



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“Quantificazione della variabilità glicemica attraverso l’applicazione  
della *Principal Component Analysis* a dati per il monitoraggio in  
continua del glucosio nella terapia del diabete di tipo 1”**

Relatore: Prof. Andrea Facchinetti

Laureando: Alessandro Tiveron

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Padova, 20 settembre 2022



# SOMMARIO

Il diabete presenta diversi rischi a lungo termine, specialmente nel caso in cui la terapia insulinica non sia ottimizzata. In questo elaborato verranno analizzate diverse metriche di valutazione della variabilità glicemica utilizzati su set di dati ottenuti tramite *Continuous Glucose Monitoring* e verranno infine presentate le metriche necessarie e sufficienti alla valutazione della terapia insulinica.

Nel primo capitolo verrà trattata la malattia del diabete, analizzando in particolare cause, sintomi e terapia. Verranno inoltre messe a confronto le due tipologie più comuni di diabete, il tipo 1 e il tipo 2.

Il secondo capitolo riguarderà il *Continuous Glucose Monitoring* descrivendo funzionamento, pregi e difetti di questa tecnologia e analizzando la variabilità glicemica e la sua utilità clinica. Verrà in particolare trattato il *Diabetes Control and Complications Trial*, descrivendo caratteristiche dei pazienti presi in esame, metodo dello studio e risultati.

Il terzo capitolo sarà dedicato all'analisi di diverse metriche semplici e composite di analisi della variabilità glicemica, trattando in particolare come vengono calcolate e quali vantaggi clinici forniscono con il loro utilizzo. Le metriche che verranno analizzate sono: FPG, PPG, predizione dell'HbA1c tramite analisi di segnali CGM, AAR, GRADE, IGC, *Hypoglycemia-A1c score*, *Q-score*, PGS, *Hypo-triad*, CGP e COGI.

L'ultimo capitolo esporrà lo studio fatto da un gruppo di ricercatori dell'Università della Virginia, incentrato sulla *Principal Component Analysis*. Verrà in particolare descritto il funzionamento della *Principal Component Analysis*, la modalità con cui è stata applicata all'interno dello studio, le metriche che sono state prese in considerazione, i risultati e le implicazioni che questi avranno nelle future analisi cliniche delle terapie insuliniche per pazienti diabetici.

Verranno infine tratte le conclusioni sull'importanza dei segnali ottenuti tramite *Continuous Glucose Monitoring*, analizzata l'evoluzione delle metriche di valutazione nel tempo ed esposto il modo più efficace per valutare la qualità della terapia.

# INDICE

1. Il Diabete Mellito	5
1.1. Descrizione del diabete	5
1.2. Diabete di Tipo 1	5
1.3. Diabete di Tipo 2	6
1.4. Terapia	7
2. Il monitoraggio in continua del glucosio e la variabilità glicemica	8
2.1. <i>Continuous Glucose Monitoring (CGM)</i>	8
2.2. Variabilità glicemica	9
2.3. <i>Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)</i>	10
3. Metodi di valutazione della variabilità glicemica	12
3.1. Metriche di valutazione	12
3.2. Efficacia delle metriche	13
4. <i>Principal Component Analysis</i> e applicazione su dati CGM	18
4.1. <i>Principal Component Analysis</i>	18
4.2. Componenti principali per la valutazione dei dati CGM	19
4.3. Valutazione dell'efficacia della terapia	21
Conclusioni	22
Bibliografia	23

# CAPITOLO 1

## IL DIABETE MELLITO

### 1.1 Descrizione del diabete

Il diabete mellito è una malattia caratterizzata da un aumento anomalo della glicemia, ovvero nella concentrazione di glucosio nel sangue. Questo è dovuto a problematiche dell'organismo nel produrre (diabete di tipo 1, T1DM) o nell'utilizzare (diabete di tipo 2, T2DM) in modo efficace l'insulina. Questo ormone è prodotto nel pancreas dalle isole di Langerhans ed è il responsabile del controllo del metabolismo degli zuccheri.

Durante la digestione i carboidrati semplici e complessi vengono assimilati e vengono trasformati in glucosio. In individui sani viene prodotta e utilizzata l'insulina per far sì che il glucosio così prodotto venga assorbito dalle cellule muscolari e adipose e possa essere utilizzato come fonte di energia attraverso la respirazione cellulare. Nei pazienti diabetici questo accade molto lentamente o non accade affatto, in quanto il ruolo dell'insulina non viene svolto in modo efficace. Questo fa sì che la glicemia si alzi e che le cellule ricevano meno energia<sup>1</sup>.

Nel tempo sono state individuate due principali forme di diabete che differiscono in diversi modi, il diabete di tipo 1 e di tipo 2, ma esistono anche due ulteriori forme più rare: il diabete gestazionale e il diabete insipido<sup>2</sup>.

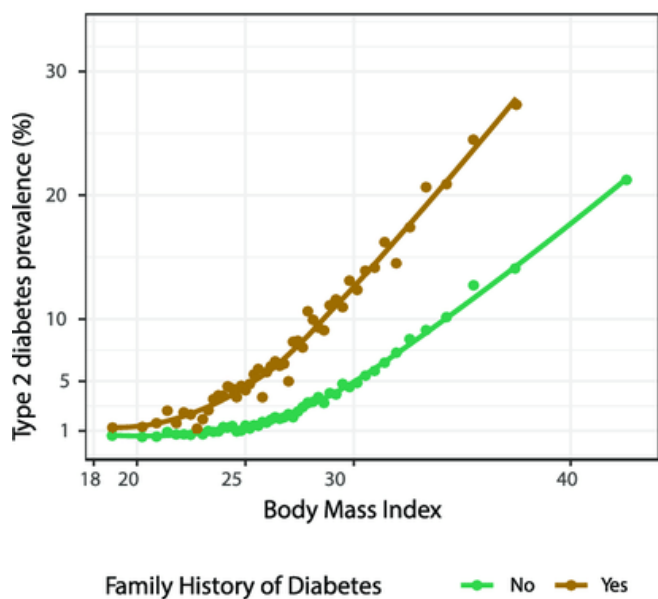
### 1.2 Il Diabete di tipo 1

Il diabete di tipo 1, anche detto diabete giovanile, è una forma di diabete classificato come malattia autoimmune. Il sistema immunitario riconosce come corpi estranei le cellule beta del pancreas, responsabili della produzione di insulina. Questo attacco da parte del sistema immunitario provoca un blocco o un forte rallentamento della produzione di insulina e quindi un aumento del livello di glucosio nel sangue. Non si conoscono ancora le cause di questa tipologia di diabete; tuttavia, si ritiene che sia dovuta a fattori sia genetici sia ambientali. Questa forma del diabete si sviluppa principalmente durante l'infanzia o l'adolescenza e rappresenta circa il 10% dei totali casi diabetici. Al momento non ci sono modi per guarire da questa forma di diabete, le terapie a base di insulina devono quindi essere somministrate durante tutto l'arco della vita<sup>3</sup>.

