

## HOLTER GLICEMICO: INDICAZIONI E UTILITÀ CLINICA

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Definizioni e razionale

L'espressione "Holter Glicemico" si riferisce alla misurazione del glucosio interstiziale e non già della glicemia. Dovremmo parlare di **monitoraggio in continuo del glucosio** (*Continuous Glucose Monitoring = CGM*).

C'è una stretta relazione diretta tra frequenza del monitoraggio del glucosio (SMBG = *Self-Monitoring of Blood Glucose*) e livelli di emoglobina glicata (HbA1c) nei diabetici di tipo 1 (1). Sulla base di questo presupposto, il CGM consente di raggiungere e mantenere un miglior compenso glicemico.

Rispetto a SMBG, che prevede solo un limitato numero di determinazioni della glicemia, CGM fornisce fino a 288 misurazioni puntiformi nell'arco della giornata (con il sistema *Flash Glucose Monitoring –FGM–* si ottiene addirittura una determinazione al minuto), con la possibilità di valutare anche l'ampiezza e la rapidità delle oscillazioni e la variabilità nel tempo. Ciò è particolarmente importante perché lo **stress ossidativo e il rischio di complicanze croniche dipendono non solo dai livelli glicemici a digiuno e post-prandiali, ma anche dalla variabilità nel tempo della glicemia**.

Il CGM consente, inoltre, di evidenziare ipo- o iperglicemie che possono non essere identificate con l'SMBG, semplicemente perché si verificano tra due misurazioni puntiformi effettuate spesso a lunga distanza nell'arco della giornata o perché tali episodi avvengono durante il riposo notturno o perché, nel caso di episodi di ipoglicemia non avvertita dal paziente, questi non provvede a misurare la glicemia con il glucometro.

In base al *trend* delle misurazioni, è possibile prevedere la possibilità che i livelli del glucosio salgano o scendano troppo, consentendo di prevedere e prevenire eventuali iper- e ipoglicemie.

### Dispositivi

Ogni dispositivo CGM è costituito da un sensore e da un sistema di visualizzazione e/o registrazione.

Attualmente esistono due tipi di **sensore**: il più diffuso è costituito da aghi impiantabili nel sottocutaneo, mentre un altro tipo di sensore si basa su una cannula da micro-dialisi. Il sensore invia i dati di misurazione al sistema di visualizzazione e/o registrazione. I sensori misurano i livelli di glucosio nel fluido interstiziale, compartimento che è in equilibrio con quello plasmatico, con una latenza temporale che è minima in condizioni stazionarie di glicemia, ma che si allunga in condizioni di rapida variabilità glicemica (ipo- o iperglicemia). Questo **periodo di latenza** ("*lag time*") oscilla nei diversi strumenti tra 5 e 20 minuti e deve essere tenuto in considerazione quando si utilizza il dato, soprattutto per aggiustamenti terapeutici immediati.

Il monitoraggio continuo può essere attuato con due modalità: CGM personale e CGM professionale (tab 1).

Il **CGM personale** o "*Real-Time*" (RT-CGM) comprende un *monitor*, che permette di visualizzare in maniera continua le informazioni sul glucosio ed è generalmente dotato di sistemi di avviso e allarme, da impostare secondo necessità, per ipo- e iperglicemie. Questo tipo di apparecchio è gestito dai pazienti per l'uso quotidiano ed è definito "*real time*", perché permette modifiche immediate del comportamento del paziente (adeguatamente formato) riguardo a dieta, attività fisica, farmaci, posologia insulinica, in base alle indicazioni ricevute dallo strumento. Rappresenta, quindi, un vero e proprio mezzo per l'auto-gestione della terapia insulinica. Il dato viene comunque anche registrato dallo strumento e può poi essere scaricato dallo specialista per una lettura retrospettiva.

Il **CGM professionale** o retrospettivo (retro-CGM) è uno strumento diagnostico dedicato allo specialista, utile quando non sono richiesti/desiderati cambiamenti immediati nei comportamenti. Oltre al sensore, comprende un registratore, che non consente la visione del dato da parte del paziente mentre questi indossa il dispositivo. I dati registrati vengono scaricati al termine dell'uso del sensore, per una lettura retrospettiva da parte del medico specialista. Questa modalità permette, quindi, una valutazione della qualità del controllo metabolico (ampiezza della variabilità glicemica, momenti a maggior rischio di ipo/iperglicemia, identificazione di *pattern* che, se più o meno stabili, consentano modifiche di dieta, attività fisica, farmaci, insulina) non "alterata" dalla possibile interferenza data dall'azione del paziente in risposta alla visione del dato glicemico, garantendo così una diagnosi più precisa del controllo nel periodo di utilizzo del dispositivo.



