

“Le nuove tecnologie a supporto del diabete”



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

ASSOCIAZIONE DIABETICI
PROVINCIA DI PARMA

WEBINAR
Le nuove tecnologie a supporto del diabete
Giovedì 21 APRILE ORE 18.00
relatore Dott. ssa **SILVIA HADDOUB**
Dirigente medico trattamento intensivo del diabete Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

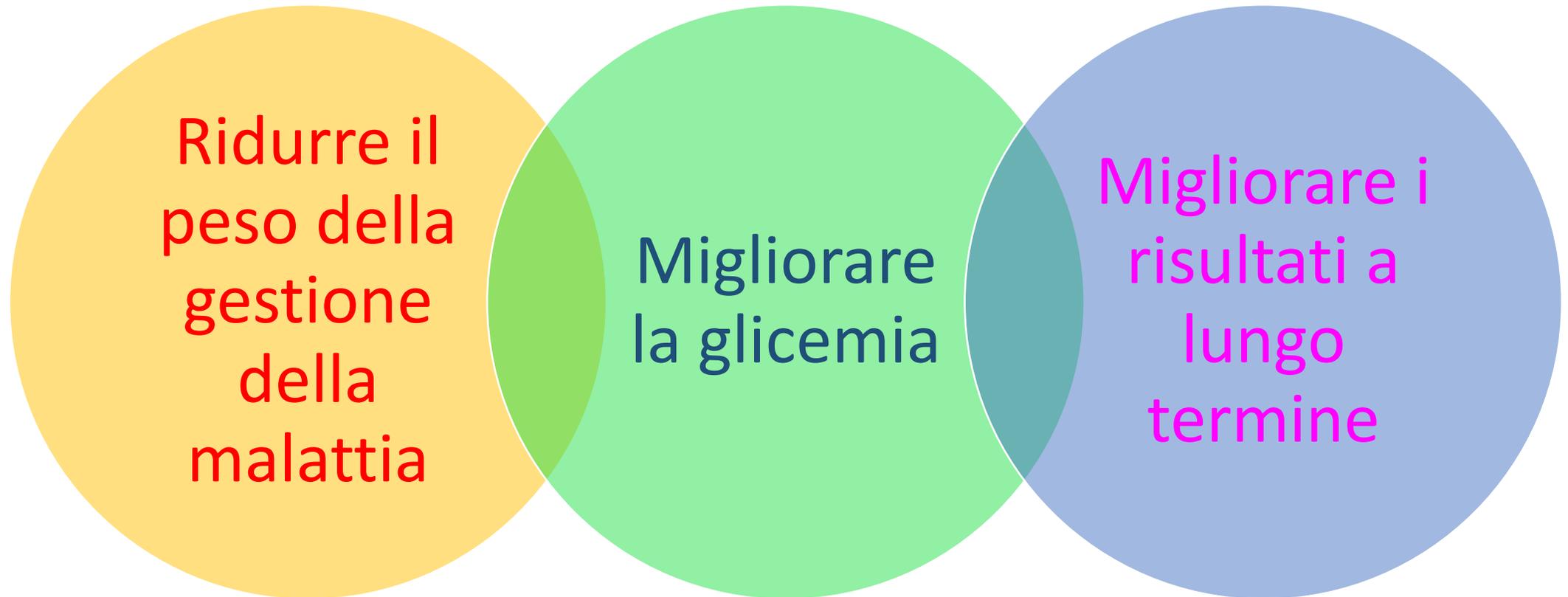
ISCRIVITI SUBITO!

Invia una mail a info@assoziazionediabeticiparma.it per ricevere successivamente il link di accesso sulla piattaforma GOOGLE MEET

Dott.ssa Silvia Haddoub

TRATTAMENTO INTENSIVO DEL DIABETE E DELLE SUE COMPLICANZE, AOUPR

Obiettivi chiave nella gestione del diabete di tipo 1 con tecnologie nuove e innovative



Concetti chiave per la realizzazione di tecnologie nuove e innovative

Accuratezza del CGM real time

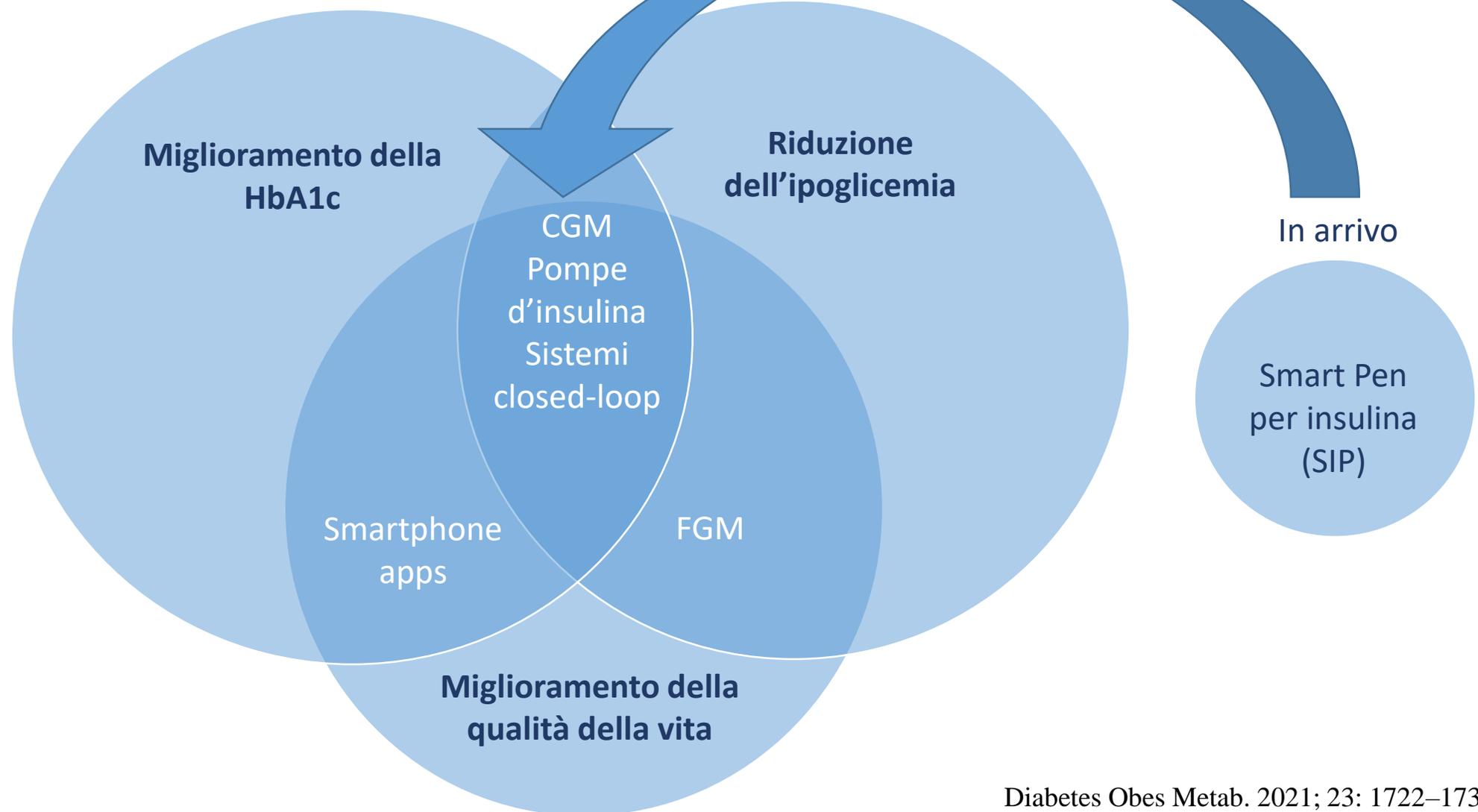
Sistemi automatizzati di somministrazione dell'insulina basati sull'input del CGM

