

Stato dell'arte sul monitoraggio continuo della glicemia: vantaggi e criticità

Prof. Emanuele Bosi



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele

Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

31 MAGGIO 2019 **BARI**



Corso Residenziale Avanzato

MONITORAGGIO CONTINUO DELLA **GLICEMIA**



Il Prof. Emanuele Bosi dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Conferenze/Advisory Boards:

Abbott, AstraZeneca, Medtronic, Novartis, Roche, Sanofi

Dichiara altresì il proprio impegno ad astenersi, nell'ambito dell'evento, dal nominare, in qualsivoglia modo o forma, aziende farmaceutiche e/o denominazione commerciale e di non fare pubblicità di qualsiasi tipo relativamente a specifici prodotti di interesse sanitario (farmaci, strumenti, dispositivi medico-chirurgici, ecc.).

HbA1c come parametro per la valutazione del controllo glicemico nel diabete

La HbA1c rappresenta il più importante indicatore di controllo glicemico tra quelli disponibili e viene comunemente impiegata come parametro per la valutazione e la guida alla terapia anti-diabete.

- Punti di forza:

La HbA1c è il più importante indicatore di rischio per le complicanze croniche, micro- e macrovascolari del diabete;

L'Associazione tra HbA1c e la media dei valori glicemici dei precedenti 2-3 mesi è un dato ampiamente consolidato.

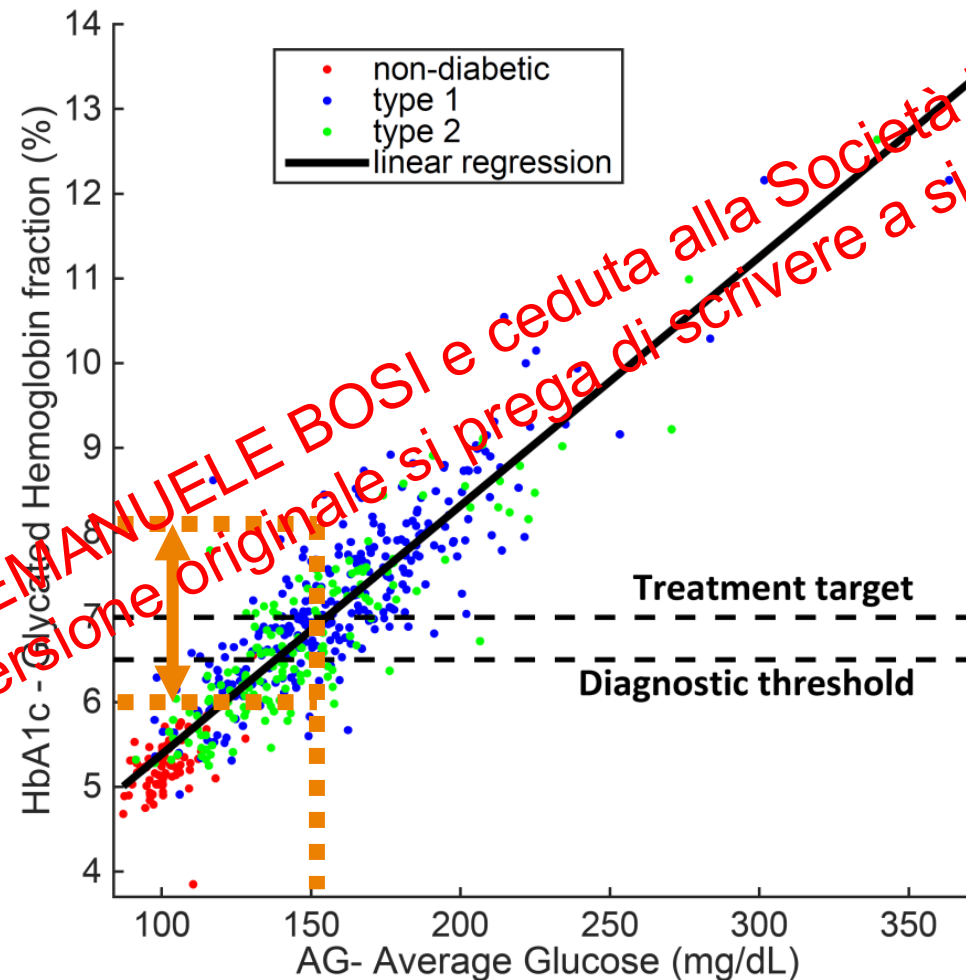
- Punti di debolezza:

La HbA1c, in quanto parametro di media, non riflette le escursioni glicemiche, giornaliere ed extragiornaliere, responsabili di eventi acuti come iper ed ipoglicemie, a propria volta fattori di rischio per le complicanze croniche del diabete;

In alcuni casi (anemie, emoglobinopatie, carenza di ferro, etnie particolari, glycation gap) il valore di HbA1c non è clinicamente pienamente affidabile.

limiti della emoglobina glicata

il glycation gap



Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

ORIGINAL ARTICLE

Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes

Marcus Lind, M.D., Ph.D., Ann-Marie Svensson, M.D., Mikhail Kosiborod, M.D.,
Soffia Gudbjörnsdottir, M.D., Ph.D., Aldina Pivodic, M.Sc., Hans Wedel, Ph.D.,
Sofia Dahlqvist, Mark Clements, M.D., Ph.D., and Annika Rosengren, M.D., Ph.D.

CONCLUSIONS

In our registry-based observational study, patients with type 1 diabetes and HbA1c $\leq 6.9\%$ had a risk of death from any cause or from cardiovascular causes that was twice as high as the risk for matched controls.

Adjusted Hazard Ratios for Death in Patients with Type 1 Diabetes versus Controls, According to HbA1c

Variable	Hazard Ratio	
	Death from Any Cause	Death from Cardiovascular Disease
Time-updated mean glycated hemoglobin level — no. of events/total no.	7386/200,539	2326/200,539
Reference group (controls)	1.00	1.00
≤6.9%	2.36 (1.97–2.83)	2.92 (2.07–4.13)
7.0–7.8%	2.38 (2.02–2.80)	3.39 (2.49–4.61)
7.9–8.7%	3.11 (2.66–3.62)	4.44 (3.32–5.96)
8.8–9.6%	3.65 (3.11–4.30)	5.35 (3.94–7.26)
≥9.7%	8.51 (7.24–10.01)	10.46 (7.62–14.37)

N Engl J Med 2014;371:1972-82.

