia o iperglicemia	Sì	No
Connessione con pompe CSII	Sì	No

### **Calibrazione del sensore e accuratezza:**

il liquido interstiziale è fisiologicamente in equilibrio con quello plasmatico con una latenza temporale, che è minima in condizione stabili di glicemia, ma che si allunga in condizione di rapida variabilità glicemica (ipo- o iper-glicemia); questa condizione definita “lag time”, oscilla nei diversi strumenti tra 5 e 20 minuti e deve essere tenuta in considerazione quando si utilizza il dato soprattutto per aggiustamenti terapeutici immediati. Per questo, uno di questi aspetti che viene spesso percepito come un onere aggiuntivo è la calibrazione CGM poiché comporta la necessità per i pazienti di testare il livello di glucosio nel sangue entro una certa finestra di tempo. Mentre la calibrazione è richiesta da alcuni sistemi CGM almeno due volte al giorno, la calibrazione in fabbrica dei sistemi Dexcom G6 (Dexcom, CA) e Freestyle Libre (Abbott, CA) rende la calibrazione regolare in tali sistemi opzionale o non necessaria.

Pertanto, è molto importante che il clinico conosca le performance del CGM che sta utilizzando, anche se non esiste un consenso univoco e fortemente esplicito su come valutare l'accuratezza del CGM. Possiamo tenere in considerazione:

- 1- L'accuratezza puntiforme, ottenuta comparando le glicemie ottenute dal CGM con quelle di un glucometro per il SMBG su sangue capillare, tale glucometro deve rispondere ai più recenti standard Internazionale Organizzazione for Standardization (ISO). Applicando gli standard ISO al CGM, quest'ultimo può essere definito accurato quando il 95% delle misurazioni è compreso entro:  $\pm 15\%$  mg/dl rispetto ai valori ottenute con glucometro di riferimento, per valori  $\leq 100$ mg/dl;  $\pm 15\%$  per valore  $\geq 100$ mg/dl.
- 2 - La **Mean (or median) Absolute Relative Deviation (MARD)**, che definisce l'accuratezza del sensore CGM rispetto al glucometro

di riferimento. Per definire cosa è la **MARD**, bisogna prima definire l'absolute relative deviation (ARD), che è:

$$ARD = 100 \frac{|y_{CGM} - y_{RBG}|}{y_{RBG}}$$

Dove  $y_{RBG}$  è la glicemia ottenuta con il glucometro di riferimento,  $y_{CGM}$  è la glicemia ottenuta con CGM nello stesso momento. La MARD è la media o la mediana di una serie di ARD: più alta è la MARD, maggiore sarà la differenza tra la media (o le mediane) ottenute col CGM rispetto al glucometro di riferimento e, dunque, minore sarà l'accuratezza. Bisogna sottolineare che MARD varia al variare del range di glicemia, diventando più alta (e quindi, esprimendo minore accuratezza), con glicemie basse (<70 mg%) o elevate (>200-400 mg%).

3 - **la precisione absolute relative deviation (PARD)**, che definisce la precisione del sensore. Essa è ottenuta comparando le misurazioni ottenute col CGM con quelle ottenute, nello stesso momento, con un CGM identico.

4 - **la concensus error grid (CEG)**, che esprime quanto una misurazione non accurata possa tradursi in decisioni cliniche non corrette e/o in un peggioramento dell'outcome clinico.

#### **A. sistemi Dexcom G6 (Dexcom, CA)**

le limitazioni associate ai vecchi sistemi RT-CGM (che includono il requisito di calibrazione frequente, la mancanza di impostazioni di allarme personalizzabili e nessuna possibilità di monitoraggio remoto o connettività ai dispositivi mobili) hanno spinto i ricercatori a produrre un dispositivo che potesse superare tali limiti. Da allora, la tecnologia è avanzata con l'introduzione di un sistema "G6" di sesta generazione (Dexcom) che ha mostrato delle funzionalità aggiuntive rispetto a quelli di generazione precedente migliorando

## “EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

l'utilizzo e la durata. Il Dexcom G6 è dotato di un processo di inserimento semplificato e meno doloroso, nessuna calibrazione del dito richiesta, un trasmettitore più sottile e una durata di utilizzo più lunga (10 giorni contro 7). infatti, Il sistema G6 RT-CGM è il primo dispositivo RT-CGM autonomo ad incorporare la calibrazione di fabbrica, il che elimina la necessità di utilizzare la glicemia capillare per calibrazioni giornaliere. Un'altra importante innovazione con il sistema G6 rispetto ai dispositivi di generazione precedente è l'Urgent Low Soon Alert. Questa funzione avvisa l'utente se si prevede che i livelli di glucosio nel sangue diminuiscano < 55 mg/dl entro i successivi 20 minuti, consentendo all'utente di intraprendere azioni preventive per evitare un evento ipoglicemico. Inoltre, il sistema G6 ha anche la possibilità di trasmettere direttamente i dati ad uno smartphone, consentendo un monitoraggio discreto dei livelli di glucosio ed anche il monitoraggio remoto dei livelli di glucosio di un utente da parte di un genitore o di un caregiver.



**Figura 3:** Dexcom G6

IL Dexcom G6 è costituito di 3 componenti: un sensore, un trasmettitore, un dispositivo di visualizzazione:

## “EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

- 1. L' applicatore automatico** inserisce in modo semplice il sensore sotto cute.
- 2. Il sensore e il trasmettitore:** un sottile sensore che misura continuamente i livelli di glucosio proprio al di sotto della cute e invia i dati in modalità wireless a un dispositivo di visualizzazione mediante un trasmettitore.
- 3. Dispositivo di visualizzazione:** uno smart device compatibile Apple o Android o un ricevitore touch screen<sup>†</sup> che visualizza i dati sulla glicemia in tempo reale.

Il ricevitore Dexcom G6 viene utilizzato per visualizzare le letture glicemiche inviate dal trasmettitore e gli allarmi del programma. In realtà è un componente opzionale che può essere utilizzato al posto o in aggiunta a uno smartphone. Il ricevitore è un piccolo dispositivo touchscreen si ricarica tramite micro-USB e ha una batteria interna che dura circa due giorni.

### **A.a. Metodo di inserimento del sensore.**

Dexcom G6 è disponibile per essere applicato su tre diverse parti del corpo per fornire agli utenti maggiore flessibilità: glutei superiori (questa posizione è disponibile per bambini di età compresa tra i 2 e i 17 anni), parte posteriore del braccio, addome.

Per utilizzare il G6, basta premere l'applicatore con il cerotto sulla pelle, premendo il pulsante arancione e sollevando l'applicatore si lascia la patch pronta per le letture. Dopo di che si inserisce il sensore

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”



**Figura 4:** metodo di inserimento del sensore

**A.b. Software di gestione del diabete Dexcom CLARITY**

Dexcom CLARITY è un software che consente di trasferire dati glicemici dal sistema CGM Dexcom ai server remoti Dexcom. Una volta che i dati glicemici vengono caricati su Dexcom CLARITY, le informazioni vengono elaborate da Dexcom CLARITY e visualizzate sul computer sotto forma di grafici per aiutare il paziente e l'operatore sanitario ad analizzare i trend e i pattern glicemici. È possibile visualizzare, salvare, inviare tramite e-mail e stampare i report del software nel proprio ambiente domestico.

Nel report Panoramica è presente una dashboard riassuntiva delle principali misurazioni per l'intervallo di date selezionato, tra cui:

- **Valore A1C stimato:** il valore A1C stimato (eA1C) non è un test di laboratorio, è correlato alla glicemia media calcolata in base ai dati CGM;
- **Glicemia media (CGM):** media di tutte le letture CGM della glicemia nell'intervallo di date selezionato;

- **Deviazione standard (CGM):** mostra il numero di letture di glucosio CGM in aumento e quelle in diminuzione. Questo è anche noto come variabilità glicemica;

- **Intervallo di tempo:** la percentuale di tempo in cui i livelli di glucosio sono nell'intervallo basso, ottimale e alto. Di seguito gli intervalli raccomandati su consenso internazionale. Gli intervalli Dexcom CLARITY possono essere diversi dagli avvisi CGM Dexcom. Le modifiche apportate qui si applicano solo a Dexcom CLARITY;

