

Caso clinico

Utilizzo di Accu-Chek® Smart Pix nel monitoraggio di una donna con diabete mellito tipo 1 durante la gravidanza previo passaggio a terapia insulinica con CSII

G. Papa¹, C. Leotta², G. Mascena¹,
C. Finocchiaro¹

¹UFC di Malattie Disendocrine e Dismetaboliche, Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Catania;
²UO di Geriatria, Università di Catania, Ospedale Cannizzaro, Catania

Corrispondenza: dott. Giuseppe Papa, Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, via Battello 48, 95126 Catania
e-mail: gpapa_98@yahoo.com

G It Diabetol Metab 2008;28:233-237

*Pervenuto in Redazione il 19-03-2008
Accettato per la pubblicazione il 17-11-2008*

Parole chiave: gravidanza, microinfusore insulinico, variabilità glicemica, Accu-Chek® Smart Pix

Key words: pregnancy, insulin pump, glycaemic variability, Accu-Chek® Smart Pix

Premesse

La gestione ottimizzata della terapia nel diabete di tipo 1 nella fase preconcepimento e durante la gravidanza è critica per il feto; numerose evidenze dimostrano infatti ormai in modo inequivocabile come l'iperglicemia materna comporti un aumentato rischio di morbilità e mortalità fetale. Si tratta, spesso, di una situazione clinica particolare che necessita di un significativo sforzo da parte del medico per ottenere valori glicemici a digiuno e postprandiali e una emoglobina glicosilata (HbA_{1c}) quanto più vicini alle stringenti raccomandazioni proposte dalle attuali linee guida. Sempre più spesso oggi il diabetologo decide di utilizzare, durante la gravidanza, la terapia insulinica con microinfusore che sembra garantire una maggiore stabilità glicemica con ridotte escursioni (minore variabilità glicemica) e più rari episodi di ipoglicemia. Il monitoraggio glicemico diventa uno strumento irrinunciabile perché consente gli aggiustamenti nella posologia insulinica necessari per far fronte all'aumento del fabbisogno nel corso della gravidanza. Oggi abbiamo la possibilità di utilizzare software dedicati che consentono non solo il download del refllettometro dei nostri pazienti garantendo la massima affidabilità all'autocontrollo domiciliare, ma anche l'analisi delle curve con una facile visualizzazione di parametri classici quali il grafico dell'andamento glicemico, il diario elettronico, la glicemia media con valori massimi e minimi, ma anche di dati di variabilità glicemica, attualmente sempre più al centro di interesse da parte della comunità scientifica, quali la deviazione standard (DS) della glicemia media, il LBGi (*low blood glycaemic index*), l'HBGI (*high blood glycaemic index*), il grafico "a due dimensioni" che mette in rapporto il compenso glicemico del paziente con la variabilità glicemica. Quindi dall'autocontrollo domiciliare possiamo oggi ricavare, in aggiunta alle medie glicemiche dei singoli intervalli temporali, nuovi parametri che forniscono informazioni sulla variabilità glicemica (e quindi sul grado di instabilità del

diabete) con i dati correlati di “rischio ipoglicemico” (LBGI) e “rischio iperglicemico” (HBGI). La variabilità glicemica rappresenta la frequenza e l’ampiezza dell’oscillazione attorno alla media dei valori glicemici di un paziente; si misura calcolando la deviazione standard della glicemia media o in alternativa derivando alcuni indici piuttosto complessi quali l’*M-value* o il MAGE (*mean amplitude of glycaemic excursions*). È chiaro che quanto più alto sarà il valore della DS, tanto più alta sarà la variabilità (e quindi l’instabilità) del soggetto esaminato. Combinando le medie delle glicemie con la DS (1 o 2 DS vengono graficate attraverso cerchi concentrici) si ha subito l’idea del grado di variabilità glicemica del soggetto in rapporto con i valori glicemici medi (instabilità con alto rischio iperglicemico, instabilità con alto rischio ipoglicemico). Per la predizione del rischio di eventi ipoglicemici acuti risulta utile il LBGI: si tratta di un indice estratto da una serie di autocontrolli glicemici che correla con la frequenza e/o l’entità delle ipoglicemie; viene derivato dopo trasformazione logaritmica dei valori glicemici (ai valori superiori a 112 mg/dl viene assegnato un valore di 0, a quelli al di sotto di questo *cut-off* vengono assegnati “pesi” crescenti fino a un massimo di 100 per una glicemia al di sotto di 20 mg/dl; il LBGI si calcola come la media dei “pesi” di tutte le glicemie valutate). L’HBGI risulta invece utile per predire il rischio di complicanze a lungo termine; viene derivato come il LBGI (assegnando “pesi” crescenti stavolta alle glicemie nel *range* elevato). Il nostro caso clinico fotografa la gestione ottimizzata della terapia insulinica durante una gravidanza in una donna diabetica di tipo 1 in cui è stato utilizzato il software Accu-Chek® Smart Pix (Roche Diagnostics S.p.A.) per il download e l’analisi dei valori glicemici.