ORIGINAL ARTICLE

Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes

Marcus Lind, M.D., Ph.D., Ann-Marie Svensson, Ph.D., Mikhail Posibodin, M.D.,
Soffia Gudbjörnsdottir, M.D., Ph.D., Aldina Pivodic, M.Sc., Hans Vessel, Ph.D.,
Sofia Dahlqvist, Mark Clements, M.D., Ph.D., and Annie Rosengren, M.D., Ph.D.

N Engl J Med 2014; 371:1972-1982.

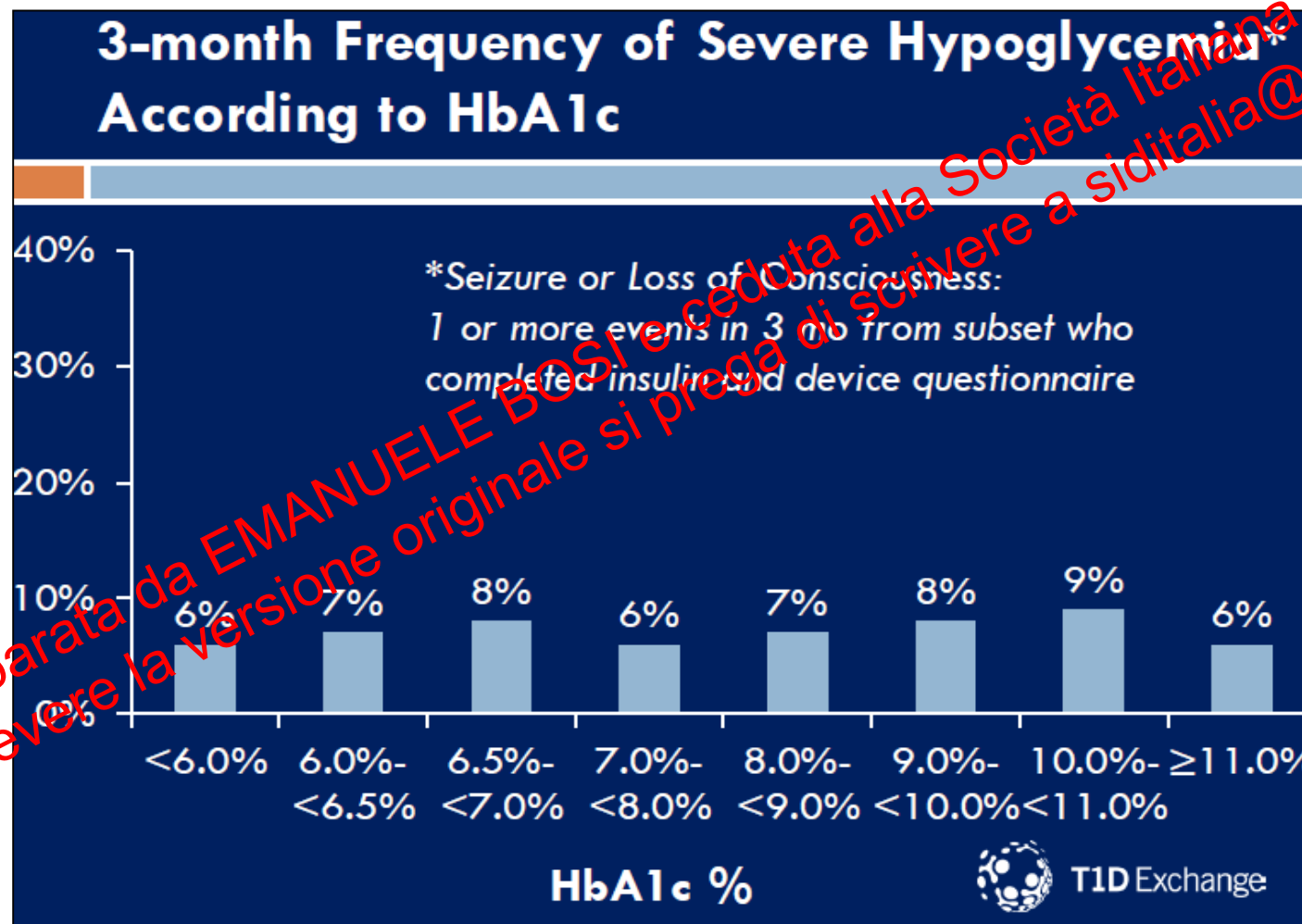
INTERPRETATION

Since type 1 diabetes is a model of pure hyperglycaemic disease, with no or marginal contribution by obesity, hypertension and dyslipidemia typical of type 2, the increased risks of death in patients who have good glycemic control seems, at a first glance, unexplained.

Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

limiti della emoglobina glicata

non mostra le ipoglicemie



The limitation of HbA1c is now part of the Standards of Care 2018 of the ADA

6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*

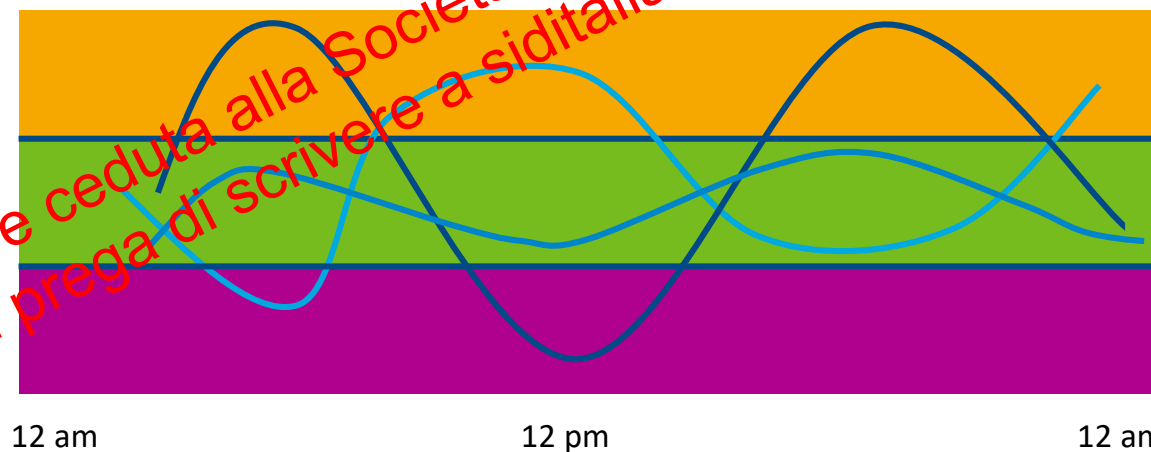
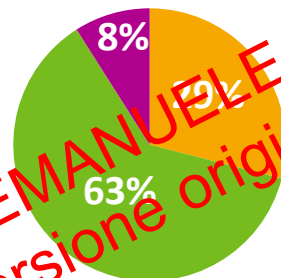
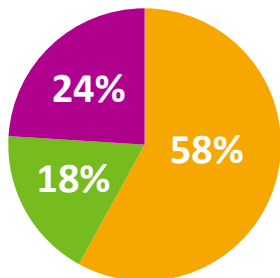
Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S55–S64 | <https://doi.org/10.2337/dc18-S066>

American Diabetes Association

A1C does not provide a measure of glycemic variability or hypoglycemia. For patients prone to glycemic variability, especially patients with type 1 diabetes or type 2 diabetes with severe insulin deficiency, glycemic control is best evaluated by the combination of results from A1C and SMBG or CGM.

THE MANY FACES OF HbA1C

The many faces of a HbA1c of 7%



>180 mg/dL (10 mmol/L)

70 - 180 mg/dL (3.9 - 10 mmol/L)

<70 mg/dL (3.8 mmol/L)

Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il Continuous glucose monitoring (CGM)

- Il monitoraggio continuo del glucosio (CGM), nelle sue varie applicazioni con misurazioni e letture in continuo o a domanda, è in grado di rispondere a molte delle necessità inevase dalla HbA1c.
- L'impiego del CGM è cresciuto enormemente nella pratica clinica nel corso degli ultimi anni in virtù dei miglioramenti di accuratezza analitica, facilità di impiego e accessibilità a modalità di rimborso.
- Numerosi studi hanno dimostrato i benefici dell'impiego del CGM in pazienti con diabete, sia di tipo 1, sia di tipo 2, indipendentemente dal tipo di terapia.
- Tuttavia, la diffusione dell'impiego del CGM comporta la necessità di disporre di metodi standardizzati per una analisi delle migliaia di dati prodotti da questa tecnologia, che siano di utilità al paziente ed al curante.

CGM in prospective RCTs: The IMPACT and REPLACE Studies

Type 1 Patients: IMPACT

THE LANCET

Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomized controlled trial

Jan Bolinder, Ramiro Antuna, Petronella Geelhoed-Duijvestijn, Jens Kröger, Raimund Weitgasser

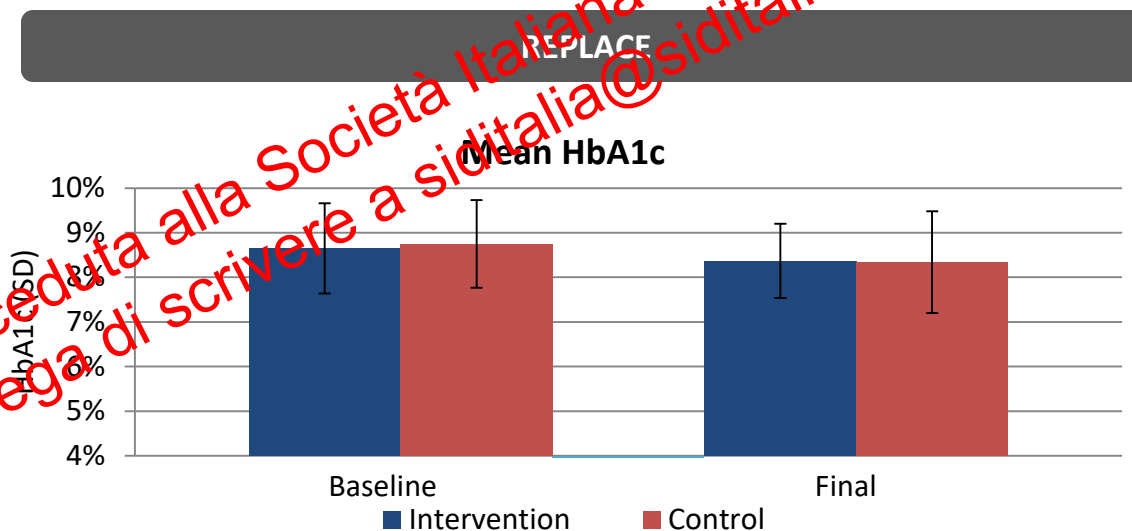
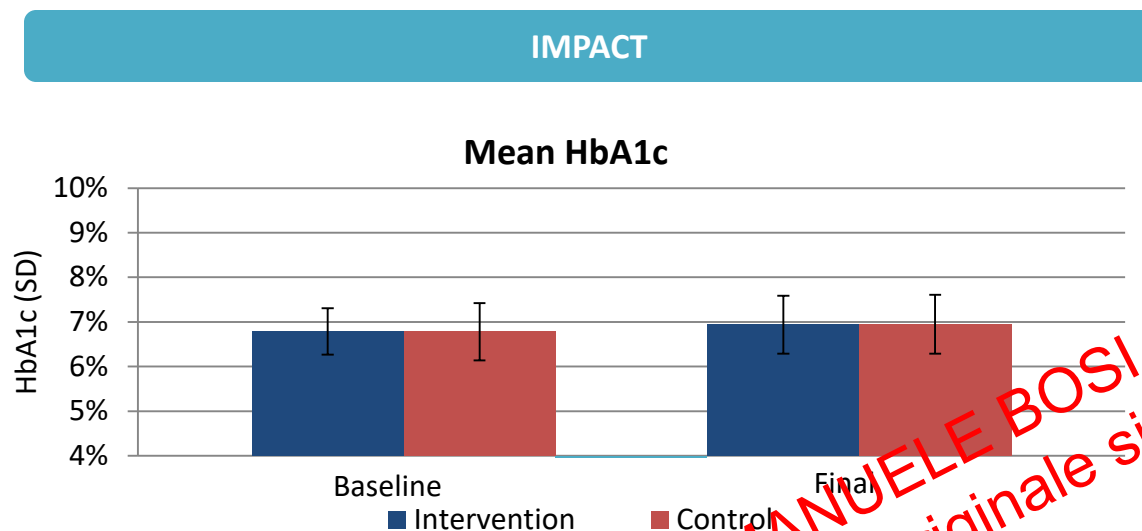
Type 2 Patients: REPLACE

