

HOLTER GLICEMICO: INDICAZIONI E UTILITÀ CLINICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La posizione delle Società Scientifiche

Il *Position Statement* 2010 dell'**Association of British Clinical Diabetologists** (1) indicava:

- RT-CGM come raccomandato (sulla base delle evidenze) per ridurre l'HbA1c:
 - quando rimanga oltre il *target* nonostante l'uso ottimale di terapia insulinica intensiva;
 - per ottimizzare ulteriormente la CSII quando questa non riesca a mantenere costantemente HbA1c < 7.5% (6.1% in gravidanza);
 - per proteggere dall'ipoglicemia invalidante/inavvertita.
- RT-CGM come suggerito (in base alla pratica clinica) in:
 - soggetti con marcata paura dell'ipoglicemia;
 - durante la gravidanza per evitare iperglicemie anche minime.
- il retro-CGM come consigliato (sulla base della pratica clinica) in caso di:
 - sospetto di ipoglicemie notturne e/o iperglicemie al mattino;
 - sospetto di ipoglicemie non riconosciute (es. HbA1c molto bassa);
 - HbA1c maggiore dell'obiettivo individuale, nonostante la terapia intensiva abbia portato a buon controllo all'SMBG;
 - persistenza di ipoglicemia invalidante, nonostante il passaggio da MDI a CSII;
 - gravidanza se HbA1c > 6.1% o ipoglicemie frequenti nonostante terapia ottimizzata.

Il *Consensus Statement* del 2010 dell'**American Association of Clinical endocrinologists** (AACE) (2) riportava le seguenti raccomandazioni:

- RT-CGM nel DM1 in caso di:
 - ipoglicemie frequenti/non avvertite;
 - HbA1c > *target* o eccessiva variabilità glicemica;
 - necessità di ridurre HbA1c senza aumentare il rischio di ipoglicemie;
 - gravidanza programmata/accertata;
 - bambini/adolescenti con HbA1c < 7% e che siano motivati a mantenere controllo ottimale e a ridurre le ipoglicemie;
 - giovani con HbA1c > 7% che siano in grado e vogliano utilizzare il sistema in maniera continuativa;
 - possibile utilità anche in gravide con DM2 e GDM.
- retro-CGM in caso di:
 - DM1 o DM2 che non hanno raggiunto il loro obiettivo di HbA1c;
 - frequenti episodi di ipoglicemia o ipoglicemia non avvertita;
 - diabetiche in gravidanza;
 - giovani con DM1 in caso di ipoglicemie notturne, fenomeno alba, ipoglicemie inavvertite, iperglicemia post-prandiale, durante fasi di cambiamenti profondi della terapia.

Il recente *Consensus Statement* di **AACE e American College of Endocrinology** (ACE) del **2016** sul monitoraggio glicemico ambulatoriale (3) ritiene CGM particolarmente importante nei pazienti con storia di ipoglicemia grave o inavvertita. Riporta come CGM debba essere preso in considerazione per un uso giornaliero regolare in pazienti pediatrici con DM1 che effettuino frequenti misurazioni della glicemia e abbiano:

- gravi episodi di ipoglicemia;
- ipoglicemie inavvertite (specie nei più piccoli);
- ipoglicemie notturne;
- ampie escursioni glicemiche indipendentemente dall'HbA1c;
- controllo glicemico non ottimale con HbA1c al di sopra del *target*;
- livelli di HbA1c < 7%, allo scopo di mantenere il controllo glicemico a *target*, limitando però il rischio di ipoglicemie.



La *Consensus* AACE/ACE riporta che i dati sull'uso del RT-CGM nel DM2 sono limitati, anche se le evidenze disponibili sono promettenti, ma sono in corso studi per l'uso mascherato o in aperto. Viene riportato come non siano chiari i benefici del CGM in gravide con diabete pre-esistente.

Secondo le Linee Guida **2016 dell'American Diabetes Association** (4) il RT-CGM è uno strumento efficace per ridurre i livelli di HbA1c negli adulti (≥ 25 anni) con DM1 in terapia insulinica intensiva ed è uno strumento potenzialmente efficace in età adolescenziale e pediatrica se viene utilizzato frequentemente. A tale proposito viene sottolineata la necessità di adeguata selezione dei pazienti e di adeguata formazione e supporto per ottenere i migliori risultati. Inoltre, il CGM può essere uno strumento utile in aggiunta al SMBG nei pazienti con ipoglicemia frequente o inavvertita.