Tra i primi sintomi di questa tipologia di diabete i seguenti sono i più frequenti: urinazioni abbondanti e frequenti (poliuria), sete eccessiva (polidipsia) e perdita di peso improvvisa e immotivata. Sul lungo termine gli squilibri glicemici provocati da questa malattia possono portare ad avere acute patologie oculari, renali, cardiovascolari e nervose<sup>4</sup>.

### 1.3 Il Diabete di tipo 2

Al contrario del diabete di tipo 1, il tipo 2 non è una malattia autoimmune ed è raro che si sviluppi in età giovanile. Si sviluppa principalmente in pazienti over 40, con maggiore probabilità se obesi o in sovrappeso (vedi figura 1). Il tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi di diabete. L'iperglicemia in questa forma di diabete può essere dovuta a due diversi fenomeni. Il primo è quello di insulino-resistenza, ovvero l'incapacità da parte di alcuni organi di reagire all'insulina in modo adatto, non permettendo quindi al glucosio di entrare nelle cellule. Il secondo, causato dal primo, è il deficit di secrezione di insulina: il pancreas cerca di rispondere all'insulino resistenza producendo maggiori quantità di insulina. Questa risposta fa aumentare sempre di più la mole di lavoro del pancreas fino a quando questo raggiunge il limite e inizia a produrre gradualmente sempre meno insulina rispetto a quella necessaria, aumentando quindi la glicemia. L'insorgenza di questa tipologia di diabete è causata sia da fattori ereditari sia ambientali (vedi figura 1), tuttavia, al contrario del diabete di tipo 1, è prevenibile attraverso dieta e stile di vita equilibrati<sup>5</sup>.



**Figura 1.** Grafico che mette in relazione la percentuale di insorgenza del diabete di tipo 2 con l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) dei pazienti diabetici. Tratto da Wainberg et al<sup>6</sup>.

I sintomi sul breve periodo del diabete di tipo 2 sono simili a quelli del tipo 1, con l'aggiunta di spossatezza, visione offuscata e guarigione lenta delle ferite, mentre le conseguenze sul lungo periodo sono analoghe<sup>4</sup>.

## 1.4 La terapia

Come riportato in precedenza il trattamento del paziente affetto da diabete di tipo 1 consiste nel contrastare gli effetti della malattia: introdurre artificialmente all'interno dell'organismo l'insulina che dovrebbe venire prodotta dalle cellule beta. Nella maggior parte dei casi questo ormone viene iniettato nel tessuto sottocutaneo attraverso un ago, ma può essere somministrato anche per via orale o inalatoria. L'insulina esogena, ovvero proveniente dall'esterno dell'organismo, non ha la stessa efficacia di quella endogena, ovvero prodotta dal paziente, tuttavia nel corso degli anni la similitudine a livello funzionale tra le due è aumentata molto, andando quindi a migliorare

l'efficacia della terapia. La somministrazione di insulina deve essere accompagnata da un rilevamento regolare della glicemia che dovrebbe idealmente rimanere nel range di 70-180 mg/dl. Questo permette di avere un riscontro sull'efficacia della terapia e permette di regolare il dosaggio per le somministrazioni di insulina successive. Oltre a tutto ciò il paziente deve intraprendere il più possibile uno stile di vita sano, costituito da esercizio fisico e dieta equilibrata<sup>7</sup>.

Questi elementi sono particolarmente importanti nel trattamento del diabete di tipo 2, in quanto generalmente è proprio l'assenza di uno stile di vita sano che fa insorgere questa malattia. Se quest'ultima non viene diagnosticata troppo tardi, infatti, può essere curata tramite una dieta equilibrata povera di grassi e attività fisica frequente e regolare. Ci sono tuttavia casi in cui questo non basta a normalizzare i livelli di insulina, rendendo quindi indispensabili degli ipoglicemizzanti orali o nei casi peggiori iniezioni di insulina, analoghe a quelle dei pazienti con diabete di tipo 1. Così come quest'ultimi anche i pazienti con diabete di tipo 2 dovranno controllare regolarmente i livelli di glucosio nel sangue, ma dovranno farlo meno frequentemente, in quanto questa tipologia di diabete è caratterizzata da una maggiore stabilità dei valori glicemici, di conseguenza di norma saranno sufficienti una/due rilevazioni al giorno<sup>8</sup>.

# CAPITOLO 2

## IL MONITORAGGIO IN CONTINUA DEL GLUCOSIO E LA VARIABILITÀ GLICEMICA

### 2.1 *Continuous Glucose Monitoring (CGM)*

Il *Continuous Glucose Monitoring*<sup>9</sup> (CGM), in italiano “Monitoraggio in continua del glucosio”, è una metodologia di rilevamento dei livelli di glucosio nel sangue che prevede di misurare la glicemia in modo automatico con intervalli di pochi minuti. Ad adempire questa funzione è un sensore sottocutaneo solitamente collocato a livello addominale o su un braccio. Questo sensore misura il livello di glucosio presente nel liquido interstiziale, ovvero la soluzione acquosa che circonda le cellule, e successivamente manda ad un altro dispositivo i dati usando una connessione *wireless*. Questi dispositivi possono essere di vario tipo, per esempio: una pompa insulinica, un monitor di glicemia tascabile oppure direttamente uno smartphone o tablet. Le caratteristiche e le funzionalità dipendono molto dai modelli di *Continuous Glucose Monitor* e i principali benefici di questa tecnologia sono vedere l’andamento della glicemia mettendo a confronto diversi periodi e venire notificati in caso il livello del glucosio nel sangue sia troppo alto o troppo basso. Questo permette di intervenire tempestivamente in caso si esca dal range 70-180 mg/dl e di diminuire i rischi causati dall’ipo- e dall’iperglicemia. I sensori vanno sostituiti relativamente spesso con intervalli di tempo che variano dai 3 ai 7 giorni dipendentemente dal modello e sono utilizzati quasi esclusivamente da pazienti con diabete di tipo 1, anche se stanno attualmente venendo studiati i potenziali benefici dell’integrare questa tecnologia anche nei pazienti con diabete di tipo 2.

