

# Le nuove tecnologie nella gestione e nel trattamento del diabete tipo 1: i sensori del glucosio

Andrea Laurenzi\*, Paolo Di Bartolo\*\*, Alberto Maran\*\*\*, Emanuele Bosi\*

\*Medicina Generale, Diabetologia ed Endocrinologia, Università Vita-Salute San Raffaele, Ist. Scientifico Ospedale San Raffaele, Milano

\*\*Unità di Diabetologia, Ospedale di Ravenna - \*\*\*Unità Malattie del Metabolismo, Università di Padova

## Introduzione

La continua evoluzione tecnologica rappresenta da sempre uno degli elementi di maggiore impulso nel progresso delle terapie e, più in generale, della gestione del diabete. L'impiego delle tecnologie è divenuto sistematico non soltanto nell'ambito della ricerca, ma anche e soprattutto in quello clinico, divenendone una caratteristica strutturale (1-3). Il monitoraggio della glicemia è tra le procedure che nel recente passato hanno maggiormente beneficiato del progresso tecnologico, con l'obiettivo storico del monitoraggio continuo ormai conseguito e la prospettiva della cosiddetta "chiusura dell'ansa", ovvero la realizzazione del micropancreas artificiale, traguardo ultimo dell'evoluzione tecnologica per la sostituzione della funzione endocrino-pancreatica, molto più vicina, realisticamente raggiungibile nel breve/medio periodo. In questa rassegna vengono trattati tutti gli aspetti tecnici e le ricadute cliniche dell'evoluzione del monitoraggio glicemico.

## Benefici e limiti dell'autocontrollo del glucosio nel sangue

Il beneficio clinico, inteso come riduzione del rischio di sviluppare complicanze micro e macrovascolari ottenuto mediante uno stretto controllo glicemico nei

pazienti affetti da diabete tipo 1, è stato ampiamente dimostrato dagli studi di riferimento *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (4) ed *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* (EDIC) (5).

In questi studi il *self-monitoring of blood glucose* (SMBG), ovvero la frequente misurazione giornaliera della glicemia mediante microprelievo di sangue capillare con pungidito, era parte integrante del trattamento insulinico intensivo attraverso il quale si è ottenuto un miglior controllo della glicemia e quindi una riduzione nelle complicanze del diabete. L'importanza del SMBG nel trattamento intensivo è stata in seguito codificata all'interno di numerose raccomandazioni di pratica clinica, comprese quelle della *American Diabetes Association* (ADA) (6).

Malgrado la ufficializzazione e la diffusione di tali raccomandazioni, la progressiva semplificazione delle procedure di esecuzione e l'indubbia affidabilità dei risultati, il SMBG rimane uno strumento soltanto in parte applicato e largamente imperfetto (7). Infatti, ancora oggi la maggior parte dei pazienti non esegue un numero congruo di SMBG indicato in 3 o più volte al giorno, essenzialmente a causa di insufficiente educazione, dolore associato alla puntura, difficoltà di lettura per alcuni pazienti, frequente impreparazione nella interpretazione dei risultati.

In realtà, al di là di tutti i possibili perfezionamenti, il limite intrinseco del SMBG rimane quello della natu-

Questo articolo è stato redatto con la supervisione del Gruppo di Studio SID-AMD Tecnologie e Diabete: Paolo Di Bartolo (coordinatore), Matteo Bonomo, Claudio Cobelli, Marianna Galletta, Gabriella Galimberti, Giorgio Grassi, Dario Iafusco, Alberto Maran, Marco Orsini Federici.

ra puntiforme delle misurazioni, che limita l'informazione clinica per il possibile mancato riconoscimento delle escursioni, sia iperglicemiche (soprattutto postprandiali), sia ipoglicemiche (prevalentemente notturne).

## Monitoraggio glicemico in continuo: razionale e presupposti

La naturale evoluzione del SMBG per il superamento dei suoi limiti intrinseci è rappresentata dal monitoraggio della glicemia in continuo, divenuto recentemente possibile grazie alla messa a punto di appropriati strumenti dotati della necessaria tecnologia e affidabilità.

Vantaggi, utilità e differenze tra le due metodiche sono da tempo oggetto di numerosi studi (8):

- 1) mentre il SMBG misura i livelli di glucosio con buona accuratezza ma sporadicamente, i dispositivi per il monitoraggio in continuo registrano il glucosio con un'accuratezza minore, ma effettuano un numero tale di rilevazioni da coprire l'intero arco della giornata in maniera continua;
- 2) con le misurazioni del SMBG non è prevedibile l'andamento della glicemia nell'immediato futuro, mentre il monitoraggio in continuo può identificare dei trends glicemici e conseguentemente offrire una capacità predittiva;
- 3) la misurazione saltuaria della glicemia necessita di una partecipazione attiva del paziente, mentre i dispositivi per il monitoraggio in continuo registrano la glicemia indipendentemente dalla partecipazione del paziente.

I dispositivi disponibili sono classificabili in: a) invasivi, se il sensore o parte di esso è posizionato all'interno dei vasi ematici; b) minimamente invasivi, se non vi è penetrazione nel circolo ma viene interrotta la barriera cutanea; c) non invasivi, se non vi è interruzione della barriera cutanea e il sensore è posizionato esternamente.

### A) Sensori invasivi

Tra le tecnologie invasive è disponibile, prevalentemente a uso di ricerca, un sensore intravascolare della glicemia che viene impiantato all'interno della vena cava superiore, sperimentato inizialmente su animali e in seguito su volontari diabetici (9), con il riscontro di una durata di funzionamento di diversi mesi. Tale sensore era stato sviluppato nell'ambito degli studi sul progetto del pancreas artificiale ma, a causa dell'invasività della metodica e del rischio teorico di infezioni e

danni vascolari associati, risulta al momento destinato prevalentemente a un uso sperimentale.

