

# L'uso del monitoraggio glicemico continuo e del microinfusore insulinico nella donna gravida con diabete: nuove opportunità di educazione terapeutica

Daniela Bruttomesso, Alessio Filippi, Rachele Scotton, Silvana Costa  
daniela.bruttomesso@unipd.it

Cattedra di Malattie del Metabolismo,  
Policlinico Universitario, Padova

**Parole chiave:** diabete mellito, gravidanza, infusione sottocutanea continua di insulina (CSII), monitoraggio in continuo della glicemia (CGM).

**Key words:** diabetes mellitus, pregnancy, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), continuous glucose monitoring (CGM).

Il Giornale di AMD, 2011;14:7-15



## Riassunto

**Scopo.** Ottimizzare il controllo glicemico durante la gravidanza è fondamentale sia per la madre che per il feto perché esiste una stretta relazione tra glicemia materna ed esito della gravidanza. I microinfusori per la somministrazione sottocutanea continua di insulina (CSII) e i dispositivi per il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) aiutano il paziente diabetico a raggiungere in sicurezza gli obiettivi glicemici. Questo articolo tratta l'uso di queste tecnologie nella gestione e monitoraggio del diabete in gravidanza.

**Risultati.** La CSII mima meglio della terapia multiiniezione (MDI) la secrezione fisiologica. Anche se dalla letteratura non emerge una netta superiorità della CSII rispetto alla MDI durante la gravidanza, la CSII controlla meglio la nausea mattutina, riduce le ipoglicemie e la variabilità glicemica, facilita il trattamento del dawn phenomenon, del ritardato svuotamento gastrico e del postpartum. Le pazienti candidabili a CSII devono essere motivate, conoscere la farmacodinamica dell'insulina, la conta dei carboidrati, la tecnologia della pompa e la gestione della CSII nelle diverse situazioni. I dispositivi per il CGM misurano la glicemia nel tessuto sottocutaneo. Possono fornire una lettura retrospettiva e/o realtime della glicemia. Rispetto all'autocontrollo glicemico tradizionale (SMBG) il CGM fornisce informazioni più dettagliate sulle escursioni glicemiche postprandiali e sulle ipo-iperiperglicemie notturne. Nell'articolo gli autori riportano evidenze sull'uso del

CGM in gravidanza, descrivono come implementarlo correttamente, identificano le pazienti candidabili.

**Conclusioni.** Sia la CSII che il CGM sono mezzi straordinari per migliorare il controllo del diabete in gravidanza, ma, per un uso appropriato, richiedono una adeguata educazione della paziente e del curante.

## Abstract

**Aim.** Glycaemic control is crucial during pregnancy for both mother and foetus, considering the close relationship between blood glucose levels and pregnancy outcomes. Insulin pumps and systems for continuous glucose monitoring (CGM) represent technologies designed to assist patient with diabetes in safely reaching glycaemic goals. This article discusses the use of these technologies in the management and monitoring of diabetes during pregnancy.

**Results.** Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) mimics physiological insulin release better than multiple daily injections (MDI). Although a clear-cut advantage of CSII over MDI during pregnancy does not emerge from the literature, CSII provides an easier control of morning nausea, decreases hypoglycaemic episodes and glycaemic variability, alleviates the dawn phenomenon, copes more easily with delayed gastric emptying and eases blood glucose control around delivery. Candidates to CSII must be well motivated and aware of basic insulin pharmacodynamics, carbohydrate counting, insulin pump technology and management of CSII in different situations. CGM technology measures glucose in subcutaneous tissue and presents data as a retrospective or real-time readings. Compared with glucose self-monitoring (SMBG), CGM provides more detailed information on postprandial and nocturnal glucose excursions. In this article the authors summarize the evidence for use, identify suitable candidates, describe optimal implementation of CGM in pregnancy.

**Conclusions.** CSII and CGM are powerful approaches to improve diabetes control in pregnancy, but require thorough education of patient and physician in order to be used properly.

## Premessa

Il diabete in gravidanza comporta rischi sia per la madre che per il feto.

Per quanto concerne il feto, vi è una aumentata incidenza di anomalie congenite e di aborto spontaneo nelle gravide in cattivo controllo metabolico durante la fase dell'organogenesi fetale, che si completa entro l'ot-

tava settimana di gestazione (1). Sebbene la maggior parte degli studi pubblicati si riferiscano a pazienti con diabete di tipo 1, lo stesso rischio è corso dalle pazienti con diabete di tipo 2 mal controllato.

Per converso è stato dimostrato che la normalizzazione del profilo glicemico nel periodo che precede il concepimento e durante i primi mesi della gravidanza riduce il rischio di malformazioni e di aborto spontaneo, rendendolo uguale a quello della popolazione normale (2).

Un'altra conseguenza del cattivo controllo glicemico durante la gravidanza è la macrosomia fetale che aumenta la morbilità del feto e rende difficile il parto per via naturale, con conseguente necessità di ricorrere al parto cesareo. Anche l'incidenza di macrosomia può essere ridotta attraverso uno stretto controllo metabolico (3).

Per ridurre il rischio di malformazioni fetali e migliorare l'outcome fetale e materno è quindi importante mantenere un buon controllo metabolico sia durante il concepimento che durante tutta la gravidanza. Secondo gli standard di cura italiani, gli obiettivi glicemici da raggiungere durante la gravidanza in donne con diabete gestazionale o pregestazionale sono a digiuno < 95 mg/dl, un'ora dopo i pasti <140 mg/dl, 2 ore dopo i pasti < 120 mg/dl (4). Un recente *consensus statement* americano, raccomanda obiettivi glicemici ancora più bassi nelle donne con diabete di tipo 1 e 2, purchè vengano raggiunti senza incorrere nell'ipoglicemia (5). Al fine di ottimizzare il controllo, le pazienti affette da diabete sono istruite a seguire una dieta corretta, una terapia insulinica intensiva e ad effettuare un frequente controllo della glicemia.

