

Oltre la Striscia: il punto attuale sui nuovi metodi per il monitoraggio glicemico

Francesco Romeo

SC Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

Parole chiave

Autocontrollo della Glicemia con Strisce

Reattive (SMBG)

Monitoraggio Continuo del Glucosio (CGM)

Monitoraggio Flash del Glucosio

Riassunto

L'autocontrollo glicemico con strisce reattive SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*), è una metodica che ha cambiato la storia della diabetologia, in quanto ha consentito una gestione più accurata e sicura della malattia e al tempo stesso ha dimostrato l'utilità del controllo glicemico intensivo nel prevenire le complicanze della malattia stessa.

Nell'ottica di avere sempre maggiori informazioni e più dettagliate da qualche anno è disponibile

il sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM) che consiste nella rilevazione continua, per più giorni, dei livelli di glucosio interstiziale attraverso specifici sensori.

In questo articolo si presentano quelle che sono le caratteristiche tecniche e le evidenze scientifiche

a favore del CGM e anche del nuovo sistema di monitoraggio flash reperibile in Italia da circa un anno. Questi sistemi seppur con diversi limiti, rappresentano sicuramente un'importante alternativa al SMBG e il loro utilizzo regolare nei prossimi anni potrebbe determinare un miglioramento nella cura della malattia e della qualità di vita del paziente associato a una riduzione dei costi complessivi.

L'autocontrollo glicemico con strisce reattive, abbreviabile con l'acronimo inglese SMBG (*Self Monitoring Blood Glucose*), è stato definito lo stetoscopio del team di diabetologia, in quanto contraddistingue in modo inconfondibile questi specialisti, così come lo stetoscopio contraddistingue il cardiologo o il bisturi il chirurgo. È una metodica che ha cambiato la storia della diabetologia: senza di essa, ad esempio, non si sarebbe potuto dimostrare l'utilità del controllo intensivo della glicemia nel prevenire o diminuire le complicanze microvascolari nello storico studio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*)¹.

L'attività clinica del diabetologo si basa molto sul dosaggio dell'HbA_{1c}, che è senz'altro un esame di fondamentale importanza, in quanto fornisce la media dei valori glicemici degli ultimi tre mesi. Tuttavia presenta dei limiti, in quanto ad esempio alcune malattie del sangue (es. emolisi ed emorragie, varianti delle emoglobine) possono dare valori di HbA_{1c} falsamente alterati. Inoltre i valori di HbA_{1c} non forniscono una misura della variabilità glicemica o della presenza di ipo- e/o iperglicemie. Il controllo glicemico viene valutato in maniera più efficace attraverso la combinazione di HbA_{1c} e autocontrollo glicemico.

Proprio per questo ai glucometri attuali la comunità scientifica chiede di

Indirizzo per la corrispondenza

FRANCESCO ROMEO

romeo.francesco@aslto5.piemonte.it

essere accurati (cioè che il dato sia il più possibile vicino al valore reale) e precisi (cioè che il dato sia ripetibile e riproducibile). In quest'ottica sono state definite le nuove norme ISO 2013 cui tutti le aziende dovranno adeguarsi entro maggio 2016; uno sforzo per avere glucometri sempre più attendibili².

L'SMBG è ancora oggi la metodica più affidabile per la determinazione del glucosio nei fluidi corporei, ma presenta tuttavia delle criticità. Il primo luogo le informazioni fornite sono discontinue, in quanto anche i pazienti più scrupolosi eseguono massimo 6-8 determinazioni di glicemia capillare/die; inoltre non fornisce informazioni sull'andamento glicemico durante la notte (a meno che il paziente non si svegli appositamente per eseguire il controllo). Non informa dell'occorrenza di possibili eventi ipo- o iperglicemici, e inoltre, cosa poco gradita alla maggior parte dei pazienti, necessita di una goccia di sangue per ogni controllo. Da qui la necessità di avere anche la disponibilità di altre metodiche con caratteristiche diverse.

Da diversi anni ormai è disponibile in Italia il sistema di monitoraggio in continuo del glucosio (CGM), anche se il suo utilizzo ha iniziato a essere regolare solo negli ultimi tempi.

Il monitoraggio in continuo del glucosio consiste nella rilevazione continua, per più giorni, dei livelli di glucosio interstiziale attraverso specifici sensori. Il liquido interstiziale è quel fluido che si trova tra il sistema di trasporto del glucosio, che sono i vasi sanguigni, e il loro destinatario finale cioè le cellule (Fig. 1). In condizione di stazionarietà glicemica i valori di glucosio plasmatico coincidono con quelli interstiziali. Ma nel momento in cui si hanno rapide variazioni della glicemia, come per esempio dopo i pasti, questa condizione viene meno. Si crea un periodo temporale detto lag time, che può andare da un minimo di 5 minuti fino a un massimo di 20 minuti, in cui i due sistemi non sono più in equilibrio. È una condizione fisiologica ma di cui bisogna tenere conto. È il motivo per cui anche un sistema così sofisticato necessita comunque di almeno tre calibrazioni/die attraverso l'autocontrollo glicemico tradizionale, da eseguire in condizioni di stabilità glicemica (preferibilmente prima dei tre pasti) i cui risultati vanno inseriti manualmente nel sistema, al fine di calibrarlo.

