

# Indicazioni cliniche al monitoraggio continuo del glucosio

A cura del Gruppo di Studio AMD-SID Tecnologie e Diabete\*

giorgio.grassi@unito.it

Division of Endocrinology Diabetology and Metabolism  
Department of Internal Medicine  
Az. Ospedaliero-Universitaria San Giovanni Battista di Torino

**Parole chiave:** monitoraggio glicimico continuo, CGM

**Key words:** continuous glucose monitoring, CGM

Il Giornale di AMD, 2010;13:15-21



## Riassunto

*Il controllo della glicemia rappresenta un elemento imprescindibile per la cura della malattia diabetica, la gestione ottimizzata e sicura della terapia, sia da parte del medico che da parte del paziente dipendendo dalla conoscenza di questo dato.*

*Le tecnologie per il monitoraggio glicemico continuo si propongono ora come un pratica realizzabile e come ogni novità in medicina passano attraverso il fiorire di numerose ricerche cliniche ed una valutazione della loro applicabilità.*

*Il documento, elaborato dal Gruppo di Studio Intersocietario sulle Tecnologie applicate alla Cura del Diabete, ha come obiettivo quello di fornire una disamina dei diversi campi di applicazione con una ponderata valutazione di utilità clinica sviluppando ed ampliando quanto sinteticamente raccomandato nella edizione 2010 degli Standard di Cura Italiani per il Diabete.*

*Il monitoraggio glicemico continuo del glucosio è proposto nelle sue diverse forme sia di uso retrospettivo che "Real Time," presentando i lavori disponibili e fornendo un giudizio nato dall'esperienza condivisa dei coordinatori del gruppo di studio.*

## Summary

*The monitoring of glucose levels is an essential element of the treatment of diabetes, closely linked to the quality and safety of the therapy. New technologies for continuous glucose monitoring (CGM), like any other application of medical devices undergo clinical evaluation of their applicability and usefulness. This document, written by the Study Group for the technologies applied to diabetes care, provides a discussion of various applications of CGM with a weighted assessment of clinical utility, expanding the recommendations presented in the edition 2010 of the Italian Standard of Care for Diabetes. The continuous glucose monitoring glucose is proposed in its various forms: retrospective and "Real Time", presenting the available experiences.*

## Premessa

Il documento, nato dall'esperienza dei membri del coordinamento del Gruppo di Studio Intersocietario Tecnologie e Diabete, si pone come prima proposta di raccomandazioni relative all'utilizzo delle tecniche di monitoraggio continuo, venendo incontro all'esigenza dei clinici di avviare l'utilizzo del monitoraggio glicemico continuo (CGM) forti di una ragionata valutazione di evidenza sulla sua utilità nei diversi campi di utilizzo.

Il CGM, per quanto metodica innovativa e sicuramente interessante, è una metodica "time expensive" e "money expensive", supportata da una letteratura in crescita ma ancora relativamente scarsa, l'applicabilità clinica è al momento in fase di valutazione su diversi fronti sia per l'uso retrospettivo che per l'uso "real Time".

Riteniamo più corretto applicare alle raccomandazioni relative all'uso principalmente diagnostico la forza C considerando che la forza di queste prove emerge sostanzialmente dal parere di esperti ed il campo diagnostico è frammentato in molti percorsi.

L'uso invece come supporto alla gestione della terapia del CGM in "Real Time" è sostenuto da prove di forza più consistenti (Trial clinici) ed è ragionevole porre la valutazione della raccomandazione ad un livello B.

Questa proposta di indicazioni cliniche è complementare agli Standard Cura Italiani, ne segue la logica e rappresenta un approfondimento sul tema specifico del CGM.

\* Giorgio Grassi, coordinatore (Torino), Paolo Di Bartolo (Ravenna), Matteo Bonomo (Milano), Claudio Cobelli (Padova), Marianna Galletta (S. Benedetto del Tronto), Gabriella Galimberti (Milano), Dario Iafusco (Napoli), Alberto Maran (Padova).

