

SIMDO

SOCIETÀ  
ITALIANA  
METABOLISMO  
DIABETE  
OBESITÀ

# XVI CONGRESSO NAZIONALE

Il monitoraggio glicemico  
continuo: cambia lo  
scenario?



DARIO PITOCO  
DIRETTORE UOSA di DIABETOLOGIA  
FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI

# Monitoraggio Glicemico Continuo (CGM)

CGM è un sistema per la rilevazione dei livelli di glucosio nel fluido interstiziale.

Esso consiste di 3 componenti:

- Sensore sottocutaneo;
- Unità elettronica per la trasmissione del segnale;
- ricevitore/unità di archiviazione (pompa insulinica, ricevitore o smartphone).

Retrospettivo “holter-like”: i dati vengono visualizzati dopo che il paziente ha utilizzato il sensore.

Real-time : il paziente può leggere i dati rilevati dal sensore sul ricevitore o sulla pompa e modificare la terapia



## CGM Impiantabile



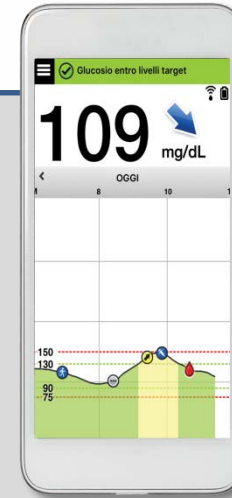
Sensore

90 giorni di uso  
continuativo



Smart Transmitter

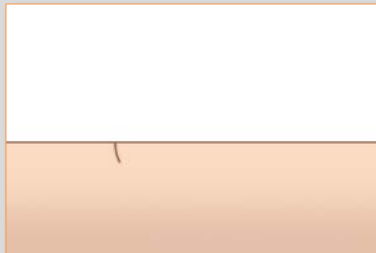
Allarmi tramite  
vibrazione sul corpo



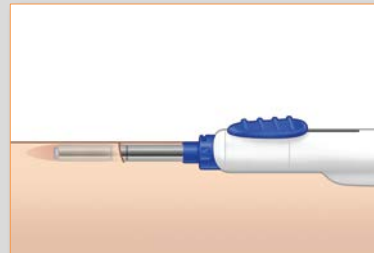
Mobile App

Nessun ricevitore  
aggiuntivo

Incisione



Inserzione



Copertura dell'incisione



## Monitoraggio Flash del Glucosio (FGM)

Comprende un sensore della durata di 14 giorni in grado di misurare i livelli di glucosio a intervalli di 1 minuto, memorizzando i dati delle ultime 8 ore.

Operando una scansione rapida del sensore, il paziente può visualizzare su un lettore l'attuale livello di glicemia ed un grafico che mostra il trend del glucosio nelle ultime 8 ore.

FGM non richiede calibrazioni ma non dispone di allarmi in presenza di ipoglicemia .

FGM può essere considerato “CGM on-demand” (*Kropff*).

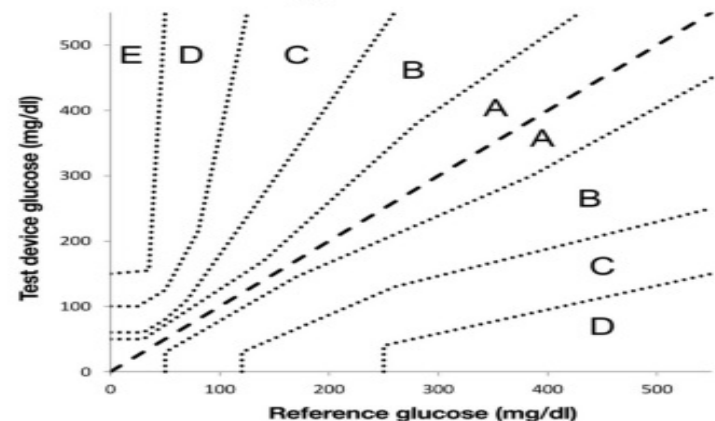


## Accuratezza del CGM/FGM

Per l'utilizzo cui è destinato, l'accuratezza e la precisione del CGM sono delle caratteristiche di fondamentale importanza.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi indici per valutare l'accuratezza del CGM:

- MARD – Differenza media assoluta relativa  
MARD può essere diversa nei diversi contesti iperglicemico, euglicemico ed ipoglicemico, quindi deve essere valutata in ciascuna delle situazioni.
- Parkes/Consensus Error Grid



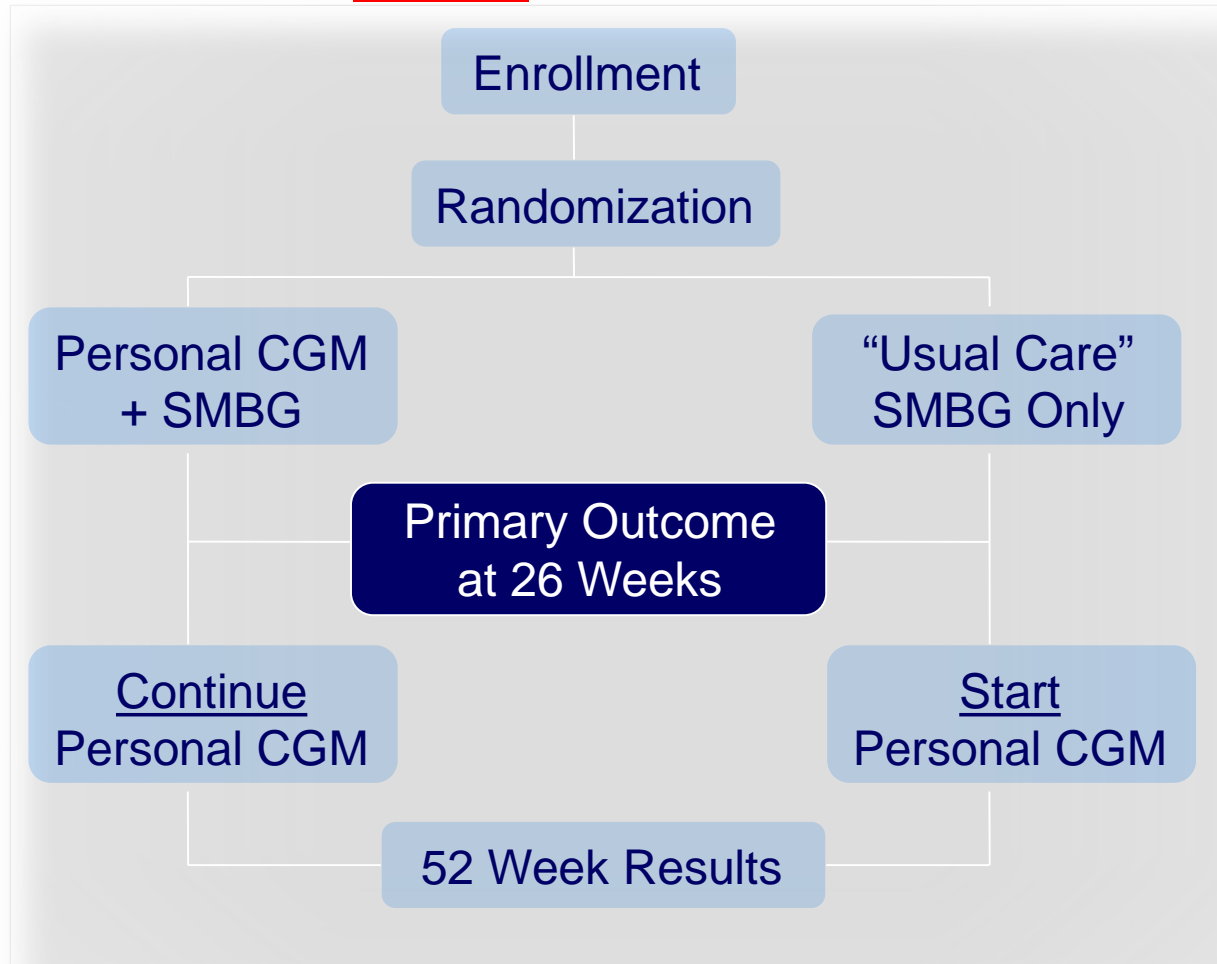
## MARD dei sistemi CGM/FGM in commercio

	<b>Libre</b> (Bailey TS et al. Diab Technol Ther 2015)	<b>Dexcom 4</b> Christiansen M et al; Diabetes Technol Ther. 2013 Oct;15(10):881-8	<b>Dexcom 5</b> (Bailey TS et al. J Diabetes Sci Technol 2015 )	<b>Enlite</b> (Paradigm Veo)	<b>Enlite</b> (Minimed 640G) (Cohen O et al, Abs n° 0317, ATTD 2016)	<b>Eversense</b> (Dehennis A et al. J Diabetes Sci Technol 2015) 90 days
Performance parameters	CGM vs YSI	CGM vs YSI	CGM vs YSI		CGM vs YSI	CGM vs Laboratory
MARD (%)	12	13	9 (adulti) 10 (pediatrici)	14.2	9.1±8.29	11,4±2,7
MAD hypoglycemia	13.4 mg/dl (< 100 mg/dl)		6.4mg/dl (≤70 mg/dl)		10.6±8.5 (≤75 mg/dl)	9.6
MARD at euglycaemia	11.4 (>100 mg/dl)		9.7 (70-180mg/dl)		10.3±7.5 (75-180NB: mg/dl)	11.4
MARD >180 mg/dl	-		8		6.3±4.8	11.0
Overall CEG A+B (%)	99.7		99.5		98.6%	