Storia clinica

C.M. è una donna di 34 anni, con gentilizio positivo per diabete (madre con diabete mellito di tipo 2 in terapia con ipo-orali), negativo per malattie autoimmuni e per malattie cardiovascolari. Diagnosi di diabete mellito di tipo 1 all’età di 28 anni in seguito a comparsa di sintomatologia classica. Si ricovera nel nostro reparto per diabete scompensato e particolarmente instabile negli ultimi mesi; la paziente praticava domiciliarmene terapia insulinica multi-niettiva con glulisina ai tre pasti principali con ulteriore somministrazione alle ore 16.00 e insulina lispro protaminata alla sera (Apidra® 6 + 11 + 5 + 8 UI e Humalog NPL® 22 UI).

Esame obiettivo

All’ingresso al reparto la paziente è vigile, ben orientata e collaborante. Normopeso (altezza 170 cm, peso 70 kg, BMI 24,2 kg/m²), valori pressori nella norma. Obiettivamente nulla da rilevare al cuore, al torace e all’addome; non edemi declivi, polsi periferici validi; esame neurologico negativo.

Esami di laboratorio e strumentali

Complicanze microangiopatiche (retinografia normale, valori di microalbuminuria negativi, assenza di neuropatia diabetica sensitivo-motoria) e macroangiopatiche assenti al momento del ricovero. I dati di laboratorio erano tutti nella norma eccetto alti valori glicemici a digiuno (375 mg/dl) e una HbA_{1c} di 9,9%. Il compenso glicemico altamente instabile dei mesi precedenti si può evincere dalla figura 1A (parte sinistra). L’andamento glicemico dei tre mesi che hanno preceduto il ricovero evidenziava infatti una glicemia media di 211 mg/dl, una DS di 87,5 mg/dl, un HBGI di 10,7 e un LBGI di 1,8. Un ritardo nella comparsa del ciclo ci ha indotto a eseguire un test di gravidanza risultato positivo. Alla paziente è stata quindi proposta terapia insulinica con microinfusore (Accu-Chek® Spirit) che ha iniziato durante il ricovero. Gli obiettivi glicemici perseguiti sono stati in accordo alle raccomandazioni delle nostre società nazionali. Dopo la dimissione, la paziente ha eseguito un controllo diabetologico ogni 15 giorni e una valutazione dell’HbA_{1c} mensile. A ogni visita è stato eseguito il download del refllettometro attraverso Accu-Chek® Smart Pix (alla paziente è stato suggerito di eseguire una curva glicemica a 6 punti al dì e saltuariamente il controllo della chetonuria). La terapia insulinica è stata modificata non solo sulla base delle medie glicemiche domiciliari, ma anche tenendo conto delle DS e soprattutto dell’HBGI e del LBGI. Infatti i cambiamenti nella posologia insulinica sono stati fatti in modo da ottenere una riduzione del rischio iperglicemico (HBGI, con valori obiettivo ≤ 5) senza far aumentare in maniera significativa il rischio ipoglicemico (LBGI, con valori obiettivo 1,1-2,5). In altre parole, l’entità degli aggiustamenti nella posologia insulinica suggerite dalle glicemie medie nei singoli momenti della giornata sono stati calibrati in base ad HBGI e a LBGI. Il grafico “a due dimensioni” ci è servito ad avere conferma della riduzione della variabilità glicemica a fronte della riduzione delle glicemie medie. L’andamento nel corso della gravidanza degli indici di compenso glicemico, HbA_{1c} e glicemia media e quello dei parametri di variabilità glicemica (DS, HBGI e LBGI) è riportato nella figura 2. Il profilo del controllo metabolico “a due dimensioni” (glicemia media e DS) è riportato nella figura 1 (da A a D, parte destra). Il corso della gravidanza è stato esente da complicanze per la madre e per il feto. Il parto è avvenuto, in seguito a rottura delle membrane, alla 38^a settimana di gestazione attraverso taglio cesareo (maschio, peso alla nascita 3,500 kg, benessere neonatale).