Diabetes Therapy

Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial

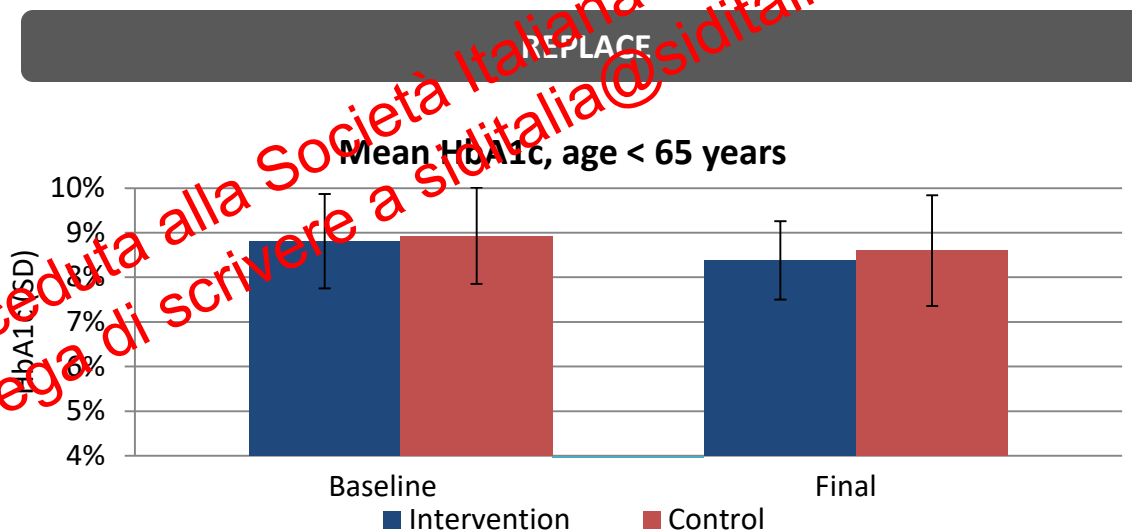
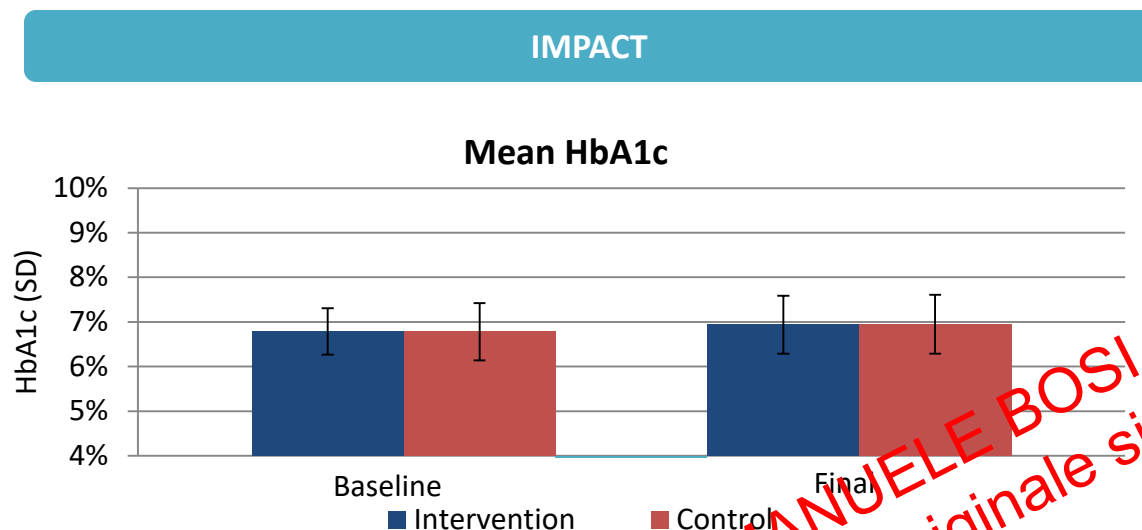
Thomas Haak · Hélène Hanaire · Ramzi Ajjan · Norbert Hermanns ·
Jean-Pierre Riveline · Gerry Rayman

CGM in prospective RCTs: The IMPACT and REPLACE Studies Results: HbA1c



There was no significant change in HbA1c in FGM users versus SMBG

CGM in prospective RCTs: The IMPACT and REPLACE Studies Results: HbA1c



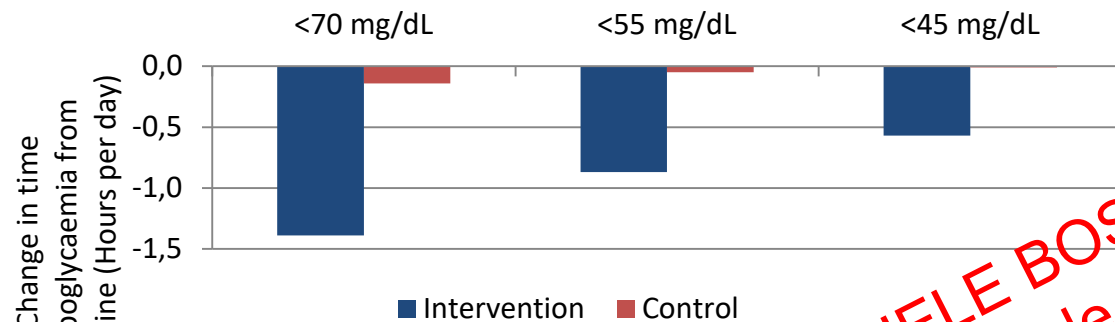
For REPLACE, <65 years old subgroup, there was a significant decrease in HbA1c in FGM users versus conventional SMBG.

