

LA NUOVA METRICA DEL COMPENSO GLICEMICO: IL TIME IN RANGE (TIR)

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

L'emoglobina glicata (HbA1c) insieme all'auto-monitoraggio glicemico (SMBG, *Self Monitoring Blood Glucose*) ha da sempre rappresentato il faro per capire se il compenso glicemico del paziente con diabete (DM) è adeguato o meno, al fine di confermare o modificare la terapia, per evitare l'insorgenza delle complicanze a lungo termine. La diffusione sempre più capillare, sia nei pazienti con DM 1 che DM 2, del monitoraggio glicemico continuo (CGM), sia in tempo reale (rt-CGM) sia a scansione intermittente (is-CGM o *Flash*), consente oggi l'utilizzo, accanto al valore di HbA1c, di nuove metriche nella valutazione del compenso glicemico (1):

- **TIR** (*Time in Range*, glicemia 70-180 mg/dL) che deve essere quanto più elevato possibile;
- **TBR** (*Time Below Range*), a sua volta distinto in due fasce: le ipoglicemie di livello 1 (54-70 mg/dL) e di livello 2 (< 54 mg/dL);
- **TAR** (*Time Above Range*), anche questo comprendente due fasce: > 180 mg/dL e > 250 mg/dL.

La nuova metrica degli obiettivi glicemici ha come *standard* di rappresentazione il profilo glicemico ambulatoriale (AGP, *Ambulatory Glucose Profile*) sviluppato dall'*International Diabetes Center* (2), utilizzato da tutti i sensori oggi presenti sul mercato.

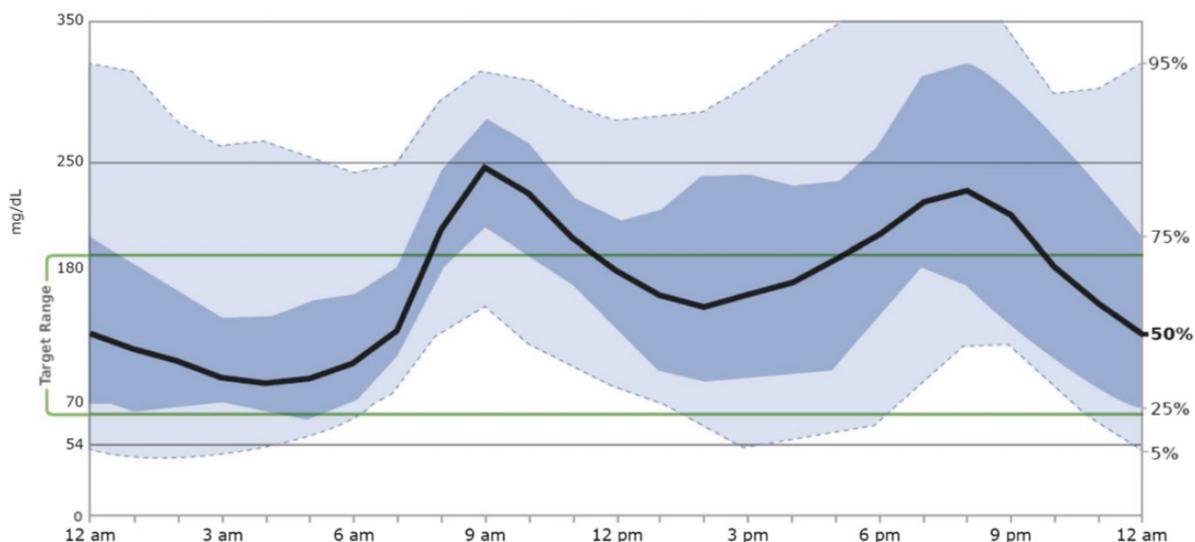


Figura 1. AGP: la linea nera rappresenta la mediana delle glicemie rilevate in un determinato segmento temporale. Con un colpo d'occhio è possibile cogliere i momenti del giorno in cui si registrano valori mediani di glicemia al di fuori del TIR (70-180 mg/dL).

Diversi studi recenti hanno validato il TIR e ne hanno dimostrato la correlazione significativa con le complicanze micro-angiopatiche (retinopatia e nefropatia diabetica) (3-4). È stata osservata anche una **relazione lineare tra HbA1c e TIR**, per cui valori di TIR del 70% e 50% corrispondono, rispettivamente, a HbA1c di circa 7% e 8% (ogni variazione del 10% di TIR corrisponde a una variazione di circa 0.5% di HbA1c) (5). L'utilità della nuova metrica risiede nel fatto che, diversamente dall'HbA1c (che riflette i cambiamenti del compenso glicemico negli ultimi 2-3 mesi), l'analisi di TIR, TBR e TAR permette di avere subito **informazioni sulle escursioni glicemiche di un periodo più breve** (2-4 settimane) e di **identificare ampiezza e frequenza delle variazioni glicemiche** intra- e inter-giornaliere. Lo studio dell'AGP (figura 1) permette poi di identificare andamenti di ipo e iperglicemia e così individuare prontamente la possibile strategia terapeutica da attuare. Si ricordi poi che alcune condizioni concomitanti, come anemia, emoglobinopatie, deficienza di ferro, gravidanza, possono generare valori di HbA1c confondenti. La nuova metrica si affianca quindi alla valutazione dell'HbA1c e rende decisamente più ampia la nostra finestra di osservazione sul compenso glicemico.



Nel 2019 il congresso ATTD (*Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*) ha per la prima volta formulato raccomandazioni per esplicitare gli **obiettivi terapeutici** tra diverse tipologie di popolazioni con diabete, per quanto attiene le **nuove metriche** in questione (figura 2).