La maggior parte dei dispositivi dotati di CGM non sono ancora ritenuti abbastanza affidabili e precisi per essere utilizzati da soli per il monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue e per il successivo dosaggio dell’insulina introdotta. È quindi obbligatorio effettuare almeno due misure manuali al giorno tramite riflettometro (figura 2A), per confermare le misure effettuate dal sensore CGM e decidere come modificare il trattamento. Negli Stati Uniti al momento è stato approvato solo il Dexcom G5 Mobile<sup>10</sup> (figura 2B), il quale può essere utilizzato da solo anche per decisioni riguardanti il dosaggio dell’insulina, ma comunque necessita di misurazioni manuali ogni 12 ore per calibrare il dispositivo.





**Figura 2A.** Esempio di riflettometro per la misura della glicemia.



**Figura 2B.** *Dexcom G5 Mobile*, esempio di *Continuous Glucose Monitor*

Il CGM è estremamente utile in quanto permette di analizzare come la glicemia reagisce in seguito ai pasti e in seguito alle iniezioni di insulina. Il paziente è in grado di valutare da solo se i livelli sono nella norma o può facilmente chiedere un consulto al medico inviando la traccia CGM. Avendo intervalli di al massimo cinque minuti tra una misurazione e un'altra, la traccia CGM è spesso sotto studio per cercare di individuare pattern interessanti che possano descrivere la situazione del paziente a partire esclusivamente dalla traccia CGM.

## 2.2 Variabilità glicemica

Stabilire quali informazioni usare per determinare i fattori di rischio collegati al diabete in un dato paziente non è sempre semplice e negli ultimi anni sono stati effettuati diversi studi per verificare quali siano i migliori a far comprendere la situazione del paziente agli operatori sanitari. Le informazioni utilizzabili a questo fine si dividono in due gruppi: fattori di rischio glicemici e fattori di rischio non-glicemici. Questi ultimi sono per esempio pressione sanguigna, obesità addominale e microalbuminuria (presenza di tracce di albumina nelle urine), mentre il primo gruppo di fattori di rischio riguarda tutto ciò che circonda la variabilità glicemica ovvero variazioni nei livelli di glucosio nel paziente. Da questo è possibile capire come siano importanti le tracce CGM, in quanto danno la possibilità di estrarre una serie di informazioni che non sarebbero ottenibili con misurazioni infrequenti.

Lo studio della variabilità glicemica e delle tracce CGM in generale è estremamente importante, perché permette l'individuazione di problematiche nel trattamento o evidenziano possibili

miglioramenti di quest'ultimo<sup>11</sup>. Come dimostrato dal *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)<sup>12</sup> del 1993, ottimizzare il controllo glicemico e minimizzare l'esposizione a fenomeni di iperglicemia e ipoglicemia permette di diminuire in modo significativo il rischio di sviluppare patologie tipicamente causate dal diabete. Come si può intuire quindi la valutazione della variabilità glicemica e il conseguente miglioramento della terapia sono una grande priorità per il miglioramento dello stile di vita dei pazienti diabetici.

### 2.3 *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT)

Il DCCT<sup>12</sup> è uno studio finanziato dal NIDDK (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* degli Stati Uniti) al fine di verificare se terapie intensive per il diabete di tipo 1 potessero abbassare il rischio di sviluppare complicanze dovute allo squilibrio glicemico, come la retinopatia diabetica. Con questo obiettivo sono stati creati due gruppi in modo casuale composti da 1441 pazienti con diabete di tipo 1 da almeno un anno e da non più di quindici anni, che presentavano in modo lieve o non presentavano affatto patologie provocate dal diabete. I due gruppi hanno sostenuto tipologie di trattamento diverse: il primo gruppo è stato trattato in modo intensivo, ovvero con almeno tre iniezioni di insulina al giorno, mentre al secondo gruppo è stata somministrata la terapia convenzionale costituita da 1-2 iniezioni quotidiane. Lo scopo era quello di ottimizzare il controllo del livello di HbA1C (emoglobina glicata: rispecchia l'esposizione dell'emoglobina al glucosio nei mesi precedenti alla misura) del primo gruppo il più possibile. I partecipanti sono stati seguiti dai ricercatori in media per 6,5 anni al termine dei quali sono stati comparati i due gruppi per osservare potenziali differenze nella ricorrenza di patologie diabetiche.

I risultati sono stati rilevanti: è stato riscontrato che il gruppo trattato in modo intensivo aveva una ridotta ricorrenza di retinopatia diabetica del 76%, di nefropatia diabetica del 50% e di neuropatia diabetica del 60%. Non è stato possibile dimostrare la diminuzione del rischio di malattie cardiovascolari in quanto troppi pochi partecipanti hanno riscontrato queste complicanze per poter confermare un rapporto di causa effetto. In seguito a questo studio è stato chiesto ai partecipanti di prendere parte all' *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) che cerca di studiare l'effetto del diabete sul corpo a lungo termine. I pazienti sono stati seguiti ulteriormente fino ad un massimo di 24 anni. In questo periodo si è riscontrato che un controllo intensivo della glicemia abbassa dei seguenti valori i rischi di patologie secondarie: 49% per la retinopatia diabetica dopo 18 anni dalla fine della DCCT, 49% per il rischio di dover ricorrere alla chirurgia all'occhio dopo 21 anni dalla DCCT, 33% per la nefropatia diabetica dopo 24 anni dalla DCCT, circa 30% per la neuropatia diabetica dopo 14 anni dalla DCCT, 30% per patologie cardiovascolari

come ictus e infarto dopo 22 anni dalla DCCT. È stato inoltre dimostrato che i pazienti a cui veniva controllato attentamente il livello di glucosio nel sangue avessero un rischio di morte più basso del 33% dopo 21 anni dalla fine del DCCT rispetto a quelli con una terapia convenzionale.