**YSI: Yellow Spring Instrument; MAD Mean Absolute Difference; MARD: Mean Absolute Relative Difference**

# Study Design & Methods

*Study Results Reflect Outcomes After 6 Months*

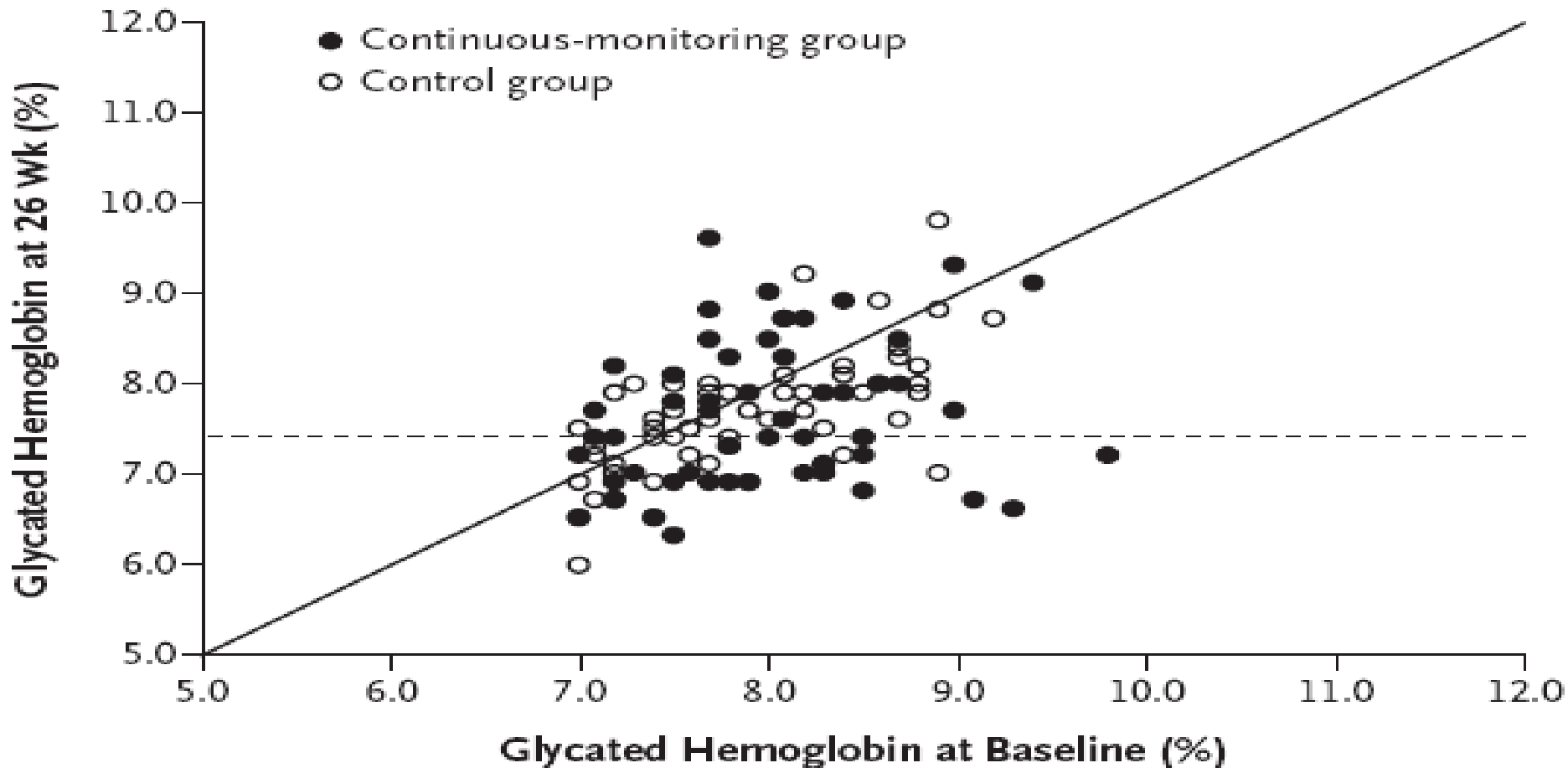


*The JDRF CGM Study Group. N Engl J Med 2008;359:1464-76.*

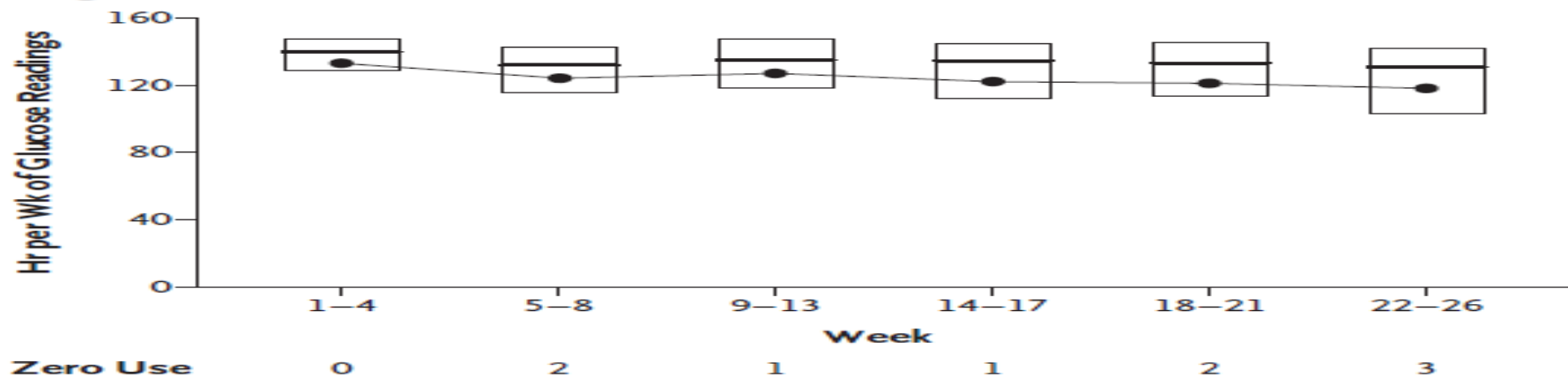
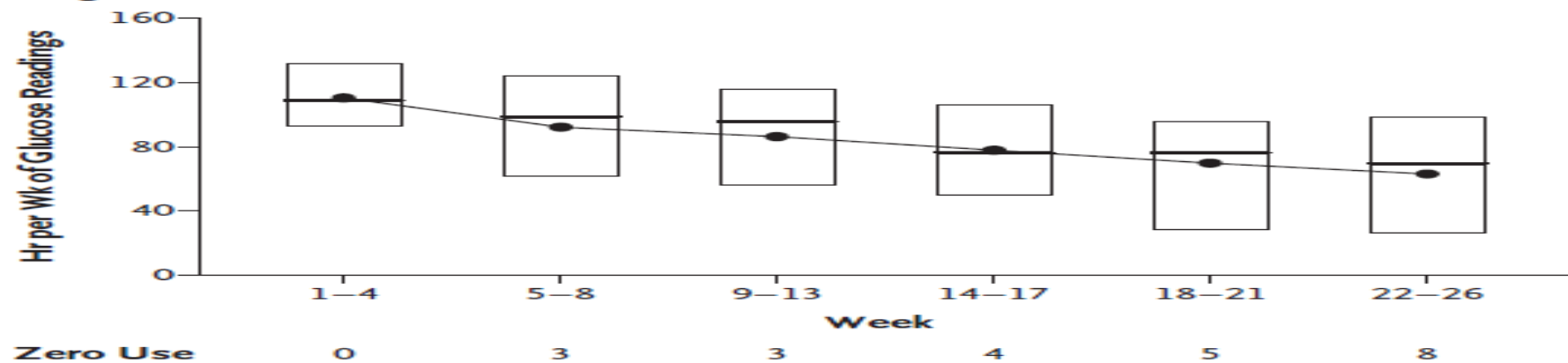
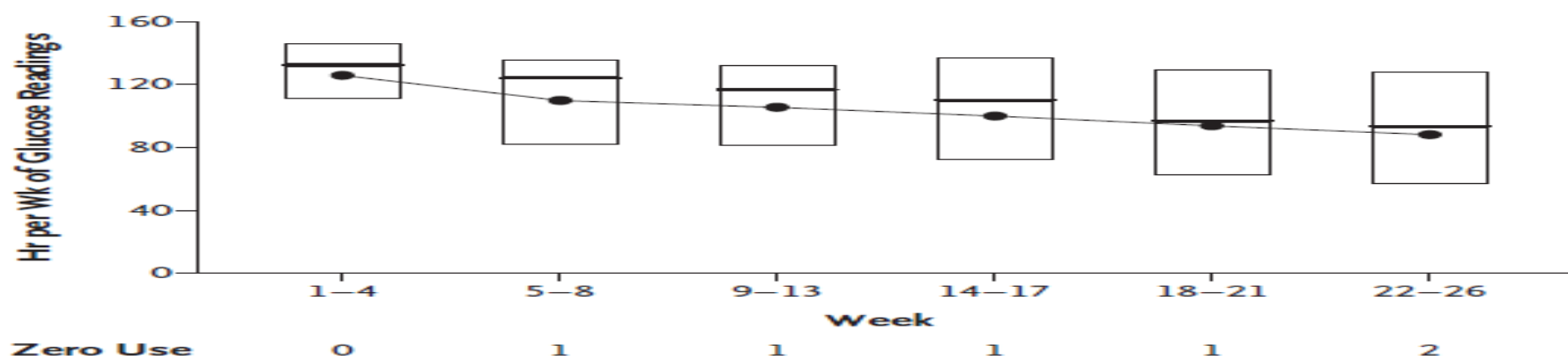
# CGMS in T1DM: effect on HbA1c

Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes  
(JDRF, NEJM, 2008)

C Age, 8–14 Yr





**A Age, ≥25 Yr****B Age, 15-24 Yr****C Age, 8-14 Yr**

# Efficacia di CGM sul compenso metabolico

**Metanalisi 6 RCT su soggetti con DMT1. Complessivamente 449 soggetti con CGM sono stati confrontati con 443 soggetti con SMBG**

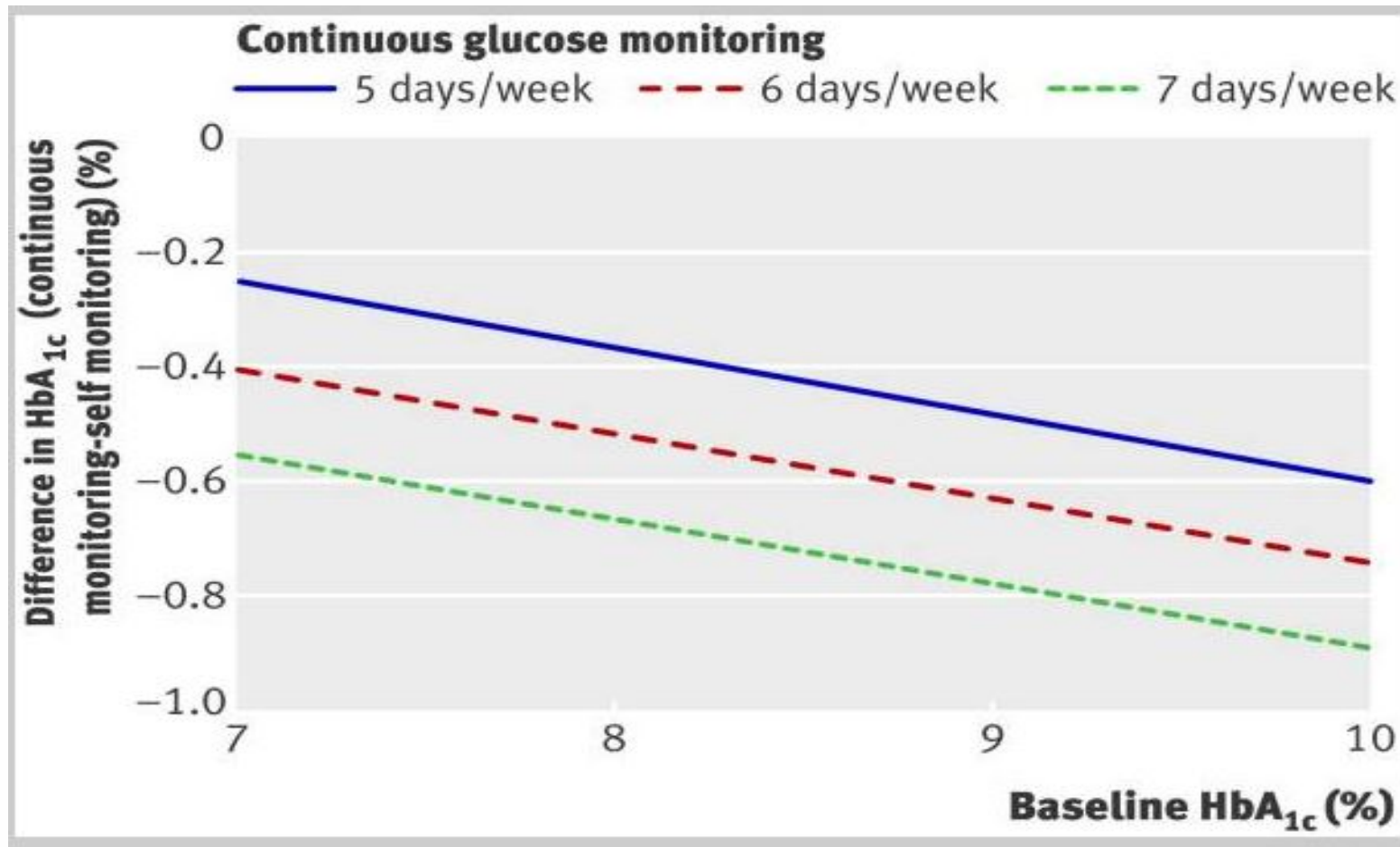
Study	No randomised	No analysed	Dropout rate (%)	Mean age (years)	Mean baseline HbA1c (%)	Mean diabetes duration (years)	Study duration (weeks)	Insulin delivery
Deiss et al 2006 <sup>3</sup>	162	156	3.7	26.8	9.56	—*	13	Continuous subcutaneous infusion or multiple daily injections
Hirsch et al 2008 <sup>4</sup>	146	138	5.5	33.1	8.44	18.7	26	Continuous subcutaneous infusion
JDRF 2008 (primary) <sup>5</sup>	322	317	1.6	23.5	7.84	12.1	26	Continuous subcutaneous infusion or multiple daily injections
JDRF 2009 (secondary) <sup>6</sup>	129	127	1.6	30.7	6.45	34.6	26	Continuous subcutaneous infusion or multiple daily injections
O'Connell et al 2009 <sup>7</sup>	62	55	11.3	23.2	7.40	10.2	13	Continuous subcutaneous infusion
Raccach et al 2009 <sup>8</sup>	132	115	12.9	28.5	9.20	28.4	26	Continuous subcutaneous infusion

JDRF=Juvenile Diabetes Research Foundation.

\*Not given in published paper.