Miglioramento continuo

Nuove insuline ad azione ultrarapida «fisiologiche»

Formulazioni stabili di glucagone che consentono lo sviluppo di sistemi a doppio ormone

Le moderne tecnologie oggi disponibili e i benefici clinici associati



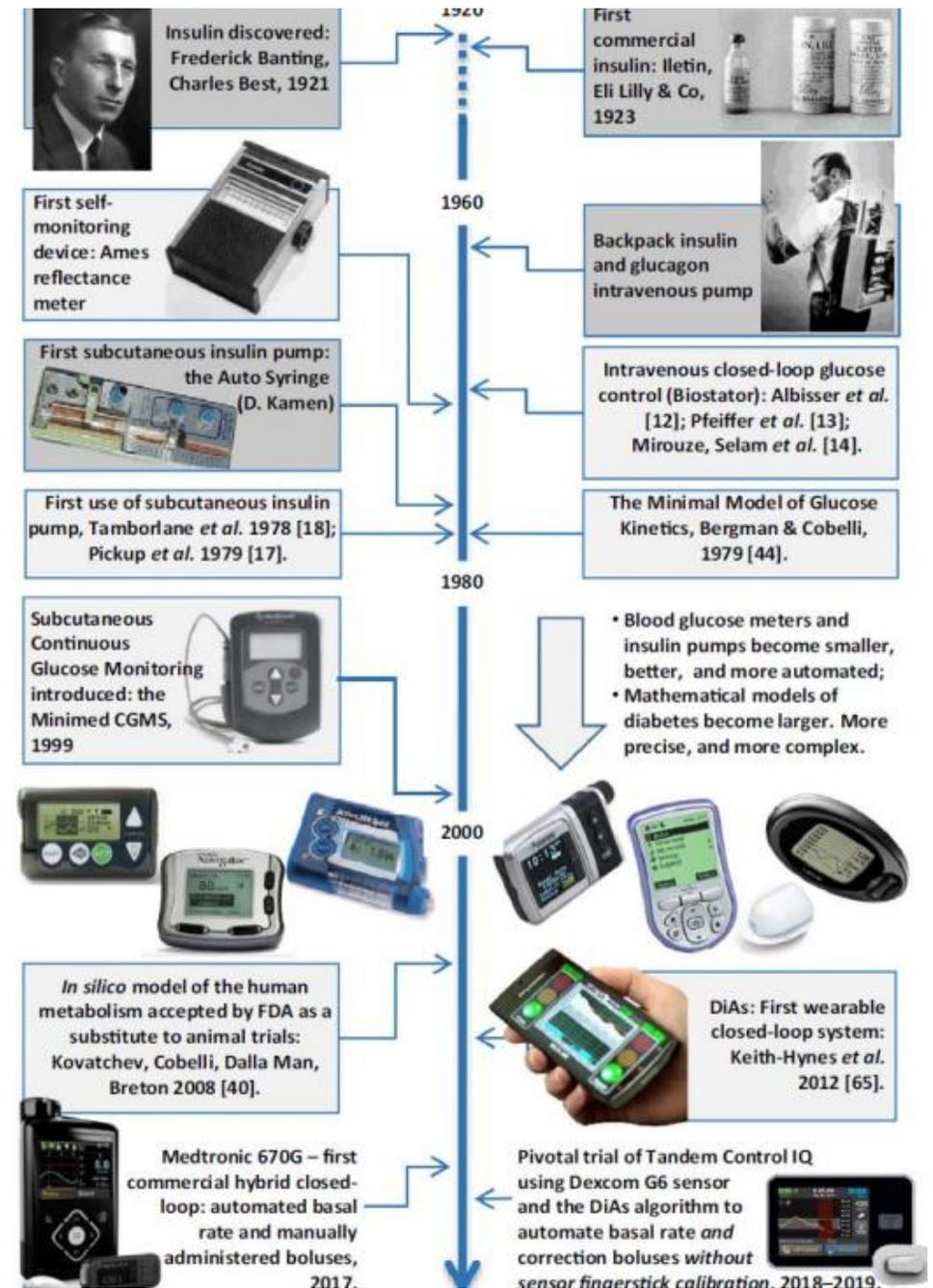
A Century of Diabetes Technology: Signals, Models, and Artificial Pancreas Control

Boris Kovatchev  ^{1,*}

¹University of Virginia School of Medicine, UVA Center for Diabetes Technology, Ivy Translational Research Building, 560 Ray C. Hunt Drive, Charlottesville, VA 22903-2981, USA

“Il pancreas artificiale (sistema ad ansa chiusa) è indirizzato a soddisfare il bisogno clinico di migliorare il controllo glicemico riducendo il peso dell’autogestione nei pazienti con diabete tipo 1.”

Thabit H., Hovorka R.- Diabetologia 2019 Review



Definizioni

Real-time continuous glucose monitoring (CGM)

Sensore transcutaneo/ impiantabile che effettua misurazione in continuo glicemia, con allarmi IPER-IPO e proiezioni dell'andamento glicemia

Flash glucose monitoring (FGM)

Sensore che misura glicemia e mostra il valore tramite scansione, monitoraggio FLASH (intermittente)

Automated insulin delivery, artificial pancreas system, closed-loop system, bionic pancreas

Sistemi di somministrazione insulinica tramite algoritmi matematici che aggiustano i dosaggi sulla base dei dati rilevati da CGM

Threshold suspend

Sospensione automatica dell'infusione di insulina quando il glucosio scende al di sotto di un valore soglia

Predictive low glucose suspend

Sospensione automatica dell'infusione di insulina quando il glucosio è previsto scendere al di sotto di un valore soglia in un determinato periodo di tempo (es 30 min)

Hybrid-closed loop system

Somministrazione automatica di insulina basale ma che richiede inserimento dei grammi di CHO dal paziente

Fully closed-loop system
Bihormonal
(dual hormone) system

Somministrazione automatica di insulina basale che non richiede intervento del paziente
Pancreas artificiale biormonale