Nonostante i miglioramenti fatti negli ultimi anni nella tecnologia dell'autocontrollo glicemico domiciliare e nella farmacocinetica dell'insulina le complicanze fetali rimangono ad una frequenza più elevata di quanto non si osservi nella popolazione generale. Si deve quindi ricercare un controllo glicemico ancora migliore. In tale senso la somministrazione sottocutanea continua di insulina mediante microinfusore (CSII) e i dispositivi per il monitoraggio in continuo della glicemia (CGM) potrebbero aiutarci.

## Terapia con microinfusore

Il microinfusore o pompa, è un piccolo dispositivo computerizzato che alloggia al suo interno una cartuccia o una siringa riempite di insulina ad azione rapida. La siringa o cartuccia viene collegata al tessuto sottocutaneo attraverso un set di infusione costituito da un catetere ed una cannula in teflon.

Il microinfusore è in grado di riprodurre la secrezione fisiologica del pancreas erogando insulina secondo due modalità: una continua (infusione basale), ed una "a domanda" (boli insulinici).

Gli strumenti oggi disponibili, assai più sofisticati di quelli di un tempo (tabella 1), permettono di programmare l'infusione basale diversificandola nelle 24 ore in

Tabella 1. Caratteristiche dei microinfusori moderni.

- Molteplici velocità di infusione basale
- Possibili "minimi aggiustamenti" della velocità di infusione basale
- Dimensioni ridotte
- Grande sicurezza e affidabilità
- Collegamento "wireless" con il glucometro
- Calcolatore del bolo di insulina
- Differenti opzioni per la somministrazione del bolo
- Storia dei boli e altre funzioni di memoria

base alle necessità metaboliche e /o personali. La somministrazione è precisa ed accurata anche per frazioni di unità. È possibile anche programmare profili di infusione basale differenti per momenti diversi della settimana (per esempio per i giorni lavorativi o per il fine settimana) o programmare infusioni basali temporane della durata di alcune ore, senza modificare il profilo precedentemente impostato, da usare in corso di malattia, di attività sportiva etc. Nel complesso, quindi, la terapia con microinfusore offre una flessibilità riguardo la somministrazione di insulina basale che certamente la terapia multiiniezione non può dare, ed è quindi in questa funzione che mantiene una assoluta superiorità.

Con il microinfusore, i boli insulinici possono essere somministrati a domanda per coprire il fabbisogno insulinico legato ai pasti o per correggere eventuali iperglicemie. Questa è una funzione simile a quella praticabile con la siringa/penna. Il microinfusore attuale ha tuttavia modi sofisticati anche nell'erogazione di insulina al pasto: in aggiunta al bolo "standard" (erogazione di insulina nell'arco di pochi minuti), il microinfusore, ma non la siringa o la penna, può erogare il bolo ad "onda quadra" o "bolo prolungato" (erogazione che può essere protratta da minuti a ore) e il bolo a "onda doppia" che combina il bolo standard e quello prolungato. La scelta del bolo più appropriato dipenderà dalla composizione del pasto e dalla velocità di assorbimento dei nutrienti.

I microinfusori moderni hanno, tra le funzioni ausiliarie, anche quella del "calcolatore del bolo" di insulina che permette di guidare al calcolo del bolo prandiale o del bolo di correzione in funzione del rapporto insulina/carboidrati, del fattore di sensibilità insulinica individuale e dell'insulina residua ancora attiva. Quindi anche dal punto di vista dei boli il microinfusore offre qualche vantaggio in più rispetto alla terapia multiiniezione.

Oggi sono numerosi anche gli allarmi e i promemoria che aiutano il paziente nella gestione quotidiana della terapia

Alcuni modelli di microinfusore permettono di scaricare via computer i dati presenti in memoria e riprodurre così graficamente la velocità di infusione basale, la frequenza e il tipo di bolo, quando è stato cambiato il catetere etc. Questa funzione permette di controllare la compliance del paziente e le sue capacità di gestione.

## Uso della CSII in gravidanza

L'uso della CSII durante la gravidanza risale all'inizio degli anni 80. Inizialmente la CSII veniva usata durante il terzo trimestre per prevenire la macrosomia, ma successivamente il suo uso è stato esteso a tutta la gravidanza e al periodo del concepimento (6).

Gli studi che confrontano la CSII con MDI durante la gravidanza in relazione al controllo metabolico, outcome gravidico ed eventi avversi sono pochi, la maggior parte osservazionali e spesso inconcludenti. I trials randomizzati, controllati, eseguiti negli anni 80 o nei primi anni 90, che hanno confrontato la CSII vs MDI durante la gravidanza non hanno evidenziato significative differenze negli outcomes, nel controllo glicemico o nel fabbisogno insulinico (7). Risultati simili sono stati ottenuti anche in recenti studi di tipo retrospettivo (8-11) o caso-controllo (12). Nella nostra esperienza, analizzando 93 donne gravide trattate con CSII o con MDI negli anni 1990- 2000, non abbiamo trovato differenze negli outcomes della gravidanza o nella qualità del controllo metabolico. Peraltro abbiamo evidenziato che, dopo essere passate a CSII, le pazienti con una classe di White più elevata hanno ottenuto outcomes e controllo metabolico comparabile a quello delle pazienti in classe di White inferiore (9). Hieronimus e al ottennero gli stessi risultati (8).

Poiché ad oggi non vi è una prova certa che la CSII sia migliore della MDI durante la gravidanza, la CSII potrebbe essere consigliata in caso di gravidanze problematiche o complicate (8, 9) o comunque ogniqualvolta non venga raggiunta la normoglicemia con la terapia multiiniettiva (13).