- Intervallo ottimale: 3.9-10.0 mmol/ o 70-180 mg/dL

- Molto alta: Superiore a 13.9 mmol/L o 250 mg/dL

- Molto bassa: Al di sotto di 3.0 mmol/L o 54 mg/dL

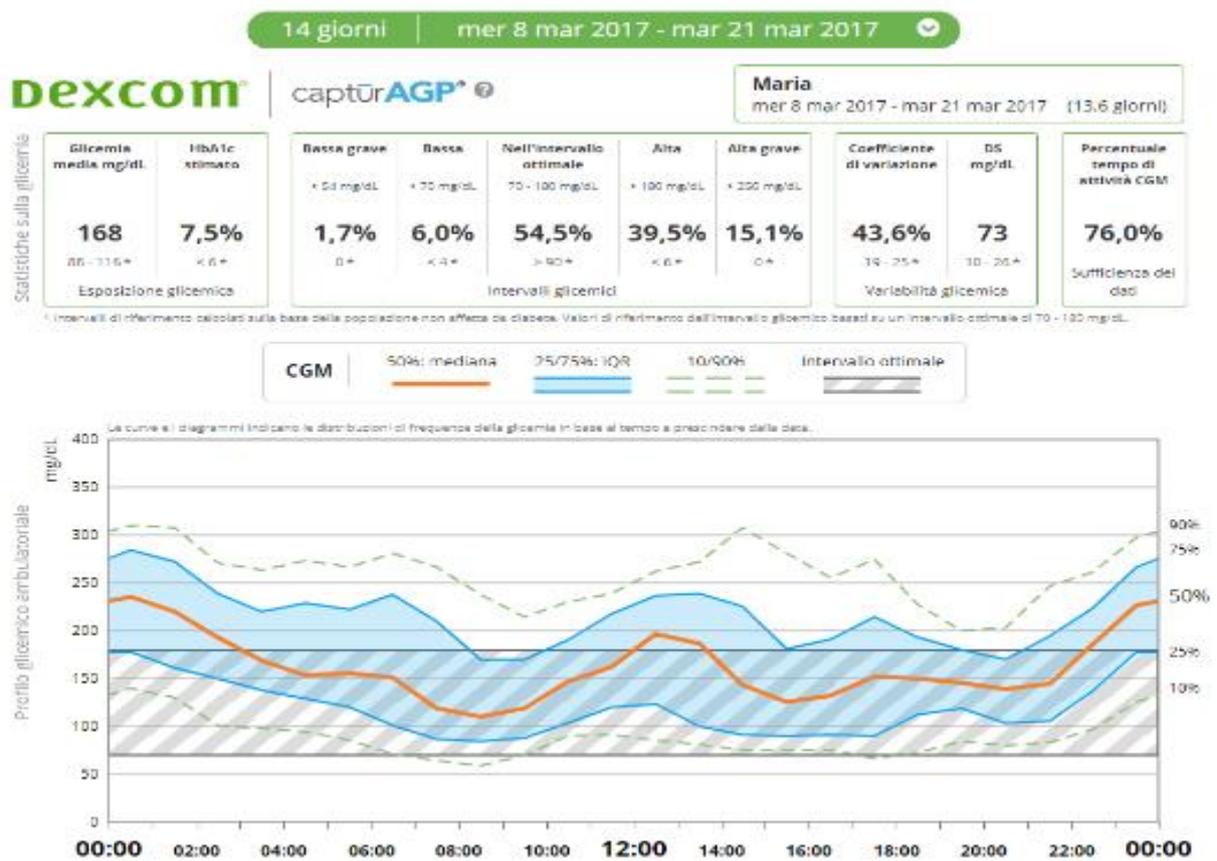
- **Utilizzo del sensore:** garantisce una visione generale dell'utilizzo del dispositivo CGM Dexcom.

- o Giorni con dati CGM mostra il numero di giorni durante il periodo di reporting con almeno il 50% di letture CGM.

- o Calibrazioni medie al giorno visualizza il numero medio di calibrazioni al giorno, immesso dal paziente, durante il periodo di reporting. Sono inclusi solo i giorni con almeno il 50% di letture CGM. Il sistema Dexcom G6 è approvato per l'uso senza calibrazioni oppure in alternativa, con le calibrazioni, rendendo possibile l'azzeramento della media delle calibrazioni giornaliere.

Quindi tutti questi dati ottenuti da Dexcom CLARITY, hanno permesso al clinico di capire l'addamento glicemico del paziente e di poter meglio gestire la terapia del paziente.

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”



**Figura 5:** Report e grafico dexcom clarity

**B. Eversense**

l'Eversense è il primo rtCGM a lungo termine impiantabile (LTI rtCGM). Ha ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti nel giugno del 2018; ed è l'unica tecnologia di monitoraggio del glucosio impiantabile attualmente disponibile sul mercato. Eversense misura la concentrazione di glucosio liquido interstiziale ogni cinque minuti e visualizza le misurazioni sul telefono cellulare del paziente per 90 giorni (Stati Uniti) o 180 giorni (Europa e Sudafrica). Questo sistema misura la concentrazione di glucosio nell'intervallo da 40 mg/dL a 400 mg/dL con una precisione simile agli altri sistemi commerciali. Tuttavia, il sensore impiantato richiede una misurazione SMBG a punta di dita approssimativamente ogni 12 ore per la ricalibrazione,

al fine di misurare con precisione la concentrazione di glucosio liquido del tessuto interstiziale (MARD dall'8,5% all'11,5%).

Il sistema CGM Eversense è costituito da **un sensore ottico impiantabile**, **un trasmettitore** esterno indossato sulla superficie della pelle direttamente sopra il sensore e **un'applicazione software situata sullo smartphone, sull'orologio, sul tablet o sul PC del paziente.**

### SISTEMA IMPIANTABILE PER IL MONITORAGGIO IN CONTINUO DELLA GLICEMIA (CGM)



**Figura 6:** Eversense (senseonics, Maryland)

Il sensore impiantato non ha una batteria ed è acceso una volta ogni cinque minuti dal trasmettitore esterno e giace dormiente per il resto del tempo. Il trasmettitore esterno e il sensore utilizzano un collegamento induttivo per comunicare attraverso la pelle (comunicazione near-field o NFC), costituito da una coppia di bobine accoppiate magneticamente che alimenta in modalità wireless l'ottica e l'elettronica del sensore e trasferisce i dati tra i due dispositivi. Il trasmettitore analizza il segnale di uscita del sensore ottico per calcolare la concentrazione di glucosio e rilevare una condizione di avviso, quindi trasmette i dati tramite Bluetooth all'applicazione Senseonics sullo smartphone del paziente. Il trasmettitore indossabile vibrerà per avvisare il paziente quando rileva o prevede l'insorgenza di ipoglicemia o iperglicemia. I dati

possono essere facilmente trasmessi a più operatori sanitari e alla piattaforma basata sul cloud del produttore per l'analisi e la visualizzazione avanzate.

#### **B.a. Il posizionamento del sensore**

Per l'inserimento del sensore, è necessario programmare una durata di 20-30 minuti per tutte le fasi di preparazione, le informazioni sul paziente e l'inserimento stesso. Il posizionamento del sensore stesso, dall'incisione alla chiusura, richiede 3-5 minuti.

Poiché la posizione del sensore predefinisce la posizione del trasmettitore, decidere la posizione esatta del trasmettitore sulla parte superiore del braccio insieme al paziente migliorerà la soddisfazione del paziente e favorirà l'aderenza alla terapia. Pertanto, il primo passo è definire la posizione del dispositivo **sulla parte superiore del braccio** del paziente tenendo conto delle preferenze personali.

Si consiglia di posizionare il primo sensore nel braccio non dominante (ad esempio, braccio sinistro nei pazienti destrimani) per facilitare il posizionamento quotidiano del trasmettitore. Questa regola può essere valutata criticamente se qualsiasi abitudine specifica del paziente (inclusa la posizione del sonno, il braccio dominante nello sport, l'usura della borsa a tracolla o la frequenza di guida dell'auto, che aumenta il rischio di avvisi di luce ambientale sul lato del finestrino) suggerisse una priorità alternativa.

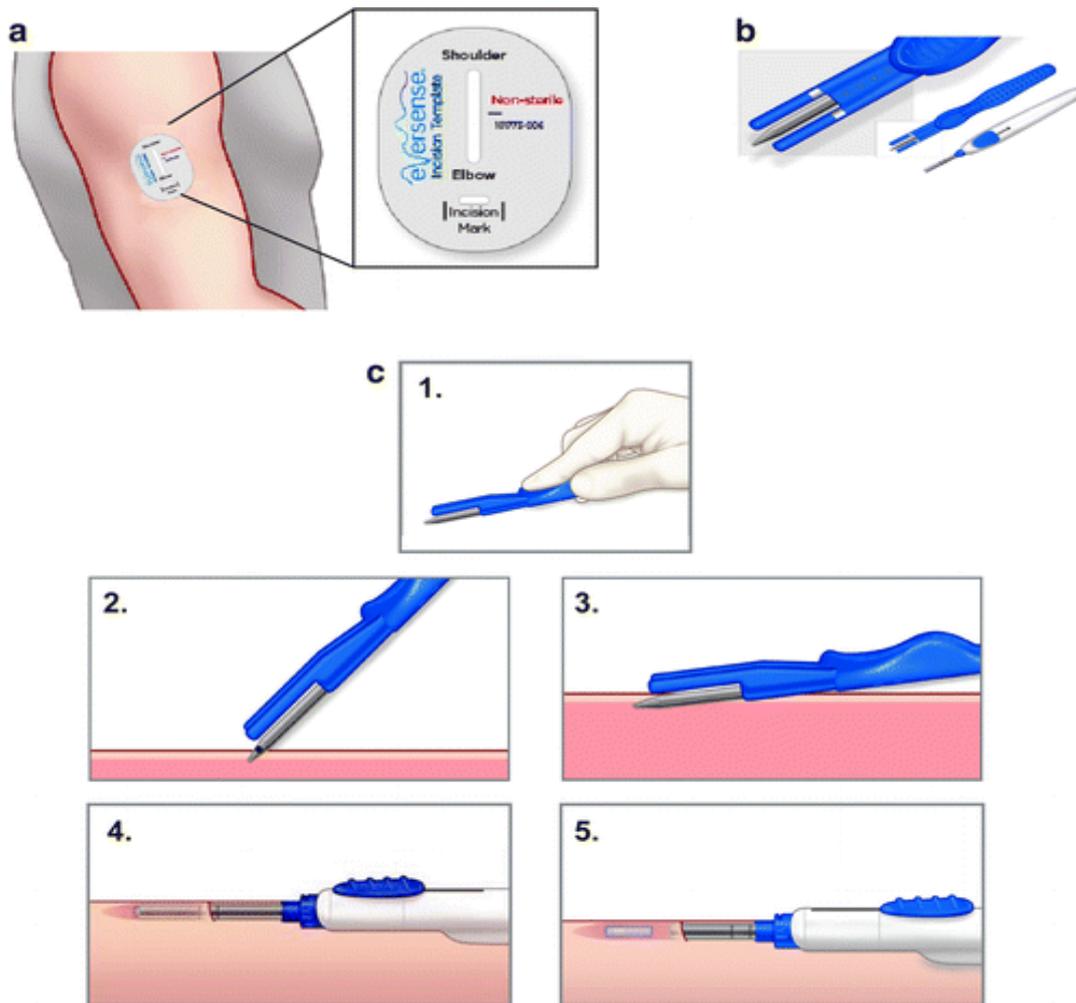
Il sensore stesso è di forma cilindrica e misura  $3,5 \times 18,3$  mm. È inserito secondo i seguenti passaggi:

- Il medico si prepara per la procedura asettica pulendo tutte le superfici, lavandosi le mani e impostando il campo sterile;
- Il paziente si trova dalla sua parte con il braccio scelto posizionato leggermente angolato e completamente rilassato sopra il busto;
- Lo strumento di inserimento (manico bianco) è idratato con soluzione salina sterile. Il sensore viene caricato nell'utensile, quindi

restituito a un pozzo da 10 mL di soluzione salina sterile nel vassoio del dispositivo designato per idratare per 5 minuti prima che sia inserito;

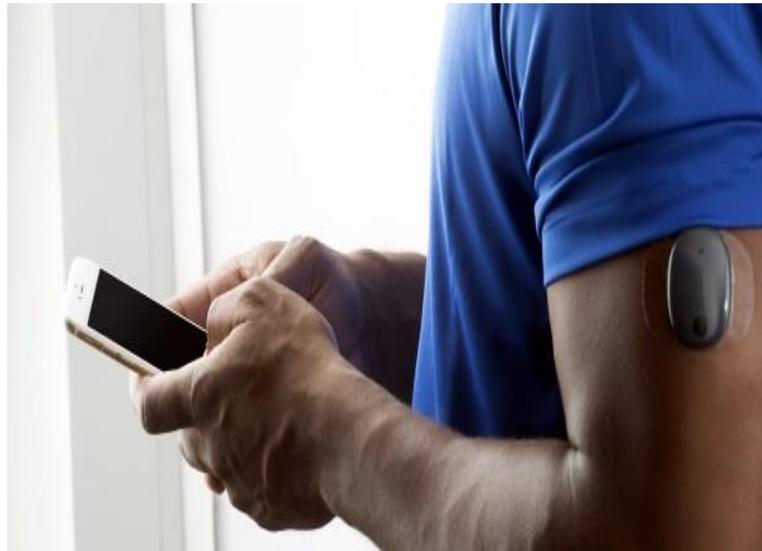
- Il sito di inserimento viene pulito e disinfettato;
- Lidocaina (1%-2%) viene estratto sterilmente con l'aiuto dell'assistente e iniettato lungo il sito di incisione pianificato e la linea che indica la posizione futura del sensore, utilizzando il più piccolo volume richiesto (~1,5 mL);
- Un'incisione di 5 mm viene effettuata nel sito di inserimento precedentemente contrassegnato (linea orizzontale del modello di incisione) una volta che l'anestesia è in vigore;
- Una tasca sottocutanea si forma inserendo il dissector smussato (strumento blu) nel tessuto sottocutaneo ad una profondità di ~3-5 mm. Seguendo la linea verticale che è stata disegnata usando il modello di incisione, la tasca si forma parallelamente all'osso omero. Tenere il dissector con le dita sopra e sul lato del dispositivo e non sotto di esso assicura un posizionamento superficiale del sensore. Una leggera rotazione del dissector smussato attorno al suo asse centrale consentirà all'utensile di avanzare attraverso la potenziale resistenza tissutale. Se lo si desidera, il dissector può essere tenuto nella tasca appena formata per alcuni secondi mentre si applica una leggera pressione dall'alto prima di rimuoverlo;
- Il sensore idratato viene inserito nella tasca sottocutanea utilizzando lo strumento di inserimento (strumento bianco) (Fig. 7b–c). Dopo l'inserimento, applicare una pressione delicata per diversi minuti per ottenere l'emostasi e ridurre al minimo i lividi;
- Il sito di incisione viene pulito e asciugato prima di chiuderlo con Steri-Strips™. Le suture non sono raccomandate per ridurre al minimo le cicatrici;
- Una medicazione sterile e impermeabile viene applicata sopra le Steri-Strips™ per mantenere l'incisione pulita e asciutta.

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”



**Figura 7:** metodo di inserimento di un sensore eversense

Dopo l’inserimento del sensore, Il trasmettitore alimentato a batteria viene indossato esternamente sopra il sensore e trasferisce i dati sul glucosio all'MMA ogni 5 minuti attraverso una trasmissione bluetooth. Il trasmettitore fornisce anche vibrazioni sul corpo che avvisano gli utenti di ipoglicemia e iperglicemia immediate e imminenti. Il trasmettitore è ricaricabile e impiega ~ 15 minuti circa ogni due giorni per caricarsi completamente.



**Figura 8:** collegamento del trasmettitore

#### **B.b. La rimozione del sensore**

La rimozione richiede una piccola incisione e dissezione della pelle per pescare il sensore dal tessuto e dalla capsula fibrosa circostante. I medici in genere chiudono l'incisione con Steri-Strips™ e una benda. La rimozione del sensore, tuttavia, può essere difficile in un piccolo numero di pazienti, richiedendo l'assistenza di un chirurgo. I benefici complessivi del sistema CGM Eversense in tempo reale superano il disagio a breve termine dopo l'impianto e il piccolo rischio di infezione, ematoma, irritazione cutanea e guasto prematuro del sensore.

#### **C. Prerequisiti per l'avvio CGM**

##### **✓ Educazione dei pazienti**

La nostra esperienza con CGM evidenzia l'importanza di informazioni e educazione diligenti del paziente prima di iniziare la terapia con qualsiasi dispositivo CGM per favorire l'aderenza alla terapia e la soddisfazione del paziente. L'educazione personalizzata dei pazienti è obbligatoria prima dell'inizio di qualsiasi terapia supportata da CGM. La formazione ottimale comprende tre parti, che includono i principi della tecnologia dei sensori, gli aspetti operativi del dispositivo e l'interpretazione dei dati derivati. È anche

## “EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

importante verificare la compatibilità del telefono per l'applicazione mobile CGM prima dell'inserimento.

### ✓ Informazioni sul paziente e consenso scritto

L'inserimento del sensore LTI rtCGM è una procedura minimamente invasiva, che richiede di informare il paziente di tutti i benefici e rischi correlati. Pertanto, il paziente deve firmare un consenso informato. Il consenso deve comprendere tutti gli aspetti di una procedura minimamente invasiva. Una breve descrizione include la valutazione di potenziali allergie alla lidocaina o al Desametasone, informazioni dettagliate sulla procedura, cure raccomandate per l'incisione e una descrizione dettagliata dei possibili effetti avversi.

Come per il caso del Dexcom, attraverso l'AGP dell'Eversense è possibile avere informazioni dettagliate sull'andamento glicemico per un determinato periodo.

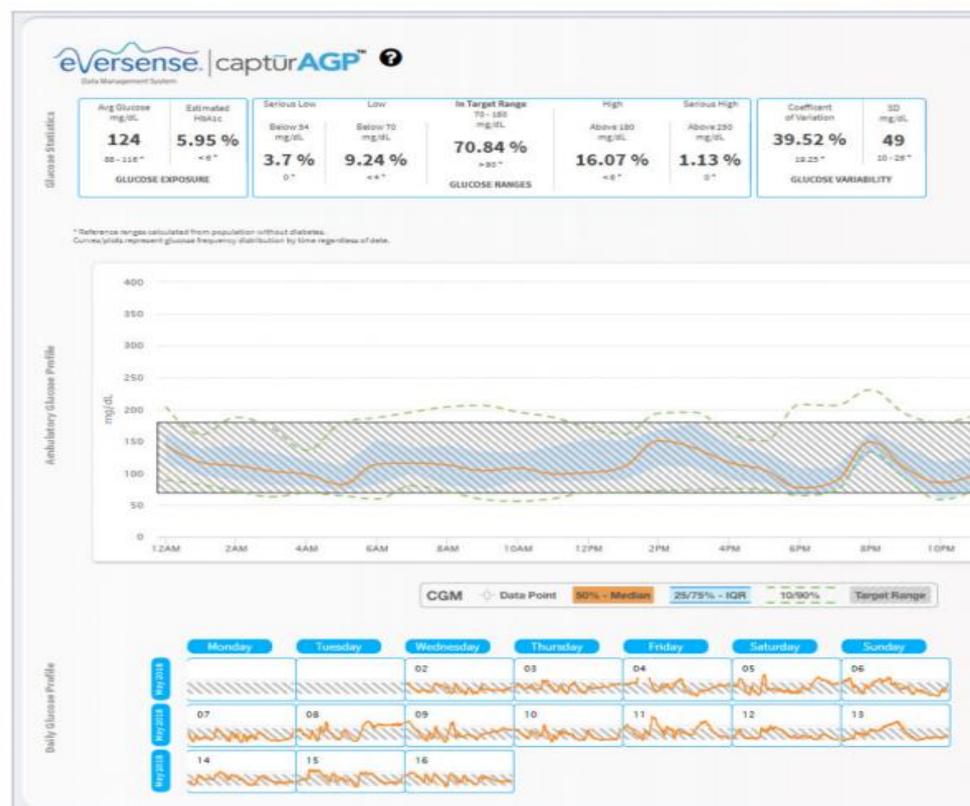


Figura 9: AGP Eversense

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

le informazioni ottenute sono: la glicemia media, valore A1C stimato, coefficiente di variazione, deviazione standard, intervallo di tempo.