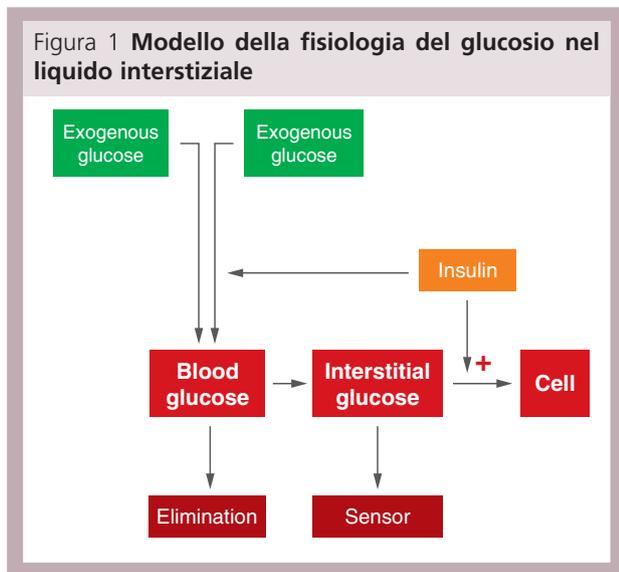
### B) Sensori minimamente invasivi

I sensori *minimamente invasivi* si basano su diverse tecnologie: essi misurano la glicemia non direttamente nel sangue - come le tecnologie invasive - ma nel liquido interstiziale presente nel sottocute, partendo dal presupposto che esiste una relazione diretta tra le concentrazioni del glucosio sottocutaneo e la glicemia plasmatica o capillare. In tale contesto occorre, tuttavia, considerare il cosiddetto fenomeno definito come *alternative site testing like phenomenon* (AST), ovvero la possibilità di una discrepanza nella misurazione del glucosio in siti alternativi rispetto al sangue capillare del polpastrello, da attribuire alla fisiologia della distribuzione del glucosio. In effetti, è stato rilevato che in condizioni di stabilità glicemica i valori di glucosio nel sito alternativo riflettono in maniera accurata il valore della glicemia capillare, mentre in corso di rapide escursioni glicemiche, come ad esempio nel periodo postprandiale, il liquido interstiziale del tessuto sottomucoso addominale varia con una certa differenza in termini sia di tempo sia di concentrazione (10).

Esistono evidenze chiare che dimostrano come i distretti cutanei alternativi, ad esempio l'avambraccio o la parete dell'addome, ove generalmente vengono impiantati i sensori del glucosio per il monitoraggio continuo, abbiano un flusso capillare ridotto rispetto al polpastrello. I sensori del glucosio, inoltre, valutano la concentrazione del glucosio non nel circolo sanguigno, ma nei liquidi interstiziali ed è ben documentato come le modificazioni nella concentrazione del glucosio nel sangue e nei liquidi interstiziali non avvengano contemporaneamente ma con un certo ritardo, definito comunemente come *lag time* (11). Ciò, sommato alla sede di impianto del sensore, può spiegare il fenomeno AST (10, 12).

In particolare, in corso di rapidi aumenti della glicemia, il glucosio interstiziale tende a salire più lentamente - con un ritardo che è stato quantificato tra i 5 (13) e i 20 minuti (14) - e a raggiungere picchi iperglicemici inferiori (15-17); al contrario, in corso di rapide riduzioni della glicemia, la fisiologia del glucosio interstiziale è ancora controversa in quanto sembra a volte seguire (18) nel tempo, altre volte precedere la variazione della glicemia. Il riscontro di un anticipo nella riduzione del glucosio nel liquido interstiziale è stato spiegato dal fatto che l'iperinsulinemia determina

l'entrata di glucosio nella cellula a partire proprio dal liquido interstiziale, secondo lo schema proposto da Aussedat nel 2000 (Figura 1) (19).



Mod. da (19)

Quanto detto fino a ora aveva generato alcune perplessità circa l'utilità del monitoraggio continuo della glicemia dal distretto sottocutaneo, in relazione principalmente alle implicazioni cliniche di una misurazione che avveniva con un certo ritardo rispetto al distretto vascolare. Tuttavia, recentemente è stato evidenziato, in uno studio condotto nell'animale, che esiste una relazione stretta tra le concentrazioni del glucosio a livello del tessuto sottocutaneo e quelle presenti nel tessuto cerebrale, dove risiede il sensore del glucosio che attiva la risposta controregolatoria all'ipoglicemia (20). Attraverso l'iniezione endovenosa di glucosio e

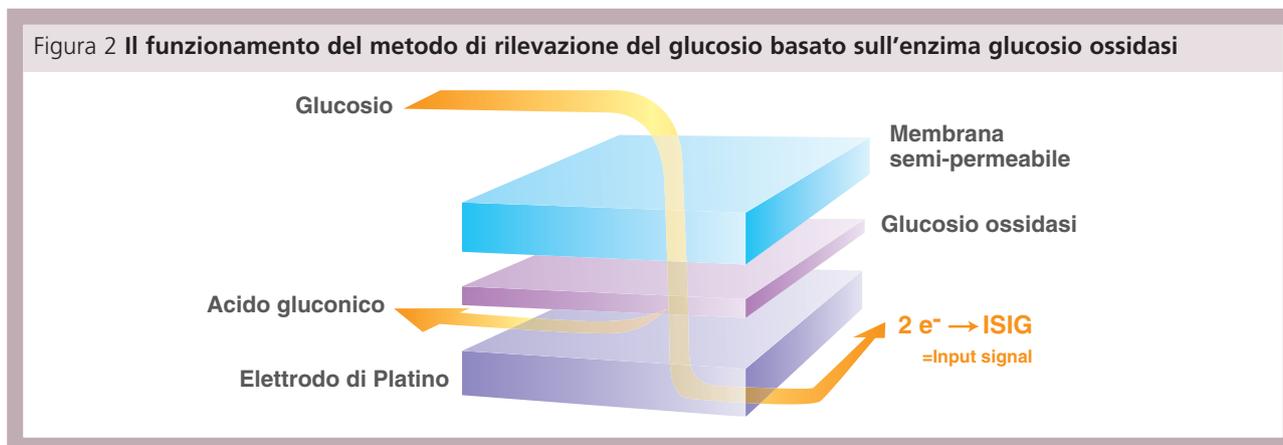
insulina nell'animale da esperimento, si è infatti dimostrato che il sensore ad ago registrava variazioni della concentrazione del glucosio con un certo ritardo rispetto a quanto documentabile nel versante ematico, ma che le modificazioni delle concentrazioni del glucosio nel tessuto adiposo sottocutaneo, nel muscolo e nella corteccia cerebrale (ove si ipotizza essere presente il sensore per l'ipoglicemia) risultavano avvenire in maniera sincrona, ovvero con il medesimo ritardo rispetto a quanto documentabile nel sangue. Gli autori concludevano, quindi, che il tessuto adiposo sottocutaneo è una sede idonea per il monitoraggio continuo del glucosio perché riflette esattamente quanto avviene nel muscolo e nel sistema nervoso centrale (20).