## Uso retrospettivo "Holter-Like" (diagnostico puro)

- In sospette alterazioni glucidiche non diabetiche (S. ipoglicemiche, Glicogenosi, Fibrosi cistica) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
- In sospetta gastroparesi diabetica (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Valutazione funzionalità dopo Trapianto pancreatico (TX organo o insule) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

## Uso retrospettivo "Holter-Like" (di gestione terapeutica)

- Utilizzazione come strumento nell'educazione terapeutica del paziente, singola e di gruppo (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Valutazione profilo glicemico, e conseguente adeguamento degli schemi terapeutici
  - Nei pazienti diabetici di tipo 1 in compenso non ottimale, sia in età pediatrica, sia adulti (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
  - In presenza di ricorrente iperglicemia al risveglio (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
  - Nel sospetto di "Hypoglycemia Unawareness" (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
  - In gravidanza (Livello della prova V, Forza della raccomandazione C)
  - Nei pazienti di tipo 2 instabili (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
  - Per la ricerca di ipoglicemie nei pazienti ad elevato rischio di incidenti vascolari (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
  - In corso di terapia steroidea intercorrente (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

## Uso "Real Time" (gestione prevalentemente specialistica)

- Utilizzazione come strumento in programmi avanzati di educazione terapeutica del paziente, singola e di gruppo (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)
- Ottimizzazione metabolica mediante correzione estemporanea dello schema terapeutico in situazioni particolari (ospedalizzazione, malattie intercorrenti, attività sportiva, viaggi) (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)
- Regolazione algoritmi di infusione insulina in ICU (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)

## Uso "Real Time" (gestione diretta da parte del paziente)

- Ottimizzazione metabolica mediante correzione estemporanea dello schema terapeutico basata su valori glicemici e loro "trend"

- Uso continuativo nell'adulto (Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)
- Uso intermittente, con periodico riassetto dello schema terapeutico (Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)

## Commento

**Campi di applicazione.** Viste le caratteristiche dei sistemi attualmente a disposizione [1-3], si possono individuare due possibili forme di utilizzazione del monitoraggio continuo del glucosio (CGM) [4]. Una prima applicazione è di tipo retrospettivo, simile a quella di altri strumenti tipo "Holter" impiegati in campi diversi. Essa può fornire indicazioni sia di tipo qualitativo, permettendo di riconoscere alcuni "trend" ricorrenti nel singolo paziente che sfuggirebbero ad una valutazione tradizionale del profilo glicemico, sia di tipo quantitativo, mettendo a disposizione una serie di nuovi parametri di valutazione del controllo glicemico di grande utilità al diabetologo nella formulazione del programma terapeutico. Alcuni strumenti di più recente introduzione offrono poi la possibilità di una valutazione "real time", con visualizzazione immediata dei valori glicemici e, in alcuni modelli, della loro dinamica temporale; questa prerogativa, associata ad un sistema di allarmi per la ipo- e la iperglicemia, rende possibili adattamenti terapeutici e provvedimenti correttivi estemporanei, configurando quindi uno strumento prevalentemente tarato sulle esigenze del paziente.

Su questa base è pertanto possibile separare le possibili indicazioni cliniche del CGM, distinguendo un uso retrospettivo "holter-like" e uno "real-time". All'interno di queste grandi categorie si possono poi introdurre altre differenziazioni, riguardanti il tipo di utilizzazione (esclusivamente diagnostico, o destinato a guidare la gestione terapeutica, riservato allo specialista o prevalentemente a gestione diretta del paziente).

## Uso retrospettivo "Holter-Like" (diagnostico puro)

### Diagnosi dell'ipoglicemia e di altre alterazioni del metabolismo glucidico

Il CGM è potenzialmente di grande utilità nella diagnosi di stati ipoglicemici al di fuori della malattia diabetica. In uno studio di Wang del 2004 lo strumento è stato utilizzato in 2 pazienti sottoposti a test del digiuno di 72 ore per il sospetto di ipoglicemia organica [5]. In ambito pediatrico si è rivelato utile sia nel sospetto di iperinsulinemia [6], che di malattia da immagazzinamento del glicogeno [7].

Un'ulteriore applicazione è stata proposta nella fibrosi cistica, dove il CGM si è dimostrato più sensibile dei metodi tradizionali nella valutazione dell'iperglicemia associata alla malattia [8,9].