La CSII andrebbe iniziata possibilmente prima del concepimento sia per minimizzare il rischio di malformazioni sia per dare il tempo alla paziente di imparare a gestire la terapia con microinfusore.

Cautela va invece utilizzata nelle prime settimane di gestazione, quando l'inizio di una nuova terapia, in mani non esperte, potrebbe peggiorare il controllo glicemico proprio nella fase dell'organogenesi.

Con l'infusione sottocutanea continua di insulina molti aspetti della terapia del diabete rimangono gli stessi, ma molti altri cambiano. Per intraprendere con successo l'uso del microinfusore è quindi necessario un programma di educazione completa della paziente che includa una revisione dei principi generali dell'autogestione e un insegnamento diretto specificamente all'uso del microinfusore e alla gestione della terapia con lo stesso (14, 15). Nella tabella 2 sono riportate tutte le abilità e conoscenze da apprendere. Quando e come apprenderle varia da una paziente all'altra; qualche paziente può imparare in poche ore, qualche altra può richiedere molti incontri. Importante è che col tempo la paziente apprenda tutti i concetti necessari.

A parità di controllo glicemico, la CSII potrebbe risultare preferibile alla MDI perché facilita la gestione della nausea mattutina e dell'iperemesi gravidica, riduce la frequenza degli episodi ipoglicemici, riduce la variabilità

**Tabella 2.** Abilità e conoscenze che la paziente in terapia con microinfusore deve possedere.

<b>1. Gestione del microinfusore</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inserire e rimuovere le batterie</li> <li>• Riempire e inserire il serbatoio di insulina nella pompa</li> <li>• Attaccare il set da infusione al serbatoio e riempirlo</li> <li>• Programmare la pompa, impostare tutte le funzioni applicabili</li> <li>• Somministrare un bolo</li> <li>• Interrompere la somministrazione del bolo a metà</li> <li>• Riconoscere ed agire su ogni avviso o allarme</li> <li>• Preparare il sito di iniezione</li> <li>• Inserire agocannula</li> <li>• Ispezionare il sito di infusione</li> </ul>
<b>2. Conoscenze necessarie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilo d'azione dell'insulina in uso</li> <li>• Funzione della basale e dei boli</li> <li>• Conta dei carboidrati e rapporto Insulina/Carboidrati</li> <li>• Come testare la velocità di infusione basale e i boli</li> <li>• Quando usare una velocità basale temporanea o un bolo prolungato</li> <li>• Come registrare la glicemia, i carboidrati, la basale, i boli, l'attività fisica, etc</li> <li>• Come analizzare il profilo glicemico, quando usare il bolo di correzione</li> <li>• Quali problemi tecnici possono verificarsi con la pompa o a livello del set/sito di infusione</li> <li>• Come trattare le ipo/iperglicemie in pompa</li> <li>• Come comportarsi in caso di malattia, esercizio fisico, vacanza</li> <li>• Come tornare a terapia multiiniettiva</li> </ul>
<b>3. Aspetti pratici</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quale controllo giornaliero eseguire (a carico della pompa, set e sito di infusione)</li> <li>• Come indossare la pompa nel quotidiano</li> <li>• Come comportarsi al lavoro, con gli amici, in famiglia</li> <li>• Chi contattare in caso di problemi tecnici con lo strumento</li> <li>• Quando ricorrere al curante</li> </ul>

glicemica, facilita il trattamento del dawn phenomenon, che aumenta in gravidanza, e semplifica la gestione della terapia insulinica nel postpartum (tabella 3). In una review del 2000 Gabbe (11) sottolinea che la CSII potrebbe essere particolarmente utile in gravidanza perché con il microinfusore il bolo può essere modificato in modo da rispondere al più lento assorbimento di nutrienti associato con il ritardato svuotamento gastrico presente in gravidanza (Tabella 3). Peraltro egli ricorda che nel terzo

**Tabella 3.** Vantaggi dell'uso del microinfusore durante la gravidanza.

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. L'infusione continua di insulina, rispetto alla terapia multiiniettiva, riduce le escursioni glicemiche</li> <li>2. La possibilità di regolare finemente la velocità dell'infusione basale di insulina può ridurre il rischio di ipoglicemia notturna o di iperglicemia al risveglio</li> <li>3. La paziente ha maggiore libertà nel proprio stile di vita e maggiore flessibilità con la dieta</li> <li>4. Le gravide spesso presentano uno svuotamento gastrico ritardato che può essere compensato somministrando boli a onda quadra</li> <li>5. Aumenta la soddisfazione della paziente e si intensifica il contatto con il team che la segue</li> </ol>
--

trimestre il normale milieu ormonale (ormone lattogeno placentare, prolattina, cortisolo e progesterone) crea uno stato di relativa insulinoresistenza e che un'eventuale interruzione dell'insulina può portare ad un aumentato rischio di chetoacidosi. Egli raccomanda perciò la misurazione della glicemia alle 2-3 della notte per assicurarsi che non ci siano interruzioni dell'infusione (11).

L'uso della pompa sembra ben tollerato ed efficace nel mantenere il buon controllo glicemico anche nella donna gravida con diabete di tipo 2 o con diabete gestazionale (16), e particolarmente utile nelle donne con alto fabbisogno insulinico.

