

# *il* Diabete

Vol. 35, N. 2, luglio 2023

**SUPPLEMENTO**

**Ruolo del monitoraggio in continuo  
del glucosio nella gestione  
del diabete: nuovi scenari,  
nuove applicazioni**



**Supporto editoriale fornito da:**

Health Publishing & Services Srl con il contributo  
non condizionante da parte di Roche Diabetes Care

## Sommario

- 1 **Introduzione**
- 3 **L'accuratezza nei sistemi CGM: come valutarla in modo affidabile?**  
*Concetta Irace*
- 8 **Applicazioni dei sistemi CGM in differenti contesti: il diabete in gravidanza**  
*Daniela Bruttomesso*
- 12 **Applicazioni dei sistemi CGM in differenti contesti: il DMT2**  
*Luigi Laviola*
- 16 **Conclusioni**
- 17 **Bibliografia**



## Introduzione

# Lo sviluppo del monitoraggio glicemico: uno scenario tecnologico in evoluzione

### ABSTRACT

*Glucose monitoring represents an essential part of diabetes management, enabling timely decisions in daily life and allowing for a tailored therapy. Glucose can be measured in capillary blood with glucometers (BGM) or in the interstitial fluid with continuous glucose monitoring systems (CGM). Choosing the right device depends on multiple factors related to individual or contextual issues. The performance of these devices is a fundamental part of this process: the accuracy of CGM is conventionally measured by MARD (Mean Absolute Relative Difference), however this value should be evaluated with caution, due to inherent limits of the measurement, and should be completed with additional parameters of technical and clinical accuracy. Based on solid evidence, the main scientific guidelines suggest that CGM should be offered to all people with diabetes on intensive insulin therapy. However, recent clinical studies and real-world observations suggest that relevant clinical benefits can be obtained using CGM also in different settings, including pregnant women and people with type 2 diabetes on basal insulin only or on non-insulin therapy. In this review, the importance of assessing accuracy of CGM devices will be evaluated, and novel CGM applications will be explored, likely anticipating a wider use of effective glucose monitoring strategies in diabetes management.*

### KEYWORDS

*Continuous glucose monitoring, glucose sensor, accuracy, MARD, pregnancy, type 2 diabetes.*

Il controllo del glucosio rappresenta una tappa essenziale nella gestione del diabete di tipo 1 e di tipo 2. Esso consente alla persona con diabete di prendere delle decisioni immediate nella quotidianità e al medico di modificare la terapia in corso. Diversi momenti della giornata sono scanditi dalla misurazione del glucosio quali il pasto, l'attività fisica ed il riposo notturno. Accanto a queste, altre situazioni richiedono un monitoraggio più o meno intensivo con l'obiettivo finale sia del medico sia della persona con diabete di ridurre le iperglicemie, le ipoglicemie e di migliorare il valore della emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>). Come noto, il glucosio può essere misurato su una goccia di sangue capillare attraverso il glucometro tradizionale o nell'interstizio grazie ai sistemi per il monitoraggio in continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring*, CGM). La scelta di un dispositivo piuttosto che un altro dipende da diversi fattori quali tipo di diabete (tipo 1 e tipo 2), terapia ipoglicemizzante (con o senza insulina), modalità di somministrazione dell'insulina (penna, microinfusore), sostenibilità da parte del servizio sanitario regionale e accettazione della persona con diabete.

I glucometri mostrano livelli di accuratezza elevati grazie ai quali è possibile operare con sicurezza opportune scelte terapeutiche volte all'ottimizzazione del compenso glicemico. Tuttavia, la glicemia capillare presenta una serie di svantaggi tra cui la necessità di pungersi più volte al giorno e la mancanza di informazioni in una finestra temporale un po' più ampia. La tecnologia è venuta

incontro a queste esigenze non soddisfatte, con il CGM che ha rivoluzionato l'approccio alla malattia diabetica. Il CGM, infatti, fornisce alla persona con diabete informazioni in tempo reale, senza necessità di pungersi, grazie al sensore che in maniera continuativa misura il glucosio interstiziale. I sistemi per il monitoraggio in continuo sono in realtà un po' più complessi poiché offrono delle informazioni aggiuntive quali i grafici e le frecce di tendenza, gli allarmi per ipoglicemia e iperglicemia e gli allarmi predittivi di ipo- ed iperglicemia. Gli allarmi predittivi sono esclusivi di alcuni sistemi.

I sistemi CGM sono composti da tre elementi: il sensore, il trasmettitore e il ricevitore. Il sensore può avere una durata variabile da 7 a 180 giorni, può essere transcutaneo o totalmente impiantabile sottocute. Il trasmettitore, anch'esso di durata variabile, è posizionato al di sopra del sensore e trasmette i valori del glucosio misurato in modalità wireless al ricevitore. Il ricevitore è la componente del sistema che riporta sul display i dati in tempo reale, i grafici, le frecce di tendenza e gli allarmi. Il ricevitore può essere sostituito da una *Mobile Medical App* (MMA) scaricabile su smartphone o tablet (1).

Diversi sono i sistemi CGM oggi disponibili:

- rt-CGM (*real time CGM*): sistemi che misurano e visualizzano continuamente i livelli di glucosio;
- is-CGM (*intermittently scanned CGM*) o *Flash Glucose Monitoring* (FGM), cioè sistemi che misurano continuamente i livelli di glucosio ma che richiedono la scansione con il ricevitore o con lo smartphone per la visualizzazione e la memorizzazione del valore del glucosio;
- CGM professionale: sistemi utilizzati per un breve periodo (7-14 giorni), generalmente in cieco con la finalità di valutare l'andamento glicemico in caso di scompenso recente o per modificare sostanzialmente la terapia farmacologica in corso (2).

Secondo gli *Standards of Care in Diabetes* dell'*American Diabetes Association* (ADA), i sistemi CGM in tempo reale o a scansione intermittente dovrebbero essere proposti a tutte le persone con diabete di tipo 1 e tipo 2 insulino-trattate in grado di usare i dispositivi in modo sicuro (da soli o con dovuta assistenza) e agli adulti in trattamento con insulina basale in grado di utilizzare i dispositivi in sicurezza (in autonomia o con la presenza di un assistente). In entrambi i casi, la scelta del dispositivo dovrebbe essere effettuata in base alle circostanze, alle preferenze ed esigenze della persona con diabete (2).

Le evidenze scientifiche mostrano chiaramente come il monitoraggio in continuo, sia rt-CGM che is-CGM, offra vantaggi in termini di riduzione delle complicanze acute del diabete, riduzione della HbA<sub>1c</sub>, aumento del *Time In Range* (TIR) e riduzione del *Time Below Range* (TBR) in confronto al monitoraggio tradizionale con glucometro. Il CGM, inoltre, migliora la qualità della vita e ha un potenziale per la riduzione delle complicanze croniche del diabete.

In particolare, una metanalisi ha dimostrato che l'uso continuativo del CGM si associa a una significativa riduzione del valore di HbA<sub>1c</sub> (-0.24%) e di ipoglicemia grave (-47%) rispetto al glucometro, oltre che ad una riduzione di chetoacidosi (-51%) (3).

Le regole per gestire adeguatamente il CGM sono sintetizzabili in tre punti:

1. conoscere i target glicemici per le persone con diabete di tipo 1 e 2, i pazienti fragili e le donne in gravidanza, secondo la *Consensus* di esperti internazionali;
2. riconoscere i pattern iper- e ipoglicemici, ovvero il tempo trascorso dalla persona con diabete nel target glicemico e come la glicemia si modifica in base al pasto, all'attività fisica o in risposta al trattamento farmacologico;
3. apportare eventuali aggiustamenti della terapia o dello stile di vita, se necessario, e valutare successivamente con la persona con diabete l'effetto di tali modifiche.