Discussione e trattamento

Tutte le donne diabetiche in età fertile dovrebbero programmare la gravidanza in modo da ottenere un buon controllo metabolico nella fase che precede il concepimento. È stato dimostrato che ciò riduce sensibilmente il rischio di malformazioni congenite e la mortalità materno-fetale legata al diabete¹. Un’analoga relazione esiste fra scompenso diabetico periconcezionale e tasso di abortività precoce². Comunque, e il

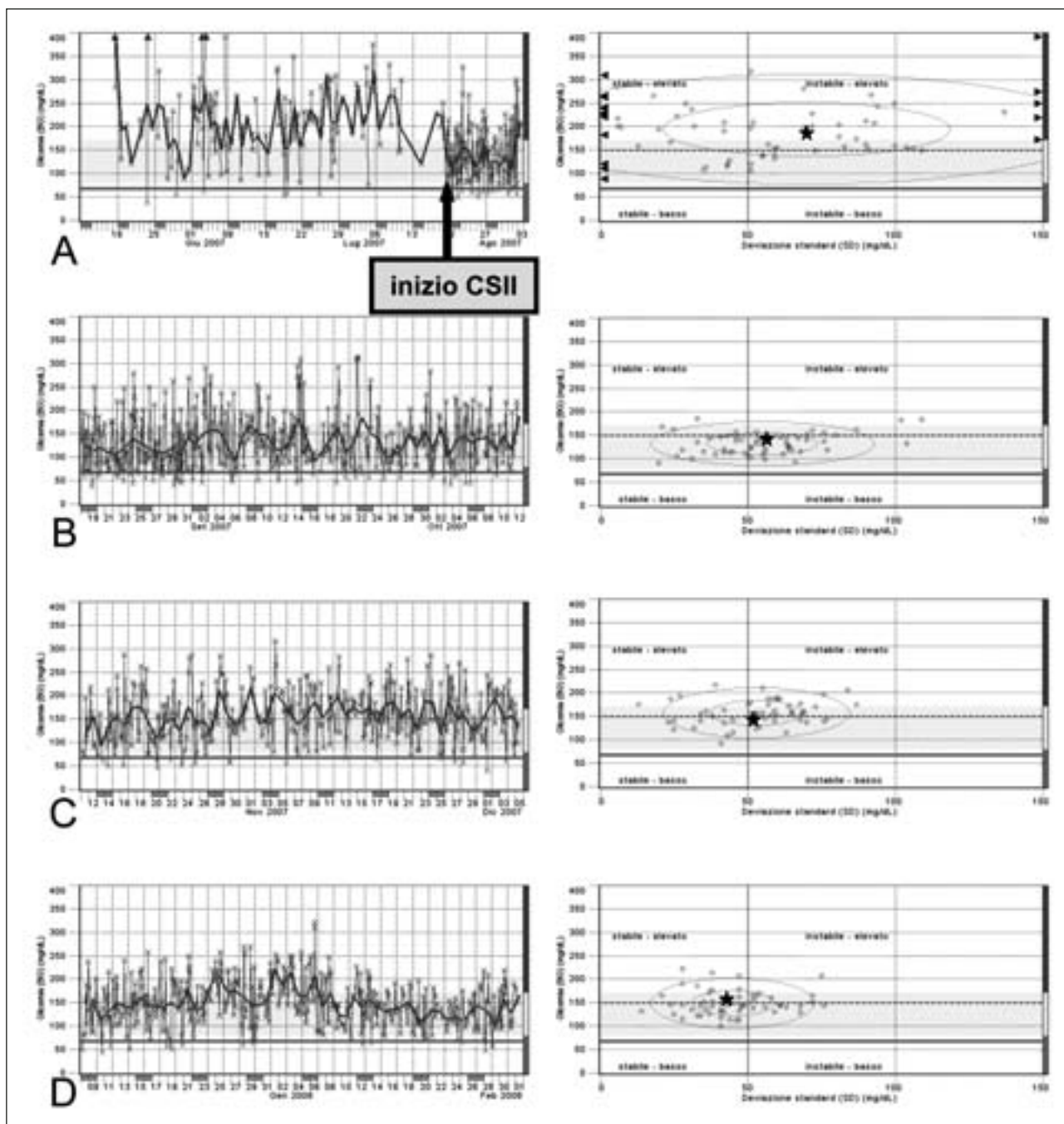


Figura 1 Profilo glicemico della paziente (a destra) e compenso glicemico a “due dimensioni” (a sinistra) durante la gravidanza.

nostro caso non fa eccezione, solo una minoranza delle gravidanze in donne diabetiche risulta programmata: anche in Europa la percentuale di programmazione rimane al di sotto del 50%³. L'ottimizzazione del compenso glicemico e il conseguimento di obiettivi glicemici e di HbA_{1c} molto stringenti presuppongono molto spesso l'impostazione di una terapia insulinica multiiniettiva (con 4 o più somministrazioni di insulina) o il passaggio a terapia con microinfusore (CSII). Il microinfusore insulinico in gravidanza oggi è sempre più frequentemente uti-

lizzato soprattutto in fase di programmazione; anche se mancano al momento trial clinici randomizzati, alcuni studi retrospettivi e caso-controllo hanno segnalato una maggiore stabilità glicemica con minore variabilità, più rari episodi ipoglicemici, probabilmente in relazione a un più fisiologico rilascio di insulina⁴. Il monitoraggio glicemico domiciliare è parte fondamentale del follow-up di queste pazienti, fornendo spesso indicazioni importanti al diabetologo per la migliore gestione della terapia. Oggi abbiamo a disposizione software molto

semplici e intuitivi che permettono il download dei reflettometri, la visualizzazione del diario elettronico, ma nello stesso tempo anche l'analisi di tali dati, con calcolo delle glicemie medie, della distribuzione in % tra ipo-, iper- ed euglicemia, l'elaborazione di alcuni utilissimi indici di variabilità glicemica come l'HBGI, il LBGI, la DS, il grafico "a due dimensioni" del compenso glicemico (DS con glicemia media). Il diabetologo ha così in mano uno strumento di facile consultazione e di grande utilità per il monitoraggio del diabete e l'ottimizzazione della terapia, ancora