

Sognare a occhi aperti

I sistemi per la misurazione in continuo della glicemia offrono montagne di dati sull'andamento glicemico nel corso della giornata. Come hanno cambiato le conoscenze diabetologiche e come sono usati nella terapia del DM1?

pubblicando [1] nel 2002 le sue considerazioni. Un uomo fortunato? «Diciamo piuttosto che faccio parte di una generazione fortunata di diabetologi pediatri», risponde Crinò, 53 anni, di origine siciliana, laureato a Roma: una generazione che ha vissuto e vive in una fase di continua evoluzione tecnologica.

«Ricordo ancora come fosse ieri quando sono arrivati i primi riflettometri: ci chiedevamo se i pazienti avrebbero mai accettato di fare tre controlli della glicemia al giorno! Invece, grazie a strumenti sempre migliori e più semplici da usare, non abbiamo difficoltà

a chiedere quattro o cinque controlli, e questo ha contribuito a migliorare moltissimo la gestione dell'equilibrio glicemico e il futuro di questi ragazzi».

❓ Eppure cinque controlli al giorno possono non essere sufficienti...

In situazioni normali, soprattutto se si integra il dato glicemico con altre informazioni come quelle che possono venire dalla glicosuria e dalla chetonuria, così come dall'esame della fruttosamina e dell'emoglobina glicata, questo schema rimane il migliore possibile. Il CGMS è un ausilio diagnostico importante, che non fa parte dell'autocontrollo domiciliare ma serve al Team diabetologico pediatrico per ottimizzare e adattare la terapia insulinica avendo una visione completa sull'andamento della glicemia nella giornata tipo del paziente.

❓ Insomma, oltre alle 'Polaroid' potete vedere anche il film della glicemia...

Sì, almeno per un giorno, o meglio per 72 ore con lo strumento che abbiamo scelto qui al Centro, sia perché offre il giusto equilibrio fra affidabilità dei dati ed ergonomia, sia per l'assenza di reazioni allergiche, sia perché non visualizza i dati glicemici. Questo può essere utile per motivare il paziente a fare comunque delle glicemie tradizionali e per evitare il rischio di reazioni esagerate a stati ipo o iperglicemici.

**Antonino Crinò,
Responsabile Servizio
di Diabetologia Pediatrica-
IRCCS Ospedale
Bambino Gesù Roma.**

Quattro, cinque anni fa, parlando degli holter, i sistemi che controllano e registrano l'andamento della pressione arteriosa nell'arco di uno o più giorni e trascrivono i dati su un grafico, Antonino Crinò si chiedeva se mai sarebbe stato inventato uno strumento simile per la misurazione della glicemia. Due anni dopo Crinò aveva fra le mani uno dei primi sistemi CGMS in Italia. CGMS sta per Continuous Glucose Monitoring System: una famiglia di strumenti che, non a caso, sono comunemente chiamati 'holter glicemici'. I CGMS valutano la concentrazione del glucosio interstiziale decine di volte ogni ora e memorizzano su un piccolo computer i dati che possono prendere la forma di grafici di vario tipo. Oggi il Servizio di Diabetologia Pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù IRCCS di Roma dispone di tre sistemi CGMS e ha già valutato, in questo modo, il profilo glicemico di un centinaio dei suoi pazienti

“ I CGMS ci hanno permesso di vedere, e ce lo aspettavamo, una grandissima variabilità della glicemia nell'arco della giornata. Non pensavamo però di vedere così frequenti ipoglicemie nelle ore notturne. ”

4



L'autocontrollo sicuro, sempre.

**ACCUCHEK®
Aviva**



**ACCUCHEK®
Compact Plus**

Tutto in uno, tutto ancora più pratico.

L'autocontrollo della glicemia.
Oggi.



L'autocontrollo rapido e discreto.

**ACCUCHEK®
Active**

❓ La compliance dei pazienti è buona?

Dopotutto si tratta solo di inserire sottocute un piccolo catetere flessibile (sensore), non un ago, che è collegato a un lettore non più grande di un cellulare che si può portare in vita come si fa con i microinfusori.