# L'accuratezza nei sistemi CGM: come valutarla in modo affidabile?

Concetta Irace

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

L'importanza dell'accuratezza del dato del glucosio quale elemento di garanzia nella gestione clinico-numerica e terapeutica del diabete è indiscutibile. L'accuratezza è classificata come noto in analitica e clinica. Essa ha acquisito notorietà con l'implementazione dei glucometri tradizionali. L'accuratezza analitica esprime l'esattezza del dato numerico generato dal glucometro rispetto allo standard di riferimento (YSI, *Yellow Springs Instrument*). L'esattezza si combina con la precisione che indica la riproducibilità del glucometro per misurazioni ripetute. L'accuratezza clinica si misura con la griglia di Clarke-Parkes che rappresenta la probabilità di prendere una decisione terapeutica corretta in base al valore ottenuto con il glucometro. Essa identifica 5 zone differenti (A-E) di rischio clinico che si inseriscono in un sistema di assi che illustra la concordanza tra i valori ottenuti con il glucometro e quelli ottenuti con lo standard di riferimento. In termini pratici l'accuratezza si traduce in fiducia, utilità e affidabilità.

Le autorità regolatorie internazionali (ISO - *International Organization for Standardization*) hanno stabilito i limiti di accuratezza analitica e clinica dei glucometri al fine di ottenere la marcatura CE e l'immissione in commercio. In particolare, l'ultima normativa ISO 15197:2013 (che ha soppiantato quella del 2003) prevede, per la determinazione dell'accuratezza analitica, che il 95% dei risultati ottenuti con il glucometro vari al massimo di  $\pm 15$  mg/dL per valori reali di glicemia  $< 100$  mg/dL e del  $\pm 15\%$  per valori reali  $\geq 100$  mg/dL. Per quanto riguarda l'accuratezza clinica, il 99% dei risultati ottenuti con il glucometro deve ricadere nella zona A e B della griglia di Clarke e Parkes per i soggetti con diabete di tipo 1. Tutte le letture che cadono nella zona A e B della griglia possono essere considerate sicure per prendere le decisioni terapeutiche (Tab. 1). I criteri minimi accettabili di precisione non sono specificati nella ISO, in quanto la valutazione dell'accuratezza del sistema indicata nella stessa è progettata per verifica-

**Tabella 1** ♦ Criteri minimi stabiliti dalla norma ISO 15197:2013 l'accuratezza dei sistemi di misurazione della glicemia per l'autocontrollo domiciliare (4).

Norma ISO 15197:2013 Criteri minimi di accuratezza dei glucometri		
Accuratezza analitica	<b>Glicemia <math>&lt; 100</math> mg/dL</b> 95% dei risultati nell'intervallo di riferimento $\pm 15$ mg/dL	<b>Glicemia <math>\geq 100</math> mg/dL</b> 95% dei risultati nell'intervallo di riferimento $\pm 15\%$ .
Accuratezza clinica	99% dei risultati nella zona A e B della Griglia di Clarke e Parkes per soggetti con DMT1.	

re l'accettabilità degli effetti combinati anche sulla precisione per il dispositivo in esame. Secondo una buona pratica clinica, si può ritenere accettabile un coefficiente di variazione  $\leq 5\%$  per misure ripetute per valori reali di glicemia  $\geq 100$  mg/dL (4).

Il tema dell'accuratezza del CGM è tuttora aperto, soprattutto perché la tecnologia è ancora in fase di sviluppo nonostante il buon livello raggiunto sinora in quanto il CGM offre alle persone con diabete l'opportunità di raggiungere obiettivi glicemici e di qualità di vita rilevanti. Il problema tuttavia di fondo che riguarda l'accuratezza del CGM è che essa deve comprendere l'affidabilità del sistema (sensore+algoritmo) piuttosto che solo del sensore. In altre parole l'accuratezza del CGM deve garantire non solo la sicurezza del dato puntuale ma anche la variazione predittiva del dato stesso generata dall'algoritmo.

La metrica più utilizzata al momento per valutare l'accuratezza del CGM è la *MARD* (*Mean Absolute Relative Difference*) cioè la media delle differenze relative assolute (ARD) tra ciascuna misurazione del sensore e il valore glicemico accoppiato di riferimento (YSI, *Yellow Springs Instrument o glucometro tradizionale*) espressa in percentuale. YSI è sicuramente il gold standard ma non sempre è lo strumento più utilizzato per calcolare la MARD. Nel caso in cui si utilizzi il glucometro tradizionale, l'accuratezza del glucometro stesso diventa un parametro aggiuntivo di potenziale errore. Un ulteriore commento sulla MARD riguarda la scelta della *Mean* (Media) ARD piuttosto che della *Median* (Mediana) ARD. In genere la *Mean* è più alta rispetto alla *Median* poiché nel suo calcolo include anche i valori estremi o *outliers*. Negli studi clinici generalmente la M di MARD equivale a *Mean* e non *Median*. In quest'ultimo caso gli autori generalmente specificano la modalità di calcolo della ARD.

Il valore di MARD del 10% è suggerito come il valore di sicurezza per prendere delle decisioni terapeutiche senza uso aggiuntivo del glucometro. Il 10% è un valore arbitrario scelto per essere la media dell'intervallo di MARD dei glucometri tradizionali (4,4-13,4%) e come valore al quale la curva di relazione tra MARD e rischio ipoglicemico, valutata *in silico*, si appiattisce. In altre parole per un valore di MARD inferiore al 10% il rischio di ipoglicemia non si riduce ulteriormente.

L'affidabilità della MARD può essere limitata dalla durata del sensore e dall'assenza di un numero standard di

coppie sensore-strumento di riferimento che devono essere utilizzate per calcolarla. Non è da escludere infatti che la MARD vari nel tempo a causa della reazione infiammatoria secondaria all'inserimento del sensore o che un basso numero di coppie di misurazioni appaiate sensore-strumento di riferimento, per esempio nel range ipoglicemico, possa generare una MARD artificialmente bassa. Sarebbe quindi opportuno avere a disposizione per ogni CGM non solo il valore complessivo della MARD ma anche il numero di coppie misurate per calcolarla per differenti intervalli di glicemia (eu-, ipo- ed iperglicemia) e la riproducibilità della stessa nel corso della vita del sensore. Infine, è da ricordare che il valore della MARD calcolato è applicabile solo per il sito/i utilizzato/i per calcolarla e che essa può variare tra gli individui e in base al tipo di diabete. Infine, bisogna precisare che la MARD è applicabile solo alla misurazione istantanea (dato statico) ma non all'algoritmo che invece predice la velocità di cambio del glucosio (*Rate of Change, ROC*).

Altro aspetto da commentare è che la MARD è un indicatore di accuratezza del sensore ma non di precisione. La metrica da utilizzare in questo caso è la *PARD* (*Precision Absolute Relative Difference*) che indica la differenza media espressa in percentuale delle misurazioni registrate tra due sensori uguali indossati in parallelo dal medesimo individuo (Tab. 2).