## Gastroparesi diabetica

Uno studio pilota di Tanenberg ha suggerito il possibile uso del CGMS in questa complicazione diabetica, in aggiunta ai sistemi diagnostici convenzionali. Le alterazioni evidenziate possono consistere in rallentato svuotamento gastrico, anche in soggetti senza sintomi gastrointestinali, ed in un'ipoglicemia postprandiale precoce [10].

## Controllo evoluzione post-trapianto di insule

Data la elevata percentuale di perdita di funzionalità del trapianto nei mesi successivi ad allotrapianto di insule pancreatiche, vi è necessità di disporre di indicatori efficaci in grado di evidenziare tale disfunzione in fase quanto più precoce possibile. Alcune osservazioni preliminari [11] hanno suggerito un possibile uso del CGM a questo scopo: in particolare, sarebbero indici di iniziale disfunzione sia una maggiore variabilità glicemica, sia un aumento percentuale del tempo trascorso in iperglicemia. Tale rilievo, potenzialmente interessante, richiede tuttavia di essere confermato su casistiche più ampie.

## Uso retrospettivo "Holter-Like" (di gestione terapeutica)

### Strumento educativo

È opinione diffusa che, in considerazione della facile lettura visiva dei tracciati di monitoraggio, il CGM possa trovare una chiara indicazione nell'ambito di programmi educazionali per il paziente diabetico, sia singolarmente che in gruppi terapeutici [12]. Nei confronti dei dati ottenuti con l'autocontrollo intermittente, l'esame di profili continui risulta di più immediata comprensione, evidenziando visivamente la dinamica delle concentrazioni glicemiche nel corso della giornata. In particolare, dal tracciato CGM possono emergere molto chiaramente fenomeni come l'ipoglicemia inavvertita (soprattutto notturna), il "rebound" post-ipoglicemico, le escursioni glicemiche post-prandiali (anche in relazione alle diverse caratteristiche dei pasti assunti), spesso di difficile evidenziazione con i sistemi di controllo tradizionali [13].

Un valore educativo del CGM è stato segnalato anche nel diabete di tipo 2 [14]; in quest'ambito un particolare campo di applicazione è l'attività fisica: un recente trial randomizzato [15], condotto su una casistica limitata, ha dimostrato un effetto positivo derivante dalla considerazione dei tracciati CGM nel corso di programmi di esercizio fisico strutturati.

## Guida all'adeguamento degli schemi terapeutici

### Diabete Mellito T1

Per quanto logicamente intuitivi, i vantaggi sul controllo metabolico a distanza derivanti dall'uso del CGM, come effetto di un adeguamento degli schemi terapeutici maggiormente mirato che con i sistemi di monitoraggio convenzionali, rimangono tuttora controversi.

Su casistiche di pazienti adulti, segnalazioni positive in questo senso sono finora venute solo da studi non controllati [16]; due RCT pubblicati nel 2003 da Chico e coll su una casistica di 80 adulti con DMT1 [17] e nel 2004 da Tannenberg e coll su 128 pazienti con DMT1 e DMT2 [18] non sono invece stati in grado di evidenziare la superiorità del CGMS nei confronti di un piano di SMBG intensificato nell'influenzare i livelli di HbA1c a 3 mesi.

Di particolare rilievo i risultati di uno studio pubblicato nel 2009, nell'ambito del "Health Technology Assessment (HTA) Programme" britannico [19]: un RCT condotto su un'ampia casistica di soggetti adulti, con Diabete insulino-trattato, sia di Tipo1 che di Tipo 2, non ha dimostrato alcun vantaggio derivante dall'uso di questa tecnologia, né in termini metabolici e clinici, né in termini economici.

È evidente che questi dati impongono una riflessione, relativamente all'estensione delle indicazioni al CGM in questa fascia di età. Una prima valutazione, ad esempio, può riguardare la selezione dei candidati: nello studio HTA solo una parte dei soggetti studiati era sottoposto a schemi di terapia insulinica intensificata, mentre è probabile che sia questa tipologia di pazienti a potere trarre maggiore beneficio da un monitoraggio ravvicinato dell'andamento glicemico. È quindi auspicabile che maggiore chiarezza possa venire da studi mirati su pazienti esclusivamente di tipo 1 trattati in modo intensificato (con schemi basal/bolus o CSII).