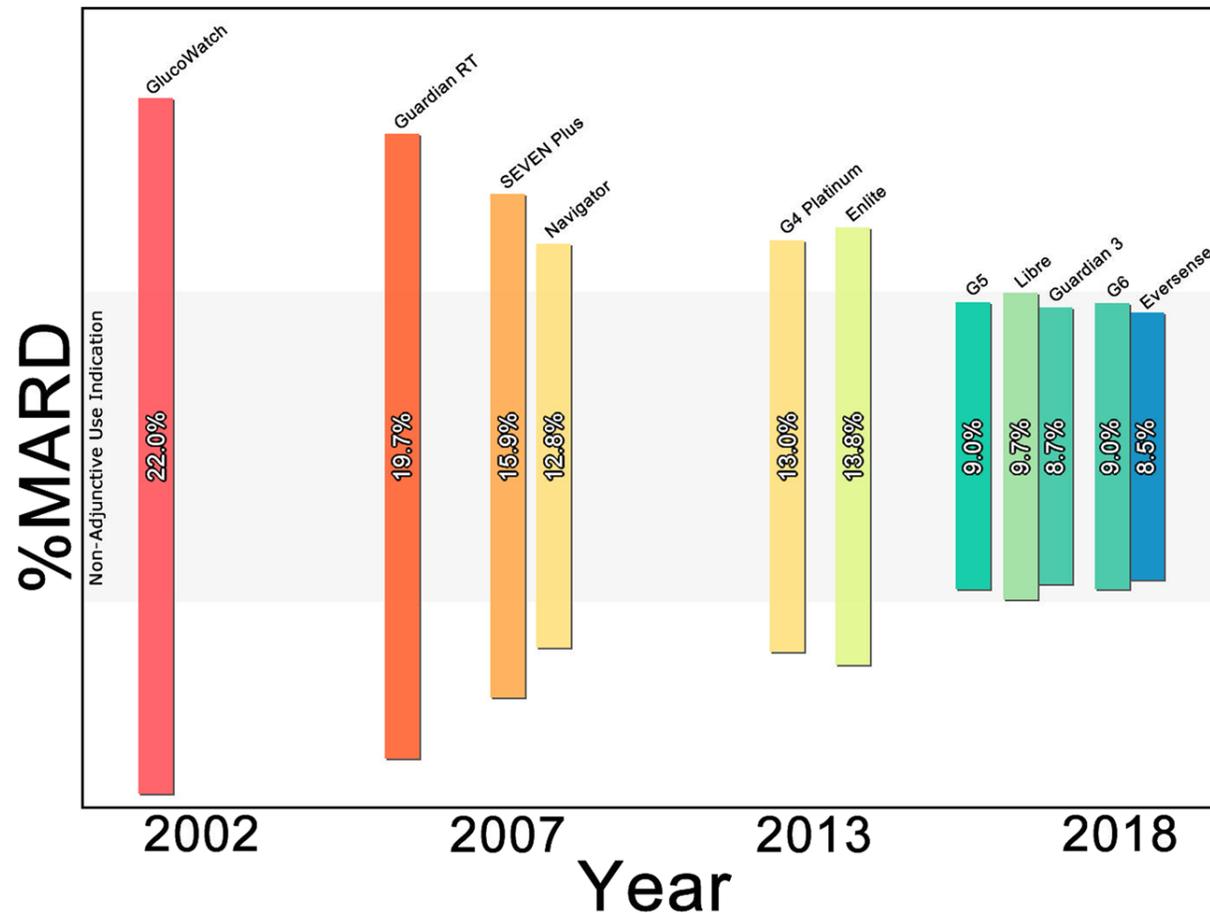
21 aprile 2022...

Table 1: Currently available continuous glucose monitors¹⁵

CGM	Receiver	Size and weight	Warm-up/calibration	Dosing decisions	Duration	Alerts	Share feature	Age	MARD	Software
 <p>Abbot Freestyle Libre</p>	Reader; Sensor stores 8 hours of data if not read	1.38 in. diameter x 0.2 in.; 0.18 oz.	1-hour warm up; no calibration required	Yes	14 days	No	No	≥18 years and older	10%	Libreview
 <p>Dexcom G5®</p>	Receiver or Dexcom phone app	1.5 x 0.9 x 0.5 in.; 0.4 oz. with sensor	2-hour warm up; calibration required every 12 hours	Yes	7 days	Yes	Yes	≥2 years and older	9%	Clarity®
 <p>Dexcom G6®</p>	Receiver or Dexcom phone app (Apple and Android devices) or integrated with t:slim X2™ pump	4.02 x 2.44 x 0.46 in.; 3.3 oz.	2-hour warm up; no calibration required	Yes	10 days	Yes	Yes	≥2 years and older	9%	Clarity®
 <p>Medtronic Guardian™ Sensor 3</p>	Integrated with Medtronic MiniMed 670G insulin pumps	1.4 x 1.12 x 0.37 in.; 0.19 oz. without sensor	2-hour warm up; calibration required every 12 hours	No	7 days	Yes	No	≥7 years and older	9.1% (8.7% with 3-4 calibrations a day)	Carelink™
 <p>Medtronic Guardian™ Connect</p>	Guardian™ Connect smart phone app (Apple devices only)	1.41 x 1.13 x 0.38 in.; 0.04 oz.	2-hour warm up; calibration required every 12 hours	No	7 days	Yes	Yes	≥14 years and older	9.1% (8.7% with 3-4 calibrations a day)	Sugar.IQ™
 <p>Senseonics Eversense®</p>	Smart phone app (Apple and Android devices)	1.48 x 1.89 x 0.35 in.; 0.39 oz.	24-hour warm up; calibration required every 12 hours	No	90 days in USA; 180 days in Europe	Yes, and transmitter vibrates alerts when away from phone	Yes	≥18 years and older	8.8%	Eversense® DMS

CGM = continuous glucose monitor; in = inch; MARD = Mean absolute relative difference; oz = ounces.

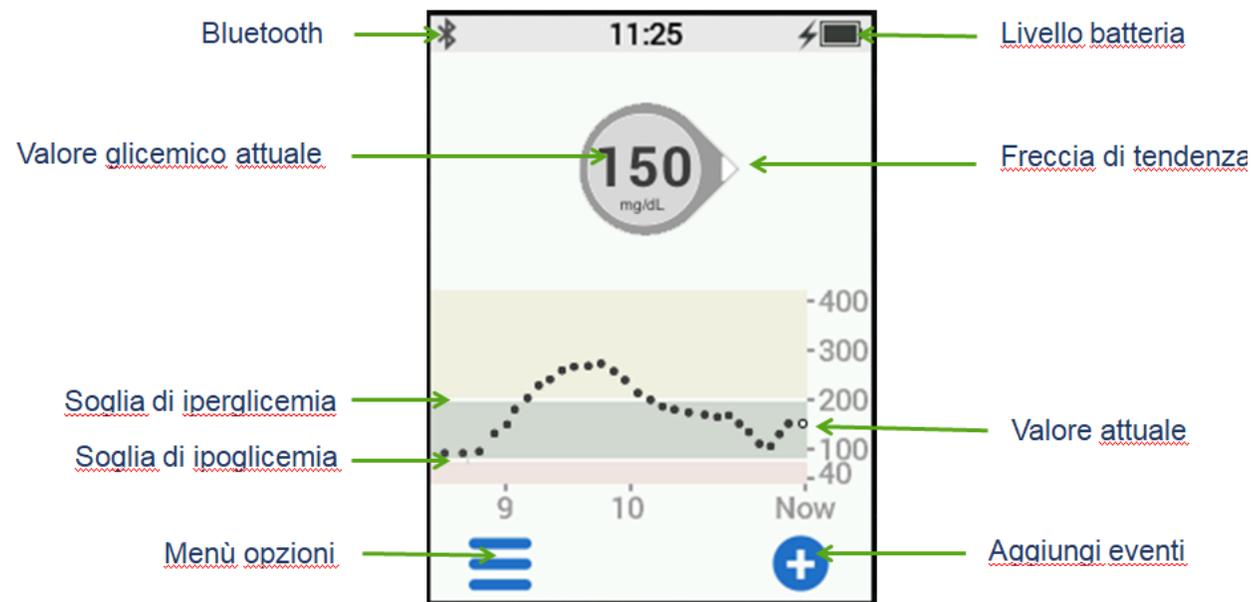
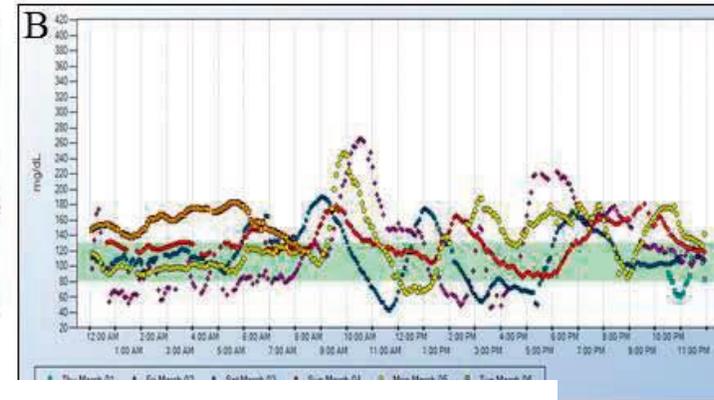
La MARD o Mean Absolute Relative Difference: sempre più accurata



