

il Diabete

Vol. 33, N. 3, ottobre 2021



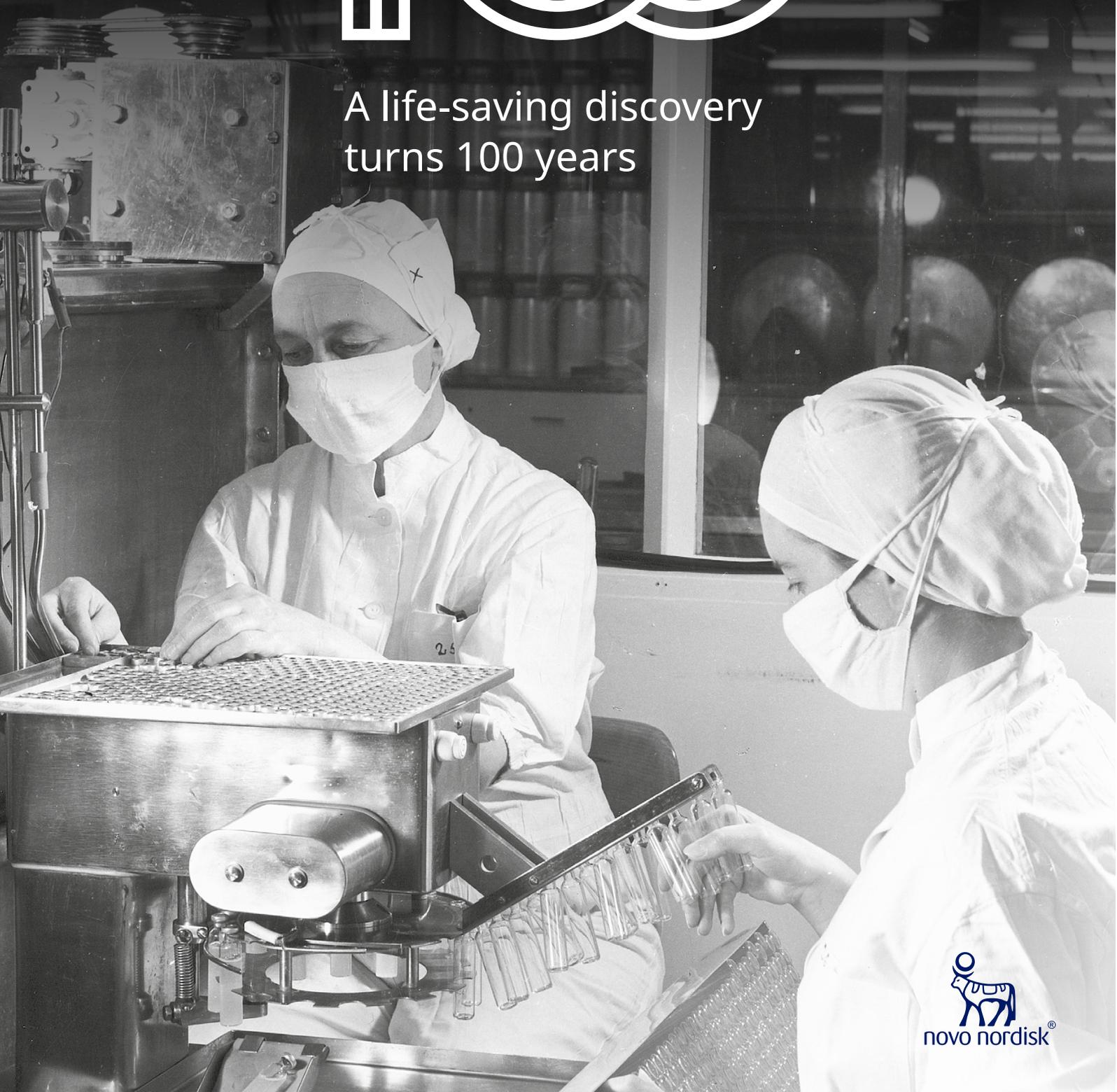
SUPPLEMENTO

100 anni dalla scoperta
dell'insulina: innovazione
e real world evidence

INSULIN

100

A life-saving discovery
turns 100 years



Sommario

- 1 **Introduzione**
Luigi Laviola

- 3 **Il place in therapy della terapia insulinica nel trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2**
Gloria Formoso e Luigi Laviola