## Monitoraggio della glicemia

Come sappiamo la gestione della terapia insulinica richiede continui cambiamenti in funzione di una miriade di fattori, ad esempio in caso di variazioni dell'alimentazione o dell'attività fisica, in presenza di malattie intercorrenti, durante le diverse fasi della gravidanza etc. Le dosi di insulina da somministrare dipendono largamente dal valore di glicemia che la paziente riscontra con l'automonitoraggio domiciliare. Peraltro nonostante alla gravida sia richiesto di fare 8-10 controlli glicemici al giorno, questi risultano comunque pochi nell'arco della giornata e sono comunque valori singoli, rilevati in determinati momenti della giornata, usualmente prima dei pasti, 1-2 ore dopo i pasti e a bedtime. Quindi l'automonitoraggio dà solitamente poche informazioni sulla variabilità glicemica e nessun dato sul trend glicemico. Inoltre è stato segnalato, anche tra le donne in gravidanza, che spesso i dati dell'automonitoraggio vengono riportati in modo inaccurato o incompleto (17).

Non sorprende quindi che l'uso del monitoraggio in continuo della glicemia durante la gravidanza in donne con diabete stia suscitando molto interesse che deriva soprattutto dalle informazioni aggiuntive che esso offre.

## Strumenti per il monitoraggio in continuo della glicemia

Il dispositivo per il monitoraggio in continuo della glicemia consta di un sensore per il glucosio, un connettore elettrico esterno (trasmettitore) e un monitor (o ricevitore) per il glucosio.

In sede sottocutanea viene posizionato il sensore che contiene l'enzima glucosio ossidasi. L'enzima catalizza l'ossidazione del glucosio (presente a livello interstiziale) a glucono-lattone e perossido di idrogeno ( $\text{glucosio} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{acido gluconico} + \text{H}_2\text{O}_2$ ). L'ambiente sottocutaneo è sottoposto a una corrente elettrica basale che promuove la dissociazione del perossido di idrogeno a  $^2\text{H}^+ + \text{O}_2 + 2\text{e}^-$ . Questo modifica la corrente elettrica mentre un elettrodo misura la carica prodotta. La concentrazione del glucosio viene stimata sulla base

dell'ampiezza della carica elettrica prodotta dalla reazione chimica.

I primi dispositivi per la misura in continuo della glicemia comprendevano una connessione fisica tra sensore e monitor. I dispositivi più moderni hanno un trasmettitore, fissato al sensore, che trasmette l'informazione in modo "wireless" al ricevitore localizzato a pochi metri (18).

Il sensore per il CGM misura il glucosio nello spazio interstiziale mentre il glucometro misura il glucosio nei vasi sanguigni (capillari). Poiché queste due aree sono fisicamente separate il glucosio impiega tempo a passare dall'una all'altra. Quando i livelli di glucosio sono stabili, come a digiuno, i livelli di glucosio sono pressoché identici nello spazio interstiziale e nei capillari. Quando invece i livelli di glucosio cambiano rapidamente, come dopo i pasti, il sensore del glucosio potrebbe aver un ritardo rispetto al glucometro per via del tempo che impiega il glucosio a passare dai capillari allo spazio interstiziale. Questo ritardo, chiamato "lag-time" (19), è di circa 4-20 minuti ed è dovuto in parte al ritardo fisiologico cui abbiamo accennato, in parte ad un ritardo tecnologico. Il sensore, infatti, misura la glicemia ogni 10 secondi e fornisce la media di queste rilevazioni ogni 1-5 minuti (a seconda del dispositivo).

I dati raccolti sono scaricabili e analizzabili retrospettivamente una volta terminato il monitoraggio. Alcuni dispositivi sono in grado di mostrare sul display del ricevitore la concentrazione glicemica in "real time" durante il monitoraggio stesso (tabella 4).

Oltre a fornire la lettura della glicemia ogni 5 minuti, questi dispositivi informano anche sul trend glicemico (attraverso dei "grafici"), verso quale direzione la glicemia si sta modificando e a quale velocità la glicemia sta variando (attraverso delle "freccie"). Sono dotati anche di allarmi di sicurezza, personalizzabili, che avvertono con un certo anticipo la paziente che la glicemia sta per raggiungere la soglia di ipo/iperglicemia (allarmi predittivi) o che tale soglia di sicurezza per ipo/iperglicemie è stata superata (allarme soglia).

Da alcuni anni è in commercio anche un sistema che integra il microinfusore al sensore per il monitoraggio in continuo, real time, della glicemia (Paradigm Real Time o Paradigm 522/722). L'evoluzione più recente di tale apparecchio (il Paradigm VEO) è in grado anche di sospendere automaticamente per 2 ore l'erogazione di insulina nel caso in cui si verificasse un'ipoglicemia e il paziente non assumesse alcun provvedimento nonostante molteplici segnali di allarme.

In Italia c'è anche lo strumento Glucoday (A. Menarini Diagnostics, Firenze, Italia) che usa la microdialisi. Il catetere inserito nel sottocute fornisce continui campioni di liquido interstiziale e la glicemia è determinata attraverso l'azione dell'enzima glucosio-ossidasi che è contenuto in uno strumento extra-corporeo. Al momento questo dispositivo viene utilizzato dai medici solo come mezzo diagnostico.

**Tabella 4.** Caratteristiche dei sistemi attualmente disponibili in Italia per il monitoraggio in continuo della glicemia.

Compagnia	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Medtronic	Dexcom
Modello	CGMS Gold	Guardian	Paradigm 522/722	Paradigm VEO	Dexcom Seven Plus
Real-Time	No	Si	Si	Si	Si
Trasmissione "wireless"	No	Si	Si	Si	Si
Durata del sensore	3 giorni	3 giorni	3 giorni	6 giorni	7 giorni
Tempo per calibrazione iniziale	1 ora	2 ore	2 ore	2 ore	2 ore
Numero di calibrazioni	4 al giorno	2-4 al giorno	2-4 al giorno	2-4 al giorno	2-4 al giorno
Frecce di trend	No	Si	Si	Si	Si
Allarmi per ipo/iperglicemia	No	Si	Si	Si	Si
Integrato con pompa	No	No	Si	Si	No
Allarmi predittivi di ipo/iperglicemia	No	Si	No	Si	Allarme velocità di variazione glicemica

Un limite dei vari dispositivi oggi a disposizione è che dopo l'inserimento del sensore bisogna attendere un certo periodo prima che il sistema sia in grado di misurare la concentrazione glicemica. Successivamente, a seconda del dispositivo, il paziente deve fare da 2 a 4 calibrazioni al giorno basandosi sul valore glicemico determinato con un glucometro (Tabella 4).