*Pickup JC, BMJ 2011*

La riduzione di HbA<sub>1c</sub> è proporzionale ai giorni/settimana di uso del sensore e all'HbA<sub>1c</sub> di partenza



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

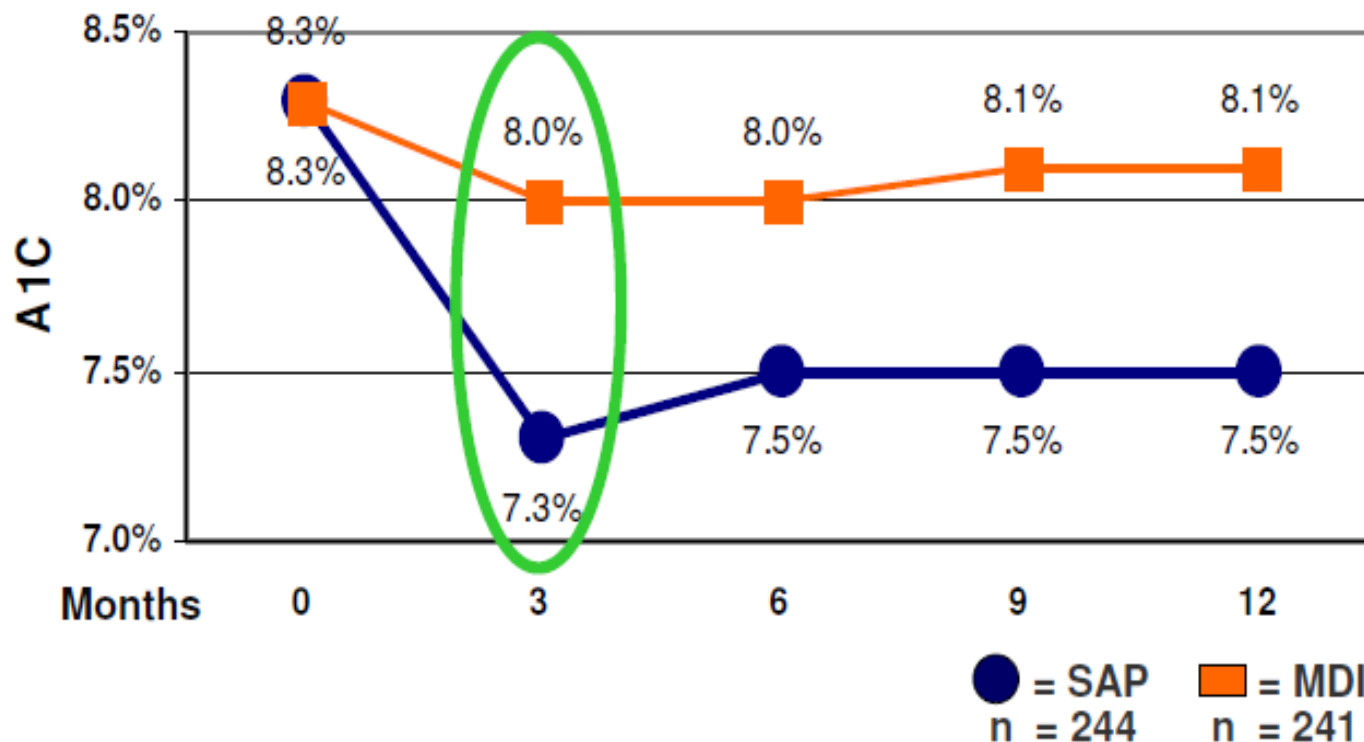
ESTABLISHED IN 1812

JULY 22, 2010

VOL. 363 NO. 4

Effectiveness of Sensor-Augmented Insulin-Pump Therapy  
in Type 1 Diabetes

HbA1c



## CGM in T1DM on MDI: The DIAMOND Study

Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control  
in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections

The DIAMOND Randomized Clinical Trial

158 soggetti con Diabete Mellito Tipo 1, in terapia con MDI.

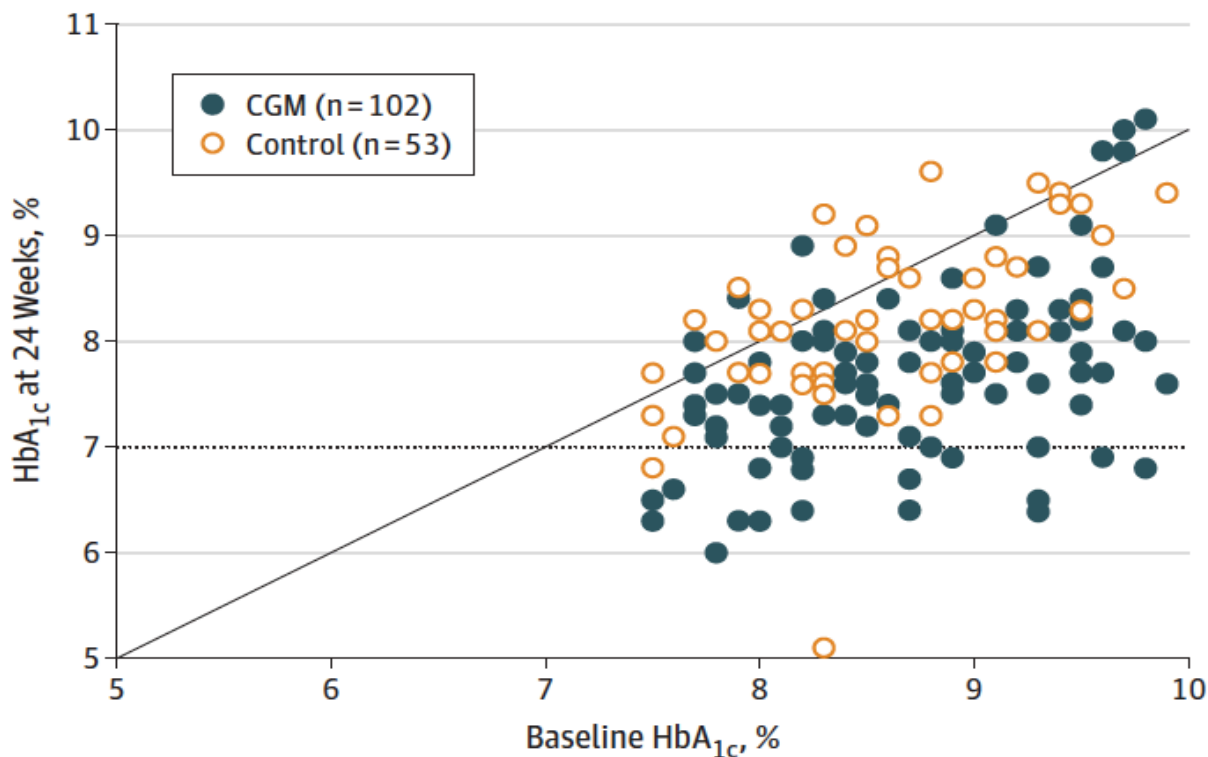
- Età  $\geq 25$  anni
- HbA1c 7.5-10.0%
- Non utilizzo di CGM per 2 mesi prima dell'arruolamento.

Randomizzazione a CGM:SMBG=2:1.

105 soggetti randomizzati a CGM (Dexcomm G4) e 53  
soggetti randomizzati a SMBG.

## Maggiore riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> nel gruppo CGM

	12 Weeks		24 Weeks		Between-Group Difference <sup>c,d</sup> Mean adjusted difference, % (95% CI)	P Value <sup>c,d</sup>
	CGM Group (n = 103)	Control Group (n = 52)	CGM Group (n = 105) <sup>b</sup>	Control Group (n = 53)		
Primary outcome, mean (SD), %						
HbA <sub>1c</sub>	7.6 (0.7)	8.1 (0.7)	7.7 (0.8)	8.2 (0.8)		
Change in HbA <sub>1c</sub> from baseline	-1.1 (0.7)	-0.5 (0.7)	-1.0 (0.8)	-0.4 (0.7)	-0.6 (-0.8 to -0.3)	<.001



Beck et al. JAMA, 2017

## Riduzione della variabilità glicemica nel gruppo CGM: minor tempo in ipo- ed iperglicemia.

	Baseline		12 and 24 Weeks Pooled <sup>a</sup>		Mean Adjusted Difference (99% CI) <sup>b</sup>	P Value <sup>b</sup>
	CGM Group (n = 105)	Control Group (n = 53)	CGM Group (n = 103)	Control Group (n = 53)		
Hours of data, mean (SD)	322 (50)	325 (51)	301 (41)	301 (54)		
Prespecified secondary outcomes						
Glucose variability: coefficient of variation, mean (SD), %	42 (7)	42 (7)	38 (6)	42 (7)	-4 (-6 to -2)	<.001
Minutes per day in range 70-180 mg/dL, mean (SD)	660 (179)	650 (170)	736 (206)	650 (194)	77 (6 to 147)	.005
Hypoglycemia, median (IQR)						
Minutes per day <70 mg/dL	65 (33 to 103)	72 (35 to 136)	43 (27 to 69)	80 (36 to 111)		.002
Minutes per day <60 mg/dL	32 (15 to 61)	39 (15 to 78)	20 (9 to 30)	40 (16 to 68)		.002
Minutes per day <50 mg/dL	13 (5 to 29)	18 (4 to 39)	6 (2 to 12)	20 (4 to 42)		.001
Hyperglycemia, median (IQR)						
Minutes per day >180 mg/dL	687 (554 to 810)	725 (537 to 798)	638 (503 to 807)	740 (625 to 854)		.03
Minutes per day >250 mg/dL	301 (190 to 401)	269 (184 to 383)	223 (128 to 351)	347 (241 to 429)		<.001
Minutes per day >300 mg/dL	129 (66 to 201)	109 (71 to 204)	78 (36 to 142)	167 (89 to 226)		<.001

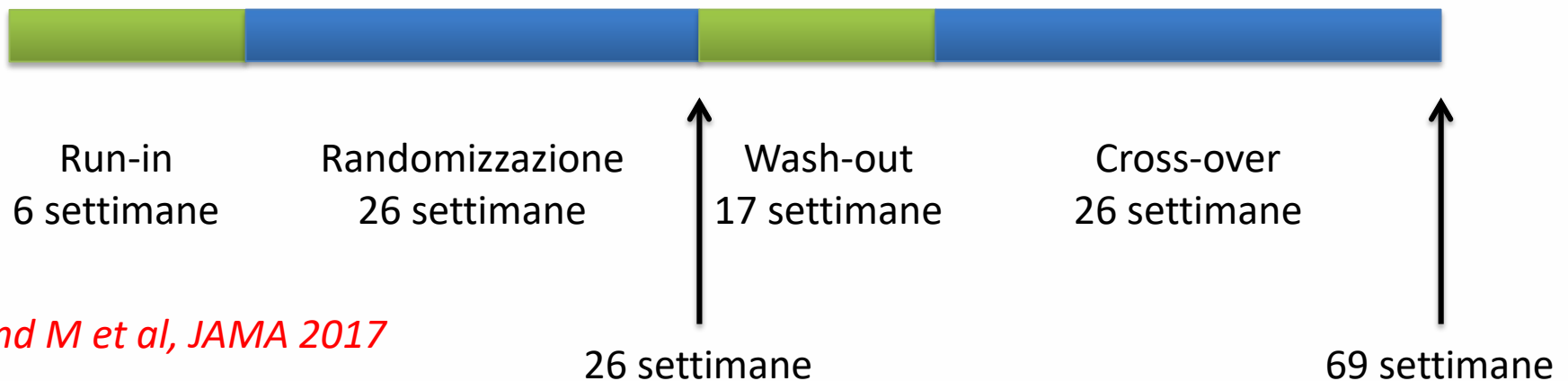
**Riduzione del numero di rilevazioni capillari/die a 24 settimane:  
3.1/die per CGM vs 4.1/die per SMBG (p<0.001)**

## CGM in T1DM on MDI: The GOLD Cross-over Study

Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy  
for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes  
Treated With Multiple Daily Insulin Injections  
The GOLD Randomized Clinical Trial

RCT cross-over open-label della durata di 69 settimane, che ha coinvolto 161 soggetti con DMT1 in terapia MDI con livelli di HbA1c  $\geq 7.5\%$

Outcome primario: variazione dei livelli di HbA1c a 26 e 69 settimane

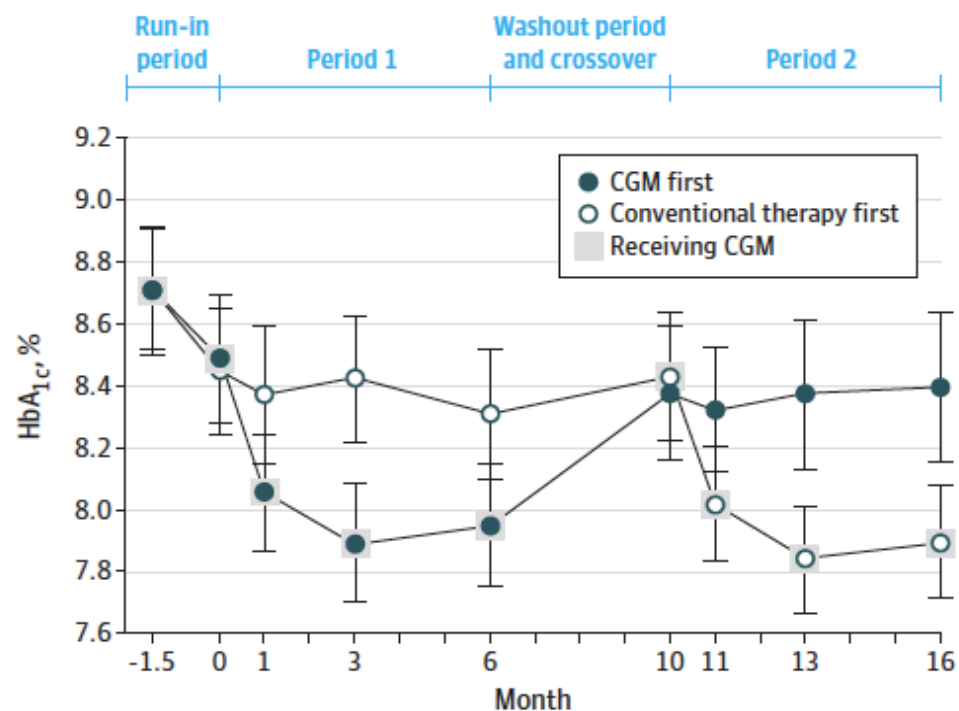


*Lind M et al, JAMA 2017*



## Maggiore riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> nel gruppo CGM

Primary end point	CGM, Mean (95% CI)	Conventional Therapy, Mean (95% CI)	Least Square Means or Mean for Difference: CGM–Conventional Treatment (95% CI) <sup>a</sup>	P Value
HbA <sub>1c</sub> % <sup>b</sup>	7.92 (7.79 to 8.05)	8.35 (8.19 to 8.51)	-0.43 (-0.57 to -0.29)	<.001
HbA <sub>1c</sub> mmol/mol	63 (61.6 to 64.5)	68 (66.0 to 69.4)	-4.7 (-6.27 to -3.13)	
No. of patients	142	142		