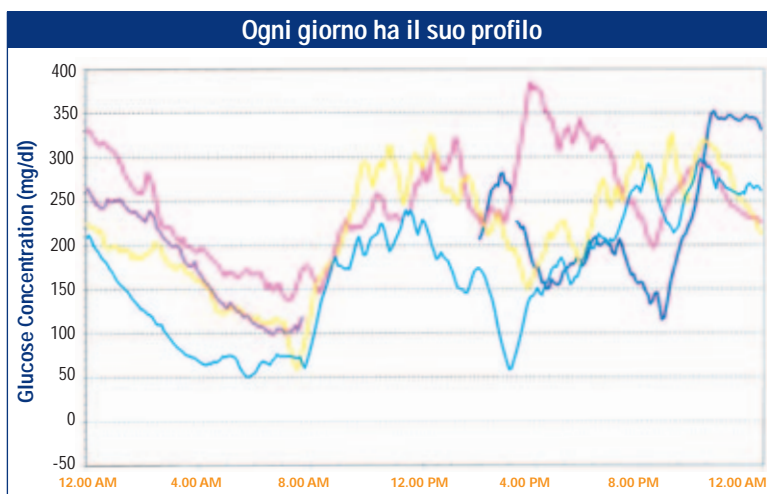
❓ Insomma grazie agli holter glicemici avete visto 'il film' della glicemia... qual è la trama di questo film?

Una trama complessa. Abbiamo visto, e ce lo aspettavamo, una grandissima variabilità della glicemia nell'arco della giornata. In questo senso sapevamo che il bambino ha una variabilità glicemica giornaliera superiore a quella dell'adulto. Non pensavamo, invece, di vedere un numero così ampio di ipoglicemie, in particolare nelle ore notturne, una fase della giornata nella quale di rado si fanno 'strisce'. Nello studio che abbiamo pubblicato [1] tutti i pazienti – fra i 6 e i 13 anni – osservati avevano avuto almeno un episodio ipoglicemico al giorno, la media era di 3,6 nelle 72 ore concentrate in gran parte della notte. In questo senso i nostri dati sono sovrapponibili a quelli di Chase [2] che parla di un 55% di ipoglicemie notturne.

❓ Quante di queste ipoglicemie sarebbero state rilevate senza 'holter glicemico'?

Solo un quarto delle ipoglicemie, in media 0,7 nelle 72 ore, è stato rilevato anche con l'SMBG, cioè con l'auto-monitoraggio glicemico classico. E non si trattava di crisi passeggere: la durata media delle ipoglicemie registrate nel nostro studio è di un'ora; in un terzo dei casi meno di mezz'ora, in un terzo dei casi più di un'ora.

Abbiamo visto una ipoglicemia notturna che è durata 240 minuti. E le esperienze che stiamo facendo confermano pienamente i dati che abbiamo pubblicato l'anno scorso.



Questi due grafici visualizzano l'andamento della glicemia di un paziente. Quello in alto nel corso di una giornata.

Il quadratino indica le misurazioni effettuate con l'automonitoraggio tradizionale.

Il grafico in basso mette a confronto l'andamento di cinque giornate (rispettivamente in colore rosso, blu, giallo azzurro e viola). Come si vede, la glicemia tende verso valori bassi durante la notte, mentre durante il giorno si evidenziano notevoli fluttuazioni glicemiche.

❓ Ma le ipoglicemie notturne non dovrebbero essere corrette dagli ormoni controregolatori? Il bambino non dovrebbe svegliarsi con i tipici segni del pavor nocturnus?

In teoria sì: l'azione degli ormoni controregolatori oltre a ristabilire con la neoglucogenesi il livello glicemico, dovrebbe causare tremore e sudorazione, incubi e spesso il risveglio, ma nel bambino l'azione degli ormoni controregolatori è imperfetta. L'ipoglicemia non viene corretta e risulta asintomatica. Esistevano studi sull'argomento [3] ma non credevamo che il deficit di controregolazione fosse così frequente.

❓ Lunghe e serie crisi ipoglicemiche possono avere delle conseguenze?

Studi recenti [4] fanno pensare che severe e prolungate ipoglicemie notturne possano causare disturbi come per-

dità di memoria ma anche disturbi cognitivi e comportamentali. Il bambino si alza stordito. È riportato [5] che in bambini molto piccoli, crisi ripetute potrebbero anche avere degli effetti a lungo termine.

❓ Sulla base di questi dati, quali contromisure avete preso?

Abbiamo modificato la terapia variando soprattutto gli orari, non la dose totale somministrata né la suddivisione per farmacodinamica.

I risultati sono stati molto buoni: sei settimane dopo abbiamo ripetuto il test con il CGMS e il numero di episodi ipoglicemici si è ridotto da 3,9 a 2,5. Sicuramente quello delle ipoglicemie notturne è un fronte sul quale la Diabetologia Pediatrica deve impegnarsi maggiormente, anche se ritengo che le nuove insuline 'a onda quadra' come Glargina e Detemir potranno aiutarci a ridurre l'incidenza.

❓ E per quanto riguarda le iperglicemie?

L'intervento ha dato dei buoni risultati nel complesso: la fruttosamina è scesa da 349 a 330 micromoli per litro, ma non siamo riusciti a risolvere i picchi iperglicemici postprandiali. Uno studio recente di un Team svedese, quello di Ludvigsson [6] afferma di aver raggiunto un significativo miglioramento dell'emoglobina glicata variando la terapia sulla base dei dati ottenuti con ripetute applicazioni dell'holter glicemico. Certo che si tratta di un approccio difficile da replicare su larga scala.