- 10 **La terapia insulinica nell'era delle Real World Evidence**
Raffaele Napoli, Natalino Simioni, Gian Paolo Fadini e Concetta Irace

- 17 **L'emergenza COVID-19 e i cambiamenti nella gestione del paziente in terapia insulinica**
Ilaria Dicembrini e Antonio Carlo Bossi

- 22 **Prospettive future ed innovazione nell'ambito della terapia insulinica: respiro al presente e solidità al passato**
Concetta Irace

L'emergenza COVID-19 e i cambiamenti nella gestione del paziente in terapia insulinica

Ilaria Dicembrini¹ e Antonio Carlo Bossi²

¹Ricercatore universitario a tempo determinato, Università degli studi di Firenze- SODc Diabetologia, AOU-Careggi, Firenze; ²Responsabile Diabetologia Humanitas Gavazzeni, Bergamo

Dichiarazioni

Antonio Carlo Bossi: Novo Nordisk Italia SpA, Lilly Italia Spa, Johnson & Johnson SpA, Boehringer Ingelheim SpA, Piktare SpA, Takeda SpA, Bayer SA, Sanofi SpA, Astra Zeneca SpA, MSD Italia SpA, Mundipharma SpA.

Ilaria Dicembrini: Novo Nordisk Italia SpA, Lilly Italia Spa, Sanofi SpA, Astra Zeneca SpA, Abbott, Roche, Medtronic.

Ringraziamenti

Laura Brogelli di Polistudium, Milano, ha fornito assistenza editoriale per la preparazione del manoscritto, grazie al contributo di Novo Nordisk, Italia.

Abstract

L'impatto della pandemia da COVID-19 è stato particolarmente gravoso per le persone affette da diabete mellito che, presentando un rischio elevato di esiti negativi legati all'infezione virale (e alle sue complicanze) sono stati particolarmente attenti al mantenimento del corretto distanziamento sociale, affrontando un lungo periodo nel quale la continuità e la qualità dell'assistenza sanitaria sono state ostacolate. L'implementazione di tecnologie avanzate per la teleassistenza e la telemedicina ha permesso solo in parte di ovviare alle necessità del controllo periodico, pur se alcune esperienze hanno permesso il raggiungimento di soddisfacenti obiettivi clinici e terapeutici. Vengono citati, ad esempio, le proposte di

monitoraggio continuo della glicemia interstiziale con controllo in remoto, l'esperienza di telemedicina svolta dalla Diabetologia della AOU di Careggi, il percorso di supporto a distanza del paziente e, infine, la proposta di autotitolazione dell'insulina basale effettuate dal Centro Regionale Diabete Mellito della ASST di Bergamo Ovest.

Parole chiave

Monitoraggio glicemico continuo, telemedicina, Patient Support Program, titolazione dell'insulina basale, compliance terapeutica, qualità di vita.

INTRODUZIONE

Nel corso dell'ultimo anno, l'accesso alle strutture sanitarie è stato pesantemente ostacolato dall'emergenza della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) a causa delle norme restrittive adottate per contenere l'epidemia, ma anche del carico di lavoro straordinario per gli operatori sanitari e della paura dei pazienti a frequentare ambienti pubblici (Jeffery 2020). Durante precedenti esperienze di crisi sanitaria, legate alle epidemie di Ebola e SARS, l'utilizzo ridotto e ritardato delle risorse sanitarie è stato associato ad un aumento di mortalità e a peggiori outcome per malattie croniche (Wilhelm 2019). In questa occasione, è stato ben presto percepito il rischio che una cattiva gestione dei pazienti cronici potesse impattare pesante-

mente sul bilancio dei danni causati dalla pandemia di COVID-19.