**Tabella 2** ♦ Limiti della MARD. Rielaborazione da (4).

Limiti della MARD
Non considera l'effetto della durata del sensore.
La frequenza delle coppie di misurazione del glucosio (sensore-CGM) non è standardizzata.
Non fornisce informazioni specifiche in base agli intervalli glicemici (range iper-, eu- e ipoglicemico).
Non considera la variabilità interindividuale.
Non considera la variabilità in base al tipo di diabete.
Non fornisce informazioni specifiche sull'accuratezza della velocità di cambio del glucosio.
Non fornisce informazioni specifiche rispetto ai periodi temporali di valutazione (notte o giorno).
Non distingue tra discostamento positivo e negativo.
Non è un parametro di accuratezza clinica.



**Tabella 3** ◆ Esempio di dati formattati per mostrare la concordanza del dato CGM all'interno dei range glicemici. I criteri di concordanza passano da mg/dL a % tra l'intervallo di riferimento 81-100 all'intervallo di riferimento 101-180 mg/dL. CGM, monitoraggio in continuo del glucosio. Rielaborazione da (5). Reprinted with permission from *Clinical and Laboratory Standards Institute from: CLSI. Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring. 2nd ed. CLSI guideline POCT05. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.*

Normativa internazionale POCT05 Analisi di concordanza						
Valore intervallo di riferimento, mg/dL	Numero coppie di misurazione	Entro 15% o 15 mg/dL	Entro 20% o 20 mg/dL	Entro 30% o 30 mg/dL	Entro 40% o 40 mg/dL	Al di fuori di 40% o 40 mg/dL
Totale	2242	86%	93%	98%	100%	0%
40-60	81	82%	86%	91%	99.5%	0.5%
61-80	142	82%	92%	95%	99.7%	0.3%
81-100	153	84%	92%	97%	100%	0%
101-180	625	86%	93%	97%	100%	0%
181-300	1005	86%	93%	99%	100%	0%
301-350	181	89%	94%	99%	100%	0%
351-400	55	89%	96%	99%	100%	0%

Da notare come alcuni studi riportino la differenza assoluta media (MAD), oltre la MARD, che fornisce un'indicazione della tendenza di un sensore nel leggere un valore come più alto o più basso rispetto al valore di riferimento. La MAD è più comunemente utilizzata per valutare l'accuratezza analitica per valori di glucosio <70 mg/dL (6).

La normativa internazionale POCT05 (*Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring*) aggiornata al 2020 ed emanata dal *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) ha dettagliato gli aspetti fondamentali per la valutazione dell'accuratezza del CGM nella misurazione puntuale e predittiva del glucosio (5). Tra questi la misura dell'accuratezza analitica, espressa come la concordanza tra il dato del glucosio interstiziale e quello dello strumento di riferimento entro determinati limiti: 15, 20, 30 e >40 % oppure 15, 20, 30 e >40 mg/dL, e per diversi intervalli di glicemia (Tab. 3).

Altro parametro suggerito nel documento è quello che esprime l'accuratezza come percentuale di coincidenza tra i valori misurati dal sistema CGM e il riferimento in determinati intervalli di glicemia (Tab. 4).

Infine, per quanto riguarda la valutazione dell'accuratezza del dato di tendenza, la metodologia di confronto

è un po' più complessa e concettualmente prende in considerazione la modifica del glucosio in mg/min in un determinato intervallo di tempo (di solito 15 minuti) misurata dal CGM e da uno standard di riferimento. I risultati sono espressi anche in questo caso come numero di casi coincidenti (Tab. 5). Per tutti i parametri descritti fino ad ora tuttavia non esistono al momento dei valori di riferimento per cui si può affermare con certezza che il CGM valutato è più accurato di altri.

I parametri alternativi di accuratezza del CGM, per quanto appropriati, non evitano comunque il limite del compartimento in cui viene misurato il glucosio dai due sistemi messi a confronto e cioè interstizio e sangue.

Infine è necessario ricordare che, indipendentemente dall'accuratezza del CGM, alcune situazioni richiedono sempre l'uso combinato del glucometro e del sensore come per esempio in caso di discordanza tra il valore misurato dal sensore e la sintomatologia riferita dalla persona con diabete, quando il sensore e la freccia di tendenza indicano una ipoglicemia imminente, prima di guidare (EU, UK) ed in caso di assunzioni di farmaci che possono interferire con la lettura del sensore (per esempio paracetamolo, Vitamina C).

**Tabella 4** ♦ Coincidenza del dato CGM e letture di riferimento. Esempio di dati formattati per mostrare i tassi di coincidenza in differenti range glicemici. CGM, monitoraggio in continuo del glucosio. Rielaborazione da (5). Reprinted with permission from Clinical and Laboratory Standards Institute from: CLSI. Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring. 2nd ed. CLSI guideline POCT05. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.

Valore intervallo di riferimento, mg/dL	Intervallo CGM, mg/dL											Numero coppie di misurazione
	Le righe rappresentano la % di coppie abbinata in ciascun intervallo di riferimento											
	< 40	40-40	61-80	81 - 120	121 - 160	161 - 200	201 - 250	251 - 300	301 - 400	351-400	>400	
<40	63%	34%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15
40 - 60	3%	55%	36%	5%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	81
61 - 80	1%	15%	68%	14%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	142
81-120	0%	1%	12%	75%	10%	1%	1%	0%	0%	0%	0%	492
121 - 160	0%	0%	0%	17%	74%	6%	2%	1%	0%	0%	0%	473
161 - 200	0%	0%	0%	1%	20%	73%	4%	2%	0%	0%	0%	301
201 - 250	0%	0%	0%	0%	1%	17%	65%	12%	3%	2%	0%	291
251 - 300	0%	0%	0%	0%	0%	2%	19%	62%	15%	2%	0%	226
301 - 350	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3%	26%	55%	15%	1%	181
351 - 400	0%	0%	0%	0%	0%	0%	2%	10%	35%	48%	5%	55
>400	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	15%	32%	53%	45

**Tabella 5** ♦ Esempio di matrice di coincidenza per cinque categorie RoC. Coincidenza tra sensore e codici colore di riferimento: verde = match; giallo = 1 differenza di categoria; arancione = differenza di 2 categorie; rosso = differenza di 3 categorie e marrone-rossastro = differenza di 4 categorie o completo disaccordo. CGM, monitoraggio in continuo del glucosio; RoC, Rate of Change. Rielaborazione da (5). Reprinted with permission from Clinical and Laboratory Standards Institute from: CLSI. Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring. 2nd ed. CLSI guideline POCT05. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.

		Attuale					Totale
		RoC, mg/dL per minuto	< -3	< -3 a < -1	-1 a ≤ 1	>1 a ≤ 3	
Predetto	<-3	14	47	30	0	0	91
	-3 a < -1	46	810	788	31	5	1680
	-1 a ≤ 1	30	831	8298	756	64	9979
	>1 a ≤ 3	3	37	925	1156	205	2326
	>3	0	3	85	83	69	240
	Totale	93	1728	10126	2026	343	14316

In conclusione si può quindi affermare che la MARD è la più diffusa misura di accuratezza dei sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio, ma è necessario considerare che (6):

- non esiste una soglia di MARD che rappresenti il livello di accuratezza richiesto per prendere decisioni terapeutiche in sicurezza;
- l'accuratezza oggettiva di qualsiasi sistema di monitoraggio della glicemia dipende da diversi fattori (para-fisiologici, tecnici ecc.) e dal protocollo specifico utilizzato per la valutazione della MARD;
- la mancanza di protocolli di valutazione universalmente accettati e univoci per il calcolo non permette di utilizzare questo parametro da solo ma deve essere completato con altre informazioni;
- i confronti diretti tra sensori possono portare a conclusioni fuorvianti se non vengono testati adeguatamente (ad esempio, con sensori indossati contemporaneamente sullo stesso individuo, nel medesimo sito, usando lo stesso metodo di riferimento, ottenendo un elevato numero di misurazioni appaiate, stratificando i risultati per *range* di glucosio).