## **CAPITOLO III: SOMMISTRAZIONE DELL’INSULINA E SISTEMI INTEGRATI**

### **III.1. I sistemi di somministrazione dell’insulina**

La somministrazione di insulina può avvenire con iniezioni multiple giornaliere (Multiply Daily Injections – MDI) utilizzando la siringa o la penna, oppure attraverso terapia iniettiva insulinica sottocutanea continuativa (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII) utilizzando un microinfusore. Compito di una corretta terapia insulinica è conciliare la quasi normalizzazione della glicemia con la minor incidenza possibile di episodi ipoglicemici.

Infatti, uno stretto controllo della glicemia si associa abitualmente a un maggior rischio di ipoglicemia. Per raggiungere tale obiettivo è necessario uno schema terapeutico che riproduca in circolo il profilo insulinemici nei periodi interprandiali. Tale modello di terapia, noto come ‘bolo basale’, è realizzabile sia con un trattamento multi-iniettivo che con l’infusione continua mediante microinfusore.

#### **III.1.1. L’iniezione sottocutanea**

In Europa la multi-iniettiva (MDI – Multiple Daily Injection) è la prima terapia utilizzata per la gestione del diabete. Viene propriamente definita come la somministrazione di 3 o più iniezioni di insulina al giorno e di solito prevede una iniezione di insulina ad azione prolungata alla sera (che agisce nell’arco di 24 ore) e più iniezioni di insulina ad azione rapida. Queste ultime vengono somministrate prima dei pasti e sono in genere adattate per compensare l’assunzione di cibo secondo il giusto rapporto insulina-carboidrati. L’insulina ad azione rapida riesce meglio a simulare l’attività fisiologica dell’insulina durante i pasti e a bilanciare l’aumento dei livelli di glucosio a seguito dell’assunzione di carboidrati. Il momento di massima efficacia dell’insulina ad azione rapida si verifica circa 1-1,5 ore dopo la somministrazione, proprio

in corrispondenza del periodo della digestione per la maggior parte dei pasti.

L'iniezione insulinica va eseguita in zone diverse, soprattutto quando si usano terapie di tipo intensivo (3-4 iniezione giornaliere), in modo da evitare complicanze lipo-atrofiche nella zona di iniezione.

Le siringhe da insulina (100 unità/ml) sono facilmente utilizzabili in ogni situazione. Le penne, sono i dispositivi più accettati dai bambini e dai soggetti in trattamento intensivo perché l'ago è piccolo per cui l'iniezione è meno dolorosa.



1- Penne insulinica

2- siringhe insulinica

**Figura 10:** penne e siringhe insulinica

### **III.1.2. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII): microinfusore**

La terapia con microinfusore nasce negli anni Sessanta, ma i primi apparecchi per l'infusione, poiché di grandi dimensioni e difficilmente indossabili, rendevano la somministrazione di insulina molto rudimentale e permettevano nella maggior parte dei casi una sola velocità di infusione basale che risultava complessa da gestire. Per questo venne presto abbandonata a favore di altri tipi di somministrazione più pratici, tramite siringhe o penne da insulina.

All'inizio degli anni Novanta venne, però, dimostrato come il controllo glicemico ha un ruolo fondamentale nella prevenzione delle complicanze croniche legate al diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia, piede diabetico e malattie cardiovascolari) e la terapia con microinfusore tornò di grande attualità: da quel momento sono stati studiati e sviluppati microinfusori di dimensioni sempre più ridotte e meglio gestibili, e la somministrazione di insulina è stata sempre più precisa e modulabile. Le pompe per l'insulina o microinfusori, sono dispositivi che consentono l'infusione continua di insulina nel tessuto sottocutaneo (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII). La pompa ha al suo interno una cartuccia/siringa riempita di insulina ad azione rapida che viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione; questo è costituito da un catetere di lunghezza variabile che termina con un ago-cannula che viene solitamente inserito sottocute, negli arti superiori e inferiori, nei glutei, ma generalmente in regione addominale, facendo attenzione a ruotare le sedi di inserzione per evitare la formazione di lipodistrofie locali. La sostituzione dell'ago-cannula viene effettuata ogni 3-7 giorni.

Il microinfusore ha la possibilità di infondere insulina secondo due modalità:

- **Continua (infusione basale):** Soddisfa il fabbisogno insulinico giornaliero indipendentemente dal cibo assunto dal paziente e regola la produzione epatica di glucosio per mantenere l'euglicemia (70-140 mg/dl). Essa avviene a velocità di infusione programmata, costituita dall'infusione continua di piccole dosi di insulina, che viene determinata dal proprio medico sulla base delle specifiche necessità della persona e che imita la produzione basale di insulina effettuata dal pancreas per supportare le normali funzioni di base del corpo (esclusa l'assunzione di cibo). L'erogazione basale può inoltre essere adattata a specifiche esigenze nel corso della giornata, per esempio può essere sospesa o aumentata / diminuita per un certo

intervallo di tempo: questo non sarebbe possibile effettuando iniezioni di insulina giornaliera.

- **“a richiesta” (boli insulinici pre-prandiali):** cioè con una somministrazione di insulina regolata e attivata direttamente dal paziente, appunto “a richiesta”, in base alle esigenze del momento (per compensare il cibo che si sta per mangiare o per correggere valori elevati di zuccheri nel sangue) riproducendo, così in modo più preciso, la presenza fisiologica dell’ormone naturale nel corpo che varia nell’arco della giornata. Negli ultimi anni i microinfusori sono stati dotati di calcolatori automatici dei boli ed aiutano a determinare la corretta dose di insulina quando è necessario un bolo per un pasto contenente carboidrati e/o per correggere le ipo/iperglicemie. Il calcolo della dose insulinica tiene in considerazione i seguenti parametri:

- valore glicemico attuale;
- target glicemico;
- assunzione di carboidrati;
- rapporto carboidrati/ insulina;
- fattore di sensibilità insulinica;
- durata d’azione dell’insulina.

È da considerare che i differenti calcolatori di bolo automatici, pur utilizzando le stesse funzioni di base, differiscono tra di loro nei protocolli di impostazione e negli algoritmi utilizzati per il calcolo dei boli di correzione.

Microinfusori sono collegati al sito di infusione sulla cute attraverso un catetere di lunghezza variabile (60-100 cm). Negli ultimi anni è disponibile un microinfusore-cerotto (pach-pump) senza cateteri. Il sistema è composto solo da due elementi: il Pod (serbatoio) e il PDM Personal Diabetes Manager, un palmare per il comando da remoto, che si può non indossare e svolge anche la funzione di suggeritore di

bolo. Non avendo il catetere, la Patch Pump non necessita di essere scollegata dal corpo, a differenza di quanto accade con i microinfusori tradizionali. Il paziente, così, riceve insulina senza interruzioni, anche quando vuole fare il bagno, nuotare, praticare sport di contatto o vivere momenti di intimità. Ciò costituisce un importante vantaggio: un recente studio clinico, infatti, ha confermato che interrompere l'erogazione di insulina basale anche solo per 30 minuti determina un aumento significativo della glicemia.



**Figura 11:** mylife™ OmniPod

### **III.2. I sistemi integrati: la tecnologia “SAP (Sensor-Augmented insulin Pump)”**

Il concetto di SAP (Sensor-Augmented insulin Pump) Therapy è stato introdotto in anni recenti, a seguito di studi che hanno valutato l'efficacia dell'utilizzo della pompa ad infusione continua di insulina associato ai sistemi di monitoraggio in continuo della glicemia. Infatti i sistemi CGM “stand alone” possono essere utilizzati in associazione ai microinfusori, permettendo così a questi pazienti di avere un monitoraggio della glicemia in continuo per potersi regolare di conseguenza con una maggiore precisione, rispetto alle sole rilevazioni capillari della glicemia, la somministrazione di insulina mediante il microinfusore. Il sistema è infatti costituito da

un microinfusore , da un sensore della glicemia interstiziale e da un trasmettitore che invia i dati glicemici direttamente al microinfusore. Il paziente è così in grado di vedere il valore della propria glicemia sullo stesso display del microinfusore, senza dover guardare due sistemi distinti. Oltre al valore glicemico di quel dato momento, è possibile visualizzare sullo schermo un grafico di tendenza della glicemia relativo alle ultime ore, o a tutta la giornata. È possibile impostare dei limiti di sicurezza (sia per i valori alti sia per quelli bassi), superati i quali si attiva un segnale d'allarme.

In seguito è stato introdotto un sistema con interazione tra sensore e microinfusore in cui il sensore può “intervenire nella terapia”, in quanto se si scende al di sotto di un valore impostato dal medico/paziente, il microinfusore si arresta automaticamente fino a 2 ore, dopo le quali riprende il suo normale funzionamento.