Rappresenta la media dell'errore assoluto tra tutte le misurazioni CGM e i valori glicemici accoppiati di riferimento ed è il parametro più comunemente impiegato per valutare la performance dei sistemi CGM

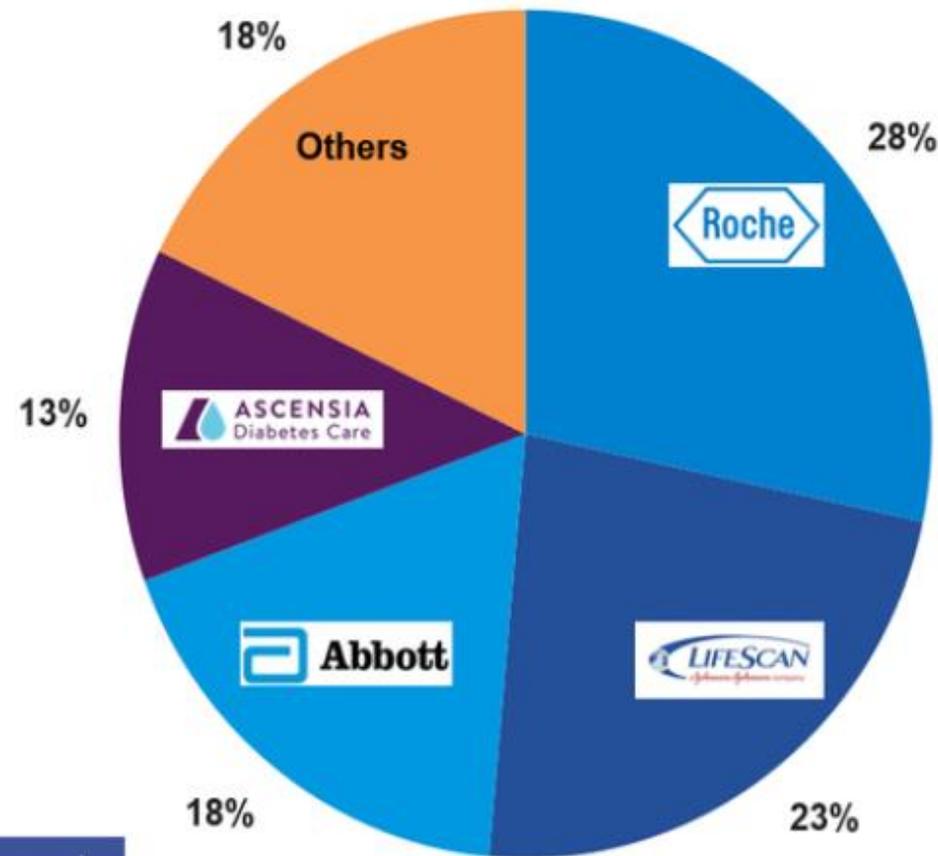
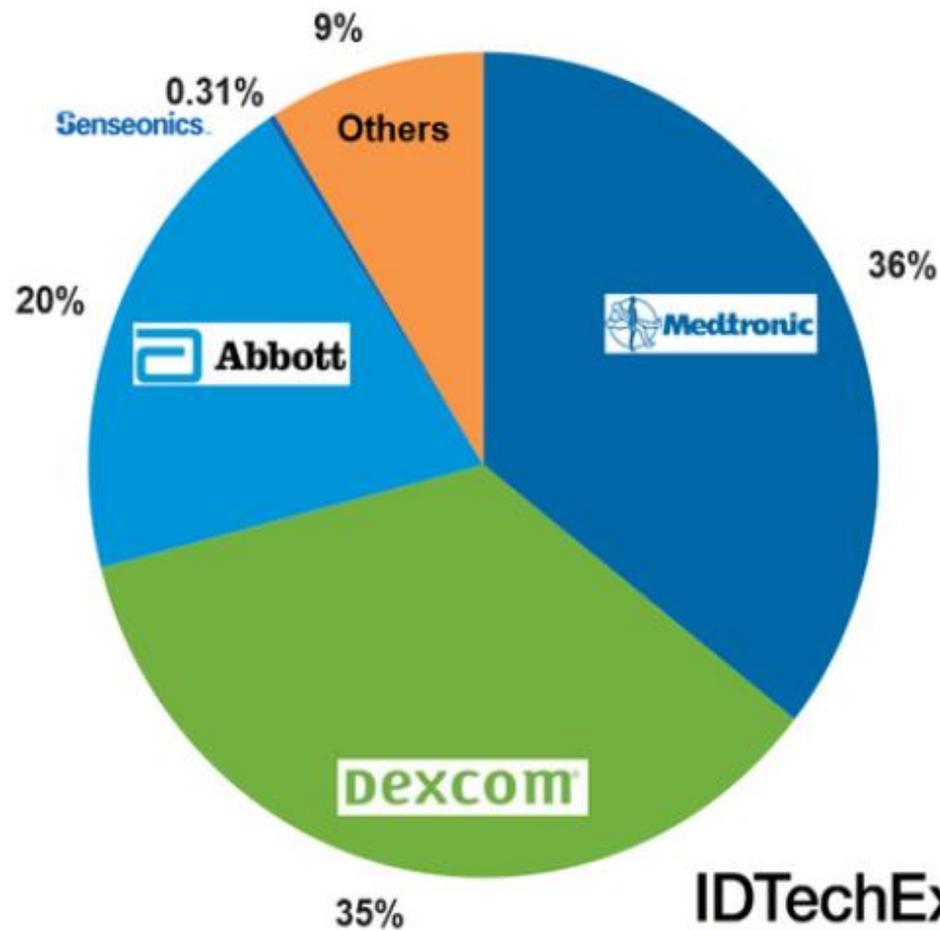
Esempio di Continuous Glucose Monitoring (CGM)

nel 2019 A) Dexcom G4 Receiver B) Sample data download from a CGM e nel 2022 C) Dexcom G6 Receiver e D) Sample data on the receiver



D

Mercato suddiviso per aziende del CGM (torta a sinistra) e del SMBG (strisce e glucometri; torta a dx) nel 2017

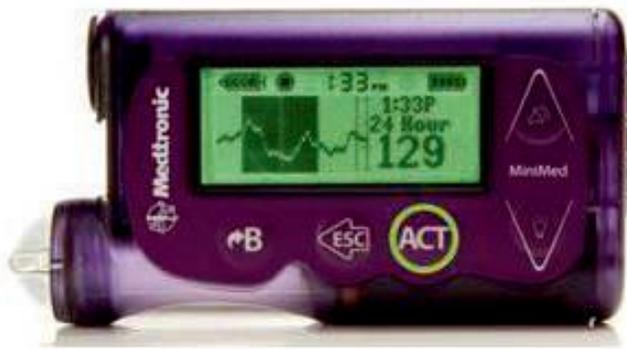


Esempi di microinfusori CLASSICI :