All'interno di tale contesto, l'assenza di una normativa specifica che regolamenti il processo di valutazione dell'accuratezza dei sistemi CGM in Europa lascia un vuoto denso di domande aperte in ambito regolatorio, clinico e, non da ultimo, tra le persone con diabete. È auspicabile pertanto che nel prossimo futuro sforzi siano uniti per poter garantire una maggior chiarezza in tal senso, potendo così infine delineare e definire un percorso standardizzato per l'ottenimento della marcatura CE, come già accaduto per i glucometri.

# Applicazioni dei sistemi CGM in differenti contesti: il diabete in gravidanza

Daniela Bruttomesso

Azienda Ospedaliera-Universitaria di Padova

Nelle donne in gravidanza la prevalenza del diabete, in particolare quella del diabete mellito di tipo 2 (DMT<sub>2</sub>), è aumentata negli ultimi anni così come l'incidenza del diabete gestazionale (GDM), a causa dell'incremento dei tassi di obesità nella popolazione generale e dell'aumento dell'età media alla prima gravidanza (Tab. 6) (7). Secondo stime recenti della *International Diabetes Federation* (IDF), il GDM colpisce circa il 14% delle gestanti in tutto il mondo, approssimativamente 18 milioni di gravidanze ogni anno (8).

Durante la gravidanza il diabete mellito di tipo 1 (DMT<sub>1</sub>) si associa a un aumentato rischio di complicanze per madre e feto. Nella madre, il diabete aumenta il rischio di ipoglicemia severa e chetoacidosi, accelera lo sviluppo di complicanze microvascolari, favorisce l'insorgenza di complicanze ostetriche come la pre-eclampsia e

peggiora la retinopatia diabetica (7). Nel feto, il diabete aumenta il rischio di anomalie congenite, parto prematuro, peso alla nascita superiore per età gestazionale (*Large for Gestational Age*, LGA), distocia di spalla, morte in epoca perinatale, distress respiratorio neonatale, ipoglicemia, iperbilirubinemia e la necessità di assistenza intensiva al momento del parto. È ormai accertato, sulla base di studi randomizzati controllati e di studi condotti nella vita reale, che uno stretto controllo glicemico prima e durante la gravidanza riduce il rischio di tutte queste complicanze. Tuttavia, questo è un obiettivo difficile da raggiungere, a causa del variare della sensibilità all'insulina nel corso della gravidanza, per una spiccata variabilità giornaliera della farmacocinetica dell'insulina e per i possibili effetti deleteri di eventi ipoglicemici.

## USO DEI SISTEMI CGM IN GRAVIDANZA: GLI STUDI

Il trial CONCEPTT (CGM in pregnant women with type 1 diabetes) ha dimostrato che l'uso del rt-CGM aiuta a migliorare il controllo glicemico e gli *outcomes* della gravidanza (9). Lo studio internazionale, multicentrico, randomizzato controllato ha confrontato in 325 donne con DMT<sub>1</sub> l'uso di rt-CGM fin dal primo trimestre ( $\leq 13$  settimane di gestazione), in aggiunta al monitoraggio capillare (SMBG), rispetto al solo SMBG, dimostrando che, alla 34a settimana, le donne che utilizzavano il CGM avevano, rispetto

**Tabella 6** ♦ I numeri del diabete in gravidanza. DMT<sub>1</sub>, diabete mellito di tipo 1; DMT<sub>2</sub>, diabete mellito di tipo 2. Rielaborazione da (7).

I numeri del diabete in gravidanza
L'87,5% delle donne con diabete in gravidanza ha il GDM (che può risolversi o no dopo il parto).
Il 7,5% delle donne in gravidanza ha il DMT <sub>1</sub> .
Il restante 5% presenta il DMT <sub>2</sub> .

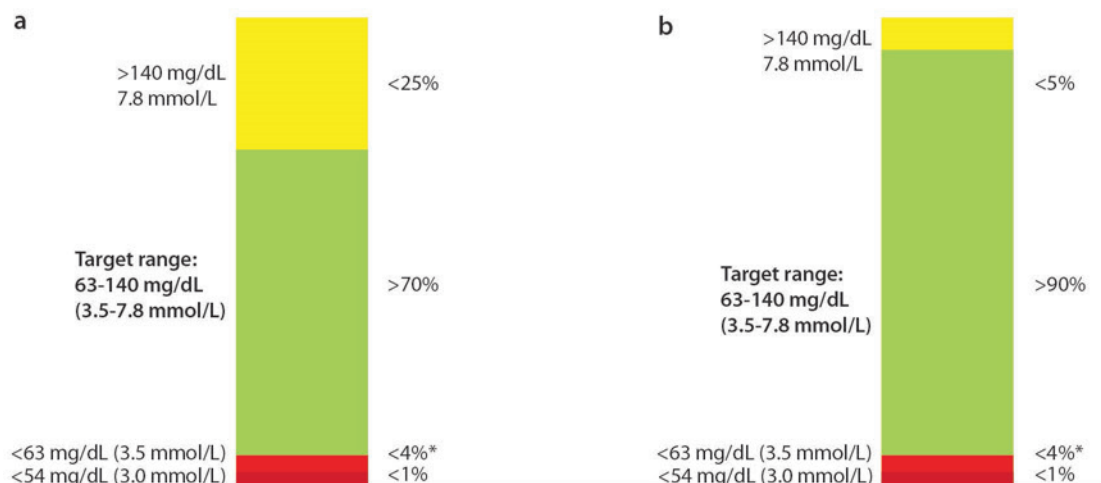
alle donne che usavano SMBG, valori di HbA1c più bassi, suggerendo migliori livelli glicemici durante la fine del secondo e l'inizio del terzo trimestre. Inoltre, trascorrevano il 7% in più del tempo in *range* (TIR, *Time In Range*; 68% vs 61%) ossia con glicemie comprese tra 63-140 mg/dL e il 5% in meno del tempo con glicemie sopra 140 mg/dL. Questo senza aumenti di durata e frequenza degli episodi di ipoglicemia, ipoglicemia severa o chetoacidosi. Oltre a migliorare il controllo glicemico materno, l'uso di rt-CGM portava a una significativa riduzione dei bimbi con LGA, minor ricorso a terapia intensiva durante le prime 24 ore e a meno episodi di ipoglicemia neonatale. Il numero di donne che era necessario trattare era di 6 per prevenire una nascita LGA o una ammissione in terapia intensiva e di 8 per prevenire un episodio di ipoglicemia neonatale, fornendo così al *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) l'evidenza per cambiare le linee guida pubblicate nel 2015 e raccomandare il CGM per tutte le donne gravide con DMT1 (7) (Tab. 6).

Sulla base dei risultati dello studio CONCEPTT, il *Consensus Advanced Technologies and Treatments for Diabetes* ha raccomandato i seguenti target glicemici durante la gravidanza: TIR (63-140 mg/dL) per oltre il 70% del tempo, tempo sopra il range (TAR, *Time Above Range*) per meno del 25% del tempo e tempo sotto il range (TBR, *Time Below Range*) per meno del 4% del tempo, iniziando il prima possibile (10) (Fig. 1).