# CAPITOLO 3

## METODI DI VALUTAZIONE DELLA VARIABILITÀ GLICEMICA

### 3.1 Metriche di valutazione

Come anticipato nel capitolo precedente, un importante metro di giudizio della glicemia è quello dell'HbA1c, che assieme al livello di glucosio plasmatico a digiuno (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) e al livello di glucosio post-prandiale (*Post-Prandial Glucose*, PPG) formano la così detta triade del glucosio (*glucose triad*). Al contrario dell'HbA1c, che necessita un esame del sangue per essere rilevato con precisione, queste altre due informazioni sono facilmente ottenibili anche da un set di dati CGM, ammettendo di conoscere gli orari nei quali vengono effettuati i pasti all'interno della traccia. HbA1c, FPG e PPG sono utilizzate da molti anni in ambito clinico come variabili glicemiche collegate allo sviluppo di complicanze diabetiche<sup>11</sup>.

Ci sono inoltre una serie di metriche composite di analisi del segnale CGM scoperte più recentemente che mirano ad approfondire e espandere le informazioni date dalla triade del glucosio. Le metriche sono le seguenti: zona di rischio medio (*Average Risk Range*, AAR) scoperta nel 2006, equazione per la valutazione del rischio glicemico-diabetico (*Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation*, GRADE) scoperta nel 2007, indice di controllo glicemico (*Index of Glycemic Control*, IGC) scoperto nel 2009, punteggio di ipoglicemia-A1c (*Hypoglycemia-A1c score*, HAS) scoperto nel 2015, punteggio Q (*Q-score*) scoperto nel 2015, stato glicemico personale (*Personal Glycemic State*, PGS) scoperto nel 2017, triade ipoglicemica (*Hypo-Triad*) scoperta nel 2018, pentagono del glucosio originale (*Original Glucose Pentagon*) scoperto nel 2009 e la sua rivisitazione: il pentagono del glucosio comprensivo (*Comprehensive Glucose Pentagon*, CGP) scoperto nel 2018, e indice di monitoraggio continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring Index*, COGI) scoperto nel 2019<sup>13</sup>.

## 3.2 Efficacia delle metriche

Andiamo ora ad analizzare il ruolo e l'efficacia di ogni singola metrica nominata nel paragrafo precedente.

### FPG (*Fasting Plasma Glucose*)

Come descrive il nome, questa metrica è ottenuta misurando la glicemia a digiuno. Alti valori di FPG<sup>11</sup> se accompagnati da valori normali di PPG indicano resistenza epatica all'insulina e produzione rallentata nella prima fase (primi 10 minuti dall'inserimento di glucosio intravenoso) e nella fase iniziale (primi 30 dall'assunzione di glucosio per via orale). Restano normali la sensibilità muscolare all'insulina e la risposta del plasma all'insulina in fase avanzata, ovvero a distanza di 60-120 minuti dall'assunzione per via orale. Sono proprio i fattori di resistenza epatica all'insulina e produzione ridotta di insulina ad aumentare i valori di FPG. In seguito a diversi studi è stato appurato che un valore alto di FPG aumenta il rischio di sviluppare retinopatia, disfunzioni renali e malattie cardiovascolari.

### PPG (*Post Prandial Glucose*)

Il PPG<sup>11</sup> è ottenuto misurando la glicemia durante la fase di digestione. Un alto valore di PPG indica resistenza muscolare all'insulina, bassa secrezione insulinica in fase iniziale e fase avanzata e una sensibilità epatica all'insulina che può variare dal normale al leggermente ridotta. Questa serie di fenomeni spiega la presenza di alti valori di PPG. Così come l'FPG, anche il PPG è collegato a rischi di sviluppare complicanze diabetiche. In particolare un alto valore di PPG aumenta di molto il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari a causa dell'iperglicemia presente in fase avanzata. Nello *STOP-NIDDM Trial*, infatti, è stato provato come abbassare il livello di questa metrica attraverso l'utilizzo di  $\alpha$ -glucosidasi porti a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, per esempio infarto e ictus, del 49%. Il PPG è inoltre collegato al rischio di sviluppare retinopatia e neuropatia.

### HbA1c (Emoglobina glicata, o $\beta$ -N-deossi fruttosile dell'emoglobina)

L'HbA1c si rileva solo tramite esame del sangue, tuttavia negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi algoritmi che sono in grado di predire con molta accuratezza (0,11% di deviazione standard) i valori di emoglobina glicata presenti nel sangue analizzando i segnali CGM. Per raggiungere questo fine è però necessario conoscere i parametri cinetici di ogni paziente, ovvero velocità di produzione e eliminazione di cellule rosse e apparente rapporto di glicosilazione delle molecole di emoglobina<sup>14</sup>. Inoltre, la metrica "ipoglicemia-A1c" è capace di dare informazioni riguardanti

l'HbA1c<sup>13</sup>. Alti valori di HbA1c aumentano il rischio di retinopatia, neuropatia, nefropatia e malattie cardiovascolari<sup>11</sup>.

### ARR (*Average Risk Range*)

L'ARR<sup>13</sup> è un indice che punta a sintetizzare in un'unica metrica i rischi di ipo- e iperglicemia. Può essere misurato su base giornaliera (*Average Daily Risk Range*, ADRR) o oraria (*Hourly Risk Range*, HRR). Questa metrica è ottenuta grazie ad un graduale aumento quadratico di peso della lettura CGM nel caso questa penda dal lato di ipo- o iperglicemia. È una metrica bidimensionale formata dall'indice di basso livello di glucosio nel sangue (*Low Blood Glucose Index*, LBGI), che aumenta all'aumentare della frequenza di valori ipoglicemici e del distacco dal valore "normale" fissato a 112.5 mg/dL e ignora le letture iperglicemiche (>112.5 mg/dL), e dall'indice di alto livello di glucosio nel sangue (*High Blood Glucose Index*, HBGL), che si comporta in modo analogo all'LBGI con la differenza che rileva solo i valori iperglicemici e ignora i valori ipoglicemici (<112.5 mg/dL). La variabilità in determinati intervalli è soppressa numericamente, così diminuendo i disturbi ed enfatizzando forti escursioni ipo- o iperglicemiche. LBGI riesce a predire gravi casi di ipoglicemia, mentre l'HBGI è collegato all'HbA1c e a escursioni ipoglicemiche. Un valore anormale di ARR indica la necessità di un cambio repentino di terapia.