A) Medtronic Paradigm VEO B) Insulet Omnipod

C) Solo Patch Pump Roche D) Movi Tandem t:slim E) Ypsopump F) Insight ROCHE

A



B



C



D



E



F



L'evoluzione dei sistemi AID (Automated Insulin Delivery)

- I sistemi AID di nuova generazione comportano:
 - **La sospensione della somministrazione di insulina in presenza di ipoglicemia** e regolano continuamente la somministrazione di insulina in risposta all'andamento glicemico
 - **I sistemi AID più avanzati sono sistemi ibridi a circuito chiuso** → L'input del paziente è necessario per **contare i carboidrati e somministrare boli correttivi**, ma il sistema modula la somministrazione di insulina in background e in alcuni sistemi eroga boli di correzione parziale, basati sull'andamento glicemico.
- Altri sistemi utilizzano modelli standard di pasti qualitativi per stimare il contenuto di carboidrati, **descrivendo i pasti come "tipici", "più che tipici", "meno di tipico" o "un piccolo morso"**, piuttosto che richiedere il conteggio quantitativo dei carboidrati

Attuali sistemi «Automated Insulin Delivery (AID)» approvati dalla Food and Drug Administration

	MiniMed 530G (Medtronic)	MiniMed 630G Pump (Medtronic)	Basal-IQ System (Tandem)	MiniMed 670G (Medtronic)	Control IQ System (Tandem)	DBLG1 Roche - Insight
AID system type	Threshold suspend	Predictive low glucose suspend	Predictive low glucose suspend	Hybrid- closed loop	Hybrid- closed loop	Hybrid closed loop

Algoritmi di controllo

PID (Proporzionale Integrale Derivativo)

- regola l'infusione di insulina basandosi su:
 - a) **scarto tra glicemia rilevata in un dato momento e target glicemico** (componente proporzionale)
 - b) **differenza tra l'area sotto la curva della glicemia misurata e della glicemia "target"** (componente integrale)
 - c) **velocità e direzione del cambiamento dei valori di glucosio** (componente derivativa)
- **reattivo** (risponde alle variazioni glicemiche)

MPC (Modello predittivo di controllo)

- **predice i livelli di glucosio** nel futuro prossimo, **minimizzando** la **differenza tra valori di glucosio predetti e quelli misurati** in un dato arco di tempo
- utilizza una **via fisiologica** (dati teorici e sperimentali) e una **non fisiologica** ("impara" in modo autonomo a rispondere alle variazioni del glucosio con i regimi ottimali di infusione di insulina)
- **proattivo** (anticipa l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina)
- migliora il **controllo sugli effetti dei pasti e dell'attività fisica o sui problemi legati al fatto che l'infusione di insulina è decisa sulla base di variazione del glucosio interstiziale**

FUZZY LOGIC

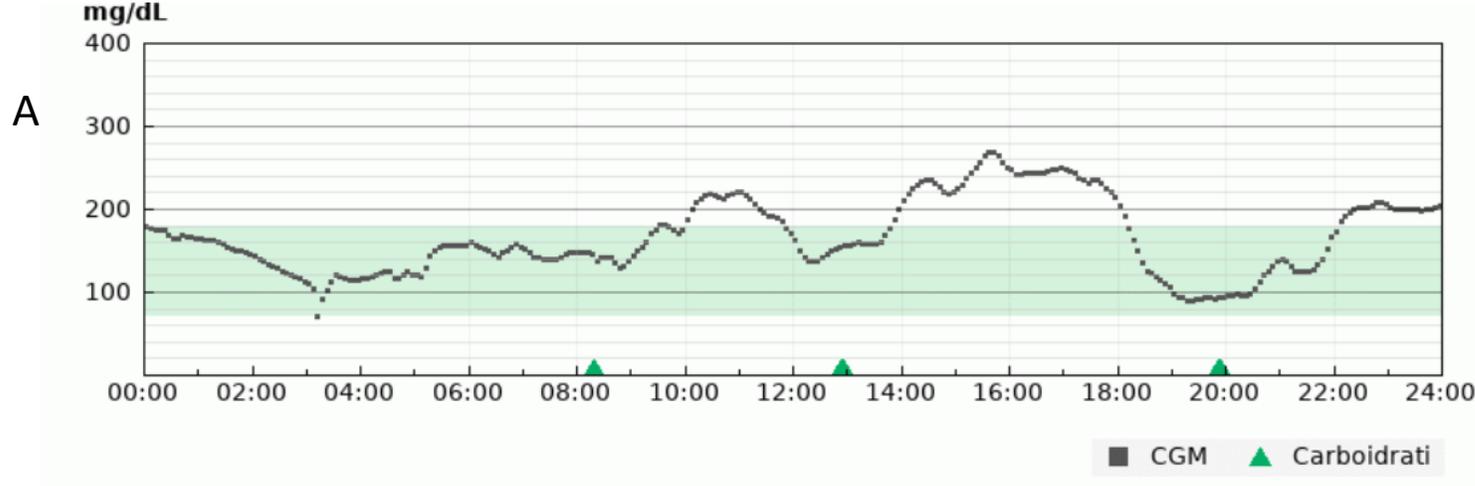
- regola l'infusione di insulina basandosi su **regole approssimative e conoscenze empiriche** (emula il ragionamento di un diabetologo esperto)



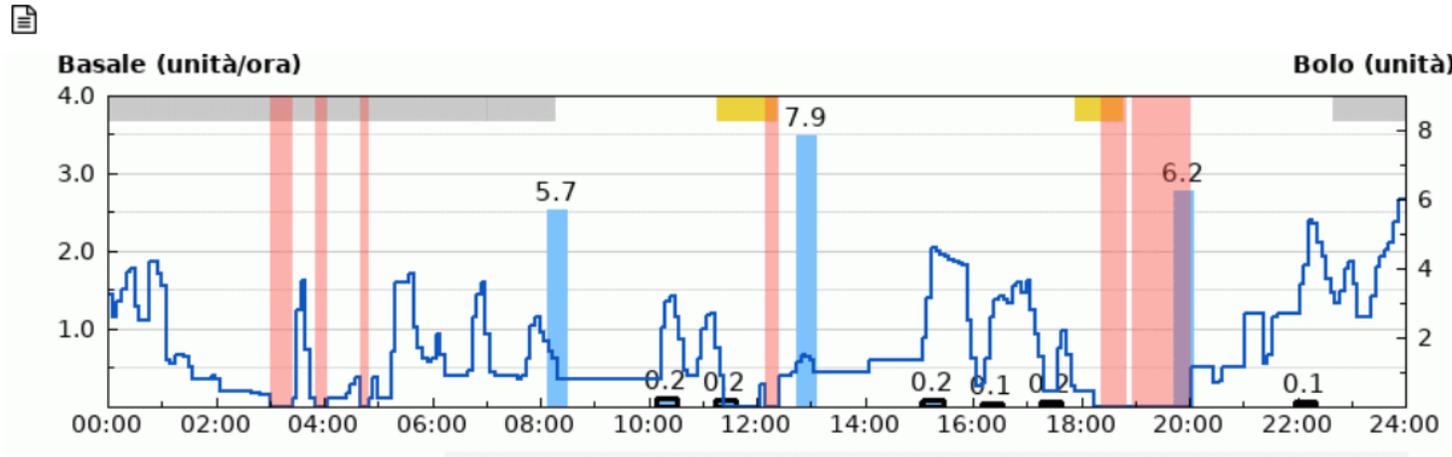
I sistemi AID closed loop

- Gli studi con i sistemi ormonali a base di sola insulina o a doppio ormone (con glucagone) sono su pochi pazienti e di *breve durata*.
- Le analisi hanno dimostrato che **i sistemi AID** permettono di raggiungere un **TIR più elevato** rispetto alla terapia con pompa convenzionale
- I sistemi a **doppio ormone** hanno portato a **miglioramenti maggiori del TIR** rispetto ai sistemi con sola insulina
- Entrambi i sistemi **AID forniscono una migliore glicemia durante la notte**, il che è un vantaggio sostanziale per i pazienti, poiché la paura dell'ipoglicemia notturna è una preoccupazione primaria per i pazienti e le famiglie