Gli strumenti minimamente invasivi oggi disponibili possono essere divisi in due categorie: quelli a lettura retrospettiva - una sorta di *holter* glicemico - e quelli in grado di fornire informazioni *real time* sulle escursioni glicemiche.

#### Sistemi a lettura retrospettiva

Tra gli strumenti minimamente invasivi a lettura retrospettiva, quelli di maggiore affidabilità e successo sono il *continuous glucose monitoring system* (CGMS®) e il *GlucoDay*®; tra gli strumenti a lettura in tempo reale, quelli più noti sono il *GlucoWatch*®, l'ultima versione del sistema *GlucoDay*, e il *Guardian*™.

*CGMS Gold*™ (Medtronic MiniMed Northridge, CA). - Il primo sensore in continuo approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA), in ordine di tempo, è stato il *CGMS Gold* (21). Il CGMS misura la concentrazione del glucosio all'interno del fluido interstiziale attraverso un sensore posizionato grazie a un ago-cannula in teflon nel tessuto adiposo sottocutaneo del paziente (Figura 2).



Dai diversi studi effettuati, è emerso che la concentrazione del glucosio del fluido interstiziale, in equilibrio con la glicemia capillare, conferisce una discreta affidabilità dei valori rilevati dal sensore (22, 23). Il dispositivo effettua una rilevazione ogni 5 minuti per un totale di 288 valori glicemici giornalieri. Un ago-sensore consente la misurazione per un periodo di tre giorni, al termine dei quali deve essere sostituito dal paziente; ogni giorno sono necessarie quattro misurazioni della glicemia capillare tramite reflattometro per calibrare il dispositivo. Il CGMS *Gold* permette l'analisi retrospettiva dei profili glicemici che vengono scaricati tramite un programma disponibile per *personal computer*, ma non fornisce i valori del glucosio in tempo reale. I dati registrati dal dispositivo permettono la visione dei profili glicemici durante l'intero arco della giornata e consentono al medico di intervenire con gli opportuni aggiustamenti terapeutici. L'impiego del CGMS nella pratica clinica è stato valutato in diversi studi che complessivamente ne hanno confermato l'utilità, anche se non sempre se ne è dimostrata la superiorità rispetto al SMBG in termini di riduzione della HbA<sub>1c</sub> (17, 24-29) (Figura 3).

#### Sistemi "real time"

*GlucoDay* (Menarini Diagnostics, Firenze, Italia). Il *GlucoDay* è un altro dispositivo minimamente invasivo per il monitoraggio continuo della glicemia e ha il pregio di essere stato progettato e sviluppato da una

Figura 3 Il CGMS® *Gold*™



azienda italiana. Nel 2001 ha ricevuto il marchio CE per l'utilizzo in Europa, ma non è stato ancora approvato dalla FDA Americana (Figura 4).

Il suo funzionamento si basa sul principio della microdialisi mediante il quale una microfibra in cellulosa raccoglie il glucosio sottocutaneo che diffonde passivamente per gradiente di concentrazione. Anche questo dispositivo permette un'analisi retrospettiva dei