Mean change: -0.33%, $p = 0.03$

CGM in prospective RCTs: The IMPACT and REPLACE Studies Results: Time In Hypoglycaemia

IMPACT

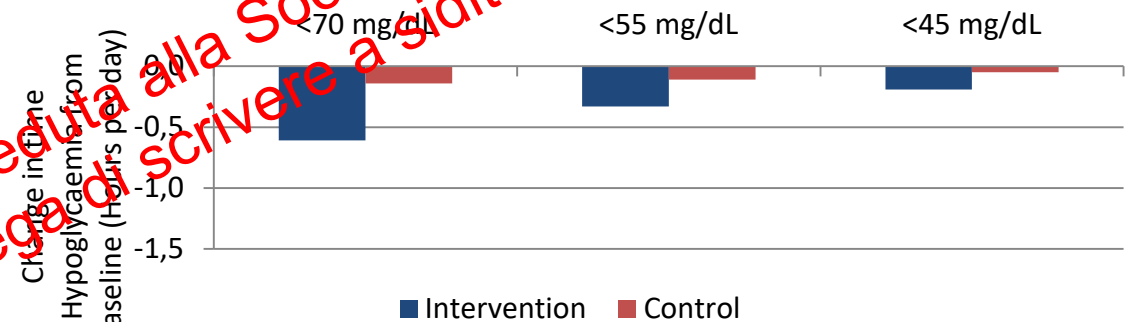
Change in Time Hypoglycaemia



Glucose Level	Difference (vs control) in change from baseline	Significance (vs control)	Reduction vs control
<70 mg/dL	-1.24	P<0.0001	38%
<55 mg/dL	-0.82	P<0.0001	50%
<45 mg/dL	-0.55	P<0.0001	60%

REPLACE

Change in Time Hypoglycaemia



Glucose Level	Difference (vs control) in change from baseline	Significance (vs control)	Reduction vs control
<70 mg/dL	-0.47	P<0.001	43%
<55 mg/dL	-0.22	P=0.0014	53%
<45 mg/dL	-0.14	P=0.0013	64%

IMPACT Study in T1D: Glucose variability

	Baseline		Study end		Difference in adjusted means in Intervention vs control	Difference in Intervention vs control (%)	p value
	Intervention (n=119)	Control (n=119)	Intervention (n=119)	Control (n=119)			
Glucose variability							
BGRI	8.2 (2.3)	8.3 (2.7)	7.3 (2.4)	8.4 (2.6)	-0.9 (0.26)	-	0.0004
CV glucose (%)	43.0 (7.0)	42.5 (6.6)	37.6 (5.7)	41.8 (6.8)	-4.4 (0.62)	-	<0.0001
LBGI	2.7 (1.5)	2.7 (1.7)	1.8 (1.4)	2.6 (1.7)	-0.8 (0.16)	-	<0.0001
MAGE (mg/dL; average)	142 (29)	144 (31)	132 (27)	141 (31)	-8 (3.0)	-	0.0055
Mean glucose (mg/dL)	141 (19)	142 (23)	146 (20)	143 (23)	3 (2.3)	-	0.1479
Standard deviation of glucose (mg/dL)	60.6 (12.6)	60.1 (12.9)	55.0 (10.9)	59.7 (13.8)	-5.0 (1.16)	-	<0.0001
CONGA							
2 h (mg/dL)	56 (11)	56 (14)	49 (12)	58 (13)	-9 (1.3)	-	<0.0001
6 h (mg/dL)	71 (25)	69 (26)	61 (25)	72 (28)	-12 (3.4)	-	0.0004

REPLACE Study in T2D: Glucose variability

Glycemic measure	Baseline mean (SD)		Study end mean (SD)		Difference in adjusted means in intervention vs control (SE)	Difference in intervention vs control (%)	p value
	Intervention (n = 149)	Control (n = 75)	Intervention (n = 149)	Control (n = 75)			
Glucose variability							
BGRI	9.5 (5.1)	10.4 (6.7)	9.9 (5.6)	10.5 (6.1)	0.0 (0.70)	N/A	0.9431
CV glucose (%)	34.1 (7.2)	33.1 (6.7)	31.4 (6.2)	33.0 (8.0)	-2.26 (0.71)	N/A	0.0017
LBGI	1.1 (1.3)	1.0 (1.3)	0.6 (0.7)	0.9 (1.0)	-0.3 (0.11)	N/A	0.0029
MAGE (mg/dL; average)	128 (29)	131 (33)	125 (29)	131 (33)	-4 (3.3)	N/A	0.1909
Mean glucose (mg/dL)	165 (34)	171 (35)	174 (33)	174 (38)	3 (4.3)	N/A	0.4236
Standard deviation of glucose (mg/dL)	36 (14)	36 (15)	54 (13)	56 (15)	-1.67 (1.45)	N/A	0.2538
CONGA 2 h (mg/dL)	49 (11)	50 (14)	47 (12)	51 (11)	-3 (1.3)	N/A	0.0385
CONGA 4 h (mg/dL)	61 (15)	61 (19)	57 (18)	64 (17)	-5 (2.2)	N/A	0.0133
CONGA 6 h (mg/dL)	63 (21)	62 (22)	58 (23)	65 (23)	-8 (3.0)	N/A	0.0046

AUC area under curve, BGRI blood glucose risk index, CV coefficient of variation, LBGI low blood glucose index, MAGE mean amplitude of glycemic excursions, CONGA continuous overall net glycemic action × hours

I documenti di Consensus sul CGM

Nel Dicembre 2017, le raccomandazioni sulle modalità di impiego delle nuove metriche del glucosio provenienti dal CGM sono state riportate in tre documenti di Consensus:

- Danne T et al. Diabetes Care. 2017;40:1631-1640.
- Petrie JR et al. Diabetes Care 2017;40:1614–1621.
- Agiostratidou G et al. Diabetes Care 2017;40:1622-1630.