Tabella 1

RT-CGM o Personale	Retro-CGM o Professionale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientato al paziente</li> <li>• Lettura in tempo reale</li> <li>• Consente modifiche immediate</li> <li>• Educazione del paziente immediata e continua</li> <li>• Allarmi per ipo- e iperglicemia</li> <li>• Evidenziazione immediata del <i>trend</i></li> <li>• Costi a carico del paziente con eventuale rimborso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Orientato allo specialista</li> <li>• Lettura e analisi retrospettiva con valutazione della qualità del controllo metabolico</li> <li>• Escluse correzioni immediate</li> <li>• Educazione del paziente retrospettiva ed episodica</li> <li>• Non allarmi per ipo- e iperglicemia</li> <li>• Evidenziazione del <i>trend</i> solo dopo scarico</li> <li>• Costi a carico di medico/istituzione</li> </ul>

Recentemente è stato proposto un nuovo sistema di monitoraggio del glucosio, il **Flash Glucose Monitoring** (FGM) (2), che presenta notevoli vantaggi. Il sensore è utilizzabile fino a 14 giorni e **misura in continuo** i livelli di glucosio **a intervalli di 1 minuto**, memorizzando i dati delle ultime 8 ore. Operando una scansione rapida del sensore, il paziente può visualizzare su un lettore l'attuale livello di glicemia e un grafico che mostra il *trend* del glucosio nelle ultime 8 ore. I dati vengono visualizzati con la modalità "profilo glicemico ambulatoriale" (*Ambulatory Glucose Profile*, AGP): il programma di analisi dei dati AGP è stato progettato per presentare una "giornata tipo", in cui tutti i dati di glicemia registrati per più di 14 giorni sono tracciati nel tempo, permettendo ai pazienti e ai medici di identificare i *pattern* sottostanti. Il *software* fornisce informazioni su una serie di altre variabili: HbA1c stimata, singoli profili glicemici giornalieri con sistema di "allerta" colore, per indicare la probabilità di glucosio basso oppure eccesso di variabilità. Il sistema non dispone di allarmi per ipoglicemia. È stato progettato per sostituire il SMBG, eccetto che in caso di:

- livelli di glucosio in rapido cambiamento;
- necessità di confermare il sospetto di ipoglicemia;
- sintomi non corrispondenti ai livelli di glucosio registrati dal sistema.

Prestazioni e facilità d'uso sono state valutate nel DM1 e nel DM2. Sono stati condotti due ampi RCT della durata di 6 mesi su incidenza di ipoglicemia e livello di controllo glicemico (HbA1c) con FGM *FreeStyle Libre™*, con lo scopo di confrontarlo con SMBG convenzionale: lo studio REPLACE nel DM2 e lo studio IMPACT nel DM1 hanno dimostrato che il sistema può sostituire in modo sicuro ed efficace il SMBG nei pazienti che utilizzano terapia insulinica multi-iniettiva (MDI) o infusione insulinica sottocutanea continua (CSII).

#### Utilità clinica

Negli ultimi anni è stata prodotta una quantità sempre crescente di evidenza clinica sul CGM, sia attraverso studi randomizzati e controllati (RCT) che studi osservazionali, in particolare per quanto riguarda RT-CGM. Questi studi hanno mostrato come il CGM sia in grado di **ridurre i livelli di HbA1c, aumentare la percentuale di soggetti che raggiungono gli obiettivi terapeutici e ridurre il rischio di ipoglicemie**. Parte di questi studi riguarda le forme più avanzate di RT-CGM, ossia quella associata al micro-infusore di insulina nei **sistemi integrati** (la cosiddetta *Sensor-Integrated Pump*), in cui la CSII con micro-infusore è associata all'impiego del sensore senza interazione diretta tra i due sistemi, fino agli strumenti di più recente introduzione (*Sensor Augmented Pump* - SAP), dove entrano in funzione meccanismi di modifica automatica dell'infusione insulinica, finalizzati a limitare o prevenire l'ipoglicemia, aprendo così la possibilità ad atteggiamenti terapeutici più "aggressivi", con l'obiettivo di una reale ottimizzazione del compenso (3). In tutti gli studi il vantaggio derivante dall'uso del CGM correla con il grado di aderenza all'uso continuativo, in particolare la maggior riduzione dell'HbA1c a 6 mesi correla con l'uso più frequente del CGM in tutte le classi di età, anche nell'età pediatrica. In pazienti in buon controllo glicemico (HbA1c < 7%) e con buona aderenza all'uso continuativo, si ha una piccola riduzione dell'HbA1c (0.3%), unita a una riduzione della durata delle ipoglicemie in tutte le classi di età.

Lo studio STAR 3 in adulti e bambini con DM1 ha paragonato l'uso del CGM associato alla CSII rispetto al SMBG associato alla MDI, mostrando una maggior riduzione di HbA1c nel primo gruppo (SAP). Tuttavia questo studio non ha dimostrato l'efficacia del CGM indipendentemente dal tipo di terapia insulinica (4,5).

Le metanalisi suggeriscono che CGM riduce, rispetto a SMBG, l'HbA1c dello 0.26%, specie in pazienti adeguatamente selezionati e motivati all'utilizzo del CGM per la maggior parte del tempo. Il CGM in diversi studi ha contribuito a ridurre le ipoglicemie e le iperglicemie, facilitando il loro precoce riconoscimento e l'intervento correttivo/preventivo e può contribuire al trattamento di soggetti a maggior rischio di ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita. Nella quasi totalità degli studi esistenti, l'utilità è stata dimostrata per il RT-CGM, in particolare in abbinamento a protocolli SAP, in pazienti selezionati e adeguatamente istruiti, mentre minore è stata l'evidenza per pazienti con DM1 in MDI.