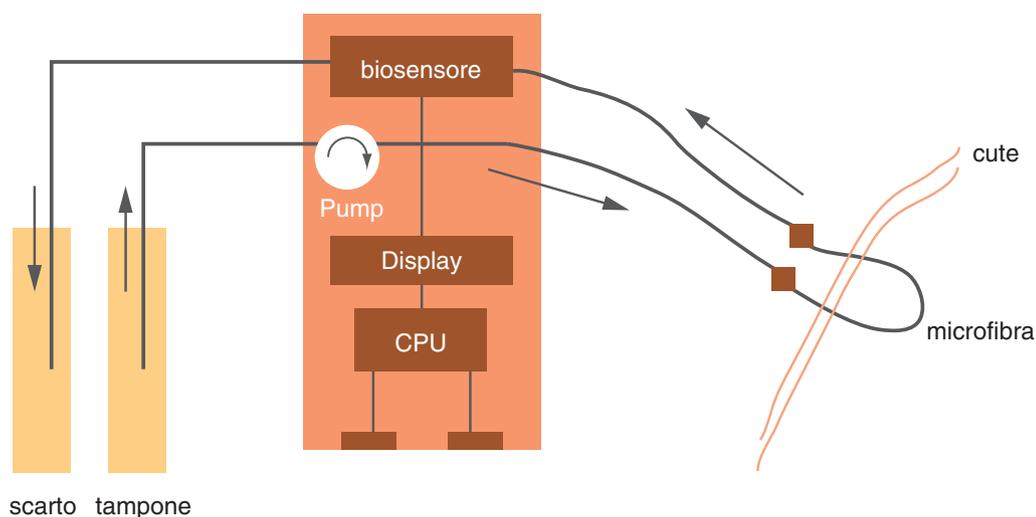
Figura 4 Il *GlucoDay*®



dati ma è possibile, dopo la calibrazione successiva all'inserimento sottocutaneo della microfibra, visualizzare in tempo reale i risultati e predisporre una serie di allarmi per valori di ipoglicemia o iperglicemia. Dagli studi effettuati, è stata confermata l'utilità di questo strumento e la sua accuratezza rispetto alle concentrazioni plasmatiche della glicemia (30). Dall'analisi dell'accuratezza in ambito clinico, il *GlucoDay* è risultato, inoltre, tra i più precisi nel range di valori <65 mg/dL che corrisponde all'ipoglicemia clinica (31, 32) proprio per la metodica della tecnica microdialitica che non risulta influenzata da alterazioni del segnale nel tempo, come avviene invece per i sensori impiantabili (26, 33). Tuttavia, al momento, proprio per le sue caratteristiche funzionali e la minore indossabilità rispetto agli altri dispositivi, viene indicato prevalentemente per un utilizzo in pazienti ospedalizzati (Figura 5).

*GlucoWatch Biographer* (GW, Cygnus, Redwood City, CA) (GW). Sempre nel 2001 la FDA ha approvato per l'uso clinico negli Stati Uniti il *GlucoWatch*, un sistema

Figura 5 Il funzionamento del sistema di microdialisi per la misurazione del glucosio



Mod. da (31)

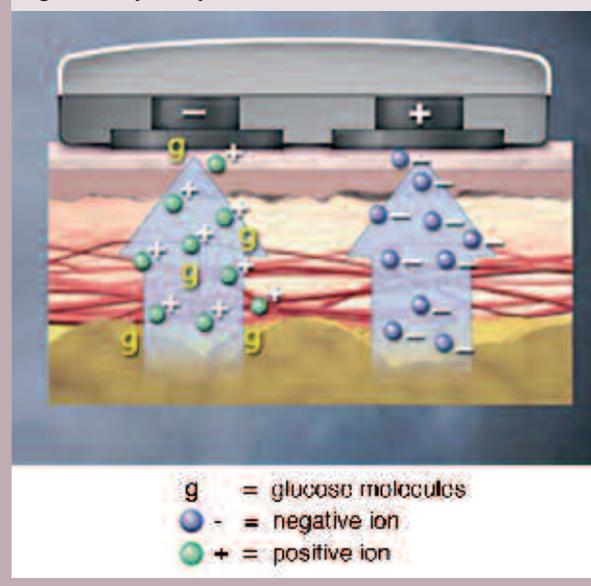
di monitoraggio della glicemia di tipo minimamente invasivo che funziona grazie al principio della iontoforesi inversa: è costituito da un orologio da polso che, a contatto con la cute dell'avambraccio, genera una debole corrente che grazie a un anodo e un catodo attrae il glucosio presente nel sottocute proporzionalmente alla sua concentrazione (18, 34–39) (Figura 6).

Secondo alcuni studiosi si tratta di un sistema di monitoraggio *borderline* tra la misurazione discreta e quella continua, in quanto in 20 minuti - 10 minuti nella versione più recente GW2 - possono avvenire cambiamenti della glicemia anche di una certa entità. Inoltre il ritardo, *lag time* con cui il sistema misura i valori di glicemia, è di circa 20–25 minuti rispetto alla glicemia plasmatica e questo può erroneamente causare una sottostima degli eventi ipoglicemici. Il sensore, che deve essere sostituito ogni 13 ore, consente la visualizzazione in tempo reale dei valori glicemici ed è fornito di un sistema di allarme che si attiva in caso di ipoglicemia o di iperglicemia in base a valori soglia predefiniti dall'operatore. Tuttavia, gli studi randomizzati controllati che hanno valutato l'utilità del GW hanno avuto esiti piuttosto contrastanti (35, 40, 41). L'azienda che produceva lo strumento GW è stata recentemente assorbita da una grande multinazionale che ha poi in seguito optato per una strada di ricerca, sul monitoraggio continuo, differente dalla iontoforesi inversa e lo strumento è stato, quindi, ritirato dal commercio.

*Guardian*, *Guardian Real Time*, *Freestyle Navigator™ System* e *Dexcom™*. Il *Guardian Real Time* di Medtronic, il sistema *Freestyle Navigator* di Abbott e il *Dexcom* sono sistemi ad ago sensore in qualche modo abbastanza simili (Figura 7).

Il sistema *Guardian* è quello sul quale abbiamo più esperienze dirette (unico al momento distribuito in Italia) e quello del quale disponiamo di maggiori dati.

Figura 6 Il principio della iontoforesi inversa



Tale sistema si basa sulla stessa tecnologia del CGMS *Gold*, rispetto al quale si differenzia per due aspetti: il monitor riceve i dati non direttamente dal sensore tramite un cavo elettrico, ma da un trasmettitore di radiofrequenza che opera entro un diametro massimo di due metri, consentendo una maggiore mobilità al paziente; inoltre, è incorporato nello strumento un sistema di allarmi che avvertono il paziente in caso di escursioni glicemiche al di fuori di un intervallo prefissato, corrispondente a quello fisiologico. L'ulteriore evoluzione del *Guardian*, che permette esclusivamente un'analisi retrospettiva dei dati, è rappresentata dal *Guardian RT* (42) che consente la visualizzazione in tempo reale sul monitor dello strumento del valore della glicemia. Un recente studio multicentrico, randomizzato e controllato su 162 pazienti, ha dimostrato l'efficacia clinica dell'uso del *Guardian RT* in continuo per tre mesi in termini di controllo glicemico rispetto al SMBG, con un risultato intermedio per l'utilizzo intermittente del *Guardian RT* (43).