L'uso dei sistemi integrati ha lo scopo di migliorare il controllo glicemico, di ridurre la variabilità glicemica e degli episodi sia di ipoglicemia sia di iperglicemia prolungata.

## **CAPITOLO IV: PARTE SPERIMENTALE E RISULTATI**

### **IV.1. Obiettivo**

Scopo della tesi è valutare l'efficacia dal punto di vista clinico di due diversi sensori: Eversense e Dexcom G6 in una popolazione di pazienti con diabete mellito di tipo 1. Sono stati valutati diversi parametri metabolici prima e dopo l'avvio dell'utilizzo.

### **IV.2. Popolazione**

Sono stati reclutati 20 pazienti affetti da diabete mellito tipo 1 afferenti all'Ambulatorio di Diabetologia dell'Unità Operativa di Endocrinologia, dipartimento di Medicina Interna e specialistica (DIMI), dell'Università di Genova. Di questi, 10 pazienti (2 maschi e 8 femmine) hanno avviato il Dexcom G6 e 10 pazienti (4 maschi e 6 femmine) hanno avviato l'Eversense. È stata utilizzata la cartella clinica per rilevare il peso del paziente, l'altezza, l'indice di massa corporea), metodo di somministrazione della loro terapia insulinica (con microinfusore CSII, o multi-iniettiva MDI), durata del diabete, complicanze del diabete, emoglobina glicata, glicemia basale, glicemia capillare al digiuno (media ultimo mese) e glicemia capillare totale (media ultimo mese), ipoglicemie, motivo per il quale hanno deciso di usare i sensori.

usando il software Eversense e Dexcom Clarity, abbiamo raccolto i valori glicemici dopo il primo, secondo mese e sesto mese dall'avvio dei due diversi sensori: la glicemia media, l'emoglobina glicata stimata, deviazione standard (DS), coefficiente di variazione (CV), TIR.

**Per lo studio statistico**, è stato scelto un modello di regressione lineare ad effetti misti con intercetta variabile per paziente, che ha permesso di utilizzare tutte le misurazioni disponibili a tutti i timepoint; glicemia, HBA1C e TIR sono state usate singolarmente come variabili dipendenti e per ciascuno dei tre modelli è stata

valutata l’interazione del gruppo di trattamento nel tempo, riportata nel testo come “p per l’interazione”. A finalità esplorative i tre modelli sono stati stratificati per età dei pazienti (binarizzata sulla mediana), pregressa terapia e durata di malattia (binarizzata sulla mediana). La variabile tempo è stata trasformata in mesi per descrivere l’impatto delle terapie sugli outcome, riportato nel testo come coefficiente beta della regressione ed il suo intervallo di confidenza del 95% (95%CI).

**Tabella 4:** Caratteristiche dei pazienti al tempo zero

	<b>Overall, N = 20</b>	<b>Dexcom, N = 10</b>	<b>Eversense, N = 10</b>	<b>p</b>
<b>Età [anni], Media (SD)</b>	43.90 (9.69)	47.80 (8.56)	40.00 (9.56)	0.071
<b>Sesso, N (%)</b>				0.628
<b>Maschi</b>	6 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	
<b>Femmine</b>	14 (70.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	
<b>Peso [Kg], Media (SD)</b>	66.11 (9.66)	68.15 (10.31)	64.06 (9.03)	0.358
<b>BMI, Media (SD)</b>	23.55 (3.30)	24.99 (3.39)	22.10 (2.63)	0.047
<b>Durata diabete, Mediana [IQR]</b>	17.00 [11.50, 30.00]	21.00 [11.25, 30.75]	17.00 [12.75, 26.75]	0.545
<b>Terapia, N (%)</b>				0.628
<b>MDI</b>	14 (70.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	
<b>CSII</b>	6 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	
<b>Motivo avvio CGM, N (%)</b>				0.475
<b>Scompenso</b>	9 (45.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	
<b>Ipoglicemie</b>	7 (35.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	
<b>Gravidanza</b>	1 (5.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	
<b>Volontà del paziente</b>	3 (15.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

<b>Glicemia [mg/dl], Media (SD)</b>	173.12 (30.81)	178.50 (42.69)	168.33 (15.80)	0.515
<b>HBA1C [%], Media (SD)</b>	7.55 (0.73)	7.62 (0.86)	7.48 (0.61)	0.679

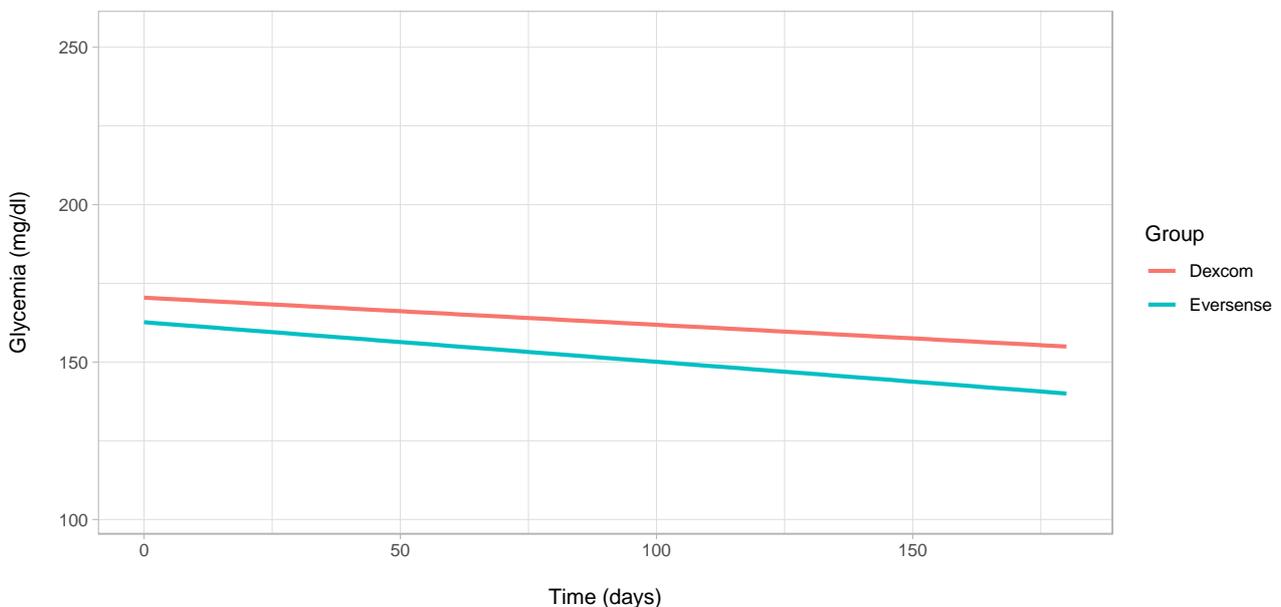
SD: deviazione standard; IQR: range interquartile

Metodi: variabili continue sono presentate con media e deviazione standard (SD) o mediana e range interquartile (IQR) in base alla loro distribuzione, le variabili categoriche sono presentate con conteggi e frequenze. Two Sample T-test e Mann-Whitney test sono stati usati per confrontare le variabili continue, il test di Fisher per le categoriche.

### IV. 3. Risultati

#### IV.3.1. Glicemia

La glicemia scende significativamente in tutti i pazienti, in media di -3.01 (95%CI -4.69, -1.32,  $p = 0.001$ ) mg/dl al mese. Non si riscontrano significative differenze nel trend di calo glicemico tra Dexcom G6 ed Eversense ( $p$  per l'interazione = 0.544).



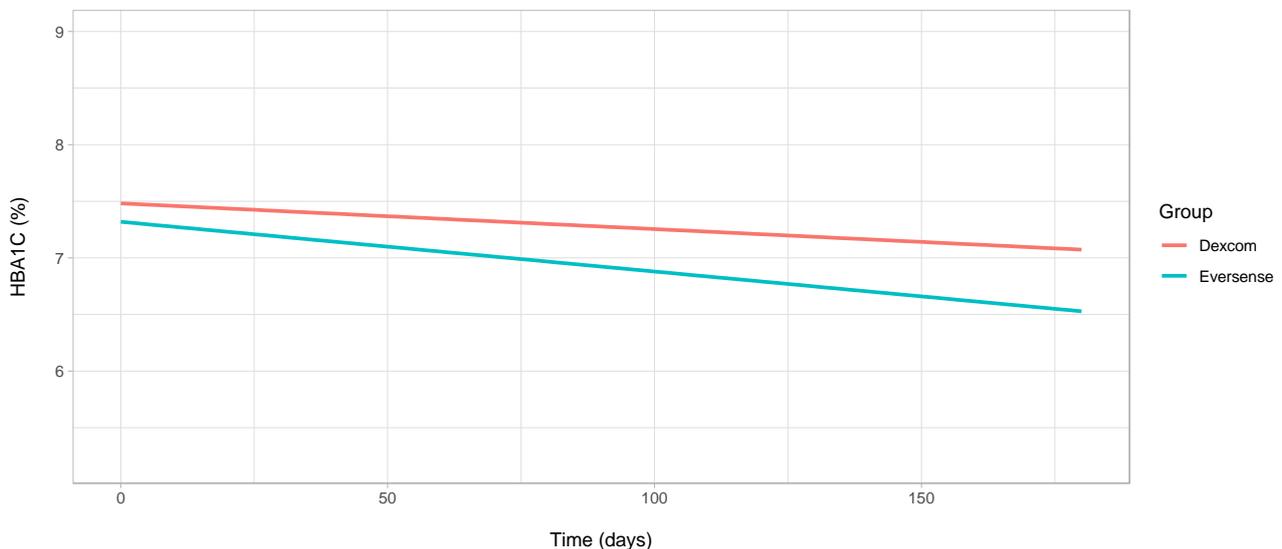
**Figura 12:** Variazione della glicemia nel tempo con l'uso di Dexcom G6 e Eversense

## “EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

- C'è un trend di interazione con l'età: i pazienti con età sotto la mediana (47 anni) sembrano avere meno beneficio da dexcom che da eversense rispetto ai pazienti più anziani, con rispettivamente una variazione media di +0.1 (95%CI -2.62, 2.83 giovani-dex) vs -4.2 (95%CI 0.0, 5.2 giovani-eve) mg/dl al mese.
- I pazienti con terapia CSII sembrano avere maggior beneficio da Dexcom G6 che Eversense rispetto ai pazienti in MDI, con rispettivamente una variazione media di -10.0 (95%CI 0.09, -17.7 csii-dex) vs -1.6 (95%CI -3.4, 0.1 csii-eve) mg/dl al mese.
- Non sembrano esserci significative interazioni tra la durata di malattia e l'andamento della glicemia nel tempo nei gruppi Dexcom G6 od Eversense.