Maggiori evidenze si sono ottenute su pazienti in età pediatrica e adolescenziale: significativi miglioramenti della HbA1c sono stati ottenuti in studi non controllati [20-23], e in alcuni RCT. Fra questi uno studio cross-over di Ludvingsson pubblicato nel 2003 [24] aveva segnalato una diminuzione della HbA1c del 39% in bambini seguiti con CGMS, a fronte di un Delta di -0.10% nei controlli; a risultati analoghi sono pervenuti due altri studi pubblicati nel 2006 da Yates e coll [25] e dal Lagarde e coll [26]. È da segnalare come, nel lavoro di Lagarde, in una casistica di 27 bambini, la diminuzione significativamente maggiore della HbA1c dopo 6 mesi, nel gruppo CGM rispetto a quello seguito con solo SMBG, non si accompagnava ad una differenza nella AUC (<70) del glucosio, a testimonianza di una frequenza non aumentata di ipoglicemia.

Anche in questa fascia di età sono tuttavia stati segnalati risultati contrastanti: sia Chase nel 2001 [27] sia Deiss in uno studio clinico controllato più recente [28] non hanno riscontrato effetti positivi significativi sul controllo metabolico a distanza dopo uso del CGMS.

## Iperglicemia al risveglio

Il ricorrente riscontro di iperglicemia al risveglio rappresenta un problema molto frequente nella comune gestione clinica del paziente con DMT1. Una efficace correzione terapeutica di questo fenomeno richiede necessariamente la identificazione del "pattern" glicemico prevalente nelle ore notturne. In particolare occorre distinguere fra una iperglicemia sostenuta nell'arco della notte, il verificarsi di ipoglicemie inavvertite, con successivo "rebound

iperglicemico", un innalzamento nelle prime ore del mattino dovuto al "fenomeno alba".

A questo scopo il CGM presenta indubbi vantaggi rispetto ad un controllo intermittente con SMBG che, per quanto intensificato (con conseguente alterazione del normale rapporto sonno/veglia, disturbo per il paziente e conseguente scarsa accettazione), rischia comunque di non "centrare" le fasce orarie più significative. Vi è quindi accordo fra gli autori nel considerare il CGM come strumento diagnostico di prima scelta in questo campo [13, 20]. Mancano però al momento evidenze di un miglior controllo glicemico nelle ore ottenuto dopo l'introduzione di modificazioni terapeutiche guidate dai risultati del CGM. Un recente studio randomizzato spagnolo [29] ha infatti mostrato una sostanziale equivalenza dei risultati del CGM e del SMBG in un gruppo di 30 diabetici di tipo 1 con "profili glicemici notturni insoddisfacenti".

### Ipoglicemie asintomatiche e "Hypoglycemia unawareness"

Altro potenziale vantaggio atteso dall'uso del CGM è l'evidenziazione di ipoglicemie asintomatiche. Questo riscontro emerge in effetti con elevata frequenza dall'analisi dei tracciati di monitoraggio, sia in orario diurno che durante la notte [17, 24, 30-33]. La validità del CGM nell'individuare i soggetti maggiormente esposti a questo rischio (potenzialmente reversibile con una modificazione temporanea dell'approccio terapeutico), segnalata recentemente in studi non controllati [34,35], è certamente incoraggiante, ma necessita di conferme ulteriori.

### Gravidanza

Il CGM ha contribuito notevolmente alla conoscenza dei reali valori glicemici propri della gravidanza fisiologica, rivelatisi più bassi di quanto ritenuto precedentemente. Sottoponendo a monitoraggio continuo una casistica di 57 gravide non diabetiche, sia obese che normopeso, in uno studio del 2004 [36] Yogeve e coll hanno documentato infatti una glicemia media di  $83.7 \pm 1$  mg/dl, con valori a digiuno pari a  $75 \pm 12$  mg/dl, e post-prandiali pari a  $105.3 \pm 12$  e  $97.2 \pm 10$  mg/d (rispettivamente dopo 1 e 2 h). È molto probabile che questa constatazione modificherà nei prossimi anni l'approccio clinico alle gravide diabetiche, con un abbassamento significativo dei target glicemici, ancora recentemente [37] confermati a 95, 140 e 120 mg/dl rispettivamente a digiuno, dopo 1 e 2 ore dal pasto.