I soggetti con diabete mellito di tipo 2 (DMT2), presentando un rischio elevato di esiti negativi in seguito all'infezione da COVID-19, sono stati particolarmente sensibilizzati alla necessità di mantenere il distanziamento sociale e hanno affrontato un lungo periodo nel quale la continuità e la qualità dell'assistenza sanitaria sono state ostacolate. Per ovviare a queste difficoltà, sono state sperimentate nel mondo numerose esperienze di telemedicina in alternativa alle visite di persona (Monaghesh 2020). In questo setting la telemedicina ha potuto utilizzare risorse tecnologiche per il contatto col paziente e lo scambio di documenti ma si è anche avvalsa di nuove metodiche per il monitoraggio continuo della glicemia, sperimentando nuove forme di gestione della malattia.

LE NUOVE TECNOLOGIE NELLA GESTIONE DELLA TERAPIA INSULINICA DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

L'implementazione della telemedicina richiede attrezzature e competenze da parte sia del personale sanitario che del paziente. Il contatto può essere stabilito attraverso il telefono o più efficacemente mediante piattaforme online. In quest'ultimo caso, è necessario che siano disponibili apparecchiature, connessioni stabili alla rete, archivi sanitari elettronici e che gli attori abbiano sufficienti abilità nell'uso dei mezzi. In ogni caso, devono essere adottate misure che garantiscano la confidenzialità delle conversazioni/contatti, è necessario documentare il consenso del paziente, e devono essere disponibili normative che consentano il rimborso della prestazione a distanza (Umano 2021).

Il ricorso obbligato all'assistenza a distanza ha stimolato la valutazione delle nuove tecnologie di monitoraggio. Ad esempio, i dati preliminari di un'indagine svolta a Milano su 65 pazienti diabetici seguiti a distanza ha messo in evidenza che dopo 3 mesi di confinamento legato alla pandemia e di uso del Flash Glucose Monitoring, il livello medio di emoglobina glicata si è significativamente ridotto ($p < 0,047$), suggerendo l'utilità dell'approccio assistenziale (Luzi 2021). Era già stato dimostrato dallo studio randomizzato REPLACE che il monitoraggio continuo per 6 mesi riduceva il tempo in ipoglicemia e la frequenza delle ipoglicemie, rispetto all'automonitorag-

gio glicemico tradizionale. Inoltre, dati dal setting in *real life* hanno mostrato anche la capacità di migliorare il controllo glicemico sfruttando questa nuova tecnologia (Kraukauer 2021). Recentemente, il Flash Glucose Monitoring ha consentito di correlare l'incidenza di ipoglicemia con la variabilità dell'emoglobina glicata, fornendo un nuovo indicatore di rischio (Tokutsu 2021).

La terapia insulinica richiede oltre al monitoraggio della glicemia anche la titolazione. Attualmente è condiviso il concetto di autotitolazione, già introdotto utilizzando l'automonitoraggio glicemico tradizionale e successivamente facilitato dalle nuove tecnologie. L'autotitolazione semplifica la gestione a distanza della terapia insulinica, circoscrivendo anche le difficoltà legali correlate al variare delle dosi, nel caso della visita a distanza. Gli algoritmi di titolazione utilizzati nella comune pratica clinica possono essere usati anche in caso di assistenza mediante telemedicina.

La gestione a distanza della terapia insulinica inoltre è oggi facilitata dalla disponibilità di analoghi maneggevoli e adeguati a una terapia flessibile. Ad esempio, l'analogo basale dell'insulina degludec ha scarsa potenzialità di indurre ipoglicemie ed ha uno schema terapeutico semplice, con unica somministrazione giornaliera (Tresiba® RCP).

Nelle fasi 1 e 2 dell'emergenza per il COVID-19, la Diabetologia della AOU di Careggi ha fatto tesoro della propria esperienza della telemedicina per la gestione dei pazienti diabetici decidendo di mantenerla in modalità integrata con le visite specialistiche tradizionali in presenza anche nel periodo post emergenza COVID-19. Le televisite diabetologiche sono state realizzate via internet mediante piattaforma regionale o in modalità telefonica ed hanno rappresentato circa i 2/3 delle prestazioni sanitarie erogate dalla struttura. Dalla modalità in telemedicina sono state escluse le prime visite diabetologiche, le visite urgenti e le valutazioni specialistiche per piede diabetico. La capacità dei pazienti di utilizzare i mezzi di comunicazione è risultata molto variabile, con maggiori difficoltà sicuramente per gli anziani e per i diabetici di tipo 2, ma con un ruolo di rilievo per i caregiver (familiari, badanti). Nelle televisite è venuto sicuramente meno l'accesso a informazioni tradizionalmente acquisite nel corso della visita, quali peso corporeo, pressione arteriosa, circonferenza vita (parametri sui quali vanno a intervenire positivamente molti dei più recenti farmaci antidia-