La precisione delle misure fatte dal monitoraggio in continuo dipende molto dalla calibrazione. Sfortunatamente ci sono molti fattori che possono influenzare l'accuratezza della calibrazione. Il primo fattore è, come abbiamo già detto, l'intervallo di tempo che intercorre tra le variazioni della glicemia e la concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale. Questo significa che se la calibrazione viene fatta mentre la glicemia si sta modificando, la concentrazione glicemica nel sangue e nel liquido interstiziale non corrisponde. Il secondo fattore riguarda l'imprecisione dei glucometri utilizzati per calibrare il dispositivo. Il terzo fattore è la motivazione individuale ad eseguire la calibrazione in modo corretto. Nonostante questi limiti la performance globale dei dispositivi in uso è buona.

La misura in continuo della glicemia offre quindi l'opportunità di cogliere una visione completa del profilo glicemico e potrebbe quindi permettere al paziente/medico di ottenere outcomes gravidici più favorevoli.

### Quali informazioni sono ricavabili dal monitoraggio in continuo della glicemia e come utilizzarle

Il monitoraggio glicemico in continuo può fornire informazioni in "real time" durante il monitoraggio stesso e informazioni retrospettive, utilizzabili solo

dopo scarico dei dati in computer. La paziente deve imparare a gestire soprattutto le informazioni real time. Il curante, solitamente, dovrà imparare a utilizzare le informazioni retrospettive.

#### *Che cosa si può imparare dalla lettura realtime*

La lettura real time della glicemia informa su: 1) valore glicemico, 2) direzione verso cui la glicemia sta andando e velocità di variazione glicemica, 3) eventuali allarmi (di tipo "predittivo" o "soglia"),

La glicemia letta dal sensore non dovrebbe mai sostituire il valore letto dal glucometro che rappresenta a tutti gli effetti il valore di riferimento. Peraltro se sono passate almeno 12 ore dall'inserimento, se la glicemia risulta stabile, se una calibrazione recente ha mostrato dati glicemici sovrapponibili tra sensore e glucometro, se non vi sono stati recenti segnali di allarme, allora la lettura glicemica del sensore potrebbe anche sostituire quella del glucometro. In linea di massima però è consigliabile affidarsi al glucometro ogniqualvolta si debbano fare aggiustamenti terapeutici.

La paziente imparerà comunque che il valore glicemico è solo una parte del controllo glicemico e che la direzione e la velocità di variazione glicemica sono informazioni ulteriori che permettono una visione più completa e quindi un miglior aggiustamento della dose di insulina. Per esempio, il bolo prandiale potrà essere aggiustato non solo sulla base del valore glicemico ma anche sulla base della direzione verso cui la glicemia sta andando e della velocità con cui si sta modificando. A parità di valore glicemico, se la glicemia è stabile il bolo sarà quello previsto, se la glicemia è in aumento il bolo dovrà essere aumentato. L'entità dell'aumento (+10 o +20%) dipenderà dalla velocità più o meno rapida con cui la glicemia sta variando.

**Tabella 5.** Alcuni studi sull'uso del CGM in gravidanza.

Autore (voce bibliografica)	Anno	Partecipanti	Dispositivo utilizzato	Risultati
Chen R (21)	2003	GDM (n 57)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM rilevò iperglicemie e ipoglicemie notturne non rilevate dal SMBG. I risultati furono utilizzati per aggiustare la terapia.
Mc Lachlan K (22)	2007	GDM (n 37), Tipo 2 (n 10) Tipo 1 (n 8)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM rilevò iper-ipoglicemie notturne. Questi dati permisero di aggiustare la terapia nel 62% dei casi. Il 77% delle pazienti era soddisfatto del CGM.
Yogev Y (23)	2003	Tipo 1 (n 6), GDM (n 2)	Medtronic Minimed CGMS	Gli aggiustamenti terapeutici fatti sulla base del CGM portarono a una riduzione dell'iperglicemia e dell'ipoglicemia notturna.
Kestilä KK (24)	2007	GDM (n 73)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM permise di identificare un maggior numero di donne con GDM che avevano necessità di terapia ipoglicemizzante.
Murphy HR (25)	2008	Tipo 1 (n 46) Tipo 2 (n 25)	Medtronic Minimed CGMS	Il CGM durante la gravidanza migliorò la HbA1c nel 3° trimestre, ridusse il peso del neonato alla nascita e il rischio di macrosomia.
Voelme M (26)	2007	Tipo 1 (n 12)	Dexcom STS e Medtronic Paradigm	Il CGM real time durante la gravidanza migliorò la HbA1c e ridusse il peso del neonato alla nascita.
Stenninger E (27)	2008	Tipo 1 (n 15)	Medtronic CGMS	La glicemia 2 ore prima del parto correlava con la necessità di glucosio endovenoso nel neonato.
Iafusco D (28)	2008	Tipo 1 (n 18) Parto/Betametasona	Medtronic rt-CGMS	Il CGM permise di gestire meglio la terapia insulinica. Non vi furono ipoglicemie neonatali né distress respiratorio

Gli allarmi, vibratori e/o sonori, andranno personalizzati e tarati in base al controllo glicemico della paziente. È chiaro che nella donna gravida saranno settati a livello inferiore e con un range più stretto che nella donna non gravida.