Una metanalisi non ne ha confermato l'efficacia per quanto riguarda la riduzione delle ipoglicemie severe, mentre è risultata significativa la riduzione del tempo trascorso in iperglicemia (6).

Non vi sono RCT sull'impatto del RT-CGM sugli indicatori di variabilità glicemica e/o di rischio iper/ipoglicemico. Nella **gravidanza con diabete pre-gestazionale** esistono evidenze contrastanti circa i benefici dell'utilizzo del RT-CGM in aggiunta al SMBG: alcuni studi dimostrano un possibile beneficio del CGM sul controllo glicemico e sugli esiti materno-fetali (7,8); evidenze più recenti ne hanno in parte smentito l'utilità (9,10).

Diversi studi condotti in **pazienti pediatrici con DM1** hanno mostrato che anche l'uso del retro-CGM si associa a miglioramento del compenso glicemico e all'individuazione di ipoglicemie asintomatiche notturne (11,12).

Miglioramento del compenso glicemico si è avuto anche in soggetti **adulti con DM1 e DM2** (13-15).

Tabella 2 Possibili vantaggi e rischi di uso inadeguato del RT-CGM	
<b>Vantaggi</b>	Possibile atteggiamento terapeutico più aggressivo, con perseguimento di obiettivi più vicini a quelli fisiologici Maggiore sicurezza psicologica Miglior controllo, minore variabilità glicemica
<b>Rischi</b>	Eccessiva focalizzazione sui dati evidenziati: ansia Disorientamento per discrepanza fra sensore e glucometro Ipercorrezione: troppo frequente e/o eccessiva

Tabella 3 Retro-CGM (professionale)	
<b>Identificazione di specifici pattern</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fenomeno alba</li> <li>• <i>rebound</i> da ipoglicemie asintomatiche</li> <li>• iperglicemie notturne sostenute</li> <li>• iperglicemie post-prandiali</li> <li>• iperglicemia costante</li> <li>• <i>peaks and valleys</i></li> </ul>
<b>Dati quantitativi/indici calcolabili</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Andamento complessivo (AUC, variabilità intra- e inter-giornaliera)</li> <li>• Permanenza entro e oltre livelli glicemici prestabiliti (numero, percentuale, durata, AUC parziali)</li> <li>• Dati (media, <i>range</i>) riguardanti specifiche fasce (colazione, pranzo, cena, altre fasce)</li> </ul>

Società scientifiche come l'*American Diabetes Association*, l'*Endocrine Society*, l'*American Association of Clinical Endocrinologist* e la *Société Francophone du Diabète* hanno sottolineato l'importanza del retro-CGM nel valutare l'andamento del controllo glicemico e decidere eventuali aggiustamenti terapeutici (16-19).

## Bibliografia

1. Miller KM, et al. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* [2013, 36: 2009-14](#).
2. Bailey T, et al. The performance and usability of a factory-calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* [2015, 17: 787-94](#).
3. Golden SH, Brown T, Yeh HC, et al. Comparative effectiveness review no. 57. AHRQ [2012](#).
4. Bergenstal RM, et al, for the STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* [2010, 363: 311-20](#).
5. Slover RH, et al. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* [2012, 13: 6-11](#).
6. Yeh HC, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* [2012, 157: 336-47](#).
7. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* [2001, 1: 82-5](#).
8. Murphy HR, et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* [2008, 337: a1680](#).
9. Cordua S, et al. Real-time continuous glucose monitoring during labour and delivery in women with type 1 diabetes-observations from a randomized controlled trial. *Diabet Med* [2013, 30: 1374-81](#).
10. Secher AL, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [2013, 36: 1877-83](#).
11. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* [2003, 111: 933-8](#).
12. Chase HP, et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* [2001, 107: 222-6](#).
13. Mohan V, et al. Use of retrospective continuous glucose monitoring for optimizing management of type 2 diabetes in India. *J Assoc Physicians India* [2016, 64: 16-21](#).
14. Allen NA, et al. Continuous glucose monitoring counseling improves physical activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* [2008, 8: 371-9](#).
15. Leinung M, et al. Benefits of short-term professional continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther* [2013, 15: 744-7](#).
16. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* [2015, 38 suppl: S33-40](#).
17. Klonoff DC, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2011, 96: 2968-79](#).
18. Grunberger G, et al. Proceedings from the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology consensus conference on glucose monitoring. *Endocr Pract* [2015, 21: 522-33](#).
19. Joubert M, et al. Indication, organization, practical implementation and interpretation guidelines for retrospective CGM recording: a French position statement. *Diabetes Metab* [2015, 41: 498-508](#).
20. Guastamacchia E, Triggiani V. Indicazioni e utilità del monitoraggio continuo della glicemia. *AME Flash* [4/2012](#).
21. Guastamacchia E, Misischi I. Holter glicemico. [Endowiki](#).