No. of patients

CGM first

69 69 69 69 69 66 67 68 69

Conventional therapy first

73 72 71 73 73 73 70 73 73

## Miglioramento degli outcomes secondari nel gruppo CGM

	CGM, Mean (95% CI)	Conventional Therapy, Mean (95% CI)	Least Square Means or Mean for Difference: CGM–Conventional Treatment (95% CI) <sup>a</sup>	P Value
Secondary end points (sequential testing performed) <sup>c</sup>				
Mean glucose level, mg/dL <sup>d</sup>	186.93 (181.66 to 192.20)	193.68 (188.31 to 199.04)	-6.61 (-12.01 to -1.20)	.02
No. of patients	133	133		
Mean amplitude glycemic excursions, mg/dL <sup>d</sup>	161.93 (156.94 to 166.91)	180.96 (175.72 to 186.20)	-19.36 (-24.26 to -14.46)	<.001
No. of patients	123	127		
SD of glucose levels, mg/dL <sup>d</sup>	68.49 (66.36 to 70.63)	77.23 (74.96 to 79.50)	-8.69 (-10.76 to -6.61)	<.001
No. of patients	133	133		
DTSQ status version, scale total	30.21 (29.47 to 30.96)	26.62 (25.61 to 27.64)	3.43 (2.31 to 4.54)	<.001
No. of patients	136	137	131	
DTSQ change version, scale total <sup>e</sup>	13.20 (12.13 to 14.28)	5.97 (3.64 to 8.30)	3.76 (1.70 to 5.82)	<.001
No. of patients	69	67	136	

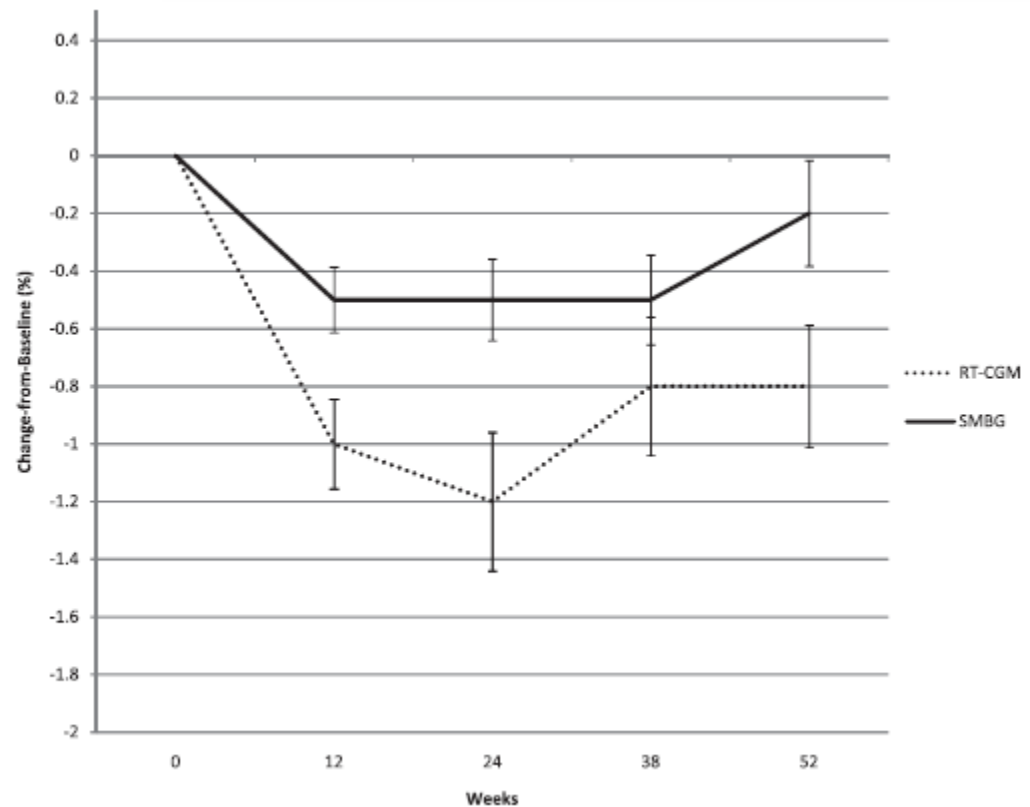
*Lind M et al, JAMA 2017*

## CGM e T2D

## Short- and Long-Term Effects of Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 2 Diabetes

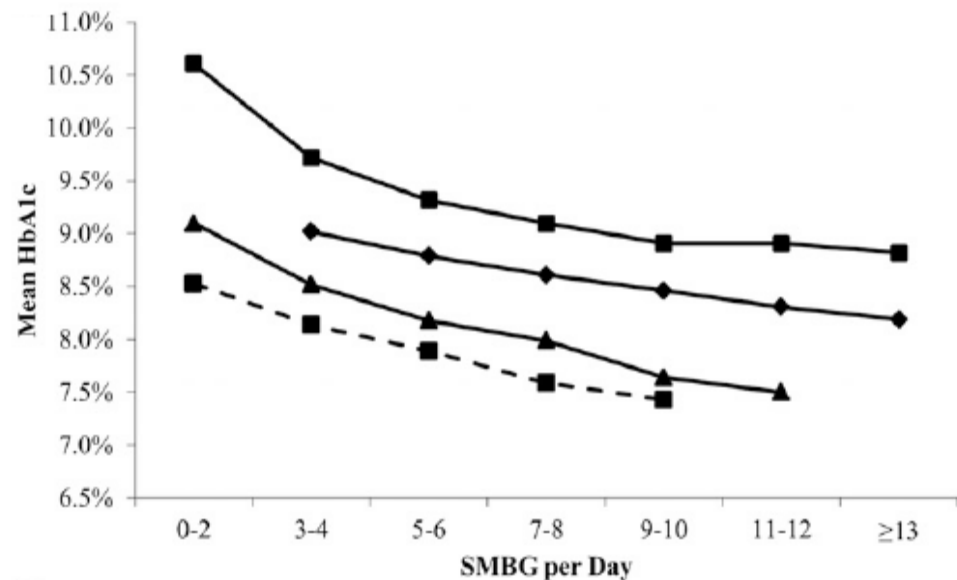
100 pts con T2D non in basal-bolus

Riduzione dell'HbA1c nel gruppo CGM di 1.0, 1.2, 0.8 e 0.8 a 12, 24, 38 e 52 settimane



## Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A<sub>1c</sub> Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants

*Diabetes Care* 36:2009–2014, 2013



**A higher number of SMBG measurements per day was strongly associated with a lower HbA1c level with the association being present in all age-groups and in both insulin pump and injection users (20,555 participants)**

## Efficacia del CGM nella vita reale

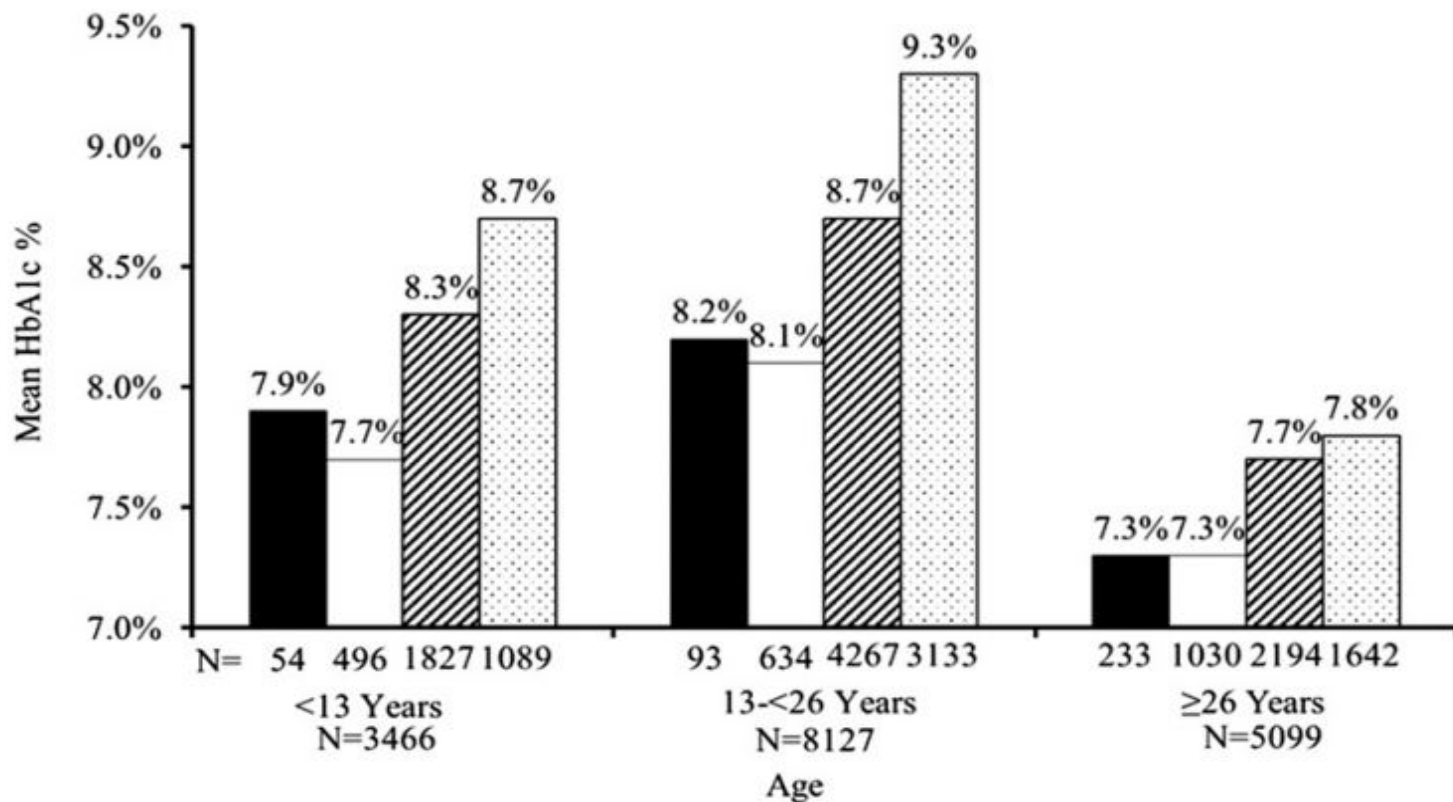
### Continuous Glucose Monitoring in Patients With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections

Sono stati analizzati i dati del database DMT1 Exchange.

Sono stati inclusi 17.731 pazienti, con DMT1 diagnosticato da almeno 1 anno.

I pazienti sono stati inclusi nel gruppo CGM se utilizzavano sistemi di monitoraggio in continuo nei 30 giorni precedenti la visita clinica.

# HbA<sub>1c</sub> minore nei pazienti che utilizzano CGM



**Figure 1**—Mean HbA<sub>1c</sub> according to insulin modality/CGM use status. Solid black bar, injection + CGM; solid white bar, pump + CGM; black and white striped bar, pump only; black dotted bar, injection only.

## CGM vs CGM+SMBG: Studio Replace-BG

RCT volto a dimostrare la non inferiorità di CGM senza SMBG vs CGM+SMBG, in 226 soggetti adulti con DMT1 in buon compenso metabolico (HbA1c <9.0%).  
Outcome primario dello studio: tempo trascorso nel range 70-180 mg/dL dopo 26 settimane.