In base al tipo di allarme la paziente potrà adottare il comportamento più idoneo. Per es. in caso di ipoglicemia, se l'allarme è di tipo "predittivo" la paziente potrà assumere una quota di carboidrati inferiore a quella che dovrebbe assumere in caso di allarme "soglia" e potrà ricorrere ad alimenti ad indice glicemico medio-alto, anziché ad alimenti con indice glicemico alto.

L'analisi dei grafici di trend glicemico presentato nell'arco di alcune ore può essere utilizzata dalla paziente per comprendere diversi fenomeni che interferiscono con la gestione del diabete. Per es. l'analisi delle ultime 2/3/4 ore permette di comprendere l'effetto sulla glicemia di diversi tipi di alimenti, l'effetto del bolo insulinico preprandiale sulla glicemia postprandiale o l'effetto a breve termine dell'esercizio fisico

L'analisi del profilo glicemico delle ultime 9 / 12 / 24 ore facilita le decisioni in merito alla basale, permette di valutare se vi sono dei particolari andamenti glicemici durante la

notte, permette di comprendere quando finisce l'azione del bolo, evidenzia l'effetto ritardato che i cibi ricchi di grassi o l'esercizio fisico possono avere sulla glicemia.

*Che cosa si può imparare da un'analisi retrospettiva*

I dati forniti dalla lettura retrospettiva di un monitoraggio in continuo della glicemia sono sostanzialmente di tre tipi:

1) *Grafici di profili glicemici*: sono grafici che mostrano il profilo glicemico misurato durante uno o più giorni di monitoraggio e sovrapposti in un unico grafico di 24 ore così che si può valutare l'andamento glicemico su molti giorni.

2) *Grafici a torta*: visualizzano la percentuale di tempo in cui la glicemia è stata sopra, sotto o nel target

3) *Tablelle con dati*: forniscono informazioni statistiche su diversi periodi della giornata (media glicemica, deviazione standard della glicemia, glicemia più elevata o più bassa, % di tempo sopra, sotto, nel target etc).

Va sottolineato che, per interpretare bene i risultati, è necessario che il paziente registri sul diario le glicemie misurate attraverso il SMBG, l'attività fisica svolta, gli alimenti assunti.

Un approccio stringato ma esauriente nell'interpretazione dei dati prevede di valutare:

- quante letture glicemiche sono state fatte per ogni giorno di monitoraggio (idealmente sono possibili 288 letture al giorno. Il test non è ottimale se per ciascun giorno sono disponibili meno del 50% dei dati possibili, tranne che per il primo e ultimo giorno che generalmente non sono completi);
- il numero di volte in cui un dato glicemico del sensore è sovrapponibile a quello del glucometro ( $\geq 3$  è ottimo);
- la differenza media assoluta (MAD) tra la lettura glicemica del sensore e quella del glucometro, espressa in percentuale ( $< 28\%$  è ideale);
- la % di glicemia sopra, sotto, entro il target;
- la presenza di eventuali pattern glicemici (valutare per primo l'andamento glicemico notturno, quindi quello preprandiale e poi postprandiale);
- il diario del paziente per cercare possibili relazioni tra particolari eventi, la dieta e i risultati glicemici registrati nei diversi momenti della giornata

Sulla base di queste valutazioni il curante sarà in grado di trarre una impressione generale e quindi di dare appropriate raccomandazioni.

## Come ottimizzare la performance del sistema

Perché il CGM sia affidabile e funzioni al meglio bisogna prestare attenzione a come si calibra lo strumento, come si sceglie e si cura il sito di inserimento del sensore, come ottimizzare la ricezione del segnale.

### Calibrazione

Il momento migliore per calibrare è quando la glicemia è stabile (non richiesto dal sistema Dexcom). Quindi è bene fare la calibrazione a digiuno e prima dei pasti, mentre conviene evitare di farla quando si prevede ci siano rapidi cambiamenti della glicemia (per es. nelle 2 ore che seguono al pasto, nel periodo che segue una correzione con cibo o insulina o durante l'esercizio fisico). Il dispositivo per CGM richiede di essere calibrato almeno ogni 12 ore, peraltro 3-4 volte al giorno è preferibile. È opportuno fare una calibrazione anche prima di coricarsi per evitare allarmi durante la notte.

### Selezione/cura del sito

Il sito in cui inserire il sensore deve essere lontano almeno 7-8 cm dalla sede di infusione dell'insulina; vanno evitate le aree che possono essere "costrette" dagli indumenti, le cicatrici, i lividi, le aree lipoatrofiche. Il sito va ruotato ogni volta che si cambia il sensore. Se in sede di inserimento vi è profuso sanguinamento o se eventuali segni di irritazione (rossore, rigonfiamento) permangono per più di 1 ora il sensore va rimosso. Il sito in cui viene inserito il sensore e il trasmettitore vanno coperti con un cerotto adesivo (non quando si usa il sistema Dexcom)

### Ricezione del segnale

Bisogna fare attenzione al raggio di trasmissione del

segnale che è pari a circa 150 cm per lo strumento Dexcom e circa 180 cm per i dispositivi della Medtronic. È opportuno tenere il ricevitore molto vicino durante la ricarica (questo vale per il sistema Dexcom).

Ricordare che il segnale non attraversa bene l'acqua.

## Il monitoraggio in continuo della glicemia è utile in gravidanza?

Durante la gravidanza il CGM potrebbe risultare utile per 1) valutare la terapia in atto; 2) fare aggiustamenti terapeutici più appropriati e 3) migliorare gli outcomes della gravidanza (20).