### GRADE (*Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation*)

La GRADE<sup>15</sup> similmente all'ARR è una metrica che punta a valutare il rischio glicemico basandosi sull'ipo- e iperglicemia. Il rischio aumenta tramite un'equazione logaritmica più ci si allontana dal valore di soglia di 90mg/dL prefissato. Ha la stessa validità clinica dell'ARR, differenziando però in modalità di ottenimento della metrica.

### IGC (*Index of Glycemic Control*)

L'IGC<sup>13</sup> è la composizione degli indici di ipoglicemia e iperglicemia, calcolati in modo simile al LBGL e all'HBGL. Differenziano da questi, tuttavia, per la possibilità di regolare il peso da attribuire a determinati valori piuttosto che ad altri e per il grande squilibrio tra indici ipoglicemico e iperglicemico. Dal lato dell'ipoglicemia, infatti, l'indice aumenta molto rapidamente al diminuire della concentrazione di glucosio sotto la soglia di 70 mg/dL, mentre l'indice iperglicemico aumenta quasi linearmente al crescere della glicemia sopra la soglia di 160 mg/dL.

### HAS (*Hypoglycemia-A1c Score*)

L'HAS<sup>13</sup> è una metrica bidimensionale che utilizza i livelli di HbA1c e la frequenza di gravi eventi ipoglicemici per valutare la qualità del trattamento adottato. Viene calcolata in modo soggettivo dal medico che ha in analisi il paziente. Ciò permette che questa metrica sia calcolata in modo rapido e senza bisogno di risorse di calcolo, ma crea il problema della non certa ripetibilità del risultato. Essendo soggettiva, infatti, questa metrica può essere vista in modo diverso da individui distinti. Sono state rilevate delle tendenze di modifica di questa metrica in base a variazioni di peso del paziente durante la misura della traccia CGM in questione.

### *Q-score*

Il *Q-score*<sup>16</sup> è una metrica a cinque dimensioni che sono le seguenti: glucosio medio nel sangue, tempo al di sopra del range di iperglicemia, tempo al di sotto del range di ipoglicemia, range di variabilità glicemica giornaliera e differenza sulla media giornaliera (*Mean Of Daily Difference*, MODD), ovvero un dato che indica la differenza di variabilità glicemica da un giorno all'altro. Queste informazioni analitiche vengono successivamente utilizzate per dare un punteggio tramite una semplice combinazione lineare creata appositamente per concordare con la valutazione di tre medici esperti nel settore. Il punteggio è considerato molto positivo se minore di 4 e negativo se maggiore di 12. I risultati sono stati sufficientemente concordi da poter pensare di ottenere valori consistenti nella maggior parte dei casi, tuttavia il confronto tra soli tre medici, anche se esperti, non può assicurare del tutto l'effettiva efficacia della metrica. La particolarità di questa metrica è che è l'unica trattata in questo elaborato ad utilizzare il MODD come variabile di giudizio per la variabilità glicemica.

### *Personal Glycemic State (PGS)*

Il PGS<sup>17</sup> è una metrica tetradimensionale basata sulle seguenti componenti: periodo di tempo trascorso in condizioni euglicemiche (*Time In Range* 80-180 mg/mL, TIR), glicemia media (*Mean Glucose*, MG), percentuale di variabilità glicemica (*Glycemic Variability Percentage*, GVP) e numeri di episodi ipoglicemici. Delle funzioni esponenziali specifiche per ogni parametro utilizzano queste componenti. La somma dei risultati di queste funzioni corrispondenti ai quattro parametri restituisce il valore del PGS. Il PGS è stato successivamente applicato al CGM di più di 200 pazienti ed è riuscito a valutare la qualità del controllo glicemico in modo efficace. Una potenziale problematica del PGS, tuttavia, consiste nell'utilizzo del GVP che evidenzia particolarmente la stabilità in frequenza del CGM piuttosto che l'entità dimensionale degli sbalzi glicemici, inoltre tra le componenti non è presente nessuna che sia relativa alla presenza di iperglicemia, di conseguenza

risulta difficile poter prevedere i livelli di HbA1c che è solo leggermente correlata con la percentuale di valori ipoglicemici nel CGM.

### *Hypo-Triad*

L'*Hypo-Triad*<sup>13</sup> è una metrica tridimensionale composta dalle seguenti componenti: area ipoglicemica sotto la curva, ovvero l'area sotto la curva in situazione di ipoglicemia, periodo di tempo passato in ipoglicemia e frequenza degli episodi ipoglicemici giornalieri. Il vettore costruito utilizzando come valori delle componenti assiali l'area sotto la curva e il tempo passato in ipoglicemia restituisce il valore dell'intensità ipoglicemica (*Intensity of Hypoglycemia*, IntHypo) che permette di valutare la gravità di un episodio ipoglicemico del paziente. Utilizzando l'IntHypo appena trovata e moltiplicandola per la frequenza degli episodi ipoglicemici giornalieri si trova il volume di rischio glicemico (*Hypoglycemia Risk Volume*, HypoRV), che serve a misurare la probabilità che il paziente sviluppi un episodio ipoglicemico. Un miglioramento della terapia equivale ad un automatico miglioramento anche dell'HypoRV.

### *Original Glucose Pentagon (OCP) e Comprehensive Glucose Pentagon (CGP)*

L'OCP<sup>13</sup> è una metrica pentadimensionale caratterizzata dalle seguenti componenti: glicemia media, area sotto la curva iperglicemica, tempo trascorso in iperglicemia, deviazione standard del CGM e HbA1c. Questa metrica è attualmente considerata obsoleta e si utilizza esclusivamente la sua rivisitazione: il CGP.

Il CGP<sup>13</sup> è, come il suo predecessore, una metrica dotata di cinque dimensioni: coefficiente di variazione percentuale della CGM, durata al di fuori del range di euglicemia, intensità dell'iperglicemia (IntHyper), IntHypo e glicemia media. La qualità del controllo glicemico è misurata attraverso l'area del pentagono che va a formarsi unendo i valori di questi parametri. L'area in un individuo sano è pari a 1, e aumenta al peggiorare del controllo glicemico del paziente. Il rapporto tra l'area di un paziente diabetico e quella di un individuo sano permette di valutare i rischi di ipoglicemia e complicanze a lungo termine. Questo fattore di rischio chiamato rischio prognostico glicemico (*Prognostic Glycemic Risk*, PGR) può assumere valori da 1 a 5: valori minori di 2 implicano un rischio molto basso, valori da 2 a 3 rischio basso, valori da 3 a 4 rischio medio, da 4 a 4.5 rischio alto e da 4.5 in su rischio molto alto. Il CGP permette agli operatori sanitari di constatare facilmente quali sono i valori che causano un alto valore dell'area del pentagono e permette di agire di conseguenza.