Figura 1 ♦ Modalità di contatto nel progetto BethCare



betici non insulinici), così come la verifica della modalità di iniezione dell'insulina con ricerca di eventuali lipodistrofie e tutte quelle informazioni provenienti dal linguaggio non verbale del paziente. Tuttavia, va comunque sottolineato, come la telemedicina abbia anche garantito, in un momento di emergenza sanitaria per il nostro Paese, la possibilità per i pazienti, in particolare quelli più fragili, di continuare ad accedere a valutazioni diabetologiche specialistiche. A molti di questi pazienti, infatti, l'accesso tradizionale in presenza in questo periodo sarebbe stato sicuramente precluso.

Senza dubbio la gestione della terapia insulinica con solo analogo basale rappresenta uno degli esempi di schemi terapeutici più gestibili dalla distanza, in considerazione delle possibilità del paziente di monitorare regolarmente la propria glicemia e del ridotto profilo di rischio ipoglicemico. Anche la gestione in remoto dello schema insulinico basal bolus avvalendosi della prescrivibilità dei sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale e della condivisione dei dati in piattaforma con il team diabetologico, è risultata agevole e apprezzata dai pazienti in particolare da quelli con diabete di tipo 1 in considerazione dell'età e della diversa affinità nei confronti della tecnologia. I pazienti hanno imparato in modo sempre più numeroso a registrare e condividere con il proprio team diabetologico le dosi di insulina somministrate e grammi di carboidrati assunti oltre ai dati del monitoraggio del glucosio consentendo nella nostra struttura anche la realizzazione di corsi per il conteggio dei carboidrati da remoto.

Figura 2 ♦ Strumenti del progetto BethCare

DIARIO ALIMENTARE

LA CORRETTA SUDDIVISIONE DEI PIATTI

Colazione

Settore 1 - Riempi il settore con una fonte di questi **carboidrati** integrali: pane integrale, pane di segale, cereali integrali, porridge di avena.
 Settore 2 - Riempi il settore con una di queste fonti di **proteine**: un uovo, noci, mandorle, nocciola, tonno di esano, ricotta, salmone, sardine.
 Settore 3 - Riempi il settore con un **frutto di stagione**.
 Settore 4 - Riempi il settore con una di queste fonti: acqua, tè o caffè senza zucchero, latte vegetale senza zucchero, latte latte e lattine a yogurt.

Pranzo

Settore 1 - Riempi il settore con **cereali integrali**: pane integrale, riso integrale, pasta integrale, farro, orzo, cous cous integrale, quinoa, grano saraceno, segale, grano duro.
 Settore 2 - Riempi il settore con **proteine salutari**: pollame (pollo, tacchino, carne bianca), legumi, frutta a guscio (noci, mandorle, nocciola). Limita carne rossa e formaggi, evita affettati e carni trasformate.
 Settore 3 - Riempi il settore con **verdure e ortaggi** senza secondo la stagione.
 Settore 4 - Riempi il settore con **frutta di stagione** o di diversi colori.
 Settore 5 - **Olio**: per cucinare usa oli vegetali (in particolare olio extravergine di oliva), limita il burro e soprattutto i grassi trans (margarine).
 Settore 6 - **Bevande**: acqua in abbondanza e bevande senza zucchero.

Cena

Assembla allo stesso modo del Pranzo ma **riduci leggermente la dimensione del piatto**, ovvero riempilo leggermente di meno.

Spuntini

Spuntini possibili ma non obbligatori: Tè e toasts senza zucchero, verdure crude (come finocchio, sedano, carciofi, frutta di stagione, spinaci), naturalmente qualche nocciola o mandorla o mandorle, un cucchiaino di semi di girasole, yogurt senza zucchero. Evita merendine, caramelle, dolci, fiamme, biscotti, gelati, crackers, pizza, patate, bibite zuccherate.