Un'analisi secondaria del trial CONCEPTT (11) ha esaminato le metriche CGM di trimestre in trimestre sia nelle donne che avevano usato il rt-CGM sia nelle donne che avevano eseguito SMBG (più CGM mascherato). Sebbene la maggioranza delle partecipanti non raggiungesse i target consigliati, il numero di donne che li raggiungeva aumentava durante la gravidanza e, a 34 settimane, la percentuale di donne che raggiungeva gli obiettivi di tempo in *range*, sopra e sotto il *range* (TIR, TAR, TBR) era più elevata nel gruppo rt-CGM rispetto al gruppo di controllo e questo si associava a minor rischio di complicanze nei nati.

Oltre a studi controllati randomizzati, anche studi condotti nella vita reale utilizzando il CGM (rt-CGM o CGM intermittente) hanno dimostrato un'associazione tra misure CGM e *outcomes* neonatali. Per esempio, lo studio svedese di *Kristensen* (12) condotto su 186 donne con DMT1 ha dimostrato che un maggiore tempo in *range* nel secondo e terzo trimestre si associava a una riduzione del rischio di bambini con LGA e a una riduzione dell'*outcome* neonatale composito (almeno uno tra distocia di spalla, macrosomia, ipoglicemia neonatale e necessità di cure intensive). Considerati insieme, i dati dello studio CONCEPTT, unitamente ai dati derivati dallo studio di *Kristensen*, hanno dimostrato che ogni 5% di aumento del TIR durante il secondo e terzo trimestre si associa a un significativo miglioramento degli *outcomes* neonatali.

**Figura 1** ♦ Raccomandazioni dal *Consensus Advanced Technologies and Treatments for Diabetes* per i target glicemici in gravidanza per le donne con DMT1 (a) e DMT2 (b). Rielaborazione da (10).



Lo studio CONCEPTT ha anche messo in evidenza che il rt-CGM ha, rispetto alla misura della glicemia capillare, dei vantaggi che non sono colti dalla semplice valutazione del TIR. Infatti, pazienti che usavano il CGM avevano glicemie più basse di circa 7-14 mg/dL rispetto alle pazienti che misuravano la glicemia capillare (SMBG). Una differenza sostanziale, presente per circa 7 ore al dì e particolarmente evidente dalle 8.00 alle 12.00 e dalle 16.00 alle 19.00 (13). La maggior parte delle differenze nel profilo glicemico si sono verificate durante i pasti diurni. Il CGM sembra quindi aiutare la donna in gravidanza a gestire meglio la glicemia postprandiale.

Per quanto riguarda il tipo di dispositivo per CGM, ad oggi è stato dimostrato che nelle donne gravide con DMT1 non c'è differenza sugli *outcomes* neonatali tra rt-CGM o is-CGM (prima generazione, senza allarmi), ma che con rt-CGM le donne trascorrono meno tempo in ipoglicemia (12).

Le informazioni sull'uso del CGM in donne gravide con DMT2 sono ancora limitate. Tre studi randomizzati controllati condotti in UK, Danimarca e Olanda includevano anche donne gravide con DMT1 e DMT2 (14-16). Peraltro, le pazienti con DMT2 erano una minoranza, nello studio inglese e olandese venivano usati dispositivi CGM di tipo professionale (conosciuti anche come retrospettivi) di vecchia generazione e nello studio danese veniva utilizzato un rt-CGM, ma solo in modo intermittente nell'arco della gravidanza.

Solo per lo studio inglese sono stati pubblicati dati relativi alle variazioni del profilo glicemico nelle donne con DMT2 durante la gravidanza che dimostrano che il TIR era circa del 60% nel primo trimestre, del 65% nel secondo e del 75% nel terzo. In contrasto con le pazienti con DMT1, dove la riduzione del tempo sopra il range era modesta, le pazienti con DMT2 avevano miglioramenti sostanziali del tempo sopra il range, passando dal 33% nel primo trimestre al 20% nel secondo, al 12% nel terzo. La ridotta esposizione del feto a elevati valori glicemici verosimilmente spiega la riduzione dei parti prematuri, di neonati con LGA e della necessità di terapia intensiva perinatale associate con il CGM in donne gravide con DMT2.

Anche se nelle donne gravide con DMT2 è più facile raggiungere i corretti target glicemici, rispetto alle pazienti con DMT1, è errato ritenere che il primo sia di minor rilievo per la salute di madre e feto. Anzi, è verosimile che

nel DMT2 siano necessari target più stretti per un *outcome* ottimale. Il consensus internazionale, a tal proposito, raccomanda per le donne in gravidanza con DMT2 di stare per il 90% del tempo tra 63-140 mg/dL (TIR), per non oltre il 5% del tempo sopra 140 mg/dL (TAR) e per non oltre il 4% sotto 63 mg/dL (TBR). Tuttavia, considerata la scarsità di studi, non ci sono attualmente raccomandazioni *evidence-based* per pazienti con DMT2.

Per quanto concerne il diabete gestazionale, le evidenze esistenti si limitano a pochi studi randomizzati controllati nei quali il CGM era eseguito in modo intermittente o con analisi dei dati a posteriori. Serviranno ulteriori studi per determinare se le donne con diabete gestazionale potrebbero beneficiare dell'uso del CGM (rt-CGM e/o is-CGM).

## LE LINEE GUIDA

Nella seguente tabella sono riportate le linee guida oggi disponibili delle maggiori società e associazioni scientifiche nazionali e internazionali per la gestione del diabete in gravidanza (Tab. 7).



**Tabella 7** ♦ **Linee guida sull'uso del CGM in gravidanza. CGM, monitoraggio continuo del glucosio; rt-CGM, monitoraggio continuo del glucosio in tempo reale; is-CGM, monitoraggio continuo del glucosio con scansione intermittente. N.B.: secondo le linee guida ADA, i target glicemici pre e 2 ore dopo i pasti rimangono (<95 mg/dL e 120 mg/dL, rispettivamente) per il diabete in gravidanza. Rielaborazione da (7, 17, 18, 19).**

	<b>NICE</b> <i>National Institute for Health and Care Excellence (7)</i>	<b>ADA</b> <i>American Diabetes Association (17)</i>	<b>STANDARD ITALIANI PER LA CURA DEL DIABETE MELLITO</b> <i>Associazione Medici Diabetologi - Società Italiana di Diabetologia (18)</i>	<b>AACE</b> <i>American Association of Clinical Endocrinology (19)</i>
<b>Linea guida</b>	<b>1.3.17</b> Proporre il rt-CGM a tutte le donne in gravidanza con DMT1, per aiutarle a raggiungere gli obiettivi glicemici previsti in gravidanza e migliorare gli esiti neonatali	<b>15.9</b> Se utilizzato in aggiunta al monitoraggio della glicemia pre e postprandiale, il CGM può aiutare a raggiungere gli obiettivi A1c nella donna con diabete e gravidanza	L'uso di rt-CGM è consigliato durante la gravidanza nelle donne con DMT1	<b>2.1.5</b> Il CGM è raccomandato per le donne in gravidanza con DMT1 e DMT2 trattate con terapia insulinica intensiva
<b>Livello di prova/ grado della raccomandazione</b>	/	<b>Grado B</b> = prove di supporto da studi di coorte ben condotti	<b>Livello di prova II</b> = prove ottenute da un solo studio randomizzato dal disegno adeguato	<b>Grado A</b> = forza dell'evidenza intermedio-alta; MLE 1*
<b>Linea guida</b>	<b>1.3.18</b> Proporre l'is-CGM, comunemente indicato come "flash", alle donne in gravidanza con DMT1 che non sono in grado di utilizzare il rt-CGM o esprimono una chiara preferenza per l'is-CGM	<b>15.10</b> Se utilizzato in aggiunta al monitoraggio della glicemia mirato ai tradizionali obiettivi pre e postprandiali, il CGM in tempo reale può ridurre la macrosomia e l'ipoglicemia neonatale in gravidanza complicata da DMT1		<b>2.1.6</b> Il CGM è raccomandato per le donne con GDM in terapia insulinica
<b>Livello di prova/ grado della raccomandazione</b>	/	<b>Grado B</b> = prove di supporto da studi di coorte ben condotti		<b>Grado A</b> = forza dell'evidenza intermedio-alta; MLE 1*
<b>Linea guida</b>	<b>1.3.19</b> Considerare il rt-CGM per le donne in gravidanza in terapia insulinica (non DMT1) se: presentano ipoglicemia grave problematica (con o senza ridotta consapevolezza dell'ipoglicemia); presentano livelli glicemici instabili che destano preoccupazione nonostante gli sforzi per ottimizzare il controllo glicemico	<b>15.11</b> Le metriche CGM possono essere utilizzate in aggiunta, ma non dovrebbero essere usate come sostitute dell'automonitoraggio della glicemia per raggiungere obiettivi glicemici pre e post prandiali ottimali		<b>2.1.7</b> Il CGM può essere raccomandato per le donne con GDM che non sono in terapia insulinica
<b>Livello di prova/ grado della raccomandazione</b>	/	<b>Grado E</b> = Opinione di esperti		<b>Grado A</b> = Forza dell'evidenza intermedio-alta; MLE 1*