Sono oggi disponibili in commercio diversi tipi di sistemi di monitoraggio in continuo di glucosio. Sono costituiti da un sensore, da un trasmettitore e da un monitor-ricevitore.

Il sensore è generalmente ad ago-cannula impiantabile. Solo un unico sistema utilizza una cannula da microdialisi. Il sensore ad ago-cannula è costituito da una cannula di pochi mm in teflon e da un sistema di connessione.

All'interno della cannula è presente un elettrodo in platino e una matrice con la glucosio-ossidasi, che è l'enzima di rilevazione. In presenza di glucosio e ossigeno si ha una reazione ossidativa con la formazione di una corrente elettrica proporzionale ai valori di glucosio. Un algoritmo matematico trasforma la differenza di potenziale in un dato numerico che viene inviato al trasmettitore.

Il trasmettitore ha le dimensioni di una moneta di due euro e la

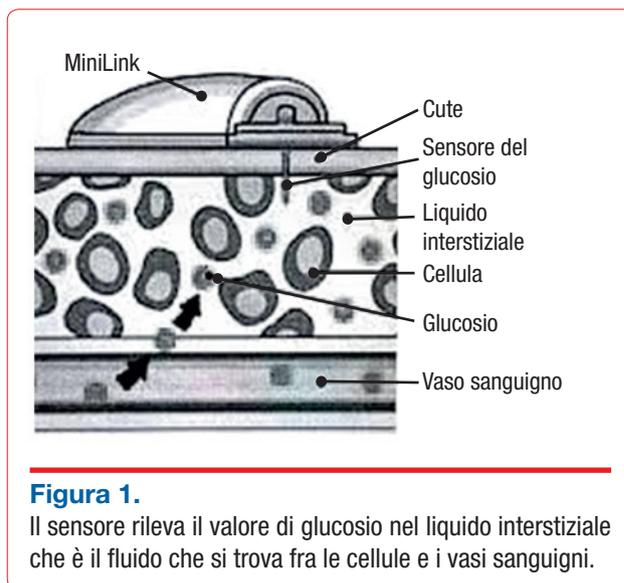


Figura 1.

Il sensore rileva il valore di glucosio nel liquido interstiziale che è il fluido che si trova fra le cellule e i vasi sanguigni.

forma di una chiocciola. Raccoglie le informazioni dal sensore, le registra e le invia ogni 5 minuti al monitor ricevitore. Il dato inviato è la media dei valori di glucosio rilevati uno ogni 10 secondi nei 5 minuti precedenti. Il sistema è quindi in grado di rilevare 288 valori di glucosio interstiziale/die.

Il monitor ricevitore può essere retrospettivo o real-time. Il monitoraggio di tipo retrospettivo è usato essenzialmente dal medico. Il paziente non visualizza i dati che vengono scaricati a posteriori in ambulatorio e visualizzati solo dai professionisti attraverso specifici software.

La maggior parte dei monitor real-time invece ci forniscono diverse informazioni in base alle quali il paziente può prendere decisioni in tempo reale (Fig. 2). Oltre al valore in assoluto del glucosio è possibile visualizzare il grafico del trend del glucosio nelle precedenti 3-6-12-24 ore. Su diversi monitor sono anche presenti le frecce di tendenza che ci orientano su quella che sarà la variazione dei valori di glucosio nel tempo. Una freccia in alto indica che il glucosio sta crescendo di 1-2 mg/dl al minuto e che quindi, per esempio, fra 20 minuti il valore dovrebbe aumentare di circa 20 mg/dl. Se le frecce in alto sono due vuol dire che la velocità di crescita è superiore ai 2 mg/dl e che quindi fra 20 minuti il valore sarà aumentato non meno di 40 mg/dl. La stessa cosa, in senso opposto, prospettano le frecce di tendenza in basso. Alcuni sistemi sono dotati anche di allerte di ipo- o iperglicemia. Si tratta di segnali acustici o vibratori che avvertono il paziente quando i valori raggiungono i limiti di ipo- e/o iperglicemia precedentemente impostati dal medico. Sono disponibili anche allerte predittive di ipo- e iperglicemie che avvertono quindi già quando i valori tendono a spostarsi al di fuori di range predefiniti. A differenza quindi dell'autocontrollo glicemico tradizionale, che ci da informazioni di tipo puntiforme, il



Figura 2.