DIARIO GLICEMICO

19 OCT 2021

1. Scrivi il nome del mese che stai per compiere.

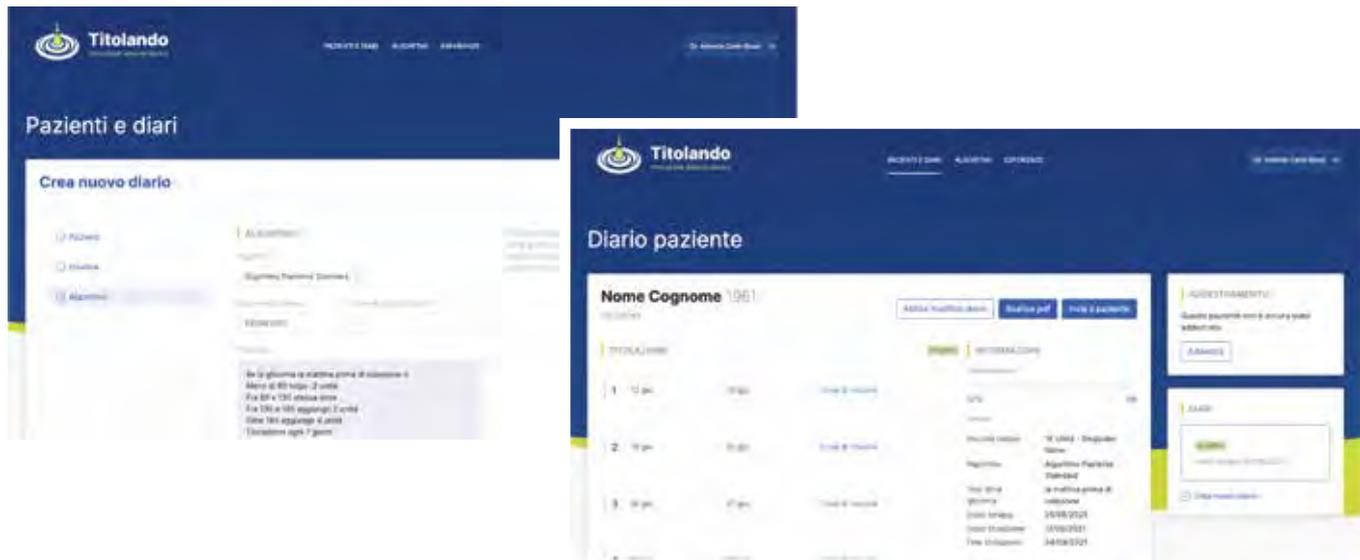
	144	120	130	124	136	119	X	
2. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
3. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
4. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
5. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
6. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
7. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
8. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
9. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
10. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
11. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
12. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
13. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
14. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
15. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
16. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
17. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
18. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
19. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
20. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
21. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
22. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
23. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
24. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
25. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
26. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
27. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
28. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
29. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
30. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X
31. Segna tutti i giorni.	144	120	130	124	136	119	X	X

3. Scrivi i tuoi valori della glicemia nelle fasce indicate.

4. Ogni giorno segna quando ti sei somministrata l'insulina. Basta una crocetta!

ISTRUZIONI PER L'USO

Figura 3 ♦ Esempi di schermate del programma TITOLANDO (www.titolando.it)



L'epidemia COVID-19, senza voler in alcun modo sminuirne la drammaticità, ha contribuito quindi a fornire una indiscutibile spinta verso l'aggiornamento tecnologico delle nostre diabetologie e dei nostri pazienti diabetici consentendo quindi di garantire al sistema sanitario pubblico una maggiore omogeneità assistenziale alla popolazione diabetica.