### IV.3.2. HBA1C

L' HBA1C scende significativamente in tutti i pazienti, in media di -0.08 (95%CI -0.13, -0.03,  $p = 0.001$ ) punti percentuali al mese. Non si riscontrano significative differenze nel trend tra Dexcom G6 ed Eversense ( $p$  per l'interazione = 0.137).



**Figura 13:** Variazione dell'emoglobina glicata nel tempo con l'uso di Dexcom G6 e Eversense

- C'è un trend di interazione con l'età: i pazienti con età sotto la mediana (47 anni) sembrano avere meno beneficio da Dexcom G6

## “EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

che da Eversense rispetto ai pazienti più anziani, con rispettivamente una variazione media di -0.02 (95%CI -0.14, 0.09 giovani-dex) vs -0.15 (95%CI -0.20, -0.11 giovani-eve) punti percentuali al mese.

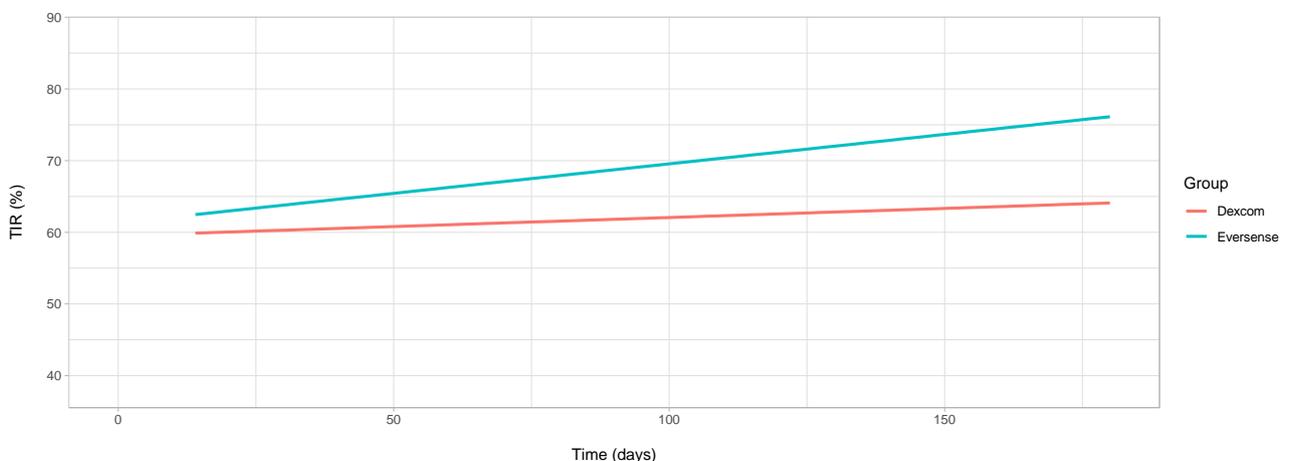
- Non sembrano esserci significative interazioni tra la durata di malattia e l'andamento di HbA1C nel tempo nei gruppi Dexcom G6 o Eversense.

### IV.3.3. Time in range (TIR)

il Time in Range (TIR), che si riferisce al tempo che un individuo trascorre all'interno dell'intervallo di glucosio considerato come obiettivo (di solito 70-180 mg/dl), e fornisce preziose informazioni sul miglioramento della frequenza e della durata dell'ipoglicemia o dell'iperglicemia nel tempo

Il TIR aumenta significativamente in tutti i pazienti, in media di 1.15 (95%CI 0.18, 2.12,  $p = 0.027$ ) punti percentuali al mese. Non si riscontrano significative differenze tra Dexcom G6 ed Eversense, tuttavia sembra esserci un trend di aumento TIR nel tempo più favorevole per Eversense rispetto a Dexcom G6 ( $p$  per l'interazione = 0.0615).

Questo vuole dire che sia il Dexcom G6 che Eversense hanno ridotto le ipoglicemie e le iperglicemie con una riduzione leggermente più significativa nei pazienti che usano Eversense.



**Figura 14:** Variazione del Time in range nel tempo con l'uso di Dexcom G6 e Eversense

- C'è un trend di interazione con l'età: i pazienti con età sotto la mediana (47 anni) hanno minore beneficio da Dexcom G6 che da Eversense rispetto ai pazienti più anziani, con rispettivamente una variazione media di +0.28 (95%CI -1.32, 1.89 giovani-dex) vs +2.25 (95%CI 1.32, 3.18 giovani-eve) punti percentuali al mese.
- I pazienti con terapia MDI hanno maggiore beneficio da Eversense che da Dexcom G6 rispetto ai pazienti in CSII, con rispettivamente una variazione media di +0.81 (95%CI -0.26, 1.88 mdi-dex) vs +2.01 (95%CI 0.92, 3.10 mdi-eve) punti percentuali al mese.
- Non sembrano esserci significative interazioni tra la durata di malattia e l'andamento di TIR nel tempo nei gruppi Dexcom G6 o Eversense.

#### IV.4. Discussione

L'analisi dei dati raccolti durante il controllo glicemico di 20 pazienti seguiti presso il nostro ambulatorio, ci ha permesso di dire che **entrambi i sensori hanno un effetto medio simile nella diminuzione della glicemia e nella diminuzione di HbA1C**. per quanto riguarda **la variabilità glicemica** i due sistemi hanno permesso una riduzione delle ipoglicemie e delle iperglicemie aumentando il tempo che un individuo trascorre all'interno dell'intervallo di glucosio considerato come obiettivo. Eeversense è in grado di ottenere **un TIR** leggermente migliore rispetto a Dexcom G6 ma la differenza non è significativa).

Osserviamo che: (1) tutti e tre gli outcome (glicemia, HbA1C e TIR) sembrano concordi nel mostrare un maggior beneficio da Eversense rispetto a Dexcom G6 nei pazienti più giovani (<47anni); (2) per la glicemia i pazienti CSII sembrano beneficiare maggiormente di Dexcom G6 rispetto ad Eversense mentre per TIR i pazienti MDI sembrano avere meno beneficio da Dexcom G6 rispetto ad Eversense e (3) la durata di malattia non sembra influire su nessuno

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

degli outcome. Perciò, la scelta del tipo di sensore da usare per un singolo paziente dipende dalle sue caratteristiche (età, tipo di terapia insulinica).

## CONCLUSIONE

I sistemi CGM (Dexcon G6 e Eversense) sono sicuri ed efficaci nel diabete di tipo 1, così come dimostrato anche con altri studi [5,14,18]; infatti possono migliorare la qualità del controllo glicemico, ridurre il rischio di ipoglicemia e consentire la selezione di livelli target più bassi per il glucosio medio e l'HbA1c. Questo studio ci ha permesso anche di notare che i 2 sistemi hanno un'efficacia variabile in funzione delle caratteristiche del singolo soggetto. Perciò, il clinico per decidere il metodo di controllo glicemico del paziente con diabete di tipo 1, deve tenere conto dell'età del paziente e del tipo di terapia insulinica, in quanto i pazienti più giovani traggono più benefici con l'Eversense rispetto al Dexcom G6, mentre i pazienti con terapia CSII hanno più benefici sulla riduzione della glicemia media con Dexcom G6 rispetto ad Eversense.