### *Continuous Glucose Monitoring Index (COGI)*

Il COGI<sup>18</sup> è una metrica tridimensionale che utilizza i seguenti parametri: tempo trascorso in condizione euglicemica (*Time In Range*, TIR), durata degli eventi ipoglicemici (*Time Below Range*, TBR) e deviazione standard (*Standard Deviation*, SD). Gli autori indicano che alla SD può essere sostituito il coefficiente di variazione (CV). Il valore della metrica è calcolato attraverso un'espressione a pesi, all'interno della quale al TIR è dato un peso del 50%, al TBR un peso del 35% e alla SD un peso del 15%. Tutti questi pesi sono stati scelti arbitrariamente dai creatori del COGI. Questa metrica è descritta attraverso una scala da 0 a 100, all'interno della quale più ci si avvicina al 100 più la terapia è stata ottimizzata.

# CAPITOLO 4

## *PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS E*

### APPLICAZIONE SU DATI CGM

#### 5.1 *Principal Component Analysis*

Abbiamo analizzato nel precedente capitolo diverse possibili metriche di analisi delle tracce CGM, pensate con la finalità di riuscire a valutare al meglio la qualità della terapia. Di recente è stato scoperto un nuovo metodo per analizzare le tracce CGM, che mira a identificare le metriche minime e sufficienti per valutare l'efficacia della terapia nel controllo glicemico. Questo metodo è quello dell'analisi delle componenti principali (*Principal Component Analysis*, PCA).

La PCA è un'operazione algebrica che punta a ridurre il numero di dimensioni di una determinata traccia dati, cercando di impattare il meno possibile la variabilità dei dati stessi. Dato un vettore  $x$  di  $N$  (con  $N$  sufficientemente grande da rendere la PCA vantaggiosa) componenti, invece che valutare le  $\frac{1}{2}N(N - 1)$  correlazioni tra le componenti, la PCA permette di derivare  $M$  variabili, con  $M \ll N$ , che riescono a descrivere il segnale originale, perdendo una quantità minore possibile di informazioni. Il primo passo è trovare una funzione  $\alpha_1'x$ , dove  $\alpha_1$  è un vettore di  $N$  costanti e  $'$  indica la trasposizione del vettore, tale che abbia varianza massima. Data la matrice di covarianza  $\Sigma$  del vettore  $x$ , ovvero la matrice in cui il  $(i,j)$ -esimo elemento indica la covarianza tra l' $i$ -esimo e il  $j$ -esimo elemento di  $x$  e la varianza del  $j$ -esimo elemento di  $x$  quando  $i=j$ , oppure sostituita con una matrice di covarianza esemplare  $S$  nel caso non sia nota  $\Sigma$ , la  $k$ -esima componente principale  $z_k$  è  $z_k = \alpha_k'x$ , con  $\alpha_k$  autovettore di  $\Sigma$  corrispondente all'autovalore più alto<sup>19</sup>. La covarianza è la misura di quanto variano le dimensioni del vettore dalla loro media, l'una rispetto all'altra:

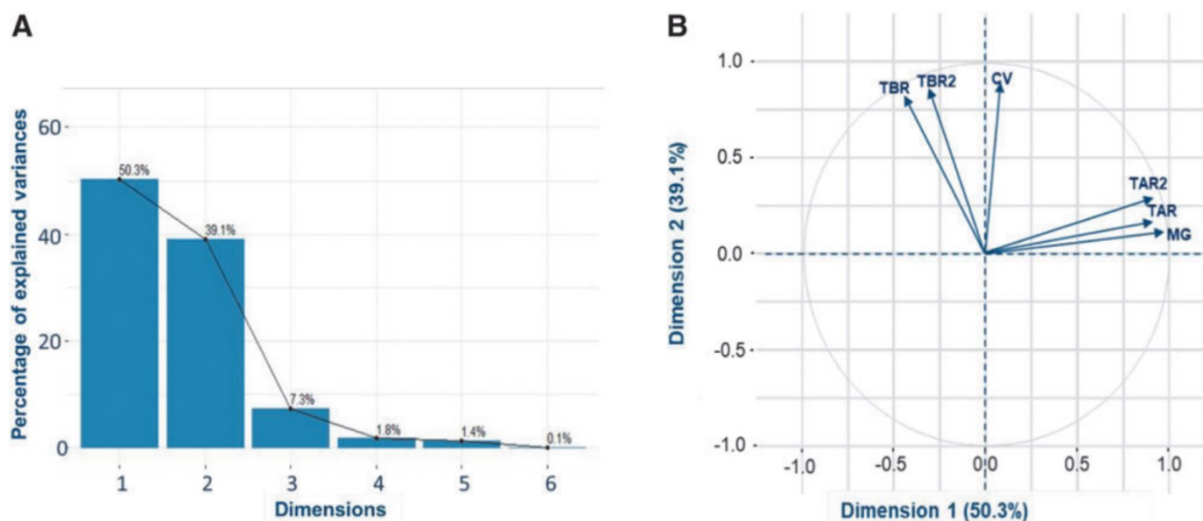
$covarianza(X, Y) = \frac{\sum_{i=1}^n (\bar{X}_i - X)(\bar{Y}_i - Y)}{(n-1)}$ , mentre la varianza è la misura della variazione dei dati dalla

loro media in un ambiente monodimensionale:  $varianza(X) = covarianza(X, X)$ <sup>20</sup>.