### C) Sensori non invasivi

I sensori non invasivi per il monitoraggio in continuo della glicemia sviluppati, o attualmente in fase di progettazione e sperimentazione, sono numerosi e raggruppabili in tre categorie: quelli basati sull'estrazione transder-

mica dei fluidi, quelli che sfruttano la radiazione ottica, infine quelli basati su tecnologie non ottiche (11, 44).

### Sensori a estrazione transdermica dei fluidi

Questi sensori si fondano sul principio di estrazione dei fluidi che è alla base del funzionamento del *GlucoWatch* ma anche attraverso tecniche di estrazione meno invasive rispetto alla iontoforesi inversa come ad esempio la *iontoforesi*. Gli ultrasuoni a frequenze di 20-100 KHz (minori di quelle utilizzate in clinica), hanno l'effetto di aumentare la permeabilità cutanea, così da rendere possibili l'estrazione di fluido interstiziale per la misurazione del glucosio da parte di un sensore esterno basato sulla glucosio ossidasi. Tuttavia, l'accuratezza non risulta ancora sufficiente. Un'altra tecnica non invasiva prevede l'estrazione del liquido interstiziale dalla cute tramite la *microporazione*: viene perforato lo strato corneo - senza penetrare in profondità - per creare delle vie preferenziali verso l'esterno per il fluido intradermico. Un dispositivo progettato dalla SpectRx crea questi micropori, di diametro inferiore a 100  $\mu$ m, tramite un raggio laser che produce un'abrasione termica dello strato corneo e nel fluido raccolto viene dosato il glucosio tramite le suddette tecniche elettrochimiche.

Figura 7 Sistemi *real time* per il monitoraggio del glucosio



### Sensori ottici

Le tecnologie ottiche si fondano sulla proprietà della cute di assorbire e riflettere i raggi di luce infrarossa emessi dal sensore in funzione della concentrazione del glucosio nei capillari sottostanti. Un'altra tecnica di rilevamento a infrarossi si fonda sull'assunto che la concentrazione del glucosio nel tessuto ha un effetto quantitativo sulla microcircolazione locale. Le lievi variazioni della temperatura locale determinano una risposta vasomotoria che modifica le proprietà ottiche della cute e questa variazione viene registrata tramite una radiazione infrarossa. La polarimetria è un altro effetto ottico che è stato considerato per la misurazione del glucosio nei tessuti; il principio si basa sul fenomeno della dispersione ottica rotatoria, vale a dire che molecole chirali in soluzione acquosa ruotano il piano della luce polarizzata in misura dipendente dalla concentrazione del glucosio nel liquido interstiziale.

### Sensori non ottici

I dispositivi basati su tecnologie non ottiche hanno generato non poche delusioni nel passato più recente. Questi sistemi dovrebbero sfruttare il principio della spettroscopia a impedenza e il dispositivo più noto con queste caratteristiche è stato il sistema Pendra® (45). Tale sistema, dopo aver ricevuto l'approvazione CE, è stato ritirato dal mercato in quanto i dati presentati per ottenere tale approvazione sono risultati falsificati. Ciò che è rimasto dell'esperienza Pendra è tuttavia l'evidenza che in qualche modo il rationale dello strumento era valido ma che, per potere disporre infine di un dispositivo non invasivo di monitoraggio pienamente affidabile, i tempi sono ancora lunghi.

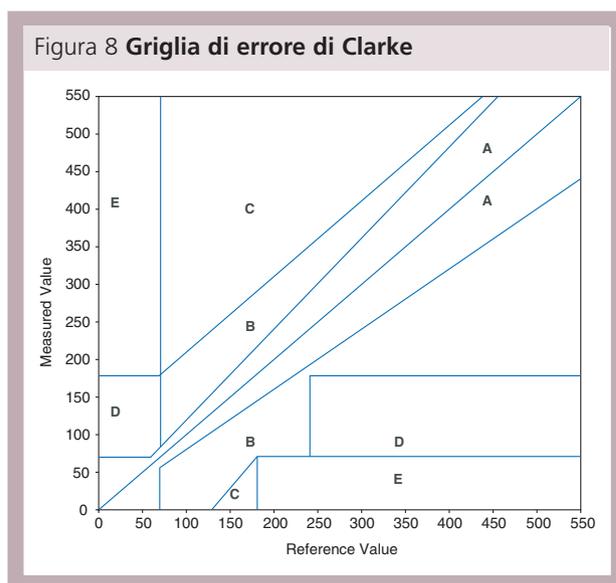
In breve, nonostante i sistemi non invasivi per il monitoraggio della glicemia siano stati ampiamente studiati negli ultimi 30 anni in un ambito prevalentemente preclinico, il loro utilizzo clinico non è mai avvenuto nonostante le attese, proprio come conseguenza della mancanza di affidabilità e accuratezza sul piano clinico rispetto ai sistemi semi-invasivi presenti sul mercato dal 1999.

### Accuratezza dei sensori

Il problema dell'accuratezza di misurazione dei dispositivi per il monitoraggio in continuo del glucosio è

ovviamente fondamentale per valutarne l'utilità clinica. Per poter parlare di accuratezza è tuttavia necessario definirne i parametri di misurazione:

- 1) la *median relative absolute difference* (RAD) valuta l'accuratezza paragonandola a una tecnica di misurazione di riferimento secondo la formula:  $(\text{valore misurato dal sensore} - \text{valore di riferimento}) / \text{valore di riferimento} \times 100$  espressa quindi in valore-percentuale;
- 2) la griglia di errore di Clarke (46) (Figura 8) confronta i valori misurati dal dispositivo con i valori misurati dalla tecnica di riferimento. Ogni coppia di valori viene inserita in una griglia con una retta di regressione lineare, che è suddivisa in diverse zone:
  - a) in zona A l'errore è inferiore al 20%
  - b) in zona B l'errore di misurazione è maggiore del 20% ma non è necessario nessun intervento correttivo da parte del paziente
  - c) in zona C l'errore induce il paziente alla correzione eccessiva di valori glicemici che non richiederebbero tale intervento
  - d) in zona D l'errore comporta il mancato trattamento di valori che richiederebbero un intervento del paziente o la mancata rilevazione di valori glicemici pericolosi
  - e) in zona E l'errore causa un intervento del paziente opposto a quello che sarebbe necessario.