Table 1—Participant characteristics at enrollment (N = 226 randomized)

	CGM-only group(n = 149)	CGM+BGM group(n = 77)
Age (years)	44 ± 14	45 ± 13
Range	19–78	25–69
Diabetes duration (years)	23 ± 12	25 ± 12
Range	2–64	4–58
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.7 ± 4.1	26.5 ± 4.9
Female sex	71 (48)	41 (53)
Race/ethnicity		
White non-Hispanic	139 (93)	68 (88)
Hispanic or Latino	4 (3)	5 (6)
Black/African American	4 (3)	1 (1)
Asian	2 (1)	2 (3)
Other/unknown	0 (0)	1 (1)
Annual household income (\$)*		
<50,000	18 (16)	7 (12)
>50,000–100,000	39 (35)	17 (30)
≥100,000	54 (49)	33 (58)

## CGM da solo è sicuro ed efficace come CGM+SMBG

Table 3—Study outcomes

CGM results	CGM-only group		CGM+BGM group		P value†
	Baseline (n = 149)	26-week study period (n = 148)*	Baseline (n = 77)	26-week study period (n = 76)*	
Hours of CGM data	640 (620–650)	4,007 (3,709–4,166)	641 (619–651)	4,021 (3,725–4,136)	
Range	306–663	467–4,399	270–684	811–4,535	
% time in range (70–180 mg/dL)	63 ± 13	63 ± 13	65 ± 13	65 ± 11	0.81
Mean glucose (mg/dL)	162 ± 22	162 ± 23	158 ± 22	158 ± 20	>0.99
Coefficient of variation (%)	36 (33–41)	37 (34–41)	37 (33–40)	37 (34–40)	0.58
Hypoglycemia‡					
% time <70 mg/dL	2.9 (1.5–4.5)	3.0 (1.6–5.1)	3.6 (1.9–4.8)	3.7 (1.9–4.9)	0.95
% time <60 mg/dL	1.1 (0.6–1.9)	1.3 (0.5–2.4)	1.4 (0.6–2.3)	1.6 (0.6–2.2)	0.57
% time <50 mg/dL	0.3 (0.1–0.6)	0.4 (0.2–0.8)	0.4 (0.2–0.7)	0.5 (0.2–0.8)	0.75
Area above curve 70 mg/dL	0.3 (0.2–0.5)	0.3 (0.1–0.6)	0.4 (0.2–0.6)	0.4 (0.2–0.5)	0.76
% Days with ≥20 consecutive min glucose values <60 mg/dL	25 (15–43)	28 (13–42)	33 (15–43)	32 (16–46)	0.68
Hyperglycemia‡					
% time >180 mg/dL	33 (25–43)	35 (25–41)	31 (22–40)	31 (24–38)	0.88
% time >250 mg/dL	8 (4–15)	9 (5–13)	7 (3–11)	7 (4–11)	0.65
% time >300 mg/dL	2 (1–5)	2 (1–4)	2 (1–4)	2 (1–3)	0.72
Area under curve 180 mg/dL	17 (10–25)	17 (10–23)	14 (8–22)	15 (9–21)	0.90
% days with ≥20 consecutive min of glucose values >300 mg/dL	25 (12–48)	27 (14–40)	20 (8–36)	20 (10–37)	0.72
HbA <sub>1c</sub> results					
	Baseline (n = 149)	Week 26 visit (n = 142)	Baseline (n = 77)	Week 26 visit (n = 75)	
HbA <sub>1c</sub>					—
%	7.1 ± 0.7	7.1 ± 0.7	7.0 ± 0.7	7.0 ± 0.6	
mmol/mol	54 ± 7.7	54 ± 7.7	53 ± 7.7	53 ± 6.6	
Change in HbA <sub>1c</sub> from baseline					0.41
%		0.0 ± 0.5		0.0 ± 0.5	
mmol/mol		0.0 ± 5.5		0.0 ± 5.5	



## Ipoglicemia

Incidenza di Ipoglicemia moderata : 1-2 eventi per pz/sett;  
Incidenza di Ipoglicemia severa: 0.1-1.5 eventi per pz/anno.

Gli episodi ipoglicemici ricorrenti portano all'instaurarsi dell'incapacità di percepire le ipoglicemie, che aumenta di 3-6 volte il rischio di ipoglicemie severe.

4-10% delle morti in giovani soggetti con DMT1 sono dovute ad episodi ipoglicemici.

## I primi studi sul CGM si sono concentrati prevalentemente sulla riduzione dell'HbA1c

Study	Participants (n)	Baseline HbA1c	Duration	Comparison (intervention vs control)	Outcome HbA1c	Mild hypoglycemia	Nocturnal hypoglycemia	Severe hypoglycemia (n)
<b>CGM</b>								
Focus: glycated hemoglobin reduction								
JDRF 2008 <sup>38</sup>	322	7.5-10%	6 months	CGM vs SMBG	↓	=	?	14 vs 11
GuardControl <sup>39</sup>	162	≥8.1%	3 months	CGM vs SMBG	↓	?	?	2 vs 0
Riveline et al <sup>40</sup>	257	≥8.0%	12 months	CGM vs SMBG	↓	?	?	37 vs 15
DirecNet Study Group <sup>41</sup>	146	≥7.0%	6 months	CGM vs SMBG	=	=	?	3 vs 6
STAR-3 <sup>42</sup>	485	7.4-9.5%	12 months	SAPT vs MDI + SMBG	↓	=	?	32 vs 27
EURYTHMICS <sup>43</sup>	83	≥8.2%	6 months	SAPT vs MDI + SMBG	↓	=	?	4 vs 1
RealTrend <sup>44</sup>	132	≥8.0%	6 months	SAPT vs CSII + SMBG	=	=	?	1 vs 0
ASAP <sup>45</sup>	62	≤8.5%	3 months	SAPT vs CSII + SMBG	↓	=	?	0 vs 0
STAR-I <sup>46</sup>	146	≥7.5%	6 months	SAPT vs CSII + SMBG	=	=	?	11 vs 3*
ONSET <sup>47</sup>	160	11.3% (mean)	12 months	SAPT vs CSII + SMBG	=	?	?	0 vs 4
SWITCH <sup>48</sup>	153	7.5-9.5%	6 months	SAPT vs CSII + SMBG	↓	↓	?	4 vs 2
Focus: hypoglycemia reduction								
JDRF 2009 <sup>49</sup>	129	<7.0%	6 months	CGM vs SMBG	↓	↓	?	9 vs 10
Battelino et al 2011 <sup>50</sup>	120	<7.5%	6 months	CGM vs SMBG	↓	↓	↓	0 vs 0
HypoCOMPASS <sup>72</sup>	96	8.2% (mean)	6 months	CGM vs SMBG	=	=	?	46 vs 44

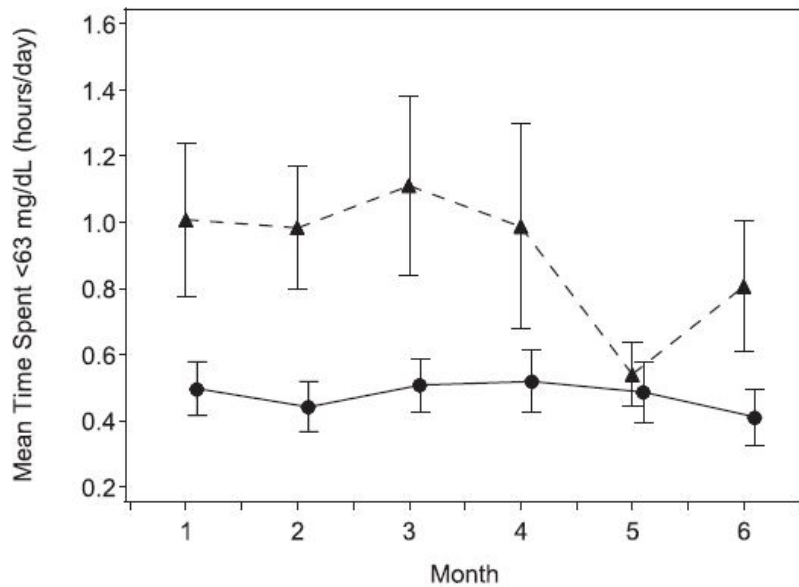
*van Beers CAJ et al, J of Diabetes Sci & Technol 2016*

## CGM ed Ipoglicemia

# Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes

- 120 soggetti, bambini ed adulti, affetti da DMT1, in trattamento MDI o CSII
- HbA1c <7.5%
- Randomizzati a CGM o SMBG

Outcome primario: tempo trascorso in ipoglicemia (glicemia <63mg/dL) dopo 26 settimane.

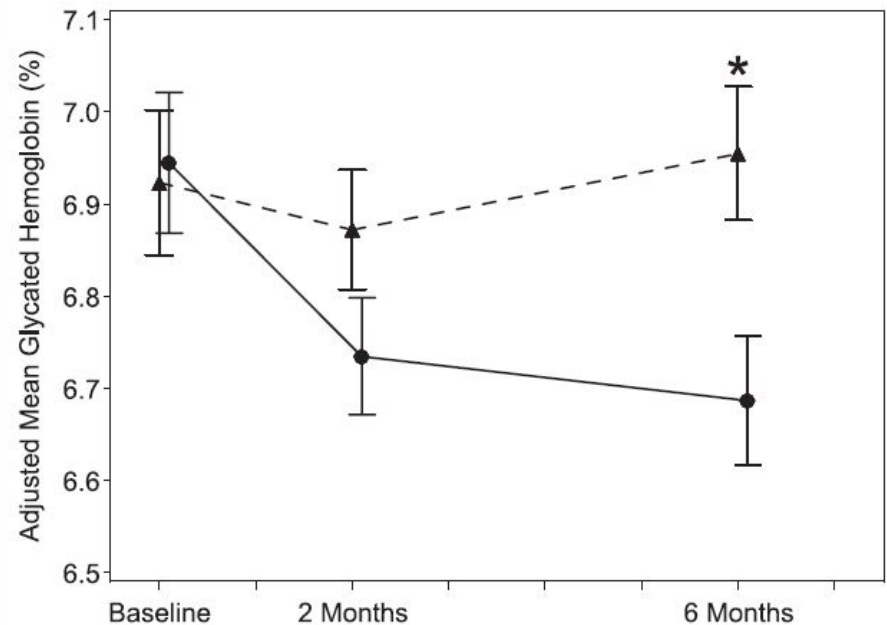


**Figure 1**—Time spent below 63 mg/dL by month. Mean values  $\pm$  SEs for hours per day spent <63 mg/dL over the 6-month study period in all patients. ●, continuous monitoring group; ▲, control group.

**Riduzione dei livelli di HbA1c nel gruppo CGM**

*Battelino T et al, Diabetes Care 2011*

**Minor tempo trascorso in ipoglicemia nel gruppo con CGM**

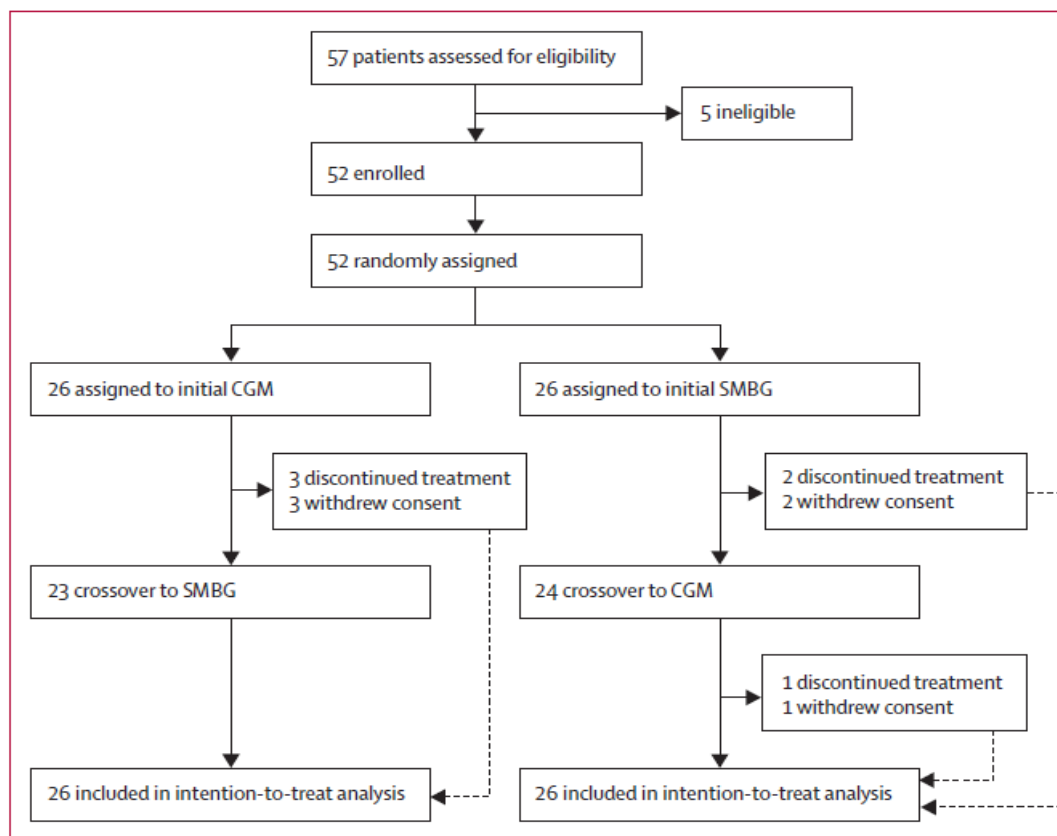


# Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial

Cornelis A J van Beers, J Hans DeVries, Susanne J Kleijer, Mark M Smits, Petronella H Geelhoed-Duijvestijn, Mark HH Kramer, Michaela Diamant\*, Frank J Snoek, Erik H Serné