più importante in condizioni particolari come la gestione del diabete di tipo 1 in gravidanza. La nostra paziente, motivata e istruita all'uso del microinfusore e dell'automonitoraggio glicemico giornaliero, ha evidenziato un rapido miglioramento del quadro metabolico già dopo qualche giorno l'inizio della terapia con CSII. Infatti, dopo introduzione della terapia con CSII, le curve sono rientrate, per la maggior parte, nel *range* ottimale; infatti, da valori glicemici dispersi in un ampio ventaglio glicemico (da 50 a 400 mg/dl), per lo più si sono attestate su valori compresi tra 70 e 160 mg/dl (Fig. 1, parte sinistra, da A a D). La curva della glicemia media e dell'HbA_{1c} (Fig. 2) mostra il miglioramento del compenso metabolico già dopo qualche settimana dall'inizio della terapia con CSII con una stabilizzazione del quadro glicemico nei mesi successivi fino al parto: infatti l'HbA_{1c} è passata dai valori iniziali di 9,9% a un valore medio di 7,3% e la glicemia media da un valore basale di 211 mg/dl a una media di 147 mg/dl durante la gravidanza. Il lieve *trend* in salita di glicemia media

e HbA_{1c} (Fig. 2) negli ultimi mesi della gestazione del resto è in accordo con il dato che, se nel primo trimestre di gravidanza può ridursi il fabbisogno insulinico anche del 10-20%, successivamente esso aumenta progressivamente, raggiungendo un *plateau* intorno alla 36^a settimana, con aumento conseguenziale della posologia insulinica e maggiore difficoltà di compenso. In accordo a questo dato, il fabbisogno insulinico della nostra paziente è progressivamente aumentato durante il corso della gravidanza passando da una posologia insulinica complessiva di 44,7 UI (basale: 18,7 UI, boli: 26 UI) del primo trimestre a 81,7 UI (basale: 31,7 UI, boli: 50 UI) dell'ultimo trimestre. La difficoltà del raggiungimento dell'ottimale compenso glicemico nel diabete di tipo 1 in gravidanza è ben fotografato da questo caso clinico in cui, sebbene si sia registrato un significativo miglioramento del quadro metabolico, gli obiettivi glicemici non sono stati pienamente raggiunti. Tuttavia bisogna ricordare che la gravidanza non era stata programmata e la paziente presentava inizialmente una HbA_{1c} di 9,9% con significativa instabilità glicemica e alto rischio iperglicemico (elevato HBGI).