## 5.2 Componenti principali per la valutazione dei dati CGM

Il gruppo di ricercatori dell'università della Virginia composto da Montaser, Fabris e Kovatchev<sup>21</sup> è andato ad analizzare le componenti principali delle metriche del segnale CGM. Come metriche sono state scelte quelle identificate come migliori dal consenso internazionale (*International Consensus*): MG, CV, TAR (sopra a 180 mg/dL), TAR2 (sopra a 250 mg/dL), TBR (sotto a 70 mg/mL) e TBR2 (sotto a 54 mg/dL). Queste metriche sono state applicate a segnali CGM provenienti da sei diversi studi. Per essere validi i segnali CGM dovevano avere una durata di 14 giorni e dovevano contenere almeno il 70% delle misure richieste. In totale sono stati analizzati segnali CGM di 780 pazienti diabetici. Di questi il 70% è stato utilizzato come *training set*, set di dati utilizzati per la computazione e per i risultati, e il restante 30% è stato utilizzato come *test set*, set di dati utilizzati per testare l'efficacia delle metriche essenziali trovate tramite PCA.

Dalla PCA sono emerse due componenti principali, in grado di rappresentare circa il 90% della varianza totale delle metriche prese in analisi (cfr. Figura 3, parte A). La prima componente principale descrive circa il 50% della varianza, mentre la seconda ne descrive circa il 40%.



**Figura 3.** (A) Grafico delle percentuali della varianza rappresentate dalle diverse dimensioni principali nel *training set*. (B) Rappresentazione grafica della dipendenza delle sei metriche iniziali a partire dalle due dimensioni principali trovate tramite PCA. Tratto da Montaser, Fabris & Kovatchev<sup>21</sup>.

Si è scoperto, inoltre, che le metriche prese in esame sono descritte in modo molto preciso da queste PCs (*Principal Component*); infatti, come si può vedere dalla parte B della figura 3, TAR, TAR2 e MG sono fortemente correlate alla PC1 e TBR, TBR2 e CV sono fortemente correlate alla PC2.

Questi gruppi che si sono formati sono molto indicativi dei significati delle componenti principali, perché le metriche descritte dalla PC1 sono tutte relative all'esposizione all'iperglicemia del paziente e quelle della PC2 sono collegate al rischio di ipoglicemia. Ciò vuol dire che per valutare l'efficacia della terapia insulinica di un paziente diabetico è sufficiente valutare queste due metriche, piuttosto che andare a ricavare e analizzare tutte le metriche individuate dal consenso internazionale.

Ad avvalorare questi risultati è l'analisi della correlazione delle metriche utilizzate. I ricercatori, infatti, oltre ad applicare la PCA hanno anche studiato in che modo TAR, TAR2, MG, TBR, TBR2



e CV sono correlati l'uno con l'altro. Nella Figura 4 vengono riportati i risultati dell'analisi. Si constata che sono presenti due blocchi dotati di correlazione intrablocco molto alta e correlazione interblocco molto bassa. I blocchi che si sono formati, blocco 1 (MG, TAR e TAR2) e blocco 2 (TBR, TBR2 e CV), sono consistenti con i risultati della PCA; infatti, le metriche del blocco 1 sono esattamente quelle relative alla PC1 e quelle del blocco 2 sono relative alla PC2.

**Figura 4.** Correlazione di Pearson tra le coppie delle sei metriche in analisi. Tratto da Montaser, Fabris & Kovatchev<sup>21</sup>.

Le percentuali di rappresentanza indicate fino ad ora sono date dai risultati medi provenienti dal training set; è però importante notare come la percentuale delle PCs vari a seconda della demografica presa in esame. Dalle analisi sul *test set* è risultato che per quanto riguarda i 29 bambini presi in esame, la PC1 descrive il 74.2% della varianza e la PC2 ne descrive il 12.9%, per un totale dell'87.1%; nei 26 adolescenti considerati, la PC1 rappresenta il 46.7% della varianza e la PC2 il 44.2% per un totale del 90.9%; nei 176 adulti la PC1 rappresenta il 45.4% della varianza e la PC2 il 44.8% per un totale del 90.2%. Le percentuali di varianza relative alle componenti principali cambiano anche a seconda del tipo di trattamento a cui è sottoposto il paziente: per i sistemi di controllo ad anello chiuso (*Closed-Loop Control system, CLC*), la PC1 descrive il 57.9% e la PC2 il 31.8% per un totale dell'89.7%; per le pompe controllate tramite sensore (*Sensor-Augmented Pump, SAP*), la PC1 descrive il 63.2% e la PC2 il 26.6% per un totale del 89.8%; per le classiche iniezioni di insulina (*Multiple Daily Insulin Injections, MDI*), la PC1 descrive il 49.5% e la PC2 il 41.5%, per

un totale del 91.0%. Questo è interessante dal punto di vista clinico, perché vuol dire che i bambini, per esempio, sono molto più suscettibili all'iperglicemia che all'ipoglicemia; tuttavia, è importante constatare come nonostante le percentuali relative alle rispettive PCs varino, la percentuale totale di rappresentanza rimane pressoché fissa, indicando quindi che le componenti della PCA siano significative, indipendentemente dall'età e dal tipo di trattamento utilizzato<sup>21</sup>.

## 2.3 Valutazione della terapia

Lo studio di Fabris e colleghi<sup>21</sup> ha quindi mostrato che per valutare l'efficacia della terapia nei pazienti diabetici è necessario e sufficiente conoscere quanto il paziente è stato esposto a eventi iperglicemici e qual è stata l'entità del rischio ipoglicemico, rendendolo quindi un problema bidimensionale. TIR, TAR, TAR2, HBGI, TBR, TBR2, LBGI, MG, GMI (*Glucose Management Indicator*, combinazione lineare del MG) e CV sono tutte metriche ottenibili dalle due informazioni sopracitate, risultando quindi superflue e ridondanti. Questo semplifica di molto il lavoro degli operatori sanitari che, invece di dover utilizzare diverse metriche spesso non intuitive, possono avvalersi semplicemente di queste informazioni per valutare se la terapia è efficace o se è necessario effettuare dei cambiamenti. È importante ricordare, però, che non si può utilizzare una dimensione senza l'altra, perché si perderebbe una quantità di informazioni significativa per quanto riguarda la qualità del trattamento<sup>21</sup>.