Active phases  
16 weeks

Washout 12  
weeks



# RIDUZIONE DEL TEMPO TRASCORSO IN IPOGLICEMIA E DEGLI EVENTI IPOGLICEMICI NEL GRUPPO CGM

	CGM phase	SMBG phase	Mean difference (95% CI)	p value
Percentage of time spent with glucose concentration in a specific range				
4-10 mmol/L	65.0% (62.8-67.3)	55.4% (53.1-57.7)	9.6% (8.0 to 11.2)	<0.0001
≤3.9 mmol/L	6.8% (5.2-8.3)	11.4% (9.9-13.0)	-4.7% (-5.9 to -3.4)	<0.0001
>10 mmol/L	28.2% (25.1-31.3)	33.2% (30.0-36.3)	-5.0% (-6.9 to -3.1)	<0.0001
Time spent with glucose concentration in a specific range (h per day)				
4-10 mmol/L	15.6 (15.1-16.2)	13.3 (12.7-13.8)	2.3 (1.9 to 2.7)	<0.0001
≤3.9 mmol/L	1.6 (1.3-2.0)	2.7 (2.4-3.1)	-1.1 (-1.4 to -0.8)	<0.0001
>10 mmol/L	6.8 (6.0-7.5)	8.0 (7.2-8.7)	-1.2 (-1.6 to -0.7)	<0.0001
CGM-derived hypoglycaemic events (events per week)	10.1 (8.7-11.4)	11.1 (9.8-12.5)	-1.1 (-2.1 to -0.1)	0.028
Duration of CGM-derived hypoglycaemic events (min per event)	60.7 (54.9-66.4)	98.5 (92.6-104.3)	-37.8 (-44.6 to -30.9)	<0.0001
AUC ≤3.9 mmol/L per 24 h (mmol/L per min)	62.9 (45.1-80.7)	115.8 (97.8-133.8)	-52.9 (-68.1 to -37.7)	<0.0001
Nocturnal hypoglycaemia (0000-0600 h)				
Percentage of time spent with glucose concentration ≤3.9 mmol/L	7.6% (5.3-9.8)	13.3% (11.0-15.5)	-5.7% (-8.2 to -3.2)	<0.0001
CGM-derived hypoglycaemic events per night	0.26 (0.21-0.31)	0.33 (0.28-0.38)	-0.07 (-0.11 to -0.02)	0.003
Duration of CGM-derived hypoglycaemic events at night (min per event)	78.7 (69.3-88.1)	131.4 (121.9-140.9)	-52.7 (-62.7 to -42.7)	<0.0001
Mean glucose concentration (mmol/L)	8.3 (8.0-8.6)	8.7 (8.4-9.0)	-0.4 (-0.6 to -0.2)	0.001
Within-day SD of glucose concentration (mmol/L)	2.8 (2.7-2.9)	3.3 (3.1-3.4)	-0.5 (-0.6 to -0.4)	<0.0001
Coefficient of variation of glucose concentration				
Overall	39.5 (38.2-40.8)	46.3 (44.9-47.6)	-6.7 (-8.0 to -5.5)	<0.0001
Within day	33.5 (32.4-34.6)	38.0 (36.9-39.1)	-4.5 (-5.5 to -3.6)	<0.0001
Between days	18.4 (17.5-19.4)	23.1 (22.2-24.1)	-4.7 (-5.9 to -3.5)	<0.0001
MAG (mmol/L per h)	1.7 (1.7-1.8)	1.8 (1.7-1.9)	-0.1 (-0.1 to -0.0)	0.049
MODD (mmol/L)	3.3 (3.1-3.5)	4.2 (4.0-4.4)	-0.9 (-1.1 to 0.7)	<0.0001
CONGA <sub>1</sub> (mmol/L)	1.7 (1.6-1.8)	1.8 (1.7-1.9)	-0.1 (-0.2 to -0.0)	0.002

Data are mean (95% CI). CGM=continuous glucose monitoring. SMBG=self-monitoring of blood glucose. AUC=area under the curve. MAG=mean absolute glucose change. MODD=mean of daily difference. CONGA<sub>1</sub>=continuous overall net glycaemic action at 1 h intervals.

**Table 2: CGM-derived outcomes**

## Effetto di CGM su soggetti con storia di Ipoglicemia Severa

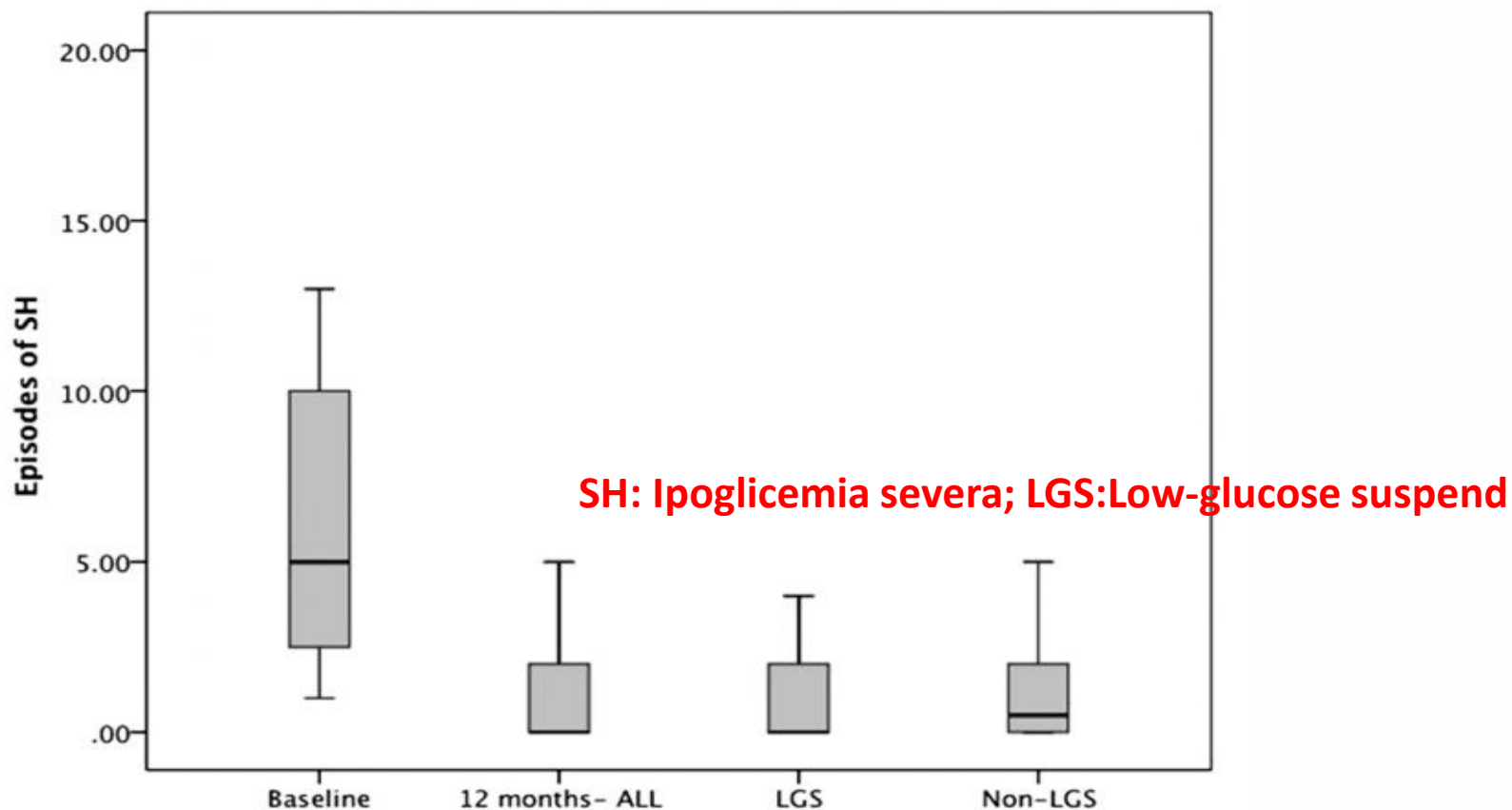
### **Real-Time Continuous Glucose Monitoring Significantly Reduces Severe Hypoglycemia in Hypoglycemia-Unaware Patients With Type 1 Diabetes**

Audit retrospettivo di 35 pazienti con DMT1 con ipoglicemie inavvertite ed elevato rischio di ipoglicemia severa dopo 1 anno di CGM.

88% dei pazienti arruolati in terapia CSII, di cui 65% con sospensione per livelli bassi di glucosio (LGS). I pazienti utilizzavano sistemi diversi di CGM.

*Choudhary P et al., Diabetes Care 2013*

## L'utilizzo di CGM riduce gli episodi di ipoglicemia severa



Nessun miglioramento per quanto concerne il ripristino della sensibilità alle ipoglicemie



# Studio IMPACT

Tecnologia di rilevazione del glucosio ed ipoglicemia nel diabete tipo 1: studio controllato randomizzato, multicentrico, non-mascherato,

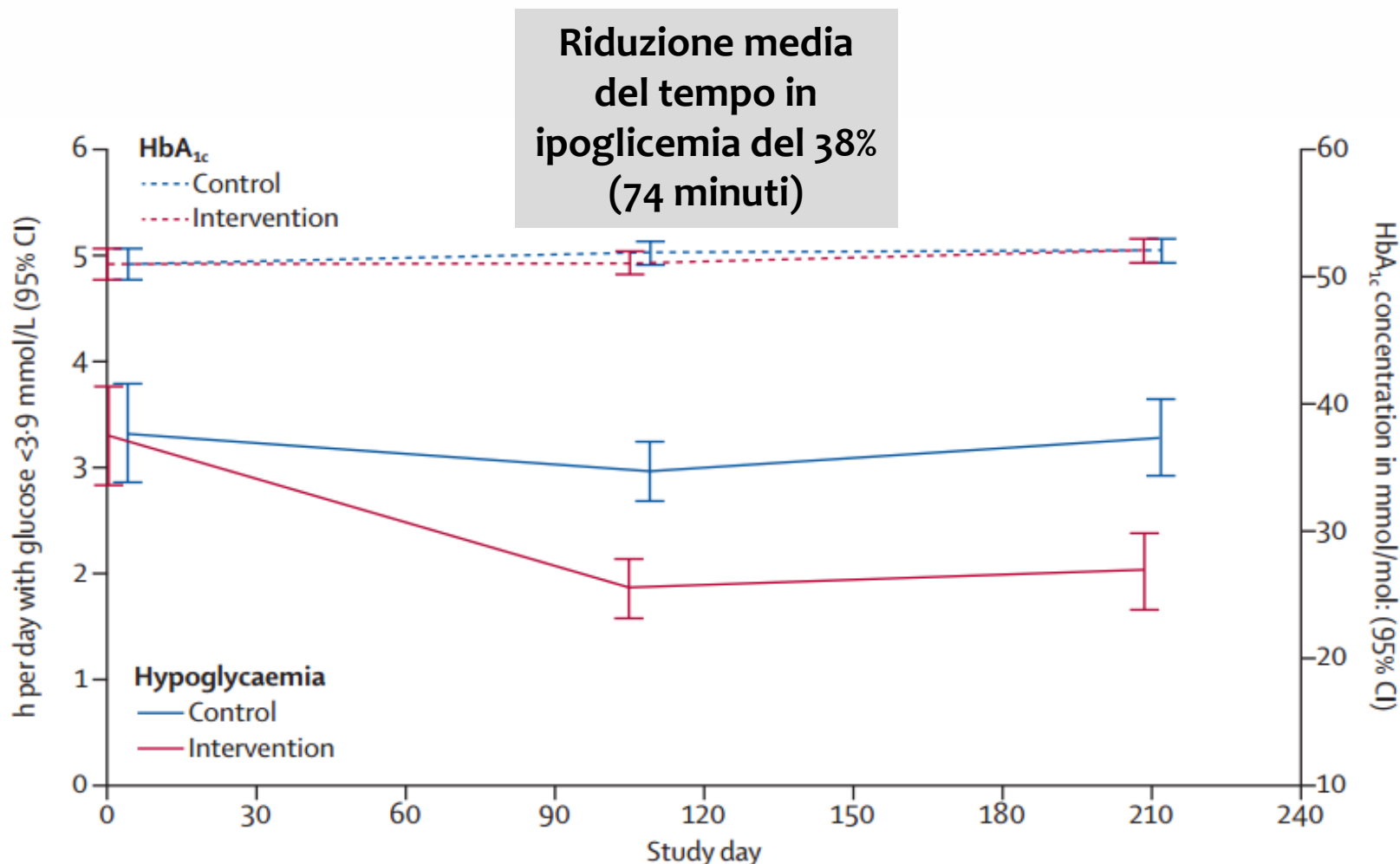
*Bolinder J et al. Lancet. 2016 Nov 5;388(10057):2254-2263*