I download eseguiti con Accu-Chek® Smart Pix hanno permesso di monitorare indici di variabilità glicemica (Fig. 2) che sono stati utili per monitorare il compenso glicometabolico e calibrare gli aggiustamenti della posologia insulinica durante la gravidanza. Questi parametri sono oggetto di grande interesse per la comunità scientifica: si tratta dell'HBGI^{5,6}, indice di rischio per le iperglicemie (valore di rischio basso se ≤ 5-10) e il LBGI^{7,8}, indice di rischio per le ipoglicemie (valore di

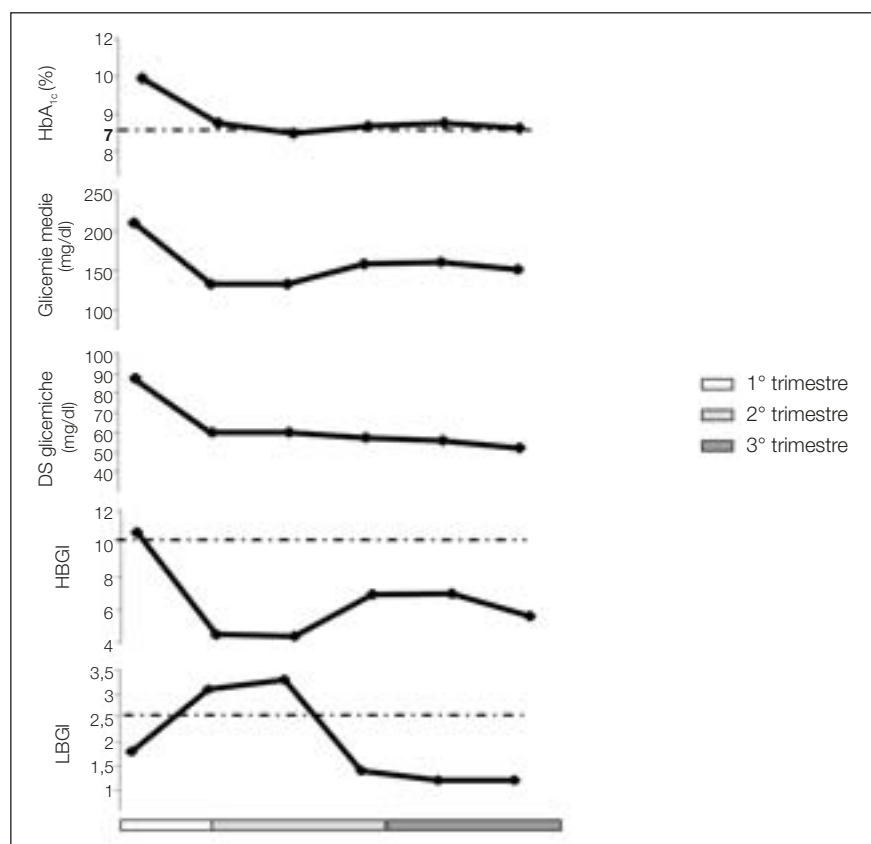


Figura 2 Andamento dell'HbA_{1c} della glicemia media e dei tre indici di variabilità glicemica (DS delle glicemie, HBGI e LBGI) durante i tre trimestri di gravidanza.