Chen e al (21) dimostrarono che il CGM era più efficace per gli aggiustamenti terapeutici del semplice SMBG. Essi valutarono 47 donne israeliane con diabete gestazionale, 23 trattate con sola dieta e 24 con dieta più insulina, e retrospettivamente confrontarono il profilo glicemico ottenuto nell'arco di 72 ore di valutazione con CGM o SMBG. Durante l'uso del CGM le donne dovevano raccogliere anche il diario alimentare, le dosi di insulina somministrate e gli eventi ipoglicemici. Con il CGM per 72 ore furono ottenuti  $763 \pm 62$  misurazioni glicemiche per ogni paziente (contro 18-24 ottenute con automonitoraggio tradizionale). L'analisi successiva dei dati permise di evidenziare  $132 \pm 31$  min/die di iperglicemia (glicemia  $> 140$  mg/dl) che non era altrimenti rilevabile con il SMBG. Similmente, il gruppo di donne trattato con dieta sperimentò  $94 \pm 23$  min /die di iperglicemia altrimenti non rilevabile. 14 delle donne in terapia insulinica avevano avuto ipoglicemia notturna, che non era stata rilevata dal SMBG. Attraverso le informazioni supplementari ottenute con CGM, lo schema terapeutico veniva aggiustato per 36 delle 47 donne.

Ad una simile conclusione giunse il dottor McLachlan (22) che valutò con monitoraggio glicemico in continuo 55 donne gravide, di cui 37 con diabete gestazionale, 10 con diabete di tipo 2 e 8 con diabete di tipo 1. I dati rilevati al CGM permisero di aggiustare la terapia nel 62% dei casi. Lo studio valutò anche la tollerabilità e la fattibilità del CGMS. La maggior parte delle pazienti riportò che lo strumento per il CGM era facile da usare e che i benefici ottenuti dal monitoraggio in continuo della glicemia superavano di gran lunga i rischi. Anche la maggior parte dei clinici coinvolti nello studio riferì che le informazioni aggiuntive rilevabili dal CGM erano clinicamente utili e permettevano una gestione diversa del trattamento perché venivano rilevate ipoglicemia notturne (specie nel tipo 1) o iperglicemie altrimenti non rilevabili da un SMBG intermittente.

Yogev (23) provò invece a verificare se gli aggiustamenti terapeutici eseguiti sulla base del CGM fossero efficaci. A questo proposito studiò 8 donne diabetiche gravide: 6 con tipo 1 e due con diabete gestazionale. Il monitoraggio glicemico per 72 ore permise di evidenziare numerosi episodi di iperglicemia e di ipoglicemia notturna. Le modifiche terapeutiche eseguite sulla base

delle informazioni del CGM determinarono una riduzione del tempo trascorso in iper-ipoglicemia. Il CGM sembra essere quindi molto utile perché, da una parte permette di rilevare eventi ipo-iper-glicemici altrimenti non rilevabili con il SMBG, dall'altra guida il curante a prescrivere un trattamento più efficace di quanto non farebbe sulla base del semplice SMBG.

Peraltro, due recenti trials, randomizzati, controllati, che hanno confrontato il CGM con SMBG non hanno riportato grossi benefici dall'uso del CGM. Nel primo studio, di Kestila e al. (24), furono valutate 73 donne con diabete gestazionale, 36 delle quali furono randomizzate ad usare il CGM e 37 a continuare con SMBG. Rispetto al SMBG, il CGM permise di identificare un maggior numero di donne che necessitavano di terapia ipoglicemizzante; infatti prima di fine gravidanza al 31% delle donne che usavano il CGM fu prescritta terapia con insulina, metformina o con entrambi i farmaci. Al contrario tale terapia fu prescritta solo all'8% delle donne che usavano il SMBG. Nonostante l'addizionale terapia fatta alle donne che usavano il CGM, non fu riscontrata nessuna differenza negli outcomes materno-fetali rispetto a quanto riscontrato nelle donne trattate con SMBG. In particolare non vi fu riduzione nella frequenza di parti cesarei, nella presenza di ipertensione, nel peso del neonato o nella frequenza di ipoglicemia neonatale.

Murphy e al (25) esaminarono l'effetto del CGM in donne gravide con diabete di tipo 1 (46) o con diabete di tipo 2 (25). Queste donne furono randomizzate ad usare CGM + SMBG (38 donne) o ad usare solo SMBG (33 donne). Nel gruppo CGM c'erano più donne con diabete di tipo 1 che 2 (74% vs 55%) e questo si tradusse in una maggior durata del diabete nelle donne in CGM. Il CGM migliorò la glicata materna nel terzo trimestre, ridusse il peso dei neonati alla nascita e ridusse il rischio di macrosomia. Non determinò peraltro differenza nella frequenza di parti cesarei, di preeclampsia, di neonati LGA o di altre misure di morbilità neonatale.

Voelme et al (26) dimostrarono invece, anche se in un piccolo numero di pazienti, che l'uso del monitoraggio in continuo real time della glicemia migliorava sia i livelli di emoglobina glicata che gli outcomes fetali.

Due studi hanno valutato l'effetto del CGM durante il parto. Stenniger e al (27) hanno valutato prospetticamente l'uso del CGM durante il parto in 15 donne con diabete insulino trattato. Gli autori riscontrarono che i livelli glicemici due ore prima del parto correlavano con la necessità di glucosio endovenoso nel neonato.

Iafusco (28) usò il CGM durante il travaglio e il parto e anche durante la somministrazione di betametasona nell'imminenza di un parto pretermine in 18 donne con diabete di tipo 1. Sulla base della valutazione glicemica fatta con CGM veniva gestita la terapia insulinica. Gli autori riportarono che dopo il parto non si verificarono casi di ipoglicemia neonatale né di distress respiratorio.

In conclusione, gli studi recenti suggeriscono che il CGM può essere utile in alcune donne con diabete

insulino-trattato, particolarmente se il diabete risulta di difficile controllo o se è presente ipoglicemia notturna. Peraltro l'uso di questa tecnologia richiede ulteriore valutazione prima di essere introdotto come pratica clinica routinaria.