Tuttavia, manca ancora una standardizzazione delle modalità di lettura e analisi delle misure prodotte dal CGM che siano uniformemente adottate dalle maggiori Società Scientifiche.

International Consensus on CGM

Diabetes Care Volume 40, December 2017

1631



International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring

Diabetes Care 2017;40:1631–1640 | <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>

Thomas Danne,¹ Revital Nimri,²
Tadej Battelino,³ Richard M. Bergenstal,⁴
Kelly L. Close,⁵ J. Hans DeVries,⁶
Satish Garg,⁷ Lutz Heinemann,⁸ Irl Hirsch,⁹
Stephanie A. Amiel,¹⁰ Roy Beck,¹¹
Emanuele Bosi,¹² Bruce Buckingham,¹³
Claudio Cobelli,¹⁴ Eyal Dassau,¹⁵
Francis J. Doyle III,¹⁵ Simon Heller,¹⁶
Roman Hovorka,¹⁷ Weiping Jia,¹⁸

CGM AND RISK OF HYPOGLYCEMIA

The purpose was to provide guidance in utilizing, interpreting and reporting CGM data in clinical care and research

International Consensus on CGM: 7 main topics

1. Limitations of HbA1c
2. Use of glucose monitoring methodologies (SMBG and CGM) to guide management and assess outcomes in different patient populations
3. Minimal requirements for CGM performance
4. Definition and assessment of hypoglycemia in clinical studies
5. Assessment of glycemic variability (GV)
6. “Time in range”
7. Visualization, analysis and documentation of key CGM metrics

International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring

Definition and assessment of hypoglycemia in clinical studies

The following classifications of hypoglycemia should be used in categorizing levels of hypoglycemia:

- **Level 1:** A hypoglycemia alert glucose value of <70 - 54 mg/dL (<3.9 - 3.0 mmol/L) with or without symptoms. This should be considered an alert
- **Level 2:** A glucose level <54 mg/dL (<3.0 mmol/L) with or without symptoms. This should be considered clinically significant hypoglycemia requiring immediate attention.
- **Level 3:** Severe hypoglycemia. This denotes cognitive impairment requiring external assistance for recovery, but is not defined by a specific glucose value.

International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring

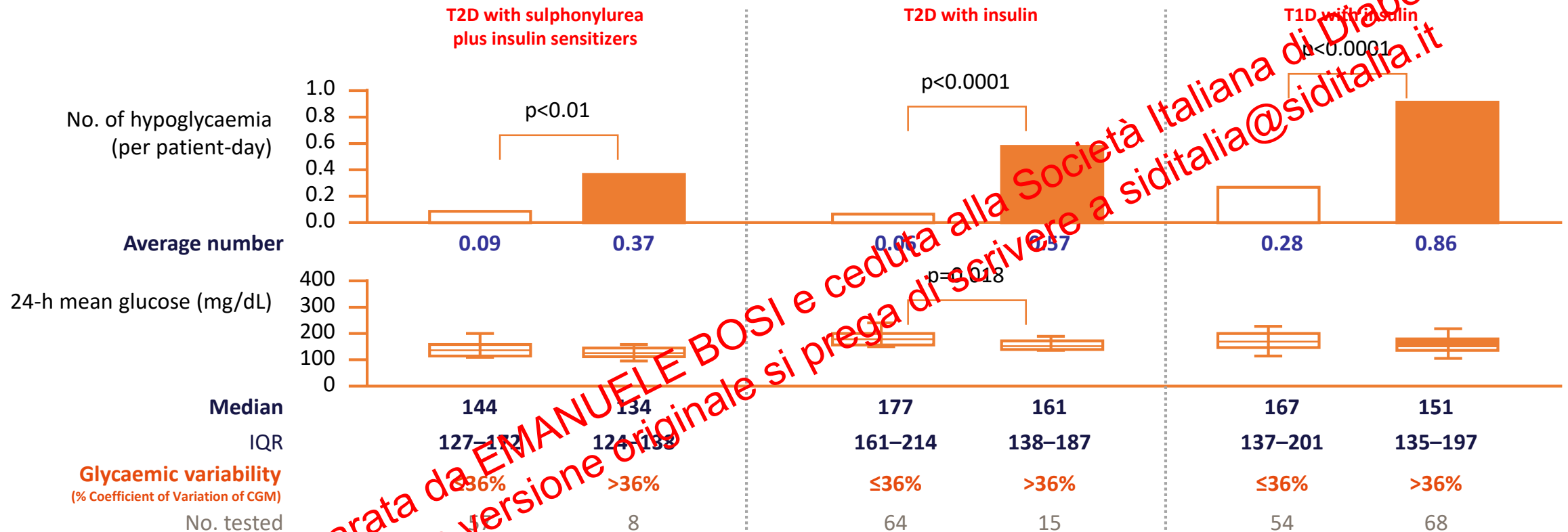
Assessment of glycemic variability (GV)

- Numerous studies have focused on glycemic variability (GV) as an **independent risk factor** for diabetes complications, particularly **CVD** and on the effects of GV on cognitive function and quality of life;
- GV is a reflection of a dynamic process, and its understanding and measuring are less apparent than that of HbA1c;
- Standard deviation (**SD**), coefficient of variation (**CV**) and mean amplitude of glucose excursions (**MAGE**) are widely used to quantify GV;

Il CV come indicatore di riferimento per la variabilità glicemica

- Il CV (coefficiente di variazione), calcolato come $SD / \text{glycemia media}$ (deviazione standard) divisa per la glicemia media, è l'indicatore privilegiato per la misurazione della variabilità glicemica (International Consensus on CGM. Danne T et al. Diabetes Care. 2017;40:1631-1640).
- Il CV incorpora il vantaggio, rispetto alla SD, di essere una misura che tiene conto della glicemia media, risultando così maggiormente descrittiva delle escursioni ipoglicemiche.
- Una bassa variabilità glicemica viene definita come $CV < 36\%$, una elevata variabilità glicemica viene definita come $CV \geq 36\%$ (Monnier L et al. Diabetes Care. 2017;40:832–838).