M glicemia	Alta esposizione glicemica Bassa variabilità	Alta esposizione glicemica Alta variabilità	
	Bassa esposizione glicemica Bassa variabilità	Bassa esposizione glicemica Alta variabilità	
DS delle glicemie			
Classe di rischio	LBG1	HBGI	ADRR
Minimo	≤ 1,1	5	10
Basso	1,1-2,5	5-10	10-20
Moderato	2,5-5	10-15	20-40
Alto	> 5	> 15	> 40

Figura 3 In alto diverse tipologie di pazienti per combinazioni di esposizione e variabilità glicemica; in basso classificazione degli indici di rischio LBG1, HBGI e ADRR (average daily risk range).

rischio basso se $\leq 1,1-2,5$ (Fig. 3) e la DS⁹. Nella nostra paziente la riduzione della variabilità glicemica è oggettivata dalla riduzione nell'HBGI da un valore iniziale di 10,7 a un valore medio di 5,7 con mantenimento di un buon valore di LBG1 (da 1,8 a 2) (cioè la riduzione del rischio di iperglicemia, indicando una ritrovata stabilità glicemica). Con Accu-Chek® Smart Pix è stato possibile anche visualizzare il grafico che integra DS con medie glicemiche, con conseguente classificazione del paziente "a due dimensioni" (Fig. 3). Nel nostro caso la paziente, da una situazione iniziale che la colloca nel settore peggiore (quadrante instabile-elevato) si sposta progressivamente verso quello ottimale (quadrante stabile-basso) (Fig. 1, da A a D, parte destra). In conclusione Accu-Chek® Smart Pix si è dimostrato uno strumento semplice e di grande utilità per il follow-up diabetologico e la gestione ottimizzata della terapia insulinica della nostra paziente in una situazione particolare come il diabete di tipo 1 in gravidanza.

Bibliografia

- Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. *Preconception care of diabetes: glycemic control prevents congenital anomalies*. JAMA 1991;265:731-6.
- Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. *Preconception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions*. Diabetes Care 1996;19:514-41.
- Diabetes and Pregnancy Group France. *French multicenter survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes*. Diabetes Care 2003;26:2990-3.
- 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;182:1283-91.
- Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederik LA, Clarke W. *Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications*. Diabetes Care 1997;20:1655-8.
- Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederik LA, Clarke W. *Methods for quantifying self-monitoring blood glucose profiles exemplified by an examination of blood glucose patterns in patients with type 1 and type 2 diabetes*. Diabetes Technol Ther 2002; 4(3):295-303.
- Kovatchev BP, Cox DJ, Gonder-Frederik LA, Young-Hyman D, Schulndt D, Clarke W. *Assessment of risk for severe hypoglycemia among adults with IDDM*. Diabetes Care 1998;21:1870-5.
- Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederik LA, Clarke W. *Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes*. Diabetes Care 2006;29:2433-8.
- Hirsch IB, Brownlee M. *Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?* J Diabetes Complications 2005;19:178-81.

Flow-chart diagnostico-terapeutica

Donna di 34 anni, ricoverata per diabete mellito di tipo 1 in scadente compenso glicometabolico. Amenorrea da 2 mesi e test di gravidanza eseguito durante ricovero con esito positivo

Anamnesi

Diagnosi di diabete mellito di tipo 1 all'età di 28 anni. Da allora in terapia insulinica multiniettiva con compenso metabolico caratterizzato da instabilità soprattutto negli ultimi mesi.

Esame obiettivo

Nulla da rilevare. BMI 24,2 kg/m²

Esami di laboratorio e strumentali

Esami di laboratorio
Esami di routine: tutti nella norma
Beta-HCG: positivo
HbA_{1c} 9,9%
Glicemia media: 211 mg/dl
DS glicemica: 87,5 mg/dl
HBGI 10,7
LBG1 1,8
Profilo glicemico a "due dimensioni" (Fig. 1)

Esami strumentali
ECG e visita cardiologica: turbe aspecifiche della RV, EO: ndr
Ecocardiogramma: ndr
Ecocolordoppler TSA e AAI: lieve e diffuso IMT
Ecografia dell'addome superiore: microlitiasi renale sinistra
Retinografia: ndr

Terapia

Passaggio da terapia insulinica multiniettiva a terapia insulinica con microinfusore

Follow-up

Monitoraggio glicemico domiciliare con 6 controlli glicemici giornalieri e saltuaria valutazione della chetonuria
Valutazione mensile dell'HbA_{1c}
Controllo ambulatoriale ogni 15 giorni per aggiustamenti terapeutici dopo presa visione del diario glicemico elettronico e download del refllettometro con software dedicato per valutazione di glicemie medie, DS, HBGI, LBG1, grafico a "due dimensioni"
Follow-up ginecologico