SISTEMA IBRIDO: grafici a confronto A) glicemia da CGM e B) insulina erogata dal microinfusore



00:10	1.357	(IOB:	0.57)
00:15	1.500	10:09	0.25
00:20	1.732	(Corr:	0.25)
00:25	1.788	(IOB:	2.41)
00:30	1.288	11:14	0.22
00:35	1.100	(Corr:	0.22)
00:40	1.106	(IOB:	1.35)
00:45	1.869	12:55	7.86



Carboidrati

Ora	
08:19	80g
12:54	92g
12:54	95g
19:53	94g
19:53	90g

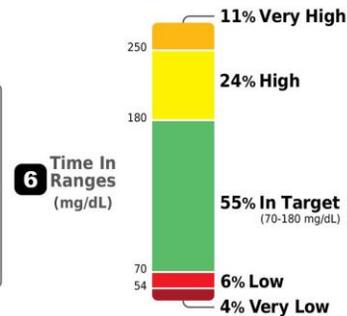
Diasend, software di scarico dati da Tandem T2 Slim

Ambulatory Glucose Profile (AGP) (©2019 International Diabetes Center at Park Nicollet, Minneapolis)

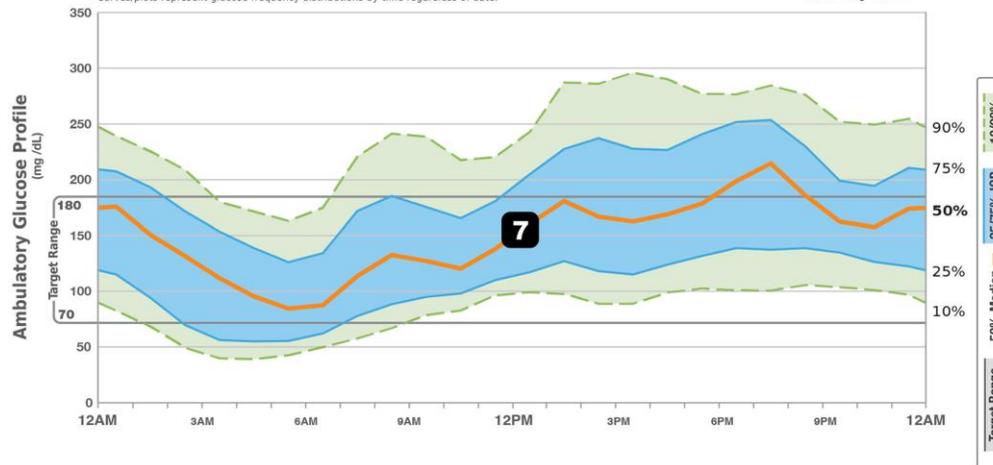
capturAGP® Name _____

Glucose Statistics

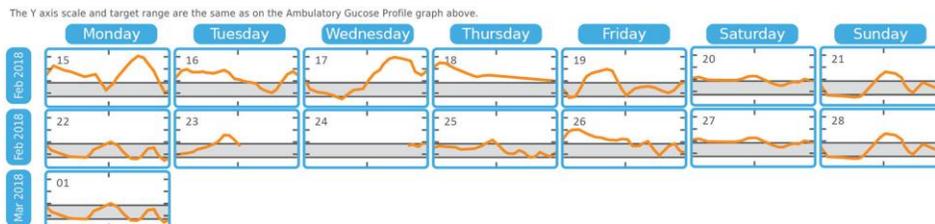
15 Feb 2018 - 01 Mar 2018		14.5 days
1	% Time CGM is Active	70.6%
2	Average Glucose	156 mg/dL
3	Glucose Management Indicator (GMI)	7.0%
4	Coefficient of Variation (CV)	46%
5	Standard Deviation (SD)	72 mg/dL



Curves/plots represent glucose frequency distributions by time regardless of date.



Daily Glucose Profile



- 1 Percent time CGM active Hours the CGM collected data, divided by number of hours in the report
- 2 Average glucose All glucose values added together, divided by number of readings
- 3 Glucose Management Indicator Calculated from average glucose; estimates future lab HbA1C
- 4 Coefficient of variation How far apart (wide) glucose values are; ideally a low number
- 5 Standard deviation How far values are from the average; ideally a low number
- 6 Time in range Hours the CGM measures glucose within a specified range, divided by number of hours in the report
- 7 Ambulatory Glucose Profile Daily glucose profiles are combined to make a 1 day (24-h) picture. Ideally, lines would stay within gray shaded area (target range)

Raccomandazioni nella gestione del diabete di tipo 1 per raggiungere il target di HbA1c = 7%^a con le nuove tecnologie

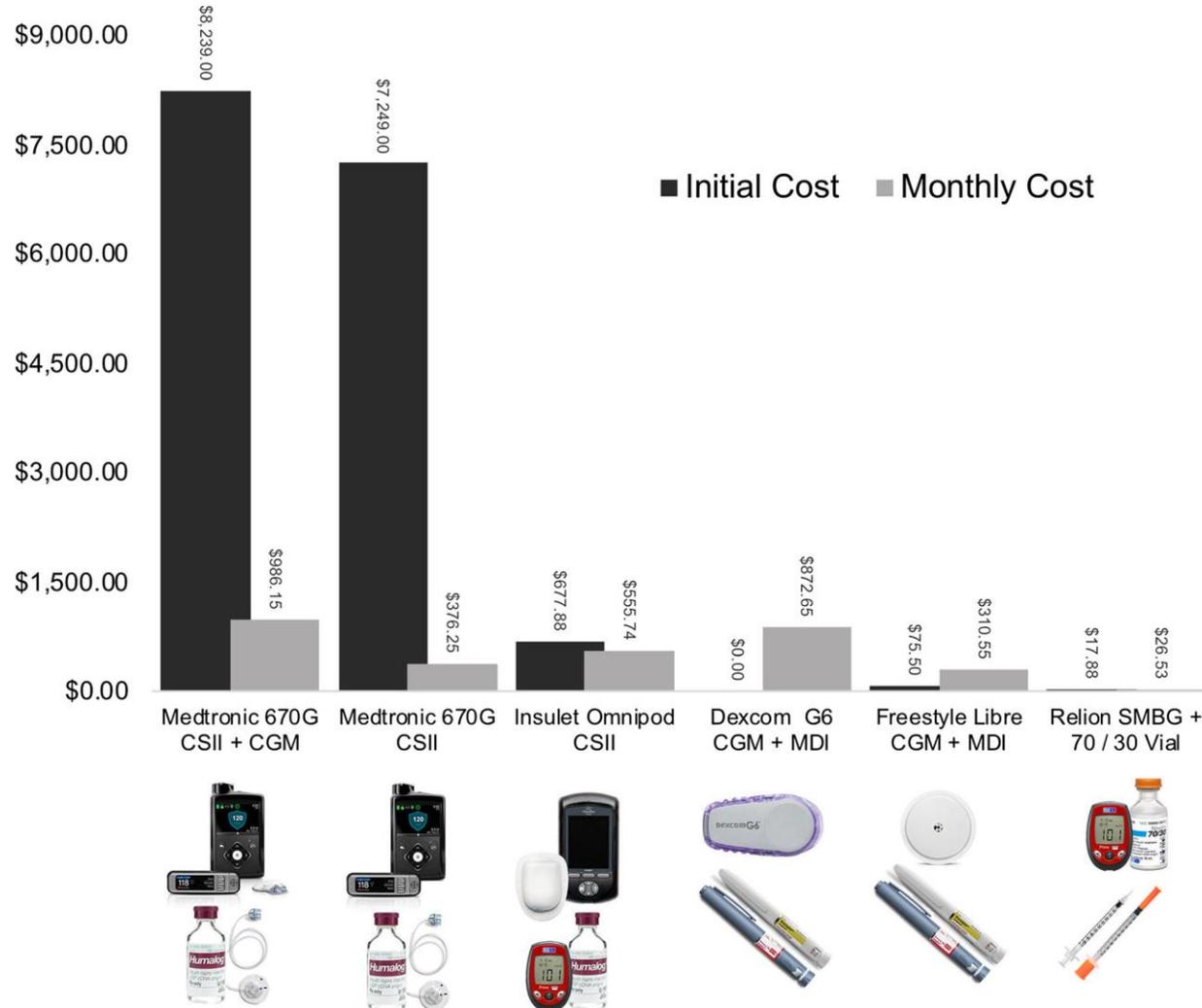
	Glycemic Target (mg/dL)	% of CGM Readings
Time below range (TBR)	<54	<1%
	<70	<4%
Time in range (TIR)	70–180	>70%
Time above range (TAR)	>180	<25%
	>250	<5%