\* MLE: miglior livello di evidenza

# Applicazioni dei sistemi CGM in differenti contesti: il DMT2

Luigi Laviola

Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Jonica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Per la maggior parte delle persone con DMT2, la valutazione del compenso glico-metabolico si basa sulla misurazione periodica dell'emoglobina glicata (HbA1c), con o senza automonitoraggio della glicemia. L'utilizzo dell'HbA1c ha però dei limiti ben noti; non è in grado, infatti, di stimare la variabilità glicemica, ovvero le fluttuazioni imprevedibili, a volte estreme, tra valori di glicemia alti e bassi che si verificano durante il giorno nelle persone con diabete (20). Lo stesso automonitoraggio con il glucometro presenta degli svantaggi dovuti, ad esempio, al controllo sporadico della glicemia e alla mancanza di test notturni (20). Inoltre, l'esperienza comune, supportata da alcuni studi, dimostra che, in alcune persone con DMT2, la gestione dei valori di glicemia tramite automonitoraggio sia in realtà sottoutilizzata nella routine (21).

In questo contesto, fornendo misurazioni ogni 5 minuti, 24 ore su 24 e 7 giorni su 7, e inoltrando avvisi ogni qualvolta il glucosio si trovi a livelli troppo elevati o eccessivamente ridotti, il rt-CGM a confronto con il glucometro ha il potenziale per migliorare le decisioni sulla gestione del diabete (21).

Per tali motivi, secondo gli *Standards of Care in Diabetes* dell'ADA, il rt-CGM o l'is-CGM dovrebbero essere proposti anche alle persone con DMT2 sottoposti a più iniezioni giornaliere o a infusione sottocutanea continua di insulina, in grado di utilizzare i dispositivi in modo sicuro (da soli o con dovuta assistenza). La scelta del dispositivo

dovrebbe essere effettuata in base alle circostanze, alle preferenze e alle esigenze individuali della persona con diabete (2). Le attuali Linee Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) sul monitoraggio glicemico delle persone con DMT2, riportate qui di seguito (Tab. 8), non esprimono una scelta preferenziale circa l'impiego di SMBG o CGM nelle persone con DMT2 in trattamento insulinico intensivo.

Tuttavia, la letteratura si arricchisce sempre più di studi che suggeriscono come il CGM possa migliorare il controllo glicemico sia nei soggetti con DMT2 che utilizzano regimi insulinici (Tab. 9 e 10) (21), sia nella popolazione di persone con diabete non in terapia insulinica (Tab. 10 e 11) (23). È opportuno, quindi, rivedere le evidenze disponibili, nella convinzione che studi ulteriori e nuove

**Tabella 8** ♦ Linee guida SID e AMD per il monitoraggio glicemico delle persone con DMT2 (22).

Linee Guida SID e AMD
<b>6.1</b> Si suggerisce un monitoraggio glicemico strutturato (con uno schema predefinito di glicemie capillari da eseguire) per i soggetti con DMT2.
<b>6.2</b> Non si dà preferenza al CGM o al controllo glicemico capillare per la misurazione della glicemia nelle persone con DMT2 in trattamento insulinico <i>basal-bolus</i> .

analisi volte a comprendere come poter personalizzare la scelta del sistema CGM nelle diverse categorie di persone con DMT2 condurranno a breve a nuovi aggiornamenti delle linee-guida.

#### STUDI CONDOTTI IN PERSONE CON DMT2 IN TERAPIA INSULINICA INTENSIVA (TAB. 9)

In persone con DMT2 in terapia insulinica intensiva sono stati già da alcuni anni documentati i benefici dell'impiego sia di rt-CGM, sia di is-CGM, in termini di riduzione significativa di HbA1c e/o di ipoglicemie. Gli RCT disponibili, analizzati complessivamente con approccio metaanalitico (24), raccolgono in realtà dati di poche centinaia di persone con diabete, con una durata di osservazione che non supera i sei mesi. Più recentemente, lo studio RELIEF ha analizzato retrospettivamente i dati relativi a persone con diabete che avevano iniziato ad usare un sistema is-CGM. L'impiego del sensore è risultato associato a una netta riduzione dei ricoveri per complicanze acute, sia dovuti a ipoglicemia sia a chetoacidosi diabetica. Il beneficio era evidente nella popolazione

complessiva (DMT1 + DMT2), ma anche nel sottogruppo di circa 35.000 DMT2 in terapia insulinica intensiva (25).

#### STUDI CONDOTTI IN PERSONE CON DMT2 TRATTATI CON INSULINA BASALE O TERAPIA NON INSULINICA (TAB. 10)

I benefici derivanti dall'impiego del monitoraggio in continuo del glucosio, documentati in persone in terapia insulinica intensiva, possono essere ottenuti anche in persone con DMT2 in terapia non insulinica o trattati solo con insulina basale? Per rispondere a questa domanda, diversi gruppi in tutto il mondo hanno realizzato studi RCT che hanno dimostrato una riduzione di HbA1c (0,3-0,5%) e un aumento del TIR (13-27%) con l'uso di rt-CGM in confronto al tradizionale SMBG (21, 26-27) (Tab. 10). Informazioni molto interessanti derivano sempre più frequentemente da studi osservazionali/real world: nel già citato studio RELIEF, l'uso del sensore is-CGM è risultato associato a riduzione dei ricoveri per ipoglicemia o chetoacidosi nel sottogruppo DMT2 in terapia insulinica basale (n=5933) (28) (Tab. 10). In una rivalutazione retrospettiva

**Tabella 9** ♦ Studi che hanno analizzato l'efficacia e l'affidabilità dei sistemi CGM in persone con DMT2 in terapia insulinica intensiva. CGM, monitoraggio continuo del glucosio; CSII, Continuous Subcutaneous Insulin Infusion; Hb1Ac, emoglobina glicata; IC, Intervallo di Confidenza; MDI, Multiple Daily Injection; RCT, Randomized Clinical Trial; DKA, chetoacidosi diabetica.