Il monitoraggio continuo ha inoltre fornito informazioni importanti sul profilo glicemico post-prandiale della donna gravida, individuando il principale picco iperglicemico dopo 70' nelle gravidanze fisiologiche [35], e dopo 90' in quelle complicate da Diabete Mellito [38].

Guardando alle possibili applicazioni cliniche dello strumento, il CGM si è dimostrato più efficace dei sistemi tradizionali di autocontrollo glicemico nel valutare il grado di compenso glicemico in gravidanze complicate da Diabete Mellito. Nel diabete gestazionale, l'uso del CGM ha permesso di rilevare lunghi periodi di ipo- o iperglicemia, che sareb-

bero altrimenti passati inosservati [39]: in uno studio di L. Jovanovic, riguardante 10 donne per un totale di 30 giorni di monitoraggio continuo [40], è stato calcolato un periodo medio di  $82.4 \pm 18$  minuti/die trascorsi in range iperglicemico. Questa migliore conoscenza delle oscillazioni glicemiche ha determinato, nell'esperienza di Kestila e coll [41], un approccio terapeutico complessivamente più aggressivo, con più frequente ricorso alla terapia insulinica, in un gruppo di donne con GDM sottoposte a CGM alla 22-34 settimana di gestazione. Rilievi simili sono stati ottenuti anche nel diabete pre-gestazionale nell'esperienza del gruppo di Petah Tiqva [42]: in uno studio pilota del 2003, Yogeve e coll hanno ottenuto una riduzione significativa del periodo trascorso in range iperglicemico, dopo aggiustamento dello schema terapeutico condotto sulla base dei profili CGM [43].

Il sistema di monitoraggio continuo sembra pertanto favorire la ottimizzazione del controllo glicemico nelle gravidanze diabetiche. È da rilevare, tuttavia, che gli studi finora pubblicati, per i quali si rimanda ad un'esauriente rassegna pubblicata nel 2009 da L. Chitayat e L. Jovanovic [44], si sono concentrati sugli effetti del CGM sul controllo metabolico materno; è verosimile che questo risultato positivo si traduca in un miglioramento anche dell'esito della gravidanza, ma mancano per il momento trials mirati su questo specifico outcome.

### Altre indicazioni

In considerazione del ruolo svolto dalla variabilità glicemica nella patogenesi delle complicazioni vascolari, la migliore documentazione delle escursioni glicemiche resa possibile dal CGM pare potenzialmente di grande utilità anche nelle forme instabili di diabete di tipo 2, come guida alla terapia, e come strumento motivazionale per fare accettare approcci terapeutici più aggressivi [45].

Altro possibile campo di applicazione è quello della terapia con corticosteroidi. È infatti noto come una terapia steroidea intercorrente ad alte dosi possa determinare modificazioni rilevanti dell'equilibrio glicemico, sia in persone già note come diabetiche, sia in soggetti normali. In questo campo il CGM è stato utilizzato per precisare il pattern di variazione glicemica in donne sane trattate con betametasona, nella profilassi della RDS in situazioni di rischio di parto pre-termine [46]. In prospettiva, le informazioni così ottenute potrebbero essere utilizzate per la messa a punto di algoritmi di terapia insulinica volti ad evitare scompensi glicometabolici in donne diabetiche sottoposte ad analogo trattamento.

Lo stesso utilizzo può essere ipotizzato per altre situazioni patologiche in cui si renda necessario il ricorso a terapia con corticosteroidi a dosi elevate, in campo oncologico, ematologico, reumatologico.

### Uso "Real Time"

*(gestione prevalentemente specialistica)*

Per quanto i sistemi di monitoraggio in grado di fornire una lettura immediata, "in tempo reale" dei valori di glucosio sembrino chiaramente destinati ad un utilizzo diret-

to da parte del paziente, esiste tuttavia lo spazio per una loro applicazione ancora gestita in prima persona dallo specialista, o comunque dall'équipe curante.

È ad esempio intuitiva la potenziale utilità di questi sistemi nell'ambito di programmi avanzati di educazione terapeutica, (conteggio dei carboidrati, attività fisica, ecc), grazie alla possibilità di evidenziare immediatamente le modificazioni glicemiche indotte da particolari alimenti o tipi di esercizio; al momento mancano, tuttavia, studi clinici a sostegno di questa ipotesi, peraltro sostenuta dal parere di esperti autorevoli [4].