Esempio di *monitor real time*: oltre al valore del glucosio in assoluto è visibile il grafico del trend di glucosio e le frecce di tendenza.

monitoraggio in continuo ci da una visione molto più dettagliata di quello che è l'andamento glicemico.

Esistono dei sistemi di monitoraggio indipendenti e dei sistemi integrati con i microinfusori. Il monitor in questi casi contiene anche il serbatoio per l'erogazione di insulina, la cannula e il set di infusione. L'erogazione non viene ancora regolata dal sensore in base ai valori di glucosio rilevati, ma è attivo da qualche anno un sistema chiamato GLS che rappresenta sicuramente il primo passo verso la formulazione del pancreas artificiale. Se il valore di glucosio scende sotto i livelli di guardia e il paziente, nonostante i segnali di allerta di ipoglicemia, non interviene, il microinfusore ferma automaticamente la somministrazione di insulina per due ore.

Da marzo di quest'anno è inoltre disponibile un nuovo sensore integrato a microinfusore in grado di arrestare l'erogazione di insulina basale ancor prima dell'ipoglicemia, ma già quando si ha una tendenza ad avvicinarsi al valore limite basso preimpostato. In altri termini l'arresto dell'erogazione avviene già quando il glucosio è in discesa e il sensore prevede che possa arrivare entro 30 minuti a non più di 20 mg/dl sopra il limite di glucosio basso. Non solo, il sistema è in grado di riattivare automaticamente di nuovo l'erogazione, ma solo a patto che il valore di glucosio del sensore possa trovarsi entro 30 minuti ad almeno 40 mg/dl al di sopra del limite di glucosio basso.

Questo nuovo sistema rappresenta sicuramente una novità assoluta, molto interessante in quanto previene, in particolar modo ma non solo, una delle evenienze più temute dai diabetologi e soprattutto dai pazienti con diabete mellito tipo 1, che è l'ipoglicemia notturna.

Anche il sistema di monitoraggio in continuo, come in parte già accennato, presenta dei limiti: in primis il lag time con la conseguente necessità di almeno tre calibrazioni attraverso glicemie

capillari/die. La perdita di sensibilità del segnale nel tempo con conseguente ridotta accuratezza del sistema. I sensori sono infatti operativi per un massimo di 14 giorni. Altro limite è il tempo necessario sia per l'educazione e il training del paziente che per lo scarico e l'analisi dei dati. Infine la mancanza di budget dedicati. È una procedura definita "time expensive" e "money expensive". Proprio in questa ottica è importante individuare correttamente le caratteristiche dei pazienti che potrebbero beneficiare di questo sistema di monitoraggio (link web n. 1). Secondo gli standard italiani per la cura del diabete mellito³. Il CGM, in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con diabete tipo 1 selezionati e di età superiore ai 25 è uno strumento utile per ridurre l'HbA_{1c}⁴. Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA_{1c} in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento⁵. Lo Studio STAR3⁶ ha dimostrato la superiorità del CGM associato all'infusione sottocutanea continua di insulina (CSII), rispetto all'autocontrollo tradizionale associato a terapia insulinica multiiniettiva (MDI) in termini di riduzione di HbA_{1c} in pazienti con diabete mellito tipo 1.

Risultato ottenuto senza aumentare il rischio di ipoglicemie anche nei pazienti che avevano ottenuto una riduzione della HbA_{1c} al di sotto del 7%.

Nel complesso diverse metanalisi hanno dimostrato una riduzione delle HbA_{1c} dello 0,25% nei pazienti con CGM vs SMBG, con associata una riduzione sia delle ipoglicemie che delle iperglicemie⁷⁻⁸. L'utilità di questo strumento è stata dimostrata in pazienti con diabete mellito tipo 1 selezionati, adeguatamente istruiti e con microinfusore, mentre minore è stata l'evidenza nei pazienti con diabete mellito tipo 1 in terapia insulinica multiiniettiva⁶⁻⁹.

Contrastanti sono le evidenze sull'utilità del CGM in gravidanza complicata da diabete pregestazionale. Alcuni studi dimostrano un beneficio sia sugli outcome materno-fetali che sul compenso glicemico, mentre evidenze più recenti ne hanno evidenziato la scarsa utilità¹⁰.

Un altro interessante campo di applicazione del CGM potrebbe essere quello del monitoraggio in continuo del glucosio in pazienti critici ricoverati, in cui sono necessarie frequenti determinazioni glicemiche e in cui spesso è difficile mantenere un buon compenso glicometabolico.

Un recente studio condotto in diversi reparti di terapia intensiva ha dimostrato che il CGM vs l'autocontrollo glicemico con strisce reattive in pazienti critici, anche non diabetici, ha determinato una riduzione sia dei costi complessivi che del carico di lavoro infermieristico. Il tutto mantenendo analoga sicurezza in termini di ipoglicemia e analoga efficacia metabolica (link web n. 2).