^a For a target HbA1c of 7.5% TIR goal is greater than 60%

Data from Battelino T et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019;42(8)1593-1603.



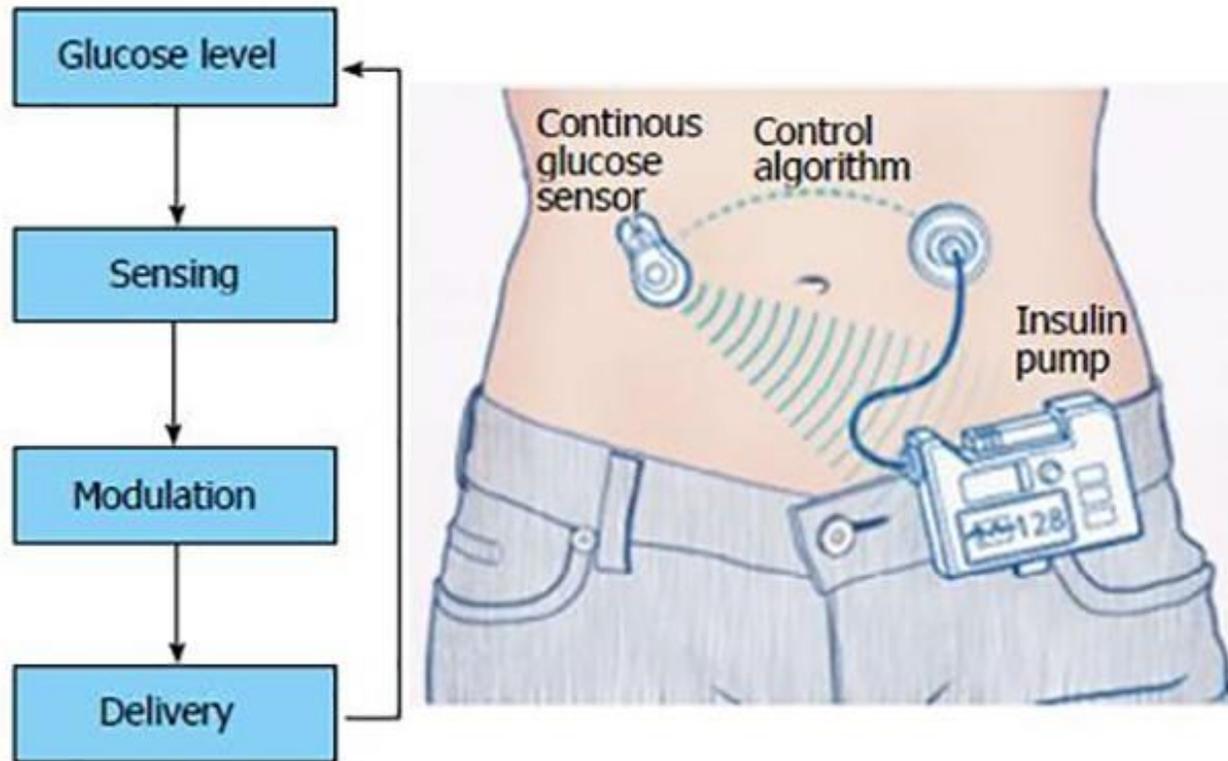
Costi iniziali e mensili a confronto dei principali strumenti utilizzati per il trattamento del diabete



Conclusioni dell'articolo

- ✓ L'utilizzo del **CGM** è associato a **miglioramenti dell'outcome indipendentemente dal sistema di somministrazione dell'insulina**
- ✓ Considerazioni pratiche quali la soddisfazione del paziente, l'educazione di partenza ed i costi inducono a raccomandare **il CGM come tecnologia iniziale.**
- ✓ Per ulteriori miglioramenti del TIR o per ridurre l'ipoglicemia andrebbero considerati i sistemi ibridi closed loop

Fattori biopsicosociali associati alla soddisfazione e all'uso sostenuto della tecnologia del pancreas artificiale e dei suoi componenti: un appello al campo tecnologico



Controllo a circuito chiuso con pancreas artificiale:

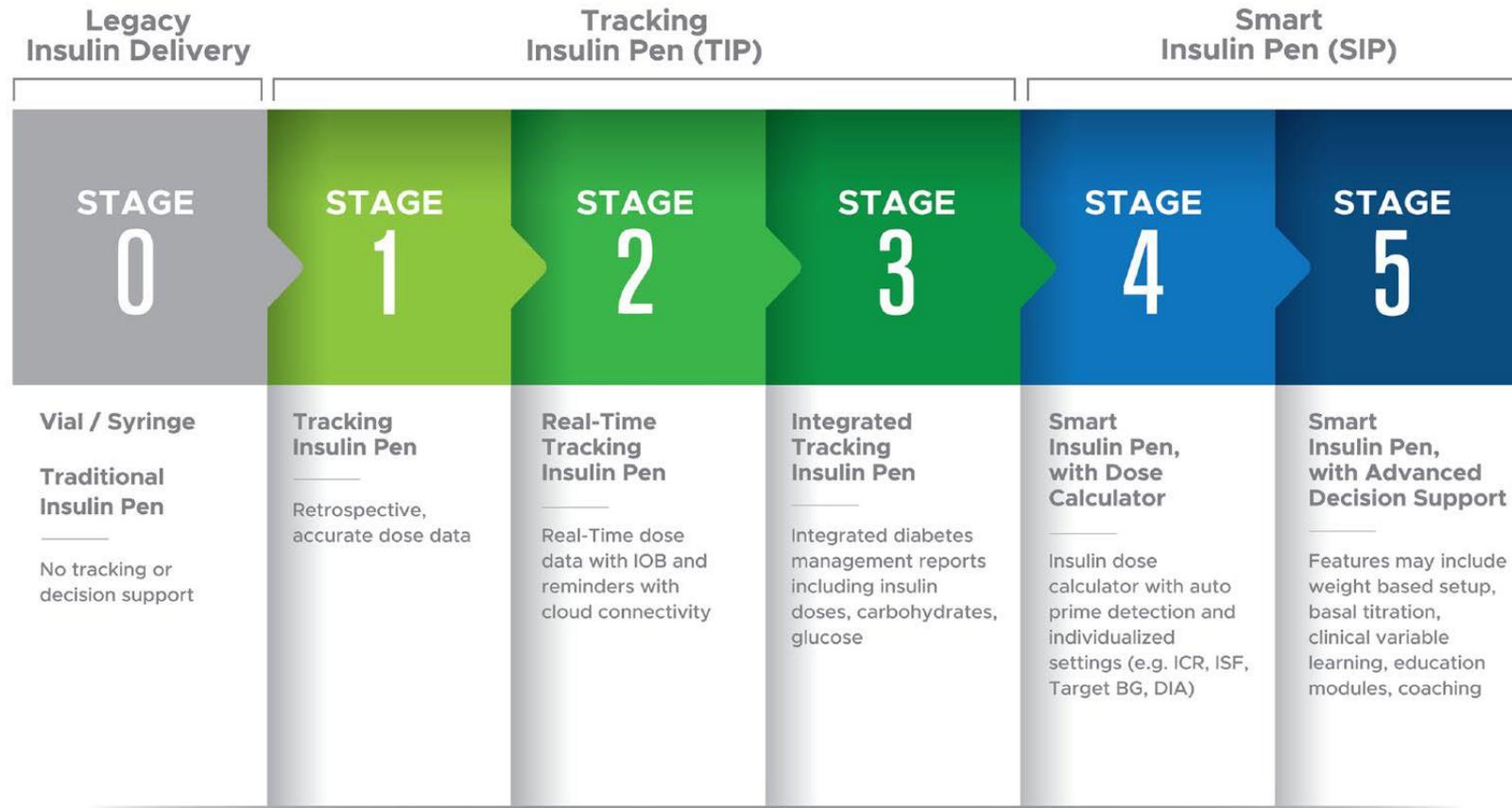
- ☞ Un **CGM applicato al corpo** misura la glicemia individuale in tempo reale
- ☞ Il valore del glucosio viene quindi inviato a un algoritmo di controllo che utilizza una serie di equazioni matematiche per determinare la dose di insulina per quel periodo di tempo
- ☞ La dose di insulina richiesta viene quindi trasmessa al microinfusore e l'insulina viene erogata agli individui
- ☞ **Il corpo dell'individuo risponde alla dose di insulina con un nuovo valore di glucosio nel sangue e il ciclo si ripete**

Il paziente al centro

Le Smart Insulin Pens (SIP): l'ultima innovazione nella tecnologia per il diabete

- Device per la somministrazione di insulina, potenziato con connessione Bluetooth ad un'applicazione abbinata sullo smartphone, che determina il bolo da calcolare ai pasti e raccoglie i dati in automatico
- Le SIP possiedono le caratteristiche per ricostituire un ecosistema connesso per la cura del diabete per i pazienti, il team diabetologico e l'organizzazione sanitaria
- Le SIP possono svolgere un ruolo chiave nella modernizzazione della cura del diabete per una grande parte della popolazione

La roadmap della SIP



Microinfusori versus SmartPen SIP?

- Microinfusori non sono accettati da tutti i pazienti, poiché sono un device da mantenere indosso 24 ore/24
- Le penne sono più leggere, a basso costo, discrete, non invasive

La mHealth, le Apps

- Gli **smartphone** hanno un ruolo importante, ma ancora **indeterminato**, nella cura del diabete e nell'autogestione
- Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare l'efficacia di questi interventi attraverso una gamma di possibili **endpoint clinici e centrati sul paziente**
- La qualità della ricerca sull'efficacia degli interventi di mHealth per il diabete è scarsa: solo il **21%** degli studi in letteratura ha fornito prove valide sull'efficacia di un intervento di **mHealth, a breve termine**
- **I rimborsi dei costi o gli incentivi** all'uso della mHealth dovrebbero essere **implementati** come strategia generale per migliorare i risultati della cura del diabete

Lezioni apprese dalla letteratura sull'uso del CGM e del pancreas artificiale

- Rischio negli adolescenti di **maggiore ansia** in chi utilizza il CGM
- Le persone si aspettano che il pancreas artificiale riduca il peso della cura dei propri comportamenti
- **I limiti biologici** devono essere affrontati (ad esempio, ridurre i problemi della pelle)
- L'impatto psicologico e sociale sono stati sottovalutati e le informazioni raccolte non sono state capitalizzate
- Vi è la necessità clinica di **metodi sempre più sicuri e di facile utilizzo** per iniziare l'insulinoterapia e gestire la malattia diabetica in modo efficace, anche con strumenti a circuito chiuso, con uno sguardo esteso alla popolazione ambulatoriale

Lezioni apprese dalla letteratura sull'uso della tecnologia nel trattamento del diabete

- Gli attuali programmi di **scarico del CGM possono risultare difficili** da effettuare, ed i grafici difficili da interpretare per alcuni pazienti, e quindi non possono essere utilizzati su larga scala (necessità di formare anche i CAREGIVER)
- Un approccio Patient Centered è necessario da parte della ricerca sulla tecnologia nel diabete, tenendo conto del **RUOLO FONDAMENTALE DELL'ESPERIENZA PERSONALE DEL PAZIENTE** e delle esigenze del singolo
- Ottimizzare **l'educazione terapeutica e supportare il paziente** in modo che possa ottenere i maggiori benefici dalla tecnologia
- E' necessaria una maggiore integrazione della tecnologia per la cura del diabete in diversi modi, maggiore diffusione e disseminazione delle informazioni, ottenute da fonti attendibili e certificate

...e non tralasciamo le possibili evoluzioni tecnologiche della stessa insulina...

Tim Street, fondatore del Diabettech blog, ha scritto *“il **futuro** non è solo innovazione meccanica o tecnologica, ma anche **innovazione biologica**. L’idea **dell’insulina intelligente, ora in fase sperimentale**, a somministrazione monosettimanale, e responsiva alle variazioni di glucosio ematico, senza richiedere utilizzo di CGM o microinfusore, è allettante, ma arriverà tra alcuni anni. Nel frattempo si possono trovare migliori soluzioni con insuline che possano facilitare la gestione giornaliera del diabete e semplificare l’utilizzo delle tecnologie a disposizione”*

CONCLUSIONI

La tecnologia può essere di grande aiuto nel migliorare la gestione quotidiana del diabete, ma ...

- Va gestita in modo consapevole
- E' necessaria un'adeguata "educazione terapeutica digitale" per ottimizzare i benefici delle strumentazioni in uso
- ***Ogni individuo è unico***: la tecnologia, come la terapia, va individualizzata, e non c'è uno strumento valido per tutti
- **Non** è dimostrato che **"rincorrere la tecnologia" alla ricerca dell'ultimo modello** porti a migliori risultati individuali e nel lungo termine

Obiettivi chiave nella gestione del diabete di tipo 1 con tecnologie nuove e innovative



Grazie!