# “EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

## BIBLIOGRAFIA

- 1-ASSOCIAZIONE DEI MEDICI DIABETOLOGI (AMD) – SOCIETÀ ITALIANA DI DIABETOLOGIA (SID). STANDARD ITALIANO PER LA CURA DEL DIABETE 2018. RILASCIATO IL 27 APRILE 2018.
- 2-CORE CURRICULUM. ENDOCRINOLOGIA E METABOLISMO. EDITORE: MC GAW-HILL EDUCATION. SECONDA EDIZIONE 2014.
- 3- DAVID SLATTERY E PRATIK CHOUDHARY. USO CLINICO DEL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO NEGLI ADULTI CON DIABETE DI TIPO 1. PUBBLICATO ONLINE: 1 MAGGIO 2017 [HTTPS://DOI.ORG/10.1089/DIA.2017.0051](https://doi.org/10.1089/dia.2017.0051).
- 4- D. BRUTTOMESSO, L. LAVIOLA, A. AVOGARO, E. BONORA. MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN TEMPO REALE O MONITORAGGIO FLASH DELLA GLICEMIA NELLA GESTIONE DEL DIABETE: CONSENSO DEI DIABETOLOGI ITALIANI CON IL METODO DELPHI. NUTRITION, METABOLISM & CARDIOVASCULAR DISEASES (NMCD), MAGGIO 2019.
- 5-DEISS D, BOLINDER J, RIVELINE JP, ET AL. MIGLIORAMENTO DEL CONTROLLO GLICEMICO IN PAZIENTI SCARSAMENTE CONTROLLATI CON DIABETE DI TIPO 1 UTILIZZANDO IL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO IN TEMPO REALE. DIABETES CARE 2006; 29:2730–2732 PMID:17130215.
- 6- DOROTHEE DEISS , AGNIESZKA SZADKOWSKA , DEBBIE GORDON , AKHILA MALLIPEDHI , INGRID SCHÜTZ-FUHRMANN , EVA AGUILERA , CORINA RINGSSELL , CHRISTOPHE DE BLOCK , CONCETTA IRACE . RACCOMANDAZIONI SULLA PRATICA CLINICA SULL'USO DI ROUTINE DI EVERSENSE, IL PRIMO SISTEMA DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO IMPIANTABILE A LUNGO TERMINE. DIABETE TECHNOL THER. 21 MAGGIO 2019.
- 7- EMANUELE TRIFOGLIO . IL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO:SVILUPPO DI UNA METODOLOGIA PER IL CONFRONTO E L'OTTIMIZZAZIONE DI ALGORITMI PREDITTIVI. TESI DI LAUREA IN BIOINGENERIA. ANNO 2009/2010.
- 8-FACCHINETTI A, VETTORI M. COMBINAZIONE DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO E POMPE PER INSULINA PER OTTIMIZZARE AUTOMATICAMENTE L'INFUSIONE DI INSULINA BASALE NELLA TERAPIA DEL DIABETE : UNA RECENSIONE. BIOMED ENG ONLINE. MARZO 2019.
- 9- FRANCESCA PERRONE. DISPOSITIVI PER L'ASSISTENZA 'HOME CARE' DEI PAZIENTI DIABETICI. TESI DI LAUREA IN INGENERIA BIOMEDICA ALL'UNIVERSITÀ DI BOLOGNA. ANNO 2014/2015.
- 10- GIACOMO CAPPON 1, MARTINA VETTORETTI 1, GIOVANNI SPARACINO 1, ANDREA FACCHINETTI 2 . .CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

SENSORS FOR DIABETES MANAGEMENT: A REVIEW OF TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS. DIABETES AND METABOLISM JOURNAL.

11- GIOVANNI FOGLIA, PAOLO BECK-PECCOZ . MALATTIE DEL SISTEMA ENDOCRINO E DEL METABOLISMO 5E EDIZIONE.

12- GRAZIA ALEPPO MD, FACE, FACP, KIMBERLY WEBB, RN, CDE, CDTC. INTEGRAZIONE CONTINUA DEL MONITORAGGIO DEL GLUCOSIO NELLA PRATICA CLINICA: UNA GUIDA A GRADINI ALLA REVISIONE E ALL'INTERPRETAZIONE DEI DATI. RIVISTA DI SCIENZA E TECNOLOGIA DEL DIABETE / PUB MED.

13- JB WELSH, P GAO, M. DERDZINSKI, S. PUHR. CONFRONTI DI ACCURATEZZA, UTILIZZO E EFFICACIA DEI DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO. TECNOLOGIA DEL DIABETE 2019 LIEBERT PUB.COM .

14-JEAN-PIERRE RIVELINE 1, PAULINE SCHAEPELYNCK,LUCY CHAILLOUS,ERIC RENARD,AGNÈS SOLA-GAZAGNES,ALFRED PENFORNIS,NADIA TUBIANA-RUFI,VÉRONIQUE SULMONT,BOGDAN CATARGI,CÉLINE LUKAS,RÉGIS P RADERMECKER,CHARLES THIVOLET,François MOREAU,PIERRE-YVES BENHAMOU,BRUNO GUERCI,ANNE-MARIE LEGUERRIER,LUC MILLOT,CLAUDE SACHON,GUILLAUME CHARPENTIER,HÉLÈNE HANAIRE,GRUPPO DI STUDIO DEI SENSORI EVADIAC. ASSESSMENT OF PATIENT-LED OR PHYSICIAN-DRIVEN CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN PATIENTS WITH POORLY CONTROLLED TYPE 1 DIABETES USING BASAL-BOLUS INSULIN REGIMENS: A 1-YEAR MULTICENTER STUDY. DIABETES CARE. 2012 MAY; 35(5):965-71.

15- JEFFREY I, JOSEPH DO . REVISIONE DEL SISTEMA DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO SENSEONICS IMPIANTABILE A LUNGO TERMINE E DI ALTRI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO. PUBLICATION ONLINE: APRIL 29/2020/ PUB MED.

16- JOHN C PICKUP , SUZANNE C FREEMAN, ALEX J SUTTON. GLYCAEMIC CONTROL IN TYPE 1 DIABETES DURING REAL TIME CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING COMPARED WITH SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE: META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS USING INDIVIDUAL PATIENT DATA. BMJ, 7 JUL 2011.

17- L. MAGNANI, G. BELTRAMELLO, D. BRANCATO, A. FONTANELLA, R. NARDI . L'INTERNISTA OSPEDALIERO NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE DIABETICO COMPLESSO. QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDECINE . FADOI , MARZO 2018.

18-RACCAH D, SULMONT V, REZNIK Y, ET AL. VALORE INCREMENTALE DEL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO ALL'AVVIO DELLA TERAPIA DELLA

## “EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

POMPA IN PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 1 SCARSAMENTE CONTROLLATO: LO STUDIO REALTREND. DIABETES CARE 2009; 32:2245–2250PMID:19767384 .

19- STEPHANO ROZE, JOHN J. ISITT, JAYENE SMITH. RAPPORTO COSTO-EFFICACIA A LUNGO TERMINE IL SISTEMA DI MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO DEXCOM G6 IN TEMPO REALE RISPETTO ALL’AUTOCONTROLLO DELLA GLICEMIA NELLE PERSONE CON DIABETE DI TIPO 1 IN FRANCIA. TERAPIA DEL DIABETE, 2020-SPRINGER.

20- T. BATTELINO, I CONGET, B OLSEN , I.SCHUTZ-FUHRMAN, E. HOMMEL & IL GRUPPO DI STUDIO SWITCH L’USO E L’EFFICACIA DEL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO NEL DIABETE DI TIPO 1 TRATTATO CON TERAPIA CON POMPA DI INSULINA: UNO STUDIO CONTROLLATO RANDOMIZZATO. DIABETOLOGIA, 11 SETTEMBRE 2012.

21- VALENTINA REPETTO. DIABETE E MEDICINA INIZIATIVA: RESOCONTO DI UNA SPERIMENTAZIONE ANNUALE CONDOTTA IN UNA VALLATA GENOVESI. TESI DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA, UNIVERSITÀ DI GENOVA. ANNO 2014/2015.

22- VERA BETTINARDI. CLASSIFICAZIONE DELLA QUALITÀ DEL CONTROLLO GLICEMICO IN SOGGETTI AFFETTI DA DIABETE DI TIPO 1. TESI DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA, UNIVERSITÀ DI PADOVA. ANNO 2014/2015.

23- VIENICA D. FUNTANILLA, PHARM.D. CANDIDATE, TINA CALIENDO. MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO: UNA REVISIONE DEI SISTEMI DISPONIBILI. FARMACIA E TERAPIA 2019- NCBI.NIH.GOV

### SITOGRAFIA

24-[www.assdiabre.it/il-diabete-mellito....cos'è.html](http://www.assdiabre.it/il-diabete-mellito....cos'è.html)

25-[www.salute.gov.it/portale/salute/p1-5.jsp?id=168&area=malattie..](http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1-5.jsp?id=168&area=malattie..)

26-[https://www.my-personaltrainer.it/il\\_diabete.htm](https://www.my-personaltrainer.it/il_diabete.htm)

27-<https://www.diabete.net/caratteristiche-cause-e-sintomi/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-1/31137/>

28-<https://www.farmacoecura.it/gravidanza/diabete-gestazionale-sintomi-gravidanza-dieta-e-valori/>

29-<https://www.universonline.it/diabete/diabete-secondario.php>

30-[Qual è l'alimentazione migliore per una persona con il diabete – AMD \(aemmedi.it\)](http://www.aemmedi.it)

31-<https://www.diabete.net/diabete-di-tipo-2-cura-e-terapia/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-2/31207/>

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

32-<https://tuttodiabete.it/farmaci-per-il-diabete-di-tipo-2-le-linee-guida-della-ada>

33-[Il sistema impiantabile per il monitoraggio in continuo della glicemia \(CGM\) - Diabete.com](#)

34-[https://www.siditalia.it/pdf/DIA\\_Pavia\\_13apr/Lepore.pdf](https://www.siditalia.it/pdf/DIA_Pavia_13apr/Lepore.pdf)

35-[Monitoraggio continuo del glucosio, l'evoluzione dei dispositivi CGM \(nurse24.it\)](#)

36- [C'è spazio per il monitoraggio continuo del glucosio durante il ricovero ospedaliero - GIDM: Giornale italiano di diabetologia e metabolismo .](#)  
<https://www.gidm.it/ce-spazio-monitoraggio-continuo-del-glucosio-ricovero-ospedaliero/>

37-[Dexcom Continuous Glucose Monitoring | Dexcom CGM](#)

38-[Il mio diabete Un breve sguardo al sistema di monitoraggio continuo del glucosio Dexcom G6](#)

39-[Terapia Multi-iniettiva | Portale Medtronic Diabete Professionisti sanitari | Medtronic HCP Portal \(medtronic-diabete.it\)](#)

40-[Il primo microinfusore di insulina in continuo senza catetere - Diabete.com.](#)

41-[CLARITY - Italy | Dexcom](#)

42-[LBL014291 Dexcom CLARITY Guide OUS, IT Rev 014](#)

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

APPENDICI

Appendici 1: dati dei pazienti prima dell'avvio dei cgm

**Genere:** 1 (maschio); 2 (femmina). **BMI:** indice di massa corporea. **Terapia:** 1 (multi-iniettiva); 2 (microinfusore. **Complicanze:** 0 (no), 1 (retinopatia), 2 (MRC), 3 (CAD), 4 (neuropatia).