Regime di trattamento	Partecipanti	Tipo di CGM	Durata	Riduzione HbA1c/altri outcome	Fonte
RCT-MDI (DIAMOND)	158 (1:1)	G4	24 settimane	-0.30%	Beck RW, et al., <i>DTT</i> 2018
RCT-MDI	101 (1:1)	Libre 2	10 settimane	-0.50%	Yaron M, et al., <i>Diabetes care</i> 2019
RCT-MDI /CSII	224 (2:1)	Libre 2	6 mesi	Nessuna; ma 50% ↓ ipoglicemia	Haak T, et al., <i>Diabetes Therapeutics</i> 2017
Retrospettivo/qualsiasi (RELIEF)	34779	Libre 2	1 anno	52% ↓ DKA; 11% ↓ ricoveri per ipoglicemia; 40% ↓ ricoveri	Roussel R, et al., <i>Diabetes Care</i> 2021
Metanalisi/RCTs	669	Guardian-RT miniMed Dexcom SEVEN Dexcom G4 Platinum Medtronic MiniMed The GlucoDay system FreeStyle Navigator FreeStyle Libre Pro	12 settimane 12 settimane 24 settimane 8 settimane 12 settimane 100 giorni 24 settimane	0.42% SMD - differenza media standardizzata; 95% IC, -0.70, -0.13. P=0.004	Satoshi I, et al., <i>J Diabetes Res</i> 2019

**Tabella 10** ♦ Studi che hanno analizzato l'efficacia e l'affidabilità dei sistemi CGM in persone con DMT2 trattati con insulina basale o terapia non insulinica. CGM, monitoraggio continuo del glucosio; HbA1c, emoglobina glicata; RCT, Randomized Clinical Trial; TIR, Time in Range; DKA, chetoacidosi diabetica.

Regime di trattamento	Partecipanti	Tipo di CGM	Durata	Riduzione HbA1c/ altri outcome	Fonte
RCT-insulina basale	175 (2:1)	G6	8 mesi	-0.5%; 27% incremento TIR	Martens T, et al., JAMA 2021
RCT-senza insulina	100 (1:1)	Libre 2	12 settimane	-0.3%; 22% incremento TIR	Wada E, et al., BMG Open Diabetes Res Care 2020
Retrospettivo/ insulina basale	5,933	Libre 2	1 anno	68% ↓ DKA; 58% ↓ ipoglicemia; 63% ↓ ricoveri	Guerci B, et al., DTT 2022
Retrospettivo/ qualsiasi	1,034	Libre 2	6 mesi	-1.5%	Wright EE, et al., Diabetes Spectrum 2022
RCT-insulina basale (MOBILE)	175 (2:1)	G6	8 mesi	HbA1c ↓ 22%; incremento TIR 13%	Davis G, et al., DTT 2022

di dati ottenuti da registri elettronici negli Stati Uniti, l'uso di is-CGM in 1034 persone con DMT2 in terapia insulinica basale o non insulinica è risultato associato ad una riduzione di HbA1c pari a 1,5% nel periodo di osservazione di 6 mesi (29) (Tab.10).

L'ampliamento della platea di utilizzatori del monitoraggio in continuo del glucosio alle persone con DMT2 in terapia non intensiva pone un potenziale problema di sostenibilità, per il costo dei dispositivi e la necessità di una gestione più impegnativa da parte del team diabetologico. Un recente RCT ha esplorato una strategia molto interessante che prevede l'impiego di rt-CGM in maniera intermittente: una sessione di rt-CGM ogni

3 mesi o ogni 6 mesi ha determinato una riduzione significativa di HbA1c in confronto con il tradizionale monitoraggio mediante glucometro (30) (Tab. 11). I benefici del monitoraggio in continuo, dunque, possono essere ottenuti anche con un impiego non continuativo, specie nel contesto di una assistenza multidisciplinare e in aggiunta al SMBG strutturato. Altri due studi, di durata più limitata e con minore numerosità, hanno dimostrato che l'uso intermittente del rt-CGM in persone con DMT2 in terapia non intensiva determina, oltre al miglioramento dei parametri glicemici, una positiva modifica dello stile di vita, con riduzione dell'introito calorico e aumento dell'attività fisica (31-32) (Tab. 11),

**Tabella 11** ♦ Studi che hanno analizzato l'efficacia e l'affidabilità dei sistemi CGM con monitoraggio intermittente in persone con DMT2. CGM, monitoraggio continuo del glucosio; Hb1Ac, emoglobina glicata.

Regime di trattamento	Partecipanti	Tipo di CGM	Durata	Riduzione HbA1c/ altri outcome	Fonte
Intermittente/senza insulina	61	iPro2	6 mesi	-0.68%	Moon SJ, et al., Diabetes Obes Metab 2023
Intermittente/40% senza insulina	65	GuardianRT	12 settimane	Braccio CGM: A1c ↓ 1.1%. ↓ kcal, ↑ PA	Yoo HJ, et al., Diabetes Res Clin Pract 2008
Intermittente/senza insulina	30	DexcomG4	8 settimane	Braccio CGM: A1c ↓ 1.3%. ↓ PPG, ↑ QoL	Cox DJ, et al., J Endocr Soc 2020

**Tabella 12** ♦ Studi in cui il CGM in tempo reale è stato impiegato in telemedicina in persone con DMT2. A1c, emoglobina glicata; CGM, monitoraggio continuo del glucosio; PPG, *Postprandial Glucose*; T2NI, persone con DMT2 non in terapia insulinica; SMBG, sistemi di automonitoraggio; TIR, *Time in Range*; BW, peso corporeo; QoL, qualità della vita.

Trattamento	Qualità della vita	Disegno dello studio	Durata	Risultati	Fonte
64% T2NI	Alimentazione, stile di vita	CGM con telemedicina (braccio singolo)	16 settimane	A1c ↓ 1.6%. ↓ 9 BW, TIR ↑ 10%	Majithia AR, et al., <i>J Med Internet Res</i> 2020
69% T2NI	Stile di vita	CGM con telemedicina (braccio singolo)	6 mesi	A1c ↓ 0.85%	Dixon RF, et al., <i>J Diabetes Sci Technol</i> 2020

confermando l'efficacia del monitoraggio in continuo anche per l'educazione della persona con diabete alla gestione globale della sua salute.

Il monitoraggio del glucosio in remoto, infine, ha assunto un'importanza fondamentale nella comunicazione con la persona con diabete e nello scambio di dati a distanza con i clinici (33), diventando un componente chiave dei sistemi di telemedicina. Interessanti in tal senso i risultati degli studi sulla piattaforma *Onduo Diabetes Virtual Clinic*, in cui la combinazione del telemonitoraggio glicemico a distanza mediante rt-CGM, della possibilità di interazione in remoto con il team diabetologico e della disponibilità di materiali educativi online hanno determinato un significativo miglioramento dei parametri glicemici, del peso corporeo e del profilo lipidico (34-35) (Tab. 12).

#### **RUOLO DEL RT-CGM NELLA PERSONA ANZIANA CON DMT2**

Negli ultimi anni un numero crescente di persone anziane ha iniziato a utilizzare la tecnologia per migliorare il monitoraggio e la gestione del proprio diabete. Questo fenomeno offre sia opportunità che sfide per comprendere vantaggi e ostacoli legati al suo impiego nella popolazione *elderly*.

Gli studi condotti a oggi hanno dimostrato che, negli anziani con DMT1 e DMT2, gli utilizzatori di rt-CGM presentano meno episodi ipoglicemici moderati e gravi e maggiori riduzioni dell'ipoglicemia grave rispetto agli utenti non-CGM. Le persone anziane con diabete in trattamento con rt-CGM hanno anche riportato un benessere significativamente maggiore, una minore pau-

ra dell'ipoglicemia e un disagio inferiore per il diabete rispetto agli utilizzatori non-CGM (36).