Maggiori evidenze si sono ottenute sui vantaggi che possono derivare dalla applicazione dei monitor RT nel paziente critico ospedalizzato, e in particolare nell'area intensiva, sia chirurgica che medica. In questo contesto, la evidenziazione dello stretto rapporto fra valori glicemici ed esito della degenza ha portato negli ultimi anni alla adozione di target glicemici molto ristretti [47]. Nel paziente iperglicemico in ICU, l'ottenimento ed il mantenimento degli obiettivi glicemici proposti, richiede abitualmente il ricorso alla infusione e.v. continua di insulina, la cui velocità viene continuamente adeguata sulla base di misurazioni glicemiche "real-time"; tali determinazioni sono abitualmente effettuate con misurazioni su sangue capillare o su sangue arterioso. Su questi pazienti, i sistemi di monitoraggio continuo del glucosio hanno inizialmente trovato indicazione con finalità di verifica dei risultati ottenuti, quindi con una utilizzazione retrospettiva. Uno studio di De Block del 2006 [48], a questo proposito, aveva messo in evidenza una grande difficoltà nel raggiungimento degli obiettivi proposti: in una ICU mista medico-chirurgica i valori glicemici erano mantenuti all'interno del "range" richiesto solo nel 22% del tempo di monitoraggio.

Anche in considerazione di queste difficoltà, la disponibilità di monitor "real-time" dotati di sistemi di allarme per valori ipo- e iperglicemici apre indubbiamente prospettive di grande interesse, pur tenendo conto dei problemi di accuratezza che una lettura nel liquido interstiziale può comportare nel paziente critico [49-51] (ipotensione, edema, squilibri elettrolitici, ecc).

Sulla effettiva applicabilità di questi sistemi sono finora disponibili solo dati preliminari, relativi a pazienti in età pediatrica [52], con risultati incoraggianti sulla affidabilità dello strumento. Mancano ancora, al momento, studi controllati sulla efficacia della applicazione dei risultati real-time come guida alla applicazione degli algoritmi di infusione.

## Uso "Real Time "

*(gestione diretta da parte del paziente)*

Una serie di lavori sono stati pubblicati negli ultimi anni, sulla validità dei sistemi "real time" affidati direttamente al paziente. Risultati sostanzialmente positivi sono venuti da studi di breve durata, non randomizzati, centrati sulla percentuale di tempo passato in euglicemia o sulle variazioni a breve termine della HbA1c [53-55]. Un primo trial controllato randomizzato è stato pubblicato da Deiss e coll nel 2006 [56]: al termine di un periodo di osservazione

di 3 mesi in una popolazione mista di adulti e bambini con Diabete di tipo 1 in controllo modesto, è stata evidenziata una significativa diminuzione della HbA1c nel gruppo che utilizzava in continuo il monitor glicemico (GUARDIAN RT Medtronic) rispetto a quello gestito con autocontrollo glicemico tradizionale. Risultati intermedi erano segnalati in un terzo gruppo, nel quale il monitor era applicato ad intermittenza per tre giorni ogni due settimane.

Di particolare rilievo, sia per la consistenza del campione esaminato, sia per la durata dello studio, paiono due successivi RCT, entrambi patrocinati dalla Juvenile Diabetes Research Foundation. Nel primo trial, pubblicato sul NEJM nel 2008 [57], una popolazione mista di adulti e bambini, con diversi livelli iniziali di compenso metabolico, è stata gestita per 26 settimane o con monitoraggio continuo o con SMBG convenzionale. I risultati sulla variazione della HbA1c sono stati nettamente differenti in funzione della classe di età: una differenza significativa a favore del gruppo con CGM si è dimostrata nei soggetti di età adulta (>25 anni), ma non nelle fasce di età inferiore. Soprattutto nei soggetti in età adolescenziale il controllo metabolico è risultato quasi sovrapponibile con i due tipi di approccio, mentre una situazione intermedia (comunque senza differenze statisticamente significative) si è registrata nei pazienti in età pediatrica. Il diverso comportamento nelle tre fasce di età è stato dagli Autori messo in relazione alla frequenza nell'uso dei sensori, più regolare negli adulti, molto saltuario negli adolescenti.