Inizio cognome	Tipo CGM	ETA'	GENERE	PESO	ALTEZZA mt	BMI	DURATA DEL DIABETE	COMPLICANZE	TERAPIA
Bm	Dexcom	32	2	74.5	156	30.61	30	0	1
Pa	Dexcom	48	1	78	177	24.9	16	0	1
Cc	Dexcom	53	2	53	168	18.8	8	0	2
Bs	Dexcom	47	2	68	160	26	39	1	2
Td	Dexcom	62	2	70	164	26.1	38	1	1
Po	Dexcom	40	2	79	169	28	10	0	1
Rv	Dexcom	42	2	69.5	170	24	9	0	1
Sa	Dexcom	48	1	78.5	170	27.2	15	0	1
Cm	Dexcom	49	2	60	165	22	26	1	1
Prp	Dexcom	57	2	51	151	22.3	31	1	1
Dvm	Eversense	31	1	79	174	26.9	7	0	2
Ps	Eversense	29	1	65		21.6	18	0	1
Pf	Eversense	53	2	54		20.2	30	1,4	2
Vb	Eversense	56	2	58.6		19.5	15	0	1
Bv	Eversense	31	2	64		23	16	0	1
Ba	Eversense	40	1	80		26.5	26	1	2
Nd	Eversense	47	2	65		21.3	27	1	1
Tm	Eversense	41	1	62		20.6	32	1	2
Sm	Eversense	32	2	55		19.8	7	0	1
Sg	Eversense	40	2	58		21.6	12	0	1

Appendici 2: dati dei pazienti prima l'avvio dei CGM

**Motivo di avvio CGM:** 1 (scompenso), 2 (ipoglicemie), 3 (gravidanza), ipoglicemie, volontà del paziente; **Glicemia Capillare Digiuino** (media ultimo mese), **Glicemia Capillare Totale** (media ultimo mese). **HBA1C:** emoglobina glicata.

Inizio Cognome	HBA1C	GLICEMIA BASALE	GLIC. CAPIL DIGUINO	GLI CAPIL TOTALE	NUMERO IPOGLICEMIA	MEDIA CONTR/DIE	Motivo Avvio CGM
bm	6.4	63	100	111	27	7.4	3
pa	6.9	236	158	150	19	7	4
cc	8.6	195	206	254	1	3	1
bs	7.7	117					1
td	7.3	121	134	167	6	4.1	4
po	8.2	200	180	190	15	6	1
rv	6.7	126					2
sa	7.2	126	135	158	18	3.7	2
cm	8.2	178	181	190	4	3.4	1
prp	9	198	192	208	8	4.3	1.2

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

dvm	7.4	152	136	169	15	4.7	2
ps	8.5	153	185	181	6	2.4	1
pf	7.9	181	179	188	12	4.3	1
vb	7.1	128	136	159	16	5	2
ba	7.1	145	158	162	8	4.1	4
ba	7.9	179	169	183	3	3.5	1
nd	7	158	148	156	15	4.6	2
tm	6.5	121	128	139	19	4.8	2
sm	7.3	158					2
sg	8.1	158	165	178	11	3.1	1

**Appendici 3:** dati primi due settimane dopo l'avvio dei CGM

**TIR:** time in range; **CV:** deviazione stazione; **DS:** deviazione standardasso, ;  
**Basso, Molto basso , Alto e Molto alto:** sono i percentuali di tempo in cui i livelli di glucosio sono nell'intervallo basso, molto basso, alto e molto alto.

PAZIENTI	GLIC MEDIA	HBA1C STIMA	TIR	BASSO	MOLTO BASSO	ALTO	MOLTO ALTO	CV	DS
bm	116	5,7	80,6	3,8	2,3	15,6	0	36,2	42
pa	160	7,2	67,8	0,4	0	31,8	5,9	32,1	51
cc									
bs	187	8,1	46,4	4,9	0,7	48,7	23	46,6	87
td	153	7	69,8	4,1	0,6	26,1	7,6	40,7	62
po									
rv	140	6,5	68,8	6,2	1,1	25,1	5,6	40,6	57
sa	159	7.2	63,1	4,6	0	32,2	12,3	43,2	69
cm	186	8,1	47,7	1,7	0,4	50,6	15,6	36,2	67
prp	202	8,7	38,3	1,8	0,3	59,9	26,3	35,4	72
dvm	161	7,3	58	6		36			63
ps	176	7,9	48	2,5		49,5			63
pf	174	7,7	38	6,3		55,7			74
vb	145	6,9	66,8	8,2		25			57
bv	150	6,9	68,5	3,5		28			55
ba	174	7,7	67,7	1,1		31,2			64
Nd	152	6,9	60,7	7,8		31,6			64
Tm	133	6,3	68,2	11,2		20,6			56
Sm	160	7,1	60,4	10,2		29,7			62
Sg	174	7,9	65,2	0,9		33,9			56

**Appendici 4:** Dati 2° mese (due settimane) dopo l'avvio dei CGM

PAZIENTI	GLIC MEDIA	HBA1C STIMA	TIR	BASSO	MOLTO BASSO	ALTO	MOLTO ALTO	CV	DS
Bm	103	5,2	87,6	5,9	1,9	6,5	0	32,8	34
Pa	161	7,2	66,2	0,9	0,5	32,9	5	30,8	50
Cc	180	7,9	53	0,8	0	46,3	11,6	33,8	61
Bs	179	7,9	47,5	4,1	0,6	48,4	17,9	40,8	73
Td	151	6,9	72,2	2,5	0,3	25,4	5,2	35,9	54
Po	196	8,4	40,9	0,7	0	54,8	20,5	31,7	62
Rv	160	7,2	60,1	4,9	1,6	35	9,7	41,4	66

“EFFETTI METABOLICI DI 2 DIVERSI SISTEMI DI MONITORAGGIO CONTINUO DELLA GLICEMIA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON DIABETE MELLITO TIPO 1.”

sa	149	6,8	67,1	5,8	0,1	27,1	10,1	45	67
cm	183	8	53,2	0,5	0,1	46,3	12,9	33,9	62
prp	165	7,4	58	4	0,7	37,9	11,8	41	69
dvm	151	6,9	70	3		27			59
ps	176	7,3	64	2		33			60,7
pf	174	7,1	51	3,1		45,9			55
vb	145	6,3	76	5,5		18,5			54
bv	150	6,7	72,1	3,7		24,2			53
ba	174	7,3	75,4	0,6		24			55
nd	152	6,6	77,6	4,8		17,7			42
tm	133	5,8	75,6	12,4		12			52
sm	160	6,8	65	8,1		26,9			56
sg	174	7,3	68	1,6		30,4			53

Appendici 5: Dati 6° mese (due settimane) dopo l'avvio dei CGM

PAZIENTI	GLIC MEDIA	HBA1C STIMA	TIR	BASSO	MOLTO BASSO	ALTO	MOLTO ALTO	CV	DS
bm	113	5,6	82,3	5	1,5	12,7	0	33	37
pa	141	6,5	78	0,9	0,1	21	4,7	38,4	54
cc	168	7,6	61	1	0,5	38	8,1	33,8	61
bs	151	6,9	65,2	4,6	0,6	30,2	2,9	35,2	53
td	146	6,7	75,7	2,6	0,3	21,7	4,8	35,7	52
po	206	8,8	38	0,7	0	61,3	28,1	35	72
rv	131	6,2	72,6	11,6	2,3	15,8	2,3	39,8	52
sa	170	7,6	54,4	5,9	1	39,7	17	43,9	75
cm	169	7,7	60,1	1,7	0,3	38,2	10,1	31	58
prp	167	7,4	54,9	4,6	0,9	40,5	11,2	39,7	66
dvm	135	6,3	84	2		15			43
ps	142	6,6	75	5		21			49,7
pf	154	7	69,3	2		28,7			50
vb	147	6,7	73,2	3,5		23,3			48
bv	140	6,6	73	3,8		23,2			52
ba	149	6,8	77,9	3,8		18,4			53
nd	138	6,5	79	3,1		17,9			41
tm	132	6,2	75,8	7,6		16,8			49
sm	137	6,5	71	4,2		24,8			51
sg	148	6,9	74,2	1,8		24			50