Sull'asse delle ascisse sono indicati i valori di glucosio misurati dal sensore per il monitoraggio continuo, sull'asse delle ordinate i valori registrati contemporaneamente da una metodica di riferimento. Zona A+B è clinicamente accettabile, la Zona E è clinicamente inaccettabile.

Secondo i criteri di accuratezza che sono stati definiti recentemente (47), per essere clinicamente accettabile, un sensore deve presentare almeno il 95% dei valori confrontati con una tecnica di riferimento nella zona A+B, mentre non devono comparire valori nella zona E (clinicamente inaccettabile);

3) la *International Organization for Standardization* (ISO) ha stabilito che un sistema di misurazione per essere accurato deve rilevare i valori di glucosio con un errore inferiore a 15 mg/dL nel range al di sotto di 75 mg/dL e con un errore inferiore al 20% per valori di riferimento superiori a 75 mg/dL. L'accuratezza di un sensore è definita come percentuale dei sensori utilizzati che rientrano in questi parametri.

Nei dispositivi che forniscono in tempo reale le misurazioni, gli allarmi possono essere regolati dal paziente e dal medico. Lo scopo principale dell'allarme di ipoglicemia è la prevenzione di eventuali danni cerebrali dovuti alla persistenza di livelli glicemici inferiori a quelli di tolleranza neurologica senza sintomatologia avvertita dal paziente, come può accadere durante la notte. Tuttavia, è necessario un compromesso tra sensibilità e specificità di questi allarmi perché, in generale, se l'allarme fosse regolato a un livello superiore a quello dell'ipoglicemia sintomatica, la sensibilità sarebbe buona ma si perderebbe in specificità con un eccessivo numero di falsi allarmi; la situazione opposta si verificherebbe se la soglia di allarme ipoglicemico fosse regolata ad un livello troppo basso. A questo proposito, il *Diabetes Research in Children Network (Direct Net) Study Group* ha valutato l'accuratezza della misurazione dei sensori del CGMS e del *GlucoWatch* (GW2B) nel range dell'ipoglicemia (48). I sensori di seconda generazione del CGMS *Gold*, rispetto a quelli di prima generazione, hanno una RAD media minore rispetto allo stesso metodo di riferimento (11% contro 19%); la RAD media del GW2B è risultata pari al 16%. In base ai criteri ISO, in media è risultato accurato il 48% delle rilevazioni del CGMS *Gold* contro il 32% di quelle del GW2B; per valori di riferimento superiori a 250 mg/dL è accurato l'81% dei valori del CGMS *Gold* e il 67% di quelli del GW2B. Infine è stata valutata l'affidabilità degli allarmi del GW2B e quella del CGMS nel riscontro di ipoglicemie: si è avuta la conferma della necessità di un importante compromesso tra sensibilità e specificità. Questo fatto ha indotto gli autori a concludere che i due dispositivi non sono sufficientemente affidabili nel range ipoglicemico, mentre sono più

accurati in quello iperglicemico, suggerendo che potrebbero essere più utili nell'ottimizzare il controllo metabolico che nell'evitare le ipoglicemie.

Dalla valutazione del CGMS tramite la griglia di Clarke, emerge che nella pratica clinica il 97% dei valori registrati, nel confronto con una tecnica di riferimento, cade nella zona clinicamente accettabile (A+B). Da dati più recenti sembra rispondere a tali requisiti il 98% delle misurazioni confrontate.

Maran et al. (31), nel loro studio sul *GlucoDay*, hanno osservato che la differenza in percentuale tra il dispositivo e il glucosio capillare era di -2% per valori al di sotto di 70 mg/dL, di 6,9% tra 70 e 180 mg/dL, di 11,2% al di sopra di 180 mg/dL. Nella valutazione tramite la griglia di Clarke il 97% dei valori cade nella zona A+B, quasi il 3% nella zona C, lo 0,25% nella zona D e nessuno nella E.

Bode et al. (42) hanno valutato l'affidabilità del sistema di allarmi del *Guardian Telemetered*: nel confronto con i valori misurati tramite riflettometro, è stato riscontrato una RAD media di 21,3% (con una mediana di 17,3%); in media il *Guardian Telemetered* leggeva valori di glucosio inferiori di 12,8 mg/dL rispetto a quelli della glicemia capillare. L'allarme di ipoglicemia ha rilevato i valori inferiori a 70 mg/dL con una sensibilità del 67%, una specificità del 90% e un 47% di falsi allarmi; l'allarme di iperglicemia ha rilevato valori superiori a 250 mg/dL con il 63% di sensibilità, il 97% di specificità e il 19% di falsi allarmi. Infine, è stato valutato che con la soglia di allarme ipoglicemico 12 mg/dL al di sopra del valore desiderato si raggiungono una sensibilità dell'84% e una specificità dell'84%, e con la soglia di iperglicemia a 192 mg/dL si ottengono l'87% in sensibilità e l'87% in specificità.

## Monitoraggio glicemico in continuo: indicazioni all'utilizzo

Secondo una suggestiva metafora, la differenza tra un sistema di monitoraggio intermittente della glicemia e uno continuo è la stessa che esiste tra una macchina fotografica e una telecamera di sicurezza nel rilevamento di una situazione importante: la macchina fotografica fornisce immagini accurate ma sporadiche, mentre la telecamera fornisce un quadro con dettagli meno definiti ma molti elementi in più da valutare. Nel nostro caso, permette di cogliere la dinamica dello spostamento glicemico, la velocità di modifica e direzione

e consente, infine, di predire le future variazioni della glicemia.

Le principali indicazioni per l'utilizzo clinico del monitoraggio glicemico in continuo sono elencate nella Tabella 1 e in qualche modo rispecchiano le indicazioni all'uso del microinfusore.