Ancora ad una popolazione mista di adulti e bambini si è rivolto il secondo studio della JDRF [58], questa volta limitando l'osservazione a soggetti già in partenza in buon controllo metabolico (HbA1c <7.0%); gli "end-point" primari erano, questa volta, non solo la HbA1c, ma anche il tempo trascorso con glicemie  $\leq 70$  mg/dL, e la frequenza di episodi ipoglicemici maggiori. Risultati significativamente migliori si sono ottenuti con l'uso del CGM per quanto riguarda la HbA1c, e per un outcome complesso che combinava variazioni di HbA1c e misure di ipoglicemia.. In questa tipologia di pazienti, già ottimizzati, vi è pertanto evidenza di un effetto benefico ulteriore derivante dall'uso del monitoraggio continuo.

Le recenti evidenze sperimentali confermano come il monitoraggio glicemico in continuo possa assistere il paziente con diabete di tipo 1 nel raggiungere e mantenere nel tempo i livelli ottimali di HbA1c in modo più efficace e sicuro rispetto al tradizionale controllo glicemico tradizionale. Per tale motivo anche l'American Diabetes Association si è recentemente espressa includendo l'utilizzo del CGM nel paziente adulto con diabete di tipo 1 nelle raccomandazioni cliniche utilizzate per la cura del diabete. Va sicuramente precisato che, sebbene l'attuale generazione dei sensori per la glicemia sia soddisfacente, resta senza dubbio un ampio margine di miglioramento nell'affidabilità ed accuratezza degli strumenti e, come dimostrato dagli studi clinici randomizzati, siano necessari una conoscenza ed una motivazione adeguate da parte del paziente e del medico per un suo utilizzo efficace. Questo ci ricorda che l'educazione del paziente rappresenta il fulcro della

terapia del diabete e che l'impatto dei sistemi CGM in real time come strumento educativo dovrà essere valutato in un prossimo futuro. Infine il CGM rappresenta uno strumento indispensabile per lo sviluppo di un reale sistema ad ansa chiusa per il controllo del diabete che appare sempre giorno per giorno una realtà ormai realizzabile.

## BIBLIOGRAFIA

1. Klonoff DC: Continuous glucose monitoring – Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 28:1231-1239, 2005
2. JS Skyler: CGM: a technology in evolution. *Diabetes Technol Ther* 11:63-64, 2009
3. NS Oliver, C Toumazou, AEG Cass, DG. Johnston: Glucose sensors: a review of current and emerging technology. *Diabetic Medicine* 26:197-210, 2009
4. Reach D: Continuous Glucose Monitoring and Diabetes Health Outcomes: A Critical Appraisal. *Diabetes Technol Ther* 10:69-80, 2008
5. Wang X: Application of the continuous glucose monitoring system (CGMS) in the 72-hour fast test in two patients with hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 6:883-886, 2004.
6. Conrad SC, Mastrototaro JJ, Gitelman SE. The use of a continuous glucose monitoring system in hypoglycaemic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:281-288, 2004.
7. Hershkovitz E, Rachmel A, Ben Zaken H. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type 1. *J Inherit Metab Dis* 24:863:869, 2001
8. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 21:691-696, 2001.
9. O'Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, Matthews DR, George S, Grealley P, Canny G, et al Validation of Continuous Glucose Monitoring in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 32:1020-1022, 2009
10. TanenbergRJ, Pfeifer MA: Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes Technol Ther* 2 (Suppl. 1):S73-S80, 2000.
11. Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, et al: Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogenic islet transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 38:3274-3276, 2006
12. Saez de Ibarra L, Gaspar R, Obesso A, et al: Continuous glucose monitoring system : an attractive support tool in diabetes education. *European Diabetes Nursing* 2 :19-23, 2005
13. V Melki, F Ayon, M Fernandez, H Hanaire-Brouin: Value and limitations of the Continuous Glucose Monitoring System in the management of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 32:123-129, 2006
14. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR: Continuous glucose monitoring in non-insulin-using individuals with type 2 diabetes: acceptability, feasibility, and teaching opportunities. *Diabetes Technol Ther* 11:151-158, 2009
15. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR: Continuous glucose monitoring counseling improves physical activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 80: 371-9, 2008
16. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ: Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 46:183-190, 1999
17. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A: The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemias 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
18. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, Tobian J, Gross T, Mastrototaro J: 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
19. Newman SP, Cooke D, Casbard A, Walker S, Meredith S, Nunn A, et al: A randomised controlled trial to compare minimally invasive glucose monitoring devices with conventional monitoring in the management of insulin-treated diabetes mellitus (MITRE) *Health Technology Assessment*; 13:1-216, 2009
20. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P: 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
21. Salardi S, Zucchini S, Santoni R, Ragni L, Gualandi S, Cognani A, Cacciari E: The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA<sub>1c</sub> in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 25:1840-1844, 2002
22. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, Crino A: The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev* 18:324-329, 2002
23. Schaepepelynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V: Improved metabolic control in diabetes adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab* 29:608-612, 2003
24. 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
25. Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, Ambler G: Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 29:1512-1527, 2006.
26. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Cailkoglu AS: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 7:159-164, 2006
27. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, Garg SK: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 107:222-226, 2001
28. Deiss D, Hartmann R, Schmidt J, Kordonouri O: Results of a randomised controlled cross-over trial on the effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS)