L'uso di rt-CGM negli anziani ha dimostrato inoltre efficacia nel ridurre il rischio di ipoglicemia: un risultato di particolare importanza, considerato come tale condizione porti a esiti peggiori in questa popolazione, per la sua associazione con un aumento del rischio di cadute e potenziali lesioni, cardiopatia ischemica, aritmie, deterioramento cognitivo e morte. In aggiunta, gli anziani sono contraddistinti da un alto rischio di ipoglicemia poiché spesso asintomatici. Pertanto, gli allarmi e gli avvisi caratteristici dei sistemi CGM possono aiutare le persone *elderly* con diabete a gestire tempestivamente gli eventuali episodi di ipoglicemia e migliorare la sicurezza. Va segnalato, naturalmente, che il declino cognitivo e quello percettivo-sensoriale (visivo e uditivo) possono rappresentare una problematica nell'impiego efficace del CGM nelle persone con diabete molto anziane (36). Tuttavia, la possibilità di condividere i dati CGM tramite apposite app con familiari e/o caregiver consente la valutazione dell'andamento glicemico anche in remoto e un ulteriore livello di sicurezza per la persona anziana fragile o con limitata autonomia (36).

## Conclusioni

I sistemi di monitoraggio in continuo del glucosio hanno rivoluzionato l'approccio al diabete, fornendo alle persone coinvolte la possibilità di gestire meglio la propria malattia nella quotidianità, grazie a informazioni in tempo reale (grafici e frecce di tendenza) e allarmi o avvisi di ipo- ed iperglicemia.

In un'ottica di diffusione di queste tecnologie, è importante conoscere gli aspetti meno noti dei sistemi CGM e valutarne l'accuratezza in maniera completa, per poter scegliere in modo adeguato e consapevole, garantendo la sostenibilità socio-sanitaria e nel contempo la reale personalizzazione della gestione del diabete.

Le evidenze scientifiche a supporto dei benefici di questi sistemi sono sempre maggiori e aprono la strada a raccomandazioni cliniche di utilizzo sempre più ampie, a favore di un numero crescente di persone con diabete.



## Bibliografia

1. Irace C, Di Molfetta S, Continuous glucose monitoring: the state of the art. *Il diabete online* 34(4): 271-280, dicembre 2022.
2. Nuha A, ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R et al; on behalf of the American Diabetes Association, 7. *Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1 January 2023; 46(Supp 1): S111-S127.
3. Dicembrini I, Cosentino C, Monami M et al. Effects of real-time continuous glucose monitoring in type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetologica* 58: 401-410, 2021.
4. ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems — Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. <https://www.iso.org/standard/54976.html>.
5. Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring (POCT05-A); Clinical and Laboratory Standards Institute (2020) [https://clsi.org/media/tqkj5mmn/poct05ed2\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/tqkj5mmn/poct05ed2_sample.pdf).
6. Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, Hinzmann R, Kassab A, Freckmann G, Reiterer F, Del Re L. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 Jan; 14(1): 135-150.
7. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period, NICE guideline, Published: 25 February 2015.
8. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26; 19(11): 3342.
9. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390(10110): 2347-2359, 2017.
10. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 42(8): 1593-1603, 2019.
11. Tundidor D, Meek CL, Yamamoto J et al. Continuous glucose monitoring time-in-range and HbA1c targets in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 23(10): 710-714, 2021.
12. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 62(7): 1143-1153, 2019.
13. Scott EM, Feig DS, Murphy HR, et al.: Continuous glucose monitoring in pregnancy: importance of analyzing temporal profiles to understand clinical outcomes. *Diabetes Care* 43: 1178-1184, 2020.
14. Voormolen DN, DeVries JH, Sanson RME, et al.: Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): a multicentre randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 20: 1894-1902, 2018.
15. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al.: Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 337: a1680, 2008.
16. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant

- women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 36: 1877-1883, 2013.
17. Nuha A, ElSayed et al. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 46(Suppl 1): S254-S266, 2023.
  18. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 2018. Associazione Medici Diabetologi e Società Italiana di Diabetologia.
  19. Grunberger G, Sherr J, Allende M et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021 Jun; 27(6): 505-537.
  20. Bergenstal RM, Mullen DM, Strock E, et al. Randomized comparison of self-monitored blood glucose (BGM) versus continuous glucose monitoring (CGM) data to optimize glucose control in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2022 Mar; 36(3): 108106.
  21. Martens T, Beck RW, Bailey R, et al; MOBILE Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Jun 8; 325(22): 2262-2272.
  22. Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD), La terapia del diabete mellito di tipo 2, Versione aggiornata a dicembre 2022.
  23. Moon SJ, Kim KS, Lee WJ, Lee MY, Vigersky R, Park CY. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jan; 25(1): 110-120.
  24. Ida S, Kaneko R, and Murata K. Utility of Real-Time and Retrospective Continuous Glucose Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res* 2019: 4684815, 2019.
  25. Roussel R, Riveline JP, Vicaut E et al. Important Drop in Rate of Acute Diabetes Complications in People With Type 1 or Type 2 Diabetes After Initiation of Flash Glucose Monitoring in France: The RELIEF Study. *Diabetes Care* 44(6): 1368-1376, 2021.
  26. Wada E, Onoue T, Kobayashi T et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 8(1): e001115, 2020.
  27. Davis G, Bailey R, Calhoun P et al. Magnitude of Glycemic Improvement in Patients with Type 2 Diabetes Treated with Basal Insulin Subgroup Analyses from the MOBILE Study. *Diabetes Technol Ther* 24(5): 324-331, 2022.
  28. Guerci B, Roussel R, Levrat-Guillen F et al. Important Decrease in Hospitalizations for Acute Diabetes Events Following FreeStyle Libre System Initiation in People with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Therapy in France. *Diabetes Technol Ther* 25(1): 20-30, 2023.
  29. Wright EE, Kerr MSD, Reyes IJ et al. Use of Flash Continuous Glucose Monitoring Is Associated With A1C Reduction in People With Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin or Noninsulin Therapy. *Diabetes Spectr* 34(2): 184-189, 2021.
  30. Moon SJ, Kim KS, Lee WJ et al. Efficacy of intermittent short-term use of a real-time continuous glucose monitoring system in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 25(1): 110-120, 2023.
  31. Yoo HJ, An HG, Park SY et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 82(1): 73-9, 2008.
  32. Cox DJ, Banton T, Moncrief M et al. Minimizing Glucose Excursions (GEM) With Continuous Glucose Monitoring in Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *J Endocr Soc* 4(11): bvaa118, 2020.
  33. Jackson MA, Ahmann A, Shah VN. Type 2 Diabetes and the Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2021 Mar; 23(S1): S27-S34.
  34. Majithia AR, Kusiak CM, Lee AA et al. Glycemic Outcomes in Adults With Type 2 Diabetes Participating in a Continuous Glucose Monitor-Driven Virtual Diabetes Clinic: Prospective Trial. *J Med Internet Res* 22(8): e21778, 2020.
  35. Dixon RF, Zisser H, Layne JE et al. A Virtual Type 2 Diabetes Clinic Using Continuous Glucose Monitoring and Endocrinology Visits. *J Diabetes Sci Technol* 14(5): 908-911, 2020.
  36. Toschi E, Munshi MN. Benefits and Challenges of Diabetes Technology Use in Older Adults. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020 Mar; 49(1): 57-67.