Glucose variability assessed by CGM and hypoglycaemia



Glycaemic variability based on %CV of glucose at 36%

- Could be used as a threshold to discern between stable and unstable glucose homeostasis
- Increased frequency of hypoglycaemia observed in T1D patients and T2D patients on insulin therapy when threshold is transgressed

Variabilità Glicemica: le raccomandazioni

- La variabilità glicemica, valutata attraverso il CGM, dovrebbe essere inclusa tra i parametri considerati nella rappresentazione del controllo glicemico complessivo.
- Il CV dovrebbe essere l'indicatore di riferimento della variabilità glicemica. Tuttavia, anche la SD, con cui molti clinici hanno maggiore dimestichezza, dovrebbe comparire tra le misure riportate nelle statistiche scaricate dagli strumenti CGM.
- In futuro, quando i dati accumulati dalla letteratura lo consentiranno, anche la variabilità glicemica entrerà a far parte degli obiettivi terapeutici del diabete.

Il Time in Range (TIR) come metrica più importante del CGM

Tra le metriche CGM raccomandate, quella più importante e destinata a divenire un nuovo parametro di riferimento è il Time in Range (TIR).

Il TIR è una misura composita del controllo glicemico, privilegiata tra le altre provenienti dal CGM per la sua semplicità interpretativa e capacità di fornire informazioni di utilità clinica in aggiunta alla HbA1c.

Il TIR, espresso come percentuale di tempo di glicemia registrata all'interno di intervalli predeterminati, viene oggi ritenuto un parametro di grande utilità nella valutazione del controllo glicemico, facilmente traducibile in azioni per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

TIR differenziati vengono proposti nelle diverse categorie di pazienti.

Consensus su TIR come obiettivo terapeutico

Nel diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2

Intervallo (TIR)

obiettivo terapeutico

70-180 mg/dl

oltre il 70% del tempo nelle 24 ore

<70 mg/dl

meno del 4% del tempo nelle 24 ore

<54 mg/dl

meno del 1% del tempo nelle 24 ore

Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Consensus su TIR come obiettivo terapeutico

Pazienti ad alto rischio, o anziani con diabete di tipo 1 o tipo 2

Intervallo (TIR)

obiettivo terapeutico

70-180 mg/dl

oltre il 50% del tempo nelle 24 ore

<70 mg/dl

meno del 1% del tempo nelle 24 ore

Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Consensus su TIR come obiettivo terapeutico

Pazienti in gravidanza con diabete di tipo 1

Intervallo (TIR)

obiettivo terapeutico

63-140 mg/dl

oltre il 70% del tempo nelle 24 ore

<63 mg/dl

meno del 4% del tempo nelle 24 ore

<54 mg/dl

meno del 1% del tempo nelle 24 ore

Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

TIR come obiettivo terapeutico

Pazienti in gravidanza con diabete di tipo 2 o diabete gestazionale

Intervallo (TIR)

obiettivo terapeutico

63-140 mg/dl

oltre il 70% del tempo nelle 24 ore

<63 mg/dl

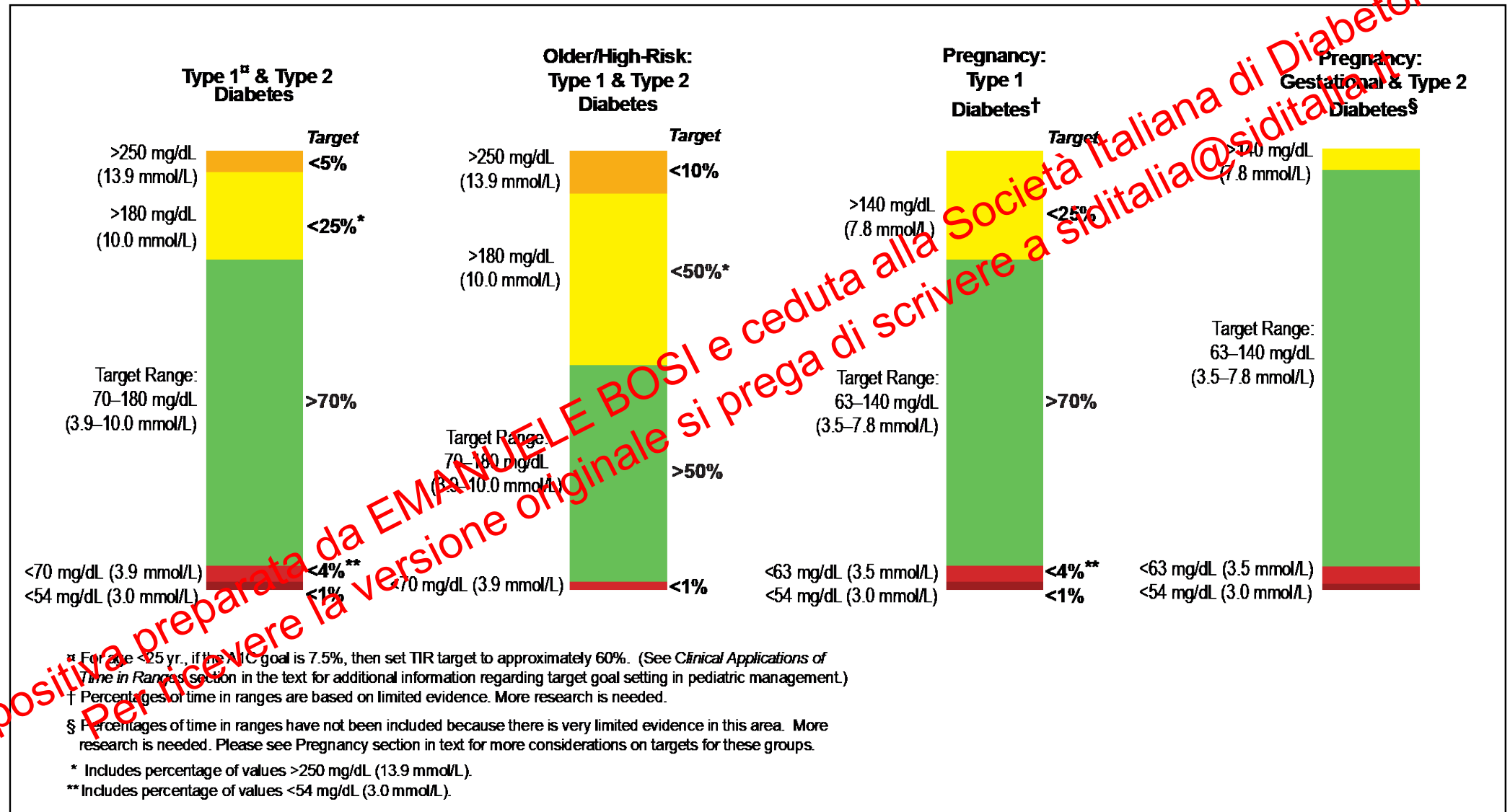
meno del 4% del tempo nelle 24 ore

<54 mg/dl

meno del 1% del tempo nelle 24 ore

Diapositiva preparata da EMANUELE BOSI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Graphical presentation of cutpoints