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

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

## Tempo trascorso in ipoglicemia (<70mg/dL) nelle 24h



## Studio REPLACE

Tecnologia flash glucosio-sensibile come sostituzione per il monitoraggio della glicemia per la gestione dei pazienti affetti da diabete tipo 2 trattati con insulina: uno studio multicentrico, in aperto randomizzato controllato

*Haak T. Diabetes Ther. 2017 Feb;8(1):55-73*

---

ORIGINAL RESEARCH

**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

## Endpoint Primario

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)			
HbA1c (mmol/mol)	71.0 (11.1)	72.1 (10.7)	68.0 (9.0)	67.7 (12.4)	0.3 (1.25)	N/A	0.8259
HbA1c (%)	8.65 (1.01)	8.75 (0.98)	8.37 (0.83)	8.34 (1.14)	0.03 (0.114)	N/A	0.8222
Time with glucose 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/dL) (h)	13.9 (4.5)	13.5 (5.2)	13.6 (4.6)	13.2 (4.9)	0.2 (0.58)	1.1	0.7925
Glucose <3.9 mmol/L (70 mg/dL) within 24 h							
Events	0.64 (0.63)	0.63 (0.66)	0.38 (0.45)	0.53 (0.59)	-0.16 (0.065)	-27.7	0.0164
Time (h)	1.30 (1.78)	1.08 (1.58)	0.59 (0.82)	0.99 (1.29)	-0.47 (0.134)	-43.1	0.0006
AUC (h × mg/dL)	20.15 (35.21)	14.05 (26.35)	7.23 (12.35)	13.59 (22.31)	-7.80 (2.20)	-51.1	0.0005
Glucose <3.9 mmol/L (70 mg/dL) at night (23.00–06.00) within 7 h							
Events	0.25 (0.28)	0.27 (0.32)	0.14 (0.20)	0.27 (0.33)	-0.12 (0.03)	-44.9	0.0003
Time (h)	0.55 (0.84)	0.49 (0.71)	0.23 (0.43)	0.51 (0.72)	-0.29 (0.08)	-54.3	0.0001
Glucose <3.1 mmol/L (55 mg/dL) within 24 h							
Events	0.34 (0.50)	0.27 (0.44)	0.14 (0.24)	0.24 (0.36)	-0.12 (0.037)	-44.3	0.0017
Time (h)	0.59 (1.13)	0.38 (0.83)	0.19 (0.37)	0.37 (0.69)	-0.22 (0.068)	-53.1	0.0014
AUC (h × mg/dL)	6.02 (13.23)	3.40 (9.16)	1.64 (3.85)	3.66 (7.97)	-2.51 (0.76)	-60.3	0.0012
Glucose <3.1 mmol/L (55 mg/dL) at night (23.00–06.00) within 7 h							
Events	0.15 (0.23)	0.13 (0.20)	0.06 (0.13)	0.13 (0.21)	-0.07 (0.02)	-53.0	0.0012
Time (h)	0.27 (0.58)	0.18 (0.35)	0.09 (0.22)	0.19 (0.40)	-0.12 (0.04)	-58.1	0.0032
Glucose <2.5 mmol/L (45 mg/dL) within 24 h							
Events	0.19 (0.37)	0.13 (0.34)	0.06 (0.13)	0.11 (0.25)	-0.06 (0.02)	-48.8	0.0098
Time (h)	0.32 (0.74)	0.17 (0.54)	0.08 (0.21)	0.19 (0.45)	-0.14 (0.04)	-64.1	0.0013
AUC (h × mg/dL)	1.52 (3.77)	0.77 (2.63)	0.35 (1.11)	0.93 (2.23)	-0.70 (0.22)	-66.7	0.0015

**Endpoints secondari**

riduzione significativa del tempo trascorso in ipoglicemia

## CGM e Qualità della vita

# Quality-of-Life Measures in Children and Adults With Type 1 Diabetes

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial

451 bambini ed adulti con DMT1 sono stati randomizzati a CGM o SMBG per 26 settimane.

I partecipanti o i genitori dei partecipanti (soggetti <18 anni) hanno compilato all'arruolamento e dopo 26 settimane i questionari:

- Hypoglycemia Fear Survey (HFS)
- Problem Areas In Diabetes (PAID)
- Social Functioning Health Survey (SF-12)

## Variazione degli indici QoL tra i soggetti nel gruppo CGM e SMBG

	Baseline		26 weeks		Comparison P*
	CGM	Control	CGM	Control	
<b>Participants ≥18 years</b>					
n	122	106	120	106	
<b>HFS</b>					
Total score†	37.4 ± 12.8	37.8 ± 14.3	33.3 ± 11.5	36.0 ± 13.6	0.04
Worry subscale‡	30.1 ± 18.3	30.6 ± 18.3	25.3 ± 15.8	27.7 ± 17.3	0.12
Behavior subscale§	46.9 ± 11.0	47.3 ± 13.1	43.8 ± 11.2	46.8 ± 13.3	0.03
PAID	22.7 ± 15.3	21.7 ± 18.0	18.1 ± 14.1	18.2 ± 14.6	0.50
<b>SF-12</b>					
PCS¶	54.1 ± 5.9	54.1 ± 7.2	55.5 ± 4.9	54.1 ± 6.9	0.03
MCS#	49.5 ± 8.4	48.2 ± 10.0	48.4 ± 10.1	48.7 ± 9.6	0.35
<b>Participants &lt;18 years</b>					
n	107**	111	103**	106	
HFS worry subscale‡	25.7 ± 16.6	25.9 ± 14.9	20.8 ± 13.1	22.6 ± 14.4	0.27
<b>PedsQL</b>					
Generic††	78.5 ± 12.5	79.7 ± 11.7	80.5 ± 12.4	81.4 ± 12.0	0.96
Diabetes-specific‡‡	82.2 ± 12.2	81.6 ± 12.9	81.7 ± 12.9	82.6 ± 13.2	0.28
<b>Parents§§</b>					
n	110	113	107	107	
HFS worry subscale‡	41.5 ± 16.0	42.2 ± 19.8	37.0 ± 14.6	38.0 ± 17.2	0.88
PAID-P¶	46.3 ± 14.0	43.8 ± 15.9	47.1 ± 12.7	43.8 ± 17.0	0.25
<b>PedsQL</b>					
Generic††	76.7 ± 11.8	77.2 ± 13.7	76.7 ± 12.6	77.5 ± 13.5	0.70
Diabetes-specific‡‡	76.0 ± 12.1	75.7 ± 14.2	76.5 ± 11.6	74.6 ± 13.3	0.28

# Analisi Costo-Efficacia della terapia combinata CSII+CGM vs CSII

DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS  
Volume 18, Number 2, 2016  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/dia.2015.0224



ORIGINAL ARTICLE

---

## Cost-Effectiveness of Sensor-Augmented Pump Therapy with Low Glucose Suspend Versus Standard Insulin Pump Therapy in Two Different Patient Populations with Type 1 Diabetes in France

Analisi Costo/Efficacia eseguita mediante CORE Diabetes Model in due coorti:

- HbA1c non controllata
- Elevato rischio di eventi ipoglicemici severi.

*Roze S, Diabetes Technology & Therapeutics 2016*

## Analisi Costo-Efficacia della terapia combinata CSII+CGM vs CSII

### Coorte con HbA1c non controllata

- 1.19 quality adjusted life-years (QALYs) guadagnati rispetto a CSII (10.55 QALYs vs. 9.36 QALYs);
- CSII+CGM è associato ad un costo maggiore rispetto CSII alone (€ 84,972 versus € 49,171; differenza € 35,801)

### Coorte con elevato rischio di eventi ipoglicemici severi

- Guadagno di 1.44 QALYs rispetto a CSII;
- Un costo maggiore di circa € 31,583 rispetto a CSII

Un beneficio maggiore per la popolazione ad elevato rischio sia per il paziente con DMT1 sia per il cittadino contribuente.

*Roze S, Diabetes Technology & Therapeutics 2016*



## Indicazioni CGM Retrospettivo

### Utilizzo diagnostico puro:

- In sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (S. ipoglicemiche, Glicogenosi, Fibrosi cistica)
- In sospetta gastroparesi diabetica

### Utilizzo diagnostico-terapeutico:

Valutazione profilo glicemico, e conseguente adeguamento degli schemi terapeutici

- Nei pazienti diabetici di tipo 1 in compenso non ottimale, sia in età pediatrica, sia adulti
- In presenza di ricorrente iperglicemia al risveglio
- Nel sospetto di “Hypoglycemia Unawareness”
- In gravidanza
- Nei pazienti di tipo 2 fragili/instabili (es. anziani con ipoglicemie non evidenti al SMBG)

## Indicazioni CGM Real-time

### Adulti DMT1

- **Ipoglicemia**

asintomatica, ricorrente, severa  $\geq 2$ /anno (intervento di una terza persona)

- **Insoddisfacente controllo metabolico**

HbA1c stabilmente superiore al target desiderabile per lo specifico paziente [ >8% (MDI); >7,5% (CSII); >7% (prima e durante gravidanza)]

- **Condizioni lavorative o stili di vita in cui un controllo molto frequente è consigliabile ma non praticabile (ad es. autisti, personale sanitario, sportivi)**

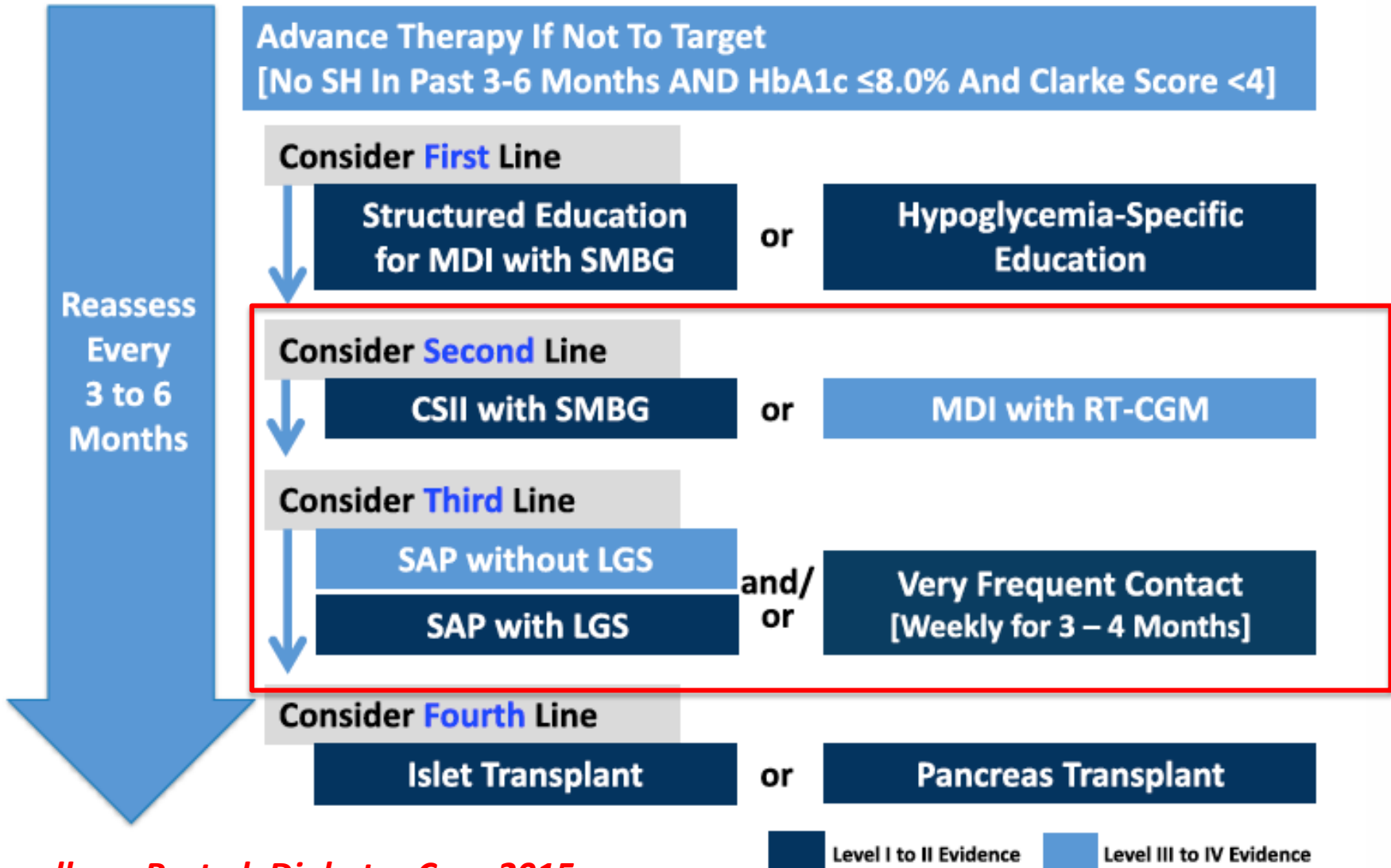
### Bambini DMT1

#### **Ipoglicemia**

asintomatica, ricorrente, severa  $\geq 2$ /anno

#### **Insoddisfacente controllo metabolico**

## Algoritmo per pazienti con ipoglicemia problematica



## Limiti del CGM

### Automonitoraggio

La maggior parte dei sistemi CGM richiede la calibrazione e quindi non elimina il ricorso alla rilevazione capillare. Ciò può costituire un limite nell'accettazione da parte di alcuni pazienti.