- on glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes.
29. Pellitero S, Vidal M, Giménez M, et al: Continuous glucose monitoring to improve the nocturnal glucose profile of subjects with type 1 diabetes. The "NOCTURNO" study. *Infusystem International* 6:10-13, 2007.
  30. Jeha GS, Karaviti LP, Anderson B et al. Continuous glucose monitoring and the reality in metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27:2881-2886, 2004
  31. Amin R, Ross K, Acerini CL et al: Hypoglycemia prevalence in prepuberal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care* 26:662-667, 2003
  32. 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, 2003
  33. 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
  34. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 21:487-490, 2004
  35. Streja D. Can continuous glucose monitoring provide objective documentation of hypoglycaemia unawareness? *Endocr Pract* 11:83-90, 2005
  36. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, et al: Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 191:949-53, 2004
  37. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30: S251-S260, 2007.
  38. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, et al: The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 191:576-81, 2004
  39. Cypriak K, Pertynska-Marczewska M, Szymczak W, et al: Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: a pilot study. *Endocr Pract* 12:245-50, 2006
  40. Jovanovic L: The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Therap* 2(Suppl 1):S67-S71, 2000
  41. Kestila KK, Ekblad UU, Ronnema T: Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 77:174-179, 2007.
  42. Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush R, et al: Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 101:633-638, 2003
  43. Yogev Y, Ben-Haroush R, Chen R, et al: Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies – a pilot study. *Diabet Med* 20:558-562, 2003
  44. Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L: Continuous Glucose Monitoring During Pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 11 (Suppl 1): S105-S111, 2009
  45. Monnier L, Colette C, Boegner C, Pham TC, Lapinski H, Boniface H: Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metab* 33 (2007) 247–252, 2007
  46. Schumacher A, Sidor J, Bühling KJ: Continuous glucose monitoring using the glucose sensor CGMS in metabolically normal pregnant women during betamethasone therapy for fetal respiratory distress syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol* 210: 184-90, 2006.
  47. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* ,2009; 32:1119-31
  48. De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L, et al: Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 29:1750-1756, 2006
  49. Goldberg PA, Siegel MD, Russel RR, et al: Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit *Diabetes Technol Ther* 6:339-347, 2004
  50. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, et al: The use of two continuous glucose sensors during and after surgery. *Diabetes Technol Ther* 7:315-322, 2005
  51. Corstjens AM, Ligtenberg JJM, van der Horst ICC, et al: Accuracy and feasibility of point-of-care and continuous blood glucose analysis in critically ill ICU patients. *Crit Care* 10:R135 (doi:10.1186/cc5048), 2006
  52. Piper HG, Alexander JL, Shukla A, et al: Real-time continuous glucose monitoring in pediatric patients during and after cardiac surgery. *Pediatrics* 118:1176-84, 2006.
  53. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV: Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:734–738.
  54. Garg SK, Jovanovic L: Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA1c values: safety, accuracy, and improvements in glucose profiles obtained using a 7-day continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2006;29:2644–2649.
  55. Bailey TS, Zisser HC, Garg SK: Reduction in haemoglobin A1c with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:299–306.
  56. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Philip M: Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730–2732.
  57. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1464-1476
  58. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group: The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 1378-1383