Il fine più rilevante di tali metodiche è quello di facilitare l'intervento di aggiustamento terapeutico al fine di ottimizzare il controllo glicemico nei pazienti in trattamento insulinico intensivo. Gli aggiustamenti più frequenti si riferiscono principalmente al bolo insulinico preprandiale e a modifiche della dose d'insulina ritardo (49). Non vi è dubbio, tuttavia, che nel corso degli ultimi anni l'utilizzo dei sensori in continuo abbia consentito di approfondire le nostre conoscenze sulla frequenza di episodi ipoglicemici e in particolare sugli eventi notturni asintomatici che spesso si presentano in pazienti con *hypoglycemia unawareness* (23, 33, 48, 50-52).

Il monitoraggio glicemico in continuo è stato utilizzato per il monitoraggio del diabete in corso di gravidanza (53-55), nei pazienti sottoposti a trapianto di pancreas (56), di isole pancreatiche (57, 58) o in dialisi peritoneale (59).

È stata valutata, inoltre, l'accuratezza del monitoraggio glicemico in continuo nel riprodurre le variazioni glicemiche in corso di esercizio fisico in pazienti con diabete tipo 1 (60).

Sia il sistema *Dexcom* sia il sistema *Freestyle Navigator* sono stati recentissimamente valutati in termini di accuratezza rispettivamente su una popolazione di diabetici insulino trattati (61) e un gruppo di pazienti pediatriche (62).

Al di là dell'accuratezza è importante, comunque, sottolineare che grazie alle informazioni ottenute dal

sistema *Guardian Real Time* è stato dimostrato, attraverso uno studio randomizzato, che nel paziente con diabete tipo 1 è possibile migliorare il controllo glicemico (espresso come riduzione dei livelli medi di HbA<sub>1c</sub>) proprio in base alle modifiche degli schemi terapeutici e alla disponibilità di una misurazione *real time* della glicemia (43). Sono pertanto in fase di studio con promettenti risultati nuovi dispositivi in grado di estendere per almeno una settimana il periodo di monitoraggio glicemico (63) e che consentono da un lato di ridurre l'esposizione a ipoglicemie o iperglicemie postprandiali e dall'altro di aumentare il tempo trascorso nel range euglicemico con conseguente riduzione dello sviluppo delle complicanze croniche della malattia diabetica. Infine, è verosimile che in un futuro ormai prossimo le informazioni che si ottengono con un monitoraggio glicemico consentano di predisporre in tempo reale una serie di allarmi in grado di allertare il paziente quando la glicemia scende pericolosamente così da prevenire tali episodi ed evitare le spiacevoli conseguenze e i rischi che si associano all'evento ipoglicemico (64).

## Bibliografia

1. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al. Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 108: 572-585, 2001.
2. Biermann E, Bogner N, Rihl J, Standl E. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: Response to Montori et al. *Diabetes Care* 28: 228-229, 2005.
3. Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, Neil A. A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes. *Diabet Med* 22: 1372-1378, 2005.
4. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
5. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S4-42, 2006.
7. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S91-93, 2004.
8. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 28: 1231-1239, 2005.
9. Renard E. Implantable closed-loop glucose-sensing and insulin delivery: The future for insulin pump therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2: 708-716, 2002.

### Tabella 1 Indicazioni cliniche al monitoraggio glicemico in continuo

- 1) Adeguamento degli schemi di terapia insulinica
- 2) Valutazione dell'impatto dello stile di vita e della dieta nel controllo glicemico
- 3) Monitoraggio in condizioni di particolare rilevanza clinica (gravidanza, diabete in età pediatrica, unità di terapia intensiva)
- 4) Diagnosi e prevenzione degli episodi ipoglicemici
- 5) Valutazione della risposta glicemica durante *trials* clinici