## Come avere successo con il CGM?

Per aver successo con il CGM la paziente deve essere disponibile a continuare a eseguire il SMBG con la stessa frequenza con cui lo eseguiva prima del CGM. Inoltre deve essere disponibile ad usare il CGM il più frequentemente possibile. Questo significa non solo portare lo strumento la maggior parte del tempo ma anche valutare frequentemente i dati forniti dal sensore piuttosto che semplicemente ignorare lo strumento finché non suona un allarme. Non ci sono dati che indicano quanto spesso è necessario guardare il display per trarne un beneficio, ma l'esperienza clinica suggerisce che è bene farlo 1-2 volte l'ora.

L'educazione della paziente è fondamentale per aver successo. La paziente deve capire come lavora lo strumento e in che cosa si differenzia dal SMBG, comprendere il concetto di trend glicemico e di lag time, capire come reagire alle informazioni fornite dal sensore, prendendo decisioni real time relativamente alla terapia insulinica, usare le informazioni retrospettive del sensore per imparare da errori precedenti, comprendere i punti di forza e di debolezza del sensore per decidere se o no e come usare i dati che esso fornisce.

## BIBLIOGRAFIA

1. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275-1276.
2. Ray JG, O'Brien TE, Chan WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus: a meta-analysis. *QJM* 2001; 94: 435-444.
3. Mello G, Parretti E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, Cianciulli D, Scarselli G. What degree of maternal metabolic control in women with type 1 diabetes is associated with normal body size and proportions in full-term infants? *Diabetes Care* 2000; 23: 1494-1498.
4. Associazioni Medici Diabetologi. Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010. Edizioni Infomedica, 2010.
5. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, et al. Managing pre-existing diabetes and pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060-1079.
6. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25: 99-111.
7. Mukhopadhyay A, Farrel T, Fraser RB, Ola B. Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials.

- Am J Obstet Gynecol 2007; 197:447-456.
8. Hiéronimus S, Capelli C, Bongain A, Durand-Réville M, Berthier F, Fénichel P. Pregnancy in type 1 diabetes : insulin pump versus intensified conventional therapy. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33: 389-394.
  9. Lapolla A, Dalfrà MG, Masin M, Bruttomesso D, Piva I, Crepaldi C, Tortul C, Dalla Barba B, Fedele D. Analysis of outcome of pregnancy in type 1 diabetics treated with insulin pump or conventional insulin therapy. *Acta Diabetol* 2003; 40: 143-149.
  10. Chen R, Ben-Haroush A, Weissman-Brenner A, Melamed N, Hod M, Yogev Y. Level of glycemic control and pregnancy outcome in type 1 diabetes: a comparison between multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusions. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 404.e1-404.e5.
  11. Gabbe SG, Holing E, Temple P, Brown ZA. Benefits, risks, costs, and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1283-1291.
  12. Giménez M, Conget I, Nicolau J, Pericot A, Levy I. Outcome of pregnancy in women with type 1 diabetes intensively treated with continuous subcutaneous insulin infusion or conventional therapy. A case-control study. *Acta Diabetol* 2007, 44:34-37, 2007.
  13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion for the treatment of diabetes mellitus. (Review of technology appraisal guidance 57). NICE technology; appraisal guidance 151. London, 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byTopic&o=7239>, accessed on January 17, 2011.
  14. AADE Position Statement. Education for continuous subcutaneous insulin infusion pump users. *Diabetes Educ* 2003; 29: 97-98.
  15. Bruttomesso D. La terapia insulinica con microinfusore. Pag. 1-295. *Eco Edizioni Internazionali*, 2006.
  16. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion. A comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-2300.
  17. Mazze RS, Shamoon H, Pasmantier R, Lucido D, Murphy J, Hartmann K, Kuykendall V, Lopatin W. Reliability of blood glucose monitoring by patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 1984; 77: 211-217.
  18. Girardin CM, Huot C, Gonthier M, Delvin E. Continuous glucose monitoring: a review of biochemical perspectives and clinical use in type 1 diabetes. *Clinical Biochemistry* 2009; 42: 136-142.
  19. Blevins TC. Professional continuous glucose monitoring in clinical practice 2010. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4: 440-448.
  20. Chitayat L, Zisser H, Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 105-111.
  21. Chen R, Yogev Y, Ben-Haroush A, Jovanovic L, Hod M, Phillip M. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 256-260.
  22. McLachlan K, Jenkins A, O'Neal D. The role of continuous glucose monitoring in clinical decision-making in diabetes in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47: 186-190.
  23. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R, Kaplan B, Phillip M, Hod M. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies- a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20:558-562.
  24. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönkä T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 174-179.
  25. Murphy HR, Rayman G, Lewis K, Kelly S, Johal B, Duffield K, Fowler D, Campbell PJ, Temple RC. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomized clinical trial. *BMJ* 2008; 337: 907-910.
  26. Voelme M, Gottlieb P, Ellis S, Wallace A, Gerard L. Fetal outcomes and improved A1c values in pregnant with type 1 diabetes using real-time continuous glucose sensors [Abstract]. *Diabetes* 2007; 56: A117.
  27. Stenniger E, Lindqvist A, Aman J, Östlund I, Schvarcz E. Continuous subcutaneous glucose monitoring system in diabetic mothers during labor and postnatal glucose adaptation of their infants. *Diabet Med* 2008; 25: 450-454.
  28. Iafusco D, Stoppoloni F, Salvia G, Vernetti G, Passaro P, Petrovski G, Prisco F. Use of real time continuous glucose monitoring and intravenous insulin in type 1 diabetic mothers to prevent respiratory distress and hypoglycaemia in infants. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:23-27.