TIR e outcome clinici: correlazione con HbA1c

Beck et al. (n=545 type 1 diabetes participants)			Vigersky et al. (n=1,137 type 1/type 2 participants)	
TIR 70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)	A1C % (mmol/mol)	95% CI for predicted values	TIR 70-180 mg/dL (3.9-10.0 mmol/L)	A1C % (mmol/mol)
20%	9.4 (79)	(8.0, 10.7)	20%	10.6 (92)
30%	8.9 (74)	(7.9, 10.2)	30%	9.8 (84)
40%	8.4 (68)	(7.1, 9.7)	40%	9.0 (75)
50%	7.9 (63)	(6.6, 9.2)	50%	8.3 (67)
60%	7.4 (57)	(6.1, 8.8)	60%	7.5 (59)
70%	7.0 (53)	(5.6, 8.3)	70%	6.7 (50)
80%	6.5 (48)	(5.2, 7.8)	80%	5.9 (42)
90%	6.0 (42)	(4.7, 7.3)	90%	5.1 (32)
Every 10% increase in TIR = ~0.5% (5.5 mmol/mol) A1C reduction			Every 10% increase in TIR = ~0.8% (8.7 mmol/mol) A1C reduction	

AGP Report

Name _____

MRN _____

GLUCOSE STATISTICS AND TARGETS

26 Feb 2019-10 Mar 2019

13 days

% Time CGM is Active

99.9%

Glucose Ranges

Targets (% of Readings (Time/Day))

Target Range 70-180 mg/dL Greater than 70% (16hr 48min)

Below 70 mg/dL Less than 4% (58min)

Below 54 mg/dL Less than 1% (14min)

Above 180 mg/dL Less than 25% (6hr)

Above 250 mg/dL Less than 5% (1hr 12min)

Each 5% increase in time in range (70-180 mg/dL) is clinically beneficial.

Average Glucose

173 mg/dL

Glucose Management Indicator (GMI)

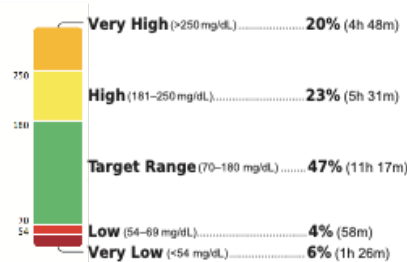
7.6%

Glucose Variability

49.5%

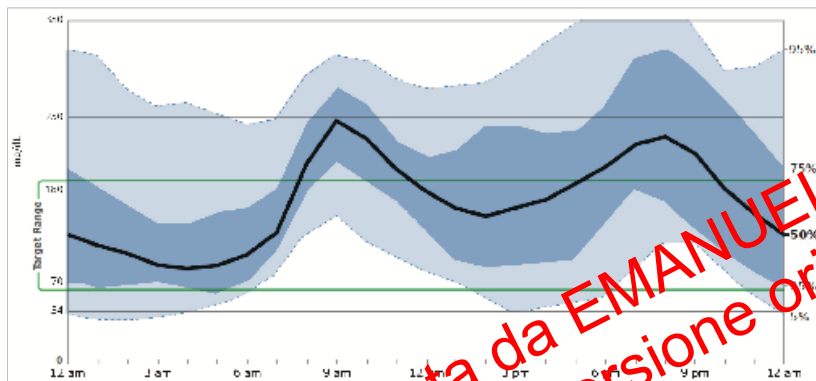
Defined as percent coefficient of variation (%CV); target ≤36%

TIME IN RANGES

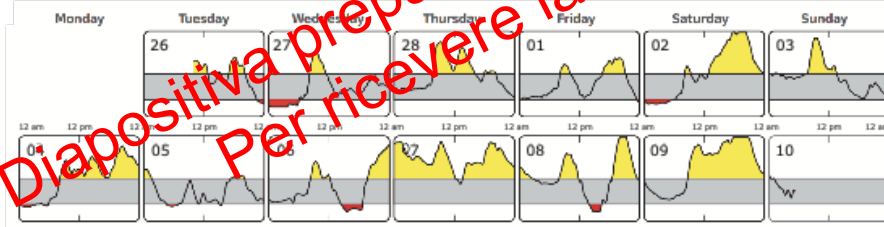


AMBULATORY GLUCOSE PROFILE (AGP)

AGP is a summary of glucose values from the report period, with median (50%) and other percentiles shown as if occurring in a single day.



DAILY GLUCOSE PROFILES



Each daily profile represents a midnight-to-midnight period.

I dati provenienti dal
CGM dovrebbero
essere riportati in
modo standardizzato
(es. Ambulatory
Glucose Profile – AGP)

CGM/TIR: conclusioni

- L'utilizzo del CGM nella pratica clinica è destinato ad una espansione continua.
- La standardizzazione nell'analisi dei dati provenienti dal GCM è una necessità per un pieno utilizzo delle potenzialità cliniche di questa tecnologia.
- Il TIR, (percentuale di tempo all'interno ed all'esterno di limiti predeterminati) rappresenta la nuova misura proveniente dal CGM in grado, meglio di altre, di complementare la HbA1c nella pratica clinica quotidiana come strumento per la valutazione del controllo glicemico e per la definizione di obiettivi terapeutici personalizzati.