# CONCLUSIONI

L'ottimizzazione della terapia insulinica per i pazienti diabetici rappresenta un importante passo da fare per migliorare la vita di quest'ultimi. L'HbA1c è tuttora considerata il *golden standard* per la valutazione del controllo glicemico in un periodo di tempo di due/tre mesi. L'introduzione del CGM ha permesso di avere un controllo costante sui livelli di glucosio nel sangue, grazie al quale è possibile ottenere un set di dati analizzabile tramite operazioni matematiche e statistiche. Questo permette di valutare la qualità della terapia insulinica in maniera più frequente ed efficace. Aprendosi questa opportunità è, però, sorto il problema di dover individuare le metriche migliori.

Negli anni sono state introdotte diverse metriche, sia singole sia composite, che puntano ad attribuire un valore alla qualità del controllo glicemico nel paziente e a valutare di conseguenza anche il rischio di sviluppare complicanze diabetiche. Le principali sono FPG, PPG, AAR, GRADE, IGC, *Hypoglycemia-A1c score*, *Q-score*, PGS, *Hypo-triad*, CGP e COGI. Ogni singola metrica calcola i fattori di rischio in modo diverso l'una dall'altra e utilizzando operazioni di analisi del CGM diverse. L'introduzione di queste metriche ha permesso agli operatori sanitari di avere molta scelta sui criteri di valutazione da usare, ma allo stesso tempo ha causato anche confusione generale. L'*International Consensus* ha individuato come metriche più importanti il TIR, TAR, TAR2, TBR, TBR2, MG, GMI e CV. Tutte queste metriche sono, però, fortemente correlate tra loro e divisibili in due blocchi. Applicando la PCA a queste metriche, infatti, è emerso che due componenti principali riescono a descrivere circa il 90% della varianza. Di queste PCs, una è una valutazione dell'esposizione all'iperglicemia e descrive in modo efficace TAR, TAR2, MG e GMI, l'altra è relativa al rischio di ipoglicemia e descrive TBR, TBR2 e CV. Questo facilita di molto la valutazione del controllo glicemico ottenuto dalla terapia insulinica, rendendola un problema bidimensionale descritto esclusivamente dall'esposizione del paziente all'iperglicemia e dal rischio di ipoglicemia.

# BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://www.diabete.net/cose-il-diabete-mellito/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/30920/>
- [2] <https://www.diabete.net/le-tipologie-di-diabete-mellito-e-il-diabete-insipido/conoscere-il-diabete/tutto-sul-diabete/30916/#insipido>
- [3] <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/what-is-type-1-diabetes.html>
- [4] <https://www.cdc.gov/diabetes/managing/problems.html>
- [5] <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html>
- [6] Wainberg M, Mahajan A, Kundaje A, McCarthy MI, Ingelsson E, Sinnott-Armstrong N, et al. (2019) Homogeneity in the association of body mass index with type 2 diabetes across the UK Biobank: A Mendelian randomization study. *PLoS Med* 16(12): e1002982. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002982>
- [7] <https://www.diabete.net/diabete-di-tipo-1-cura-e-terapia/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-1/31178/>
- [8] <https://www.diabete.net/diabete-di-tipo-2-cura-e-terapia/vivere-con-il-diabete/il-diabete-di-tipo-2/31207/>
- [9] <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/managing-diabetes/continuous-glucose-monitoring>
- [10] <https://www.dexcom.com/en-SA/g5-mobile-sa-english>
- [11] Zaccardi F, Pitocco D, and Ghirlanda G, Glycemic risk factors of diabetic vascular complications: the role of glycemic variability. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2009, 25: 199-207. <https://doi.org/10.1002/dmrr.938>
- [12] <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/research-areas/diabetes/blood-glucose-control-studies-type-1-diabetes-dcct-edic>
- [13] Nguyen M, Han J., Spanakis EK, Kovatchev B, and Klonoff DC. A Review of Continuous Glucose Monitoring-Based Composite Metrics for Glycemic Control. *Diabetes Technol Ther.* 2020 August. 613-622. doi: 10.1089/dia.2019.0434
- [14] Xu Y, Hirota Y, Ajjan RA, Yamamoto A, Matsuoka A, Ogawa W, Dunn TC. Accurate prediction of HbA1c by continuous glucose monitoring using a kinetic model with patient-

specific parameters for red blood cell lifespan and glucose uptake. *Diab Vasc Dis Res*. 2021 May-Jun;18(3):14791641211013734. doi: 10.1177/14791641211013734. PMID: 33960242; PMCID: PMC8481730.

- [15] Service FJ. Glucose variability. *Diabetes*. 2013 May;62(5):1398-404. doi: 10.2337/db12-1396. PMID: 23613565; PMCID: PMC3636651.
- [16] Augstein P, Heinke P, Vogt L, Vogt R, Rackow C, Kohnert KD, Salzsieder E. Q-Score: development of a new metric for continuous glucose monitoring that enables stratification of antihyperglycaemic therapies. *BMC Endocr Disord*. 2015 May 1;15:22. doi: 10.1186/s12902-015-0019-0. PMID: 25929322; PMCID: PMC4447008.
- [17] Hirsch IB, Balo AK, Sayer K, Garcia A, Buckingham BA, Peyser TA. A Simple Composite Metric for the Assessment of Glycemic Status from Continuous Glucose Monitoring Data: Implications for Clinical Practice and the Artificial Pancreas. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun;19(S3):S38-S48. doi: 10.1089/dia.2017.0080. PMID: 28585873; PMCID: PMC5467104.
- [18] Leelarathna L, Thabit H, Wilinska ME, Bally L, Mader JK, Pieber TR, Benesch C, Arnolds S, Johnson T, Heinemann L, Hermanns N, Evans ML, Hovorka R. Evaluating Glucose Control With a Novel Composite Continuous Glucose Monitoring Index. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Mar;14(2):277-283. doi: 10.1177/1932296819838525. Epub 2019 Mar 31. PMID: 30931606; PMCID: PMC7196869.
- [19] Jolliffe, I. T. (2002). *Principal Component Analysis (Springer Series in Statistics)*. Springer, 2002. <https://doi.org/10.1007/b98835>
- [20] [https://www.cse.psu.edu/~rtc12/CSE586/lectures/pcaLectureShort\\_6pp.pdf](https://www.cse.psu.edu/~rtc12/CSE586/lectures/pcaLectureShort_6pp.pdf)
- [21] Montaser E, Fabris C, Kovatchev B. Essential Continuous Glucose Monitoring Metrics: The Principal Dimensions of Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2022 Jul 5. doi: 10.1089/dia.2022.0104. Epub ahead of print. PMID: 35714355