LONTANI MA VICINI AI NOSTRI PAZIENTI, QUANDO IL SUPPORTO DIVENTA CONCRETO: IL PATIENT SUPPORT PROGRAM (PSP): PER IL SUPPORTO CONCRETO AL PAZIENTE

Il Centro Regionale Diabete Mellito della ASST di Bergamo Ovest ha partecipato a BethCare, un progetto pilota per il supporto al paziente con DMT2 in trattamento con insulina degludec. L'obiettivo è stato quello di produrre uno strumento di aiuto emotivo e un apporto educativo, che potesse migliorare lo stile di vita, la dieta e l'aderenza alla terapia. Nella prima fase del progetto sono stati inclusi pazienti già in trattamento insulinico e pazienti che iniziavano la terapia con degludec. BethCare ha fornito ai pazienti, in formato cartaceo o digitale mediante una App dedicata: un diario alimentare, un diario glicemico e materiale educativo, oltre a un contatto telefonico (Figg. 1-2). L'utilizzo del programma si propo-

neva di facilitare il monitoraggio del paziente da parte del medico che riceveva dei report specifici.

Per semplificare la gestione del diabete in remoto, è stato allestito il programma Titolando (www.titolando.it): un'applicazione per PC o web-App che permette di generare un file stampabile contenente uno schema terapeutico personalizzato per guidare il paziente diabetico nella titolazione dell'insulina basale degludec. L'App contiene l'anagrafica del paziente, la terapia insulinica in corso, gli algoritmi per la titolazione, con un diario della titolazione avvenuta (Fig. 3). Sono anche disponibili dei tutorial educativi per l'addestramento alla corretta titolazione.

CONCLUSIONI

L'ottimizzazione della terapia insulinica basale è attualmente un impegno importante per il medico, che deve assicurare la compliance del paziente e portarlo a raggiungere gli obiettivi terapeutici. In tempi di pandemia da coronavirus, il ricorso a nuove tecnologie e la disponibilità di nuovi analoghi insulinici hanno consentito di mantenere un buon contatto con i pazienti con DMT2 e di attuare la terapia insulinica basale con l'efficacia e la sicurezza richieste dalla pratica clinica in periodo di normalità. L'insulina degludec garantisce ridotta variabilità glicemica e ridotto rischio di ipoglicemie, facilitando la

titolazione e l'intensificazione della dose. Strumenti di comunicazione a distanza possono migliorare il coinvolgimento del paziente nella gestione della malattia, aumentare l'adesione al trattamento, e migliorare la qualità e lo stile di vita.

BIBLIOGRAFIA

- Jeffery MM, D'Onofrio G, Paek H, Platts-Mills TF, Soares WE 3rd, Hoppe JA, Genes N, Nath B, Melnick ER. Trends in Emergency Department Visits and Hospital Admissions in Health Care Systems in 5 States in the First Months of the COVID-19 Pandemic in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1328-1333
- Krakauer M, Botero JF, Lavallo-González FJ, Proietti A, Barberi DE. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2021 Apr 9;13(1):42. doi: 10.1186/s13098-021-00654-3. PMID: 33836819; PMCID: PMC8035716.
- Luzi L, Carruba M, Cialesi R, Da Empoli S, Dagani R, Lovati E, Nicolucci A, Berra CC, Cipponeri E, Vaccaro K, Lenzi A. Telemedicine and urban diabetes during COVID-19 pandemic in Milano, Italy during lock-down: epidemiological and sociodemographic picture. *Acta Diabetol.* 2021 Mar 19:1-9. doi: 10.1007/s00592-021-01700-2. Epub ahead of print. PMID: 33740123; PMCID: PMC7977495.
- Monaghesh E, Hajizadeh A. The role of telehealth during COVID-19 outbreak: a systematic review based on current evidence. *BMC Public Health* 2020; 20: 1193.
- Tokutsu A, Okada Y, Torimoto K, Tanaka Y. Relationship between glycemic intraday variations evaluated in continuous glucose monitoring and HbA1c variability in type 2 diabetes: pilot study. *Diabetol Metab Syndr.* 2021 Apr 15;13(1):45. doi: 10.1186/s13098-021-00663-2. PMID: 33858481; PMCID: PMC8048042.
- Tresiba® RCP.
- Umano GR, Di Sessa A, Guarino S, Gaudino G, Marzuillo P, Miraglia Del Giudice E. Telemedicine in the COVID-19 era: Taking care of children with obesity and diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2021 May 15;12(5):651-657. doi: 10.4239/wjd.v12.i5.651. PMID: 33995852; PMCID: PMC8107973.
- Wilhelm JA, Helleringer S. Utilization of non-Ebola health care services during Ebola outbreaks: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2019;9:010406.