10. Koschinsky T, Jungheim K, Heinemann L. Glucose sensors and the alternate site testing-like phenomenon: relationship between rapid blood glucose changes and glucose sensor signals. *Diabetes Technol Ther* 5: 829–842, 2003.
11. Koschinsky T, Heinemann L. Sensors for glucose monitoring: Technical and clinical aspects. *Diabetes Metab Res Rev* 17: 113–123, 2001.
12. Heise T, Koschinsky T, Heinemann L, Lodwig V. Hypoglycemia warning signal and glucose sensors: requirements and concepts. *Diabetes Technol Ther* 5: 563–571, 2003.
13. Bischof F, Meyerhoff C, Pfeiffer EF. Quality control of intensified insulin therapy: HbA1 versus blood glucose. *Horm Metab Res* 26: 574–578, 1994.
14. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: A comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 161: 2293–2300, 2001.
15. Melki V, Ayon F, Fernandez M, Hanaire-BROUTIN H. Value and limitations of the Continuous Glucose Monitoring System in the management of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 32: 123–129, 2006.
16. Tansey MJ, Beck RW, Buckingham BA, et al. Accuracy of the modified Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) sensor in an outpatient setting: Results from a diabetes research in children network (DirecNet) study. *Diabetes Technol Ther* 7: 109–114, 2005.
17. Guerci B, Floriot M, Bohme P, et al. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care* 26: 582–589, 2003.
18. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, et al. Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care* 26: 2405–2409, 2003.
19. Aussedat B, Dupire-Angel M, Gifford R, et al. Interstitial glucose concentration and glycemia: implications for continuous subcutaneous glucose monitoring. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E716–728, 2000.
20. Nielsen JK, Djurhuus CB, Gravholt CH, et al. Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursions in cerebral cortex. *Diabetes* 54: 1635–1639, 2005.
21. Mastrototaro J. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab* 12 (Suppl. 3): 751–758, 1999.
22. Kaufman FR, Austin J, Neinstein A, et al. Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J Pediatr* 141: 625–630, 2002.
23. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: A controlled crossover study. *Pediatrics* 111: 933–938, 2003.
24. Chase HP, Kim LM, Owen SL, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 107: 222–226, 2001.
25. Cheyne E, Kerr D. Making 'sense' of diabetes: Using a continuous glucose sensor in clinical practice. *Diabetes Metab Res Rev* 18 (Suppl. 1): S43–48, 2002.
26. McGowan K, Thomas W, Moran A. Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1499–1503, 2002.
27. Tanenberg R, Bode B, Lane W, et al. Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: A randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 79: 1521–1526, 2004.
28. Boland E, Monsod T, Delucia M, et al. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: Lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1858–1862, 2001.
29. Harris MI, Cowie CC, Howie LJ. Self-monitoring of blood glucose by adults with diabetes in the United States population. *Diabetes Care* 16: 1116–1123, 1993.
30. Varalli M, Marelli G, Maran A, et al. A microdialysis technique for continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients (part 2). *Biosensors & Bioelectronics* 18: 899–905, 2003.
31. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients - A multicenter analysis. *Diabetes Care* 25: 347–352, 2002.
32. Wentholt IM, Vollebregt MA, Hart AA, et al. Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 28: 2871–2876, 2005.
33. DeVries JH, Wentholt IM, Masurel N, et al. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes-consequences and assessment. *Diabetes Metab Res Rev* 20 (Suppl. 2): S43–46, 2004.
34. Chase HP, Roberts MD, Wightman C, et al. Use of the GlucoWatch biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 111: 790–794, 2003.
35. Dunn TC, Eastman RC, Tamada JA. Rates of glucose change measured by blood glucose meter and the GlucoWatch Biographer during day, night, and around mealtimes. *Diabetes Care* 27: 2161–2165, 2004.
36. Eastman RC, Chase HP, Buckingham B, et al. Use of the GlucoWatch biographer in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 3: 127–134, 2002.
37. Pitzer KR, Desai S, Dunn T, et al. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer. *Diabetes Care* 24: 881–885, 2001.
38. Tamada JA, Garg S, Jovanovic L, et al. Noninvasive glucose monitoring: comprehensive clinical results. *Cygnus Research Team. JAMA* 282: 1839–1844, 1999.
39. Tierney MJ, Tamada JA, Potts RO, et al. Clinical evaluation of the GlucoWatch biographer: a continual, non-invasive glucose monitor for patients with diabetes. *Biosens Bioelectron* 16: 621–629, 2001.
40. Mauras N, Beck RW, Ruedy KJ, et al. Lack of accuracy of continuous glucose sensors in healthy, nondiabetic children: Results of the Diabetes Research in Children Network (DirecNet) accuracy study. *J Pediatr* 144: 770–775, 2004.
41. Chase HP, Beck R, Tamborlane W, et al. A randomized multicenter trial comparing the GlucoWatch Biographer with standard glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1101–1106, 2005.
42. Bode B, Gross K, Rikalo N, et al. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol*

- Ther 6: 105–113, 2004.
43. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly-controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 29: 2730–2732, 2006.
  44. Tura A, Maran A, Pacini G. Non-invasive glucose monitoring: Assessment of technologies and devices according to quantitative criteria. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006 [Epub ahead of print].
  45. Wentholt IM, Hoekstra JB, Zwart A, DeVries JH. Pendra goes Dutch: Lessons for the CE mark in Europe. *Diabetologia* 48: 1055–1058, 2005.
  46. Clarke WL. The original Clarke Error Grid Analysis (EGA). *Diabetes Technol Ther* 7: 776–779, 2005.
  47. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors: Continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care* 27: 1922–1928, 2004.
  48. Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: Experience of the Diabetes Research in Children Network. *Diabetes Care* 27: 722–726, 2004.
  49. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, et al. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: Clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 24: 2030–2034, 2001.
  50. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 26: 1153–1157, 2003.
  51. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, et al. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 21: 487–490, 2004.
  52. Hoi-Hansen T, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Reproducibility and reliability of hypoglycaemic episodes recorded with Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in daily life. *Diabet Med* 22: 858–862, 2005.
  53. Chen R, Yogeve Y, Ben-Haroush A, et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 14: 256–260, 2003.
  54. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies - a pilot study. *Diabet Med* 20: 558–562, 2003.
  55. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191: 949–953, 2004.
  56. Esmatjes E, Flores L, Vidal M, et al. Hypoglycaemia after pancreas transplantation: usefulness of a continuous glucose monitoring system. *Clin Transplant* 17: 534–538, 2003.
  57. Kessler L, Passemard R, Oberholzer J, et al. Reduction of blood glucose variability in type 1 diabetic patients treated by pancreatic islet transplantation: interest of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 25: 2256–2262, 2002.
  58. Geiger MC, Ferreira JV, Hafiz MM, et al. Evaluation of metabolic control using a continuous subcutaneous glucose monitoring system in patients with type 1 diabetes mellitus who achieved insulin independence after islet cell transplantation. *Cell Transplant* 14: 77–84, 2005.
  59. Marshall J, Jennings P, Scott A, et al. Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS). *Kidney Int* 64: 1480–1486, 2003.
  60. Fayolle C, Brun J, Bringer J, et al. Accuracy of continuous subcutaneous glucose monitoring with the GlucoDay(R) in type 1 diabetic patients treated by subcutaneous insulin infusion during exercise of low versus high intensity. *Diabetes Metab* 32: 313–320, 2006.
  61. Garg S, Jovanovic L. Relationship of Fasting and Hourly Blood Glucose Levels to HbA<sub>1c</sub> Values. Safety, accuracy, and improvements in glucose profiles obtained using a 7-day continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 29: 2644–2649, 2006.
  62. Wilson DM, Beck RW, Tamborlane WV, et al. The Accuracy of the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System in Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 30: 59–64, 2007.
  63. 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* 29: 44–50, 2006.
  64. Sparacino G, Zanderigo F, Corazza S, et al. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; in press.