- **Pazienti con DM 1 e DM 2:** TIR > 70%, con TBR < 4% per le ipoglicemie di livello 1 e < 1% per le ipoglicemie di livello 2.
- **Pazienti più anziani o con comorbidità:** obiettivo di TIR meno stringente (> 50%), ma in questa categoria diventa obbligatorio ridurre il TBR < 1%, perchè proprio le ipoglicemie possono essere causa di aumento di morbilità e mortalità (attraverso cadute con conseguenti traumi, alterazioni neurologiche e insorgenza di gravi complicanze cardio-vascolari acute).
- **Donne con DM 1 in gravidanza:** il range del TIR si abbassa all'intervallo compreso tra 63 e 140 mg/dL, con obiettivo > 70%. Anche se in questo contesto gli studi clinici che abbiano validato questi parametri sono esigui, due studi hanno dimostrato che un aumento del TIR del 5-7% durante il II e il III trimestre di gravidanza si associa a una riduzione del rischio di macrosomia, distocia di spalla e ipoglicemia neonatale (6-7). L'obiettivo di TBR in questo sottogruppo rimane uguale a quello della popolazione diabetica generale.
- **Donne con DM 2 in gravidanza o diabete gestazionale:** il TIR è sempre 63-140 mg/dL, ma non viene specificato un obiettivo, poiché mancano evidenze scientifiche che abbiano validato un singolo *cut-off*.

Seppure sia ormai ampiamente dimostrato il valore delle metriche derivate dal CGM, il loro utilizzo rimane subottimale. La standardizzazione di questi parametri probabilmente è la chiave perché vengano presi come riferimento da tutti coloro che curano persone con diabete. Questo risulta particolarmente importante in un momento storico come quello che stiamo vivendo, in cui la pandemia da COVID-19 ha reso particolarmente preziose tutte le informazioni ottenute da remoto.

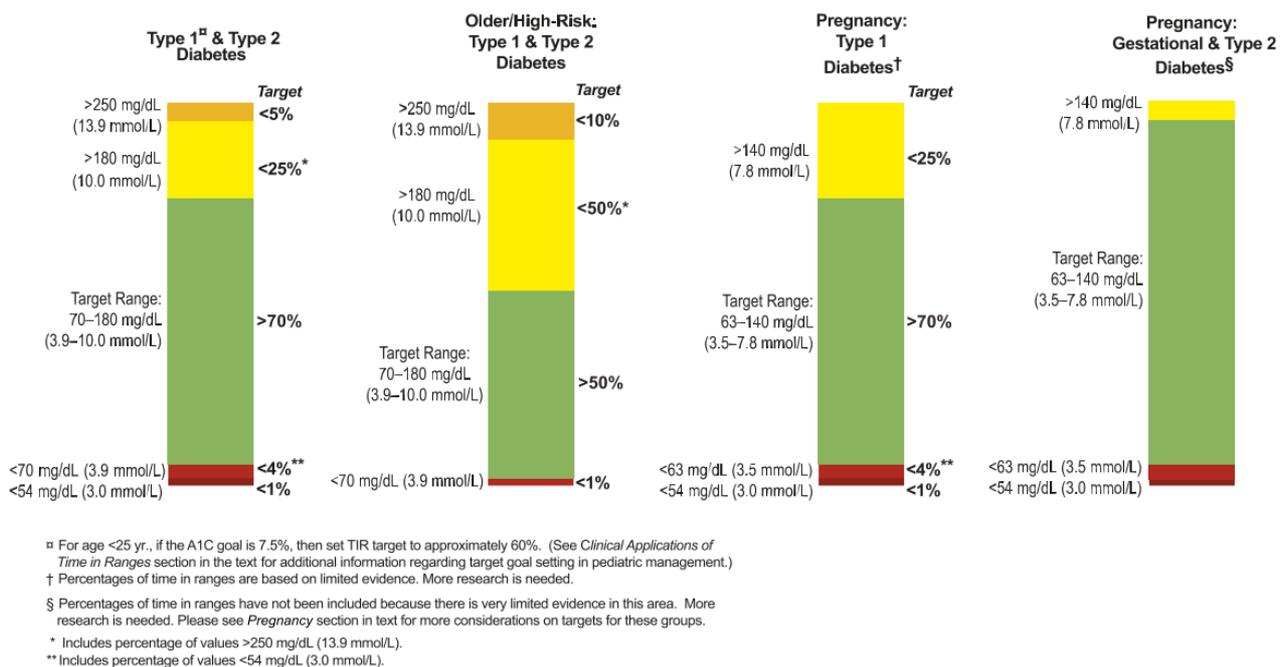


Figura 2. Obiettivi di TIR, TBR e TAR in diversi gruppi di popolazione diabetica (estrapolata da 1).

Bibliografia

1. Battellino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for CGM data interpretation: recommendations from the International consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019, 42: 1593-603.
2. International Diabetes Center: Ambulatory Glucose Profile: AGP reports. <http://www.agpreport.org/agp/agpreports>.
3. Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by CGM, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018, 41: 2370-6.

4. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* [2019, 42: 400-5](#).
5. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* [2019, 13: 614-26](#).
6. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al; CONCEPTT Collaborative Group. CGM in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre International randomised controlled trial. *Lancet* [2017, 390: 2347-59](#).
7. Kristensen K, Ogge LE, Sengpiel V, et al. CGM in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* [2019, 62: 1143-53](#).