Le recenti Linee Guida **2016 dell'Endocrine Society** per l'uso dei micro-infusori e il monitoraggio continuo del glucosio (5), a proposito del CGM riportano una raccomandazione forte per DM1 in presenza di compenso inadeguato ed elevato rischio di ipoglicemia e semplici suggerimenti in favore di un'apertura al DM2, con uso intermittente del sistema di monitoraggio. Viene sottolineata l'esigenza di educare e addestrare i pazienti selezionati, sia in fase iniziale sia nel corso del *follow-up* ambulatoriale, con periodiche verifiche della capacità di gestire gli strumenti. Si pone l'accento sui vantaggi di un addestramento strutturato, con algoritmi scritti sulle modalità di utilizzazione dei dati CGM nella modulazione delle dosi insuliniche.

Gli **Standard italiani AMD/SID 2016** (6), in analogia a quanto prescritto dall'ADA, per il CGM:

- ne prevedono l'uso in associazione alla terapia insulinica intensiva, in pazienti con DM1 selezionati e di età > 25 anni come strumento utile per ridurre l'HbA1c (livello della prova I, forza della raccomandazione A);
- ne riportano una possibile utilità nel ridurre l'HbA1c in pazienti con DM1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento (livello della prova II, forza della raccomandazione C);
- può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti proni all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita (livello della prova VI, forza della raccomandazione E).

Il documento ricorda come non esistano RCT sull'efficacia clinica del RT-CGM nelle donne con GDM.

Per quanto riguarda l'età **pediatrica**, il **Gruppo di Studio SIEDP sul Diabete 2011** ha:

- raccomandato il CGM in caso di:
 - ipoglicemie frequenti o gravi o inavvertite (retro/RT);
 - HbA1c stabilmente elevata ($> 8.5\%$) nonostante terapia intensificata ben condotta, idoneo SMBG e adeguata motivazione;
- consigliato il CGM in caso di:
 - bambini/adolescenti che eseguono > 10 determinazioni/die (RT);
 - ottimizzazione terapia insulinica indipendentemente dalla HbA1c (RT);
 - sospetti episodi di falsificazione (retro);
 - interventi chirurgici (RT);
 - verifica periodica del controllo metabolico e della variabilità glicemica (retro);
 - inizio di terapia con micro-infusore (retro/RT).

Un gruppo internazionale di **esperti diabetologi pediatri** ha elaborato nel **2012** un *consensus statement* sull'uso del CGM nei bambini (7). I genitori e comunque i *caregivers* possono monitorare i livelli di glucosio dei bambini attraverso la connessione mediante *smartphone*, *computer* e orologi da polso e viene raccomandato l'uso del CGM per uso giornaliero regolare nei bambini/adolescenti con DM1 che abbiano uno o più dei seguenti problemi:

- frequenti misurazioni della glicemia;
- gravi ipoglicemie;
- ipoglicemie inavvertite, specialmente nei bambini più piccoli;
- ipoglicemie notturne;
- ampie escursioni glicemiche, indipendentemente dall'HbA1c;
- controllo glicemico subottimale con HbA1c che superi il *target* prefissato;
- pazienti che, avendo HbA1c $< 7\%$, vogliono mantenere tale *target*, limitando comunque il rischio di ipoglicemia.

Conclusioni: limiti e problemi

Evidenze: studi finanziati dalle aziende produttrici, *follow-up* limitato, più interventi combinati, problemi metodologici, avanzamenti tecnologici molto rapidi che rendono difficili gli studi di confronto e gli stessi studi pubblicati riferiti a modelli già obsoleti.

Costi: dispositivi, sensori, educazione del paziente, addestramento dei medici.

Rimborsabilità: dispositivi e materiale di consumo, tempo dedicato all'educazione/formazione del paziente e alla revisione dei profili da parte del medico; variabilità nei diversi stati e nelle diverse regioni.

Accuratezza e precisione: possibili errori nella misurazione per la calibrazione.

Falsi allarmi (falsi positivi) e **falsi negativi**.

Accettabilità da parte del paziente: leggerezza, dimensioni, vestibilità, interferenze con le comuni attività, facilità d'uso, sviluppo di dispositivi non o minimamente invasivi.

Tempo: da dedicare da parte del medico e del paziente.

Bibliografia

1. Hammond PJ, et al. ABCD position statement on continuous glucose monitoring: use of glucose sensing in outpatient clinical diabetes care. *Pract Diab Int* [2010, 27: 66-8](#).
2. Blevins T, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on Continuous Glucose Monitoring. *Endocr Pract* [2010, 16: 730-45](#).
3. Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology 2016 outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endocr Pract* [2016, 22: 231-61](#).
4. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes. *Diabetes Care* [2016, 39 suppl 1](#).
5. Peters A, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes technology – Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 3922-37](#).
6. AMD-SID. Standard italiani per la cura del diabete mellito. [2016](#).
7. Phillip M, Danne T, Shalitin S, et al. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* [2012, 13: 215-28](#).
8. Guastamacchia E, Triggiani V. Indicazioni e utilità del monitoraggio continuo della glicemia. *AME Flash* [4/2012](#).
9. Guastamacchia E, Misischi I. Holter glicemico. [Endowiki](#).