Dal 1 di ottobre del 2014 è disponibile anche in Italia (settimo paese dell'Unione europea) il primo sistema di monitoraggio flash del glucosio interstiziale. Questo sistema non ha la pretesa, almeno per ora, di sostituire il CGM ma di collocarsi a metà



Figura 3.

Sistema di monitoraggio flash: è sufficiente avvicinare il lettore al sensore per avere un valore di glucosio in tempo reale.

tra l'automonitoraggio tradizionale e quello in continuo, per ridurre i costi per l'acquisto delle strisce reattive e migliorare la qualità di vita dei pazienti. È costituito da un sensore e da un lettore (Fig. 3). Il sensore, che ha le dimensioni di una moneta di due euro, si applica sulla parte posteriore del braccio e misura per 14 giorni consecutivi i livelli di glucosio interstiziale. La grande novità è che non necessita di calibrazione in quanto il sistema sfrutta l'azione di un mediatore dell'osmio (*wired-enzyme*), che riduce la dipendenza della reazione dall'ossigeno e ne evita la saturazione. In questo modo il sensore è più stabile, meno suscettibile alle variazioni in vivo dell'ossigeno e meno sensibile alle comuni interferenze elettroattive. Nonostante ciò è comunque consigliato ai pazienti nei casi in cui i valori non corrispondano ai sintomi o quando appaiono paradossali rispetto alle attività condotte di ricorrere comunque al controllo glicemico capillare.

Il lettore altro non è che un ricevitore in grado di rilevare un valore di glicemia al minuto attraverso una scansione di un secondo. Può acquisire i dati anche attraverso i vestiti semplicemente avvicinandolo al sensore. Fornisce oltre al valore glicemico in assoluto grafici di andamento glicemico facilmente comprensibili. Il sistema di monitoraggio flash rappresenta sicuramente una grossa novità nel panorama diabetologico internazionale, in quanto per la prima volta non è necessario ricorrere a una puntura per ottenere il valore di glucosio circolante.

Sono state espresse cautele circa la reale affidabilità del sistema, essendo a oggi poche le evidenze che sembrerebbero garantirne l'attendibilità (link web n. 3). Necessita quindi di un maggior utilizzo nella pratica clinica (attualmente i sensori sono a totale carico economico dei pazienti) e ulteriori e consistenti

evidenze scientifiche prima che possa, a tutti gli effetti, essere utilizzato routinariamente come nuovo sistema di monitoraggio del glucosio.

Bibliografia

- ¹ UK Prospective Diabetes Study Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes*. *Lancet* 1998;352:837-53.
- ² International Standard ISO 15197:2013. *In vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. ISO, Ginevra 2013.
- ³ Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia. *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014*.
- ⁴ The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes*. *N Engl J Med* 2008;1359:1464-76.
- ⁵ Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:1947-53.
- ⁶ Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al., STAR 3 Study Group. *Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes*. *N Engl J Med* 2010;363:311-32.
- ⁷ Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes*. *Diabetes Care* 2009;32:1378-83.
- ⁸ Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. *Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. A randomized controlled trial*. *Diabetes Care* 2006;29:44-50.
- ⁹ Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al., for the ASPIRE In-Home Study Group. *Threshold-based insulin pump interruption for reduction of hypoglycemia*. *N Engl J Med* 2013;369:224-32.
- ¹⁰ Cordua S, Secher AL, Ringholm L, et al. *Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes-observations from a randomized controlled trial*. *Diabet Med* 2013;30:1374-81.

Link web di riferimento

- ¹ <http://www.gidm.it/pdf/1-2014/Per-Consultazione.pdf>.
- ² <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161875/>.
- ³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3920854/>.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



1) Il "lag time" è:

- Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e cellulare
- Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio plasmatico e interstiziale
- Il tempo necessario per raggiungere l'equilibrio fra i valori di glucosio interstiziale e cellulare
- Nessuna delle risposte precedenti

2) Il sistema CGM di almeno quante calibrazioni/die necessita?

- Nessuna
- Una
- Tre
- Sei

3) Il sistema CGM si è dimostrato superiore rispetto al SMBG, in termine di riduzione di HbA_{1c} e di eventi ipoglicemici, in quali categorie di pazienti?

- Solo nei pazienti in cui era associato a microinfusore
- Solo nei pazienti in terapia insulinica multiniettiva
- In entrambe le categorie di pazienti
- In nessuna delle due categorie di pazienti

4) Nei pazienti con monitoraggio flash della glicemia con che frequenza temporale va sostituito il sensore?

- Sette giorni
- Quattordici giorni
- Ventuno giorni
- Ventotto giorni

Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it