❓ Il CGMS è costoso?

Sicuramente, e non parlo solo della macchina e dei sensori, ma anche del tempo che richiede al Team. Per spiegare al paziente e alla famiglia lo scopo e il funzionamento del sistema, per rispondere alle loro domande e per applicare l'apparecchio occorrono almeno 90 minuti. Altrettanti ce ne vogliono al ritorno del paziente per scaricare e analizzare i dati. Per un Centro come il nostro che ha 400 pazienti e tre strumenti l'impegno richiesto alla struttura è notevole. Un mio collabora-

//
Il CGMS è un ottimo strumento di educazione. Con il paziente e la famiglia possiamo vedere 'alla moviola' l'effetto sulla glicemia dell'insulina, dell'alimentazione dell'esercizio fisico e così via.

//
tore, il dottor Schiaffini, è impegnato praticamente a tempo pieno nell'applicazione e nella valutazione di CGMS e dei microinfusori.

❓ Quindi non è possibile utilizzarlo con tutti i pazienti?

Più che altro non è utile. Per esempio i soggetti che non hanno una giornata standard vanno esclusi. I dati raccolti non sarebbero infatti significativi, così come, ovviamente, quelli che hanno una scarsa compliance nei confronti della terapia tradizionale. Con tre strumenti possiamo pensare comunque nell'arco di un certo tempo di vedere 'il film' della glicemia di una quota importante dei nostri pazienti in particolare quelli che, nonostante una compliance accettabile, continuano ad avere un cattivo controllo metabolico; quelli che riportano buone glicemie ma hanno una emoglobina glicata alta; quelli con molte ipoglicemie riconosciute diurne o notturne e quelli che richiedono un sostegno educativo.

❓ Quali sono i vantaggi del CGMS nell'educazione del paziente?

Notevoli: il CGMS si presta molto ai fini dell'educazione del paziente e della famiglia, soprattutto se possiamo ricostruire, in base ai dati inseriti direttamente nel sistema o in base a un diario, cosa è accaduto durante la giornata. Possiamo insomma rivedere 'alla

moviola' le tre giornate e analizzare l'effetto sulla glicemia delle dosi di insulina, dell'alimentazione, dell'esercizio fisico e così via.

❓ Una sorta di '90° minuto' insomma...

Certo, si discute insieme 'dopo la partita' sull'andamento della giornata e se ne traggono spunti educativi e rinforzi importanti all'attività educativa intrapresa. Questo è sicuramente un effetto degno di nota. In ogni caso non vorrei creare nemmeno aspettative eccessive: stiamo parlando di uno strumento diagnostico, non di una nuova terapia o di una svolta nella storia del diabete, anche se...

❓ Anche se?

Vedo con piacere che l'evoluzione tecnologica continua; è pronta una nuova generazione di strumenti CGMS: il nostro Centro sarà tra i primi a utilizzare Gluconline della Disetronic che sulla carta sembra un salto in avanti anche nella direzione del pancreas artificiale.

❓ A che punto siamo con questi sistemi che dovrebbero unire il CGMS ai microinfusori, riproducendo in elettronico il funzionamento del pancreas e garantendo così la normoglicemia?

So che le Aziende leader nel settore hanno diversi prototipi già in fase di sperimentazione. Credo che fra quattro o cinque anni il pancreas artificiale sarà dove oggi è il microinfusore o il CGMS, cioè sarà normalmente utilizzato perlomeno dai Centri più attrezzati. Ma dobbiamo stare con i piedi per terra, senza sognare.

❓ Non mi dica che qualche anno fa, lei aveva detto anche: "Chissà se arriverà mai un sistema che collega CGMS e microinfusore"?

A dire il vero mi è capitato di pensarlo più volte. E, come vede, sono un buon profeta.

Bibliografia

- [1] Schiaffini R, Ciampalini, P Fierabacci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, Crinò A. *The continuous glucose monitoring system (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk*; Diabetes Metab Res Rev 2002; 18: 324-329
- [2] Chase HP, Kim LM, Owen SL et al. *Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes*; Pediatrics 2001; 107 (2): 222-226
- [3] Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. *Counter regulation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with type 1 diabetes*; Diabetes Care 1999; 22(7): 1144-1150
- [4] Hershey T, Bhargava N, Sadler M, White NH, Craft S. *Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed*; Diabetes Care 1999; 22(8): 1318-1324
- [5] Hawdon JM. *Hypoglycaemia and the neonatal brain*; Eur J Pediatr 1999; 158 (Suppl.1): S9-S12
- [6] 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