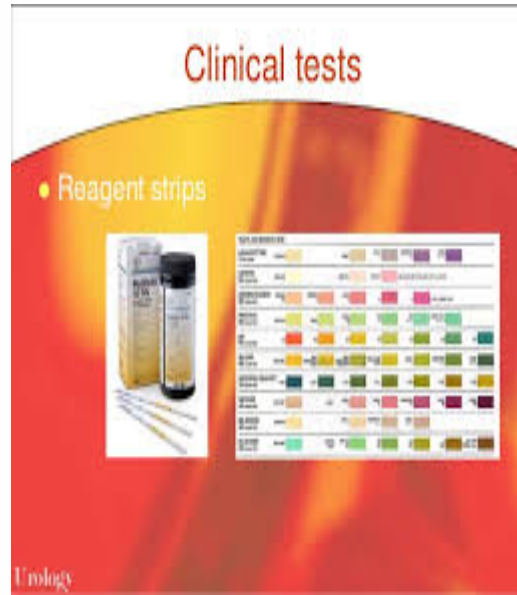
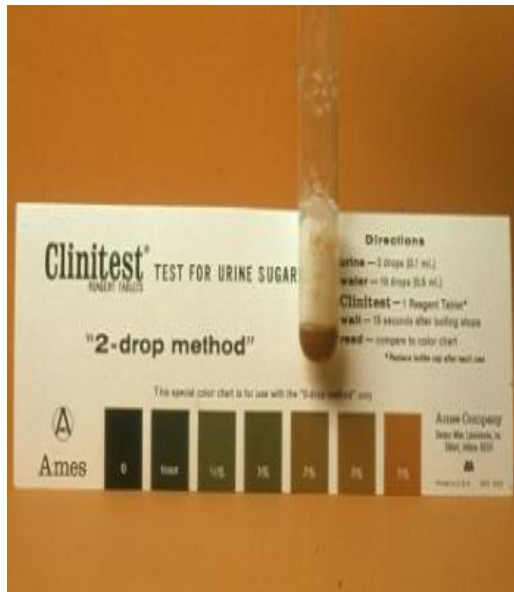
### Expertise

CGM permette di modulare la terapia insulinica sulla base dei trend osservati. La gestione della terapia con CGM è spesso frutto della pratica clinica del medico e non ci sono algoritmi definiti. Questo rende il CGM appannaggio solo dei medici abituati a lavorare con CGM

### Utilizzo nei soggetti con DMT2

Assenza di consistenti evidenze scientifiche in questa categoria di pazienti.

## Ma nonostante i limiti.....



# Studio IMPACT

Tecnologia di rilevazione del glucosio ed ipoglicemia nel diabete tipo 1: studio controllato randomizzato, multicentrico, non-mascherato,

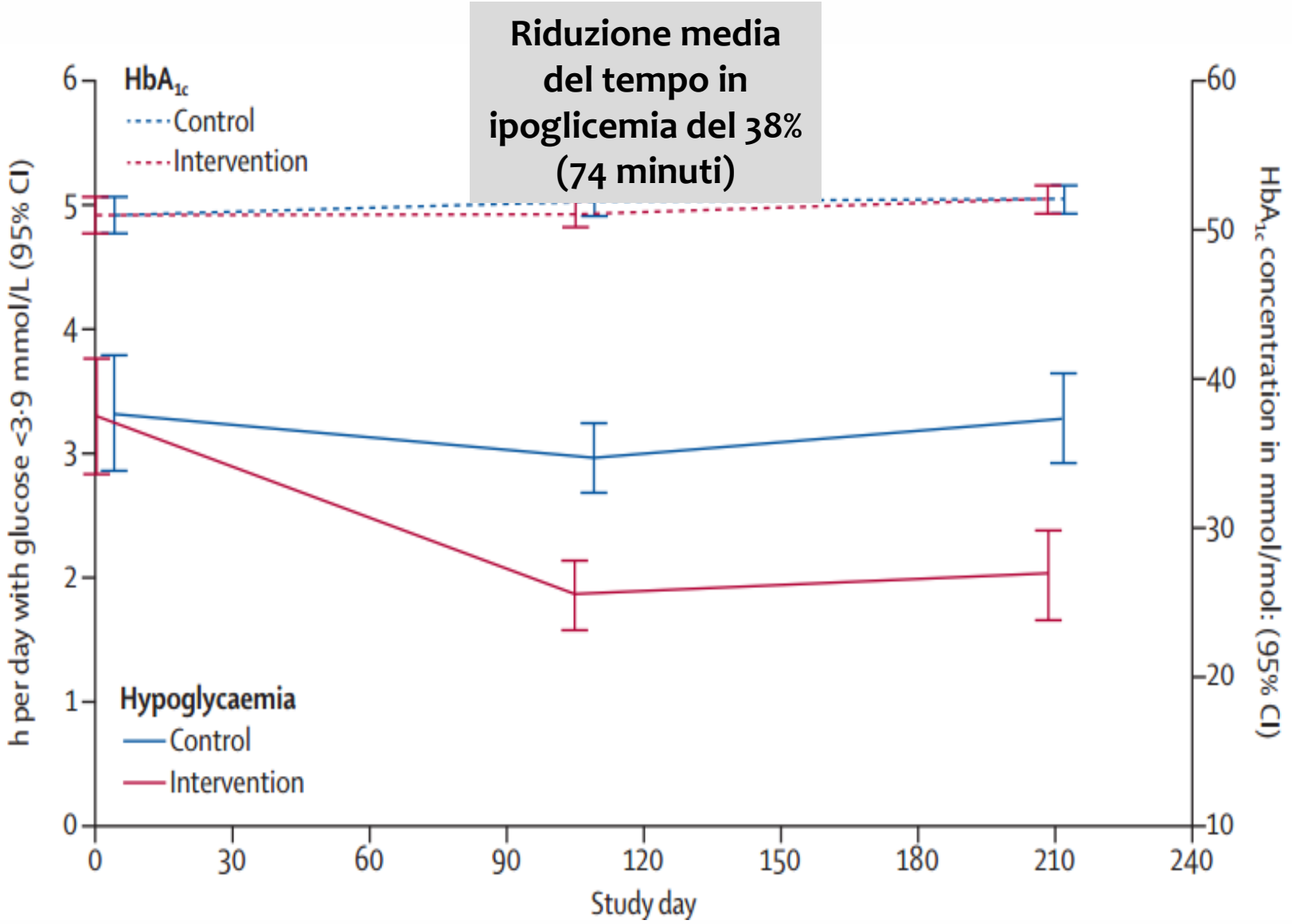
*Bolinder J et al. Lancet. 2016 Nov 5;388(10057):2254-2263*



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

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

# Tempo trascorso in ipoglicemia (<70mg/dL) nelle 24h



Tecnologia flash glucosio-sensibile come sostituzione per il monitoraggio della glicemia per la gestione dei pazienti affetti da diabete tipo 2 trattati con insulina: uno studio multicentrico, in aperto randomizzato controllato

*Haak T. Diabetes Ther. 2017 Feb;8(1):55-73*

---

ORIGINAL RESEARCH

**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



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)			
HbA1c (mmol/mol)	71.0 (11.1)	72.1 (10.7)	68.0 (9.0)	67.7 (12.4)	0.3 (1.25)	N/A	0.8259
HbA1c (%)	8.65 (1.01)	8.75 (0.98)	8.37 (0.83)	8.34 (1.14)	0.03 (0.114)	N/A	0.8222
Time with glucose 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/dL) (h)	13.9 (4.5)	13.5 (5.2)	13.6 (4.6)	13.2 (4.9)	0.2 (0.58)	1.1	0.7925
Glucose <3.9 mmol/L (70 mg/dL) within 24 h							
Events	0.64 (0.63)	0.63 (0.66)	0.38 (0.45)	0.53 (0.59)	-0.16 (0.065)	-27.7	0.0164
Time (h)	1.30 (1.78)	1.08 (1.58)	0.59 (0.82)	0.99 (1.29)	-0.47 (0.134)	-43.1	0.0006
AUC (h × mg/dL)	20.15 (35.21)	14.05 (26.35)	7.23 (12.35)	13.59 (22.31)	-7.80 (2.20)	-51.1	0.0005
Glucose <3.9 mmol/L (70 mg/dL) at night (23.00–06.00) within 7 h							
Events	0.25 (0.28)	0.27 (0.32)	0.14 (0.20)	0.27 (0.33)	-0.12 (0.03)	-44.9	0.0003
Time (h)	0.55 (0.84)	0.49 (0.71)	0.23 (0.43)	0.51 (0.72)	-0.29 (0.08)	-54.3	0.0001
Glucose <3.1 mmol/L (55 mg/dL) within 24 h							
Events	0.34 (0.50)	0.27 (0.44)	0.14 (0.24)	0.24 (0.36)	-0.12 (0.037)	-44.3	0.0017
Time (h)	0.59 (1.13)	0.38 (0.83)	0.19 (0.37)	0.37 (0.69)	-0.22 (0.068)	-53.1	0.0014
AUC (h × mg/dL)	6.02 (13.23)	3.40 (9.16)	1.64 (3.85)	3.66 (7.97)	-2.51 (0.76)	-60.3	0.0012
Glucose <3.1 mmol/L (55 mg/dL) at night (23.00–06.00) within 7 h							
Events	0.15 (0.23)	0.13 (0.20)	0.06 (0.13)	0.13 (0.21)	-0.07 (0.02)	-53.0	0.0012
Time (h)	0.27 (0.58)	0.18 (0.35)	0.09 (0.22)	0.19 (0.40)	-0.12 (0.04)	-58.1	0.0032
Glucose <2.5 mmol/L (45 mg/dL) within 24 h							
Events	0.19 (0.37)	0.13 (0.34)	0.06 (0.13)	0.11 (0.25)	-0.06 (0.02)	-48.8	0.0098
Time (h)	0.32 (0.74)	0.17 (0.54)	0.08 (0.21)	0.19 (0.45)	-0.14 (0.04)	-64.1	0.0013
AUC (h × mg/dL)	1.52 (3.77)	0.77 (2.63)	0.35 (1.11)	0.93 (2.23)	-0.70 (0.22)	-66.7	0.0015

## Endpoints secondari

L'utilizzo del sensore vs il monitoraggio standard del glucosio si traduce in una simile riduzione dell'HbA1c

L'utilizzo di questa tecnologia si è associato ad una marcata:

- riduzione di tutti gli indici di ipoglicemia
- riduzione della variabilità glicemica
- miglioramento della qualità di vita e degli indici del trattamento.

Quando si confronta il sensore con il monitoraggio classico del glucosio non è stata riscontrata alcuna problematica di sicurezza e

Nel complesso i risultati dimostrano che la tecnologia flash del glucosio è sicura ed efficace quando utilizzata al posto dell'automonitoraggio quotidiano per la gestione della glicemia in soggetti affetti da diabete tipo 2 ed in trattamento insulinico intensivo

L'utilizzo del sensore vs il monitoraggio standard del glucosio si traduce in una simile riduzione dell'HbA1c

L'utilizzo di questa tecnologia si è associato ad una marcata:

- riduzione di tutti gli indici di ipoglicemia
- riduzione della variabilità glicemica
- miglioramento della qualità di vita e degli indici del trattamento.

Quando si confronta il sensore con il monitoraggio classico del glucosio non è stata riscontrata alcuna problematica di sicurezza e

Nel complesso i risultati dimostrano che la tecnologia flash del glucosio è sicura ed efficace quando utilizzata al posto dell'automonitoraggio quotidiano per la gestione della glicemia in soggetti affetti da diabete tipo 2 ed in trattamento insulinico intensivo

L'utilizzo del sensore vs il monitoraggio standard del glucosio si traduce in una simile riduzione dell'HbA1c

L'utilizzo di questa tecnologia si è associato ad una marcata:

- riduzione di tutti gli indici di ipoglicemia
- riduzione della variabilità glicemica
- miglioramento della qualità di vita e degli indici del trattamento.

Quando si confronta il sensore con il monitoraggio classico del glucosio non è stata riscontrata alcuna problematica di sicurezza e

Nel complesso i risultati dimostrano che la tecnologia flash del glucosio è sicura ed efficace quando utilizzata al posto dell'automonitoraggio quotidiano per la gestione della glicemia in soggetti affetti da diabete tipo 2 ed in trattamento insulinico intensivo