



**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE**

**CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA**

**“SISTEMI PER IL MONITORAGGIO CONTINUO DEL GLUCOSIO:  
PERFORMANCE DURANTE L'ATTIVITÀ FISICA”**

**Relatore: Dott. Michele Schiavon**

**Laureando: Enrico Pasqualotto**

**ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022**

**23 settembre 2022**



# Indice

<b>ABSTRACT</b>	<b>1</b>
<b>1 INTRODUZIONE</b>	<b>3</b>
1.1 Il diabete	3
1.2 Tecniche per il monitoraggio del glucosio	4
1.2.1 SMBG	4
1.2.2 CGM	5
1.2.2.1 Cinetica tra glucosio plasmatico e interstiziale	6
1.2.2.2 Calibrazione e relativi errori	8
1.4 Obiettivo della tesi	9
<b>2 VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DEI SENSORI CGM</b>	
<b>DURANTE L'ESERCIZIO FISICO</b>	<b>11</b>
2.1 Introduzione	11
2.2 Indici per la valutazione dell'accuratezza	11
2.3 Performance dei sensori in diverse tipologie di esercizio	13
2.4 Possibili fattori di distorsione sulla misurazione dei CGM	21
2.5 Metodologie per il miglioramento dell'accuratezza di sensori CGM in condizioni	
Dinamiche	21
2.5.1 Stima della glicemia da dispositivi multisensoriali	21
2.5.2 Integrazione di frequenza cardiaca e accelerometro con dati CGM	22
<b>3 CONCLUSIONI</b>	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>25</b>



# ABSTRACT

L'International Diabetes Federation (IDF; <http://www.idf.org/>) stima che quasi il 10% della popolazione mondiale adulta sia affetta da diabete, di cui 5-10% di tipo 1 (insulino-dipendente).

I recenti sviluppi tecnologici evidenziano come l'impiego di sensori impiantabili e minimamente invasivi risultino fondamentali per il miglioramento della qualità di vita del paziente diabetico. In particolare, nel diabete di tipo 1, il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) integrato con la terapia insulinica multi-iniettiva o le più recenti penne smart per insulina, le pompe sottocutanee di infusione di insulina fino ad arrivare al pancreas artificiale, permettono una gestione più efficiente della malattia. Tuttavia, l'utilizzo di questi sensori CGM e la loro corretta interpretazione in situazioni critiche, come stress ed esercizio fisico in cui la glicemia può subire repentine variazioni, risulta di particolare importanza per la gestione della malattia.

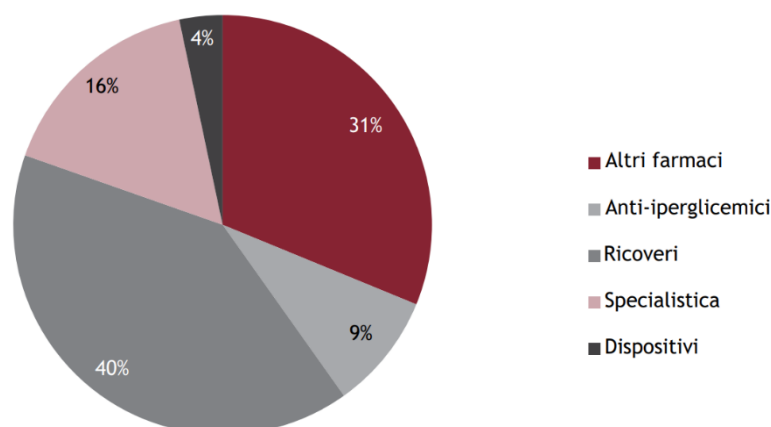
L'obiettivo di questa tesi è quello di esplorare l'utilizzo dei sensori CGM in un contesto di attività fisica, e raccogliere informazioni riguardanti la loro accuratezza.



# 1 INTRODUZIONE

## 1.1 Il diabete

Il diabete è una malattia cronica causata da un'elevata concentrazione di glucosio nel sangue (iperglicemia). Queste alterazioni della concentrazione di glucosio nel sangue se non curate possono portare a complicanze a lungo termine quali retinopatia, nefropatia, neuropatia, vasculopatia e cardiopatia <sup>[1]</sup>. Circa 537 milioni di adulti (20-79 anni) sono affetti da diabete di cui la metà non diagnosticati, si stima che entro il 2045 potrebbero raggiungere i 783 milioni. In Italia il diabete assorbe circa il 10% del fondo sanitario nazionale, il 40% della spesa totale inoltre è rappresentato da ricoveri spesso causati da una gestione negligente della malattia <sup>[2]</sup>. Una gestione ottimale del diabete quindi non solo permette ai pazienti una qualità di vita migliore ma riduce anche i ricoveri spesso evitabili e di conseguenza un impatto minore sulla spesa pubblica.



*Figura 1.1: Composizione percentuale della spesa pubblica per la cura del diabete in Italia (2018). <sup>[2]</sup>*

La maggior parte dei pazienti affetti da diabete mellito rientra in due ampie categorie eziopatogenetiche:

- *Diabete di tipo 1*: rappresenta il 5-10% dei pazienti affetti da diabete, nei quali si verifica una distruzione autoimmune delle cellule  $\beta$  del pancreas, responsabili della produzione di insulina. I pazienti affetti da questa tipologia sono definiti insulino-dipendenti in quanto, non essendo sufficiente la secrezione di insulina o talvolta completamente assente, devono riceverne dosi quotidiane per mantenere l'euglicemia <sup>[3]</sup>.

- *Diabete di tipo 2*: è la forma più comune di diabete e rappresenta il restante 90-95% dei casi. A differenza del tipo 1, il pancreas svolge la sua funzione regolarmente (o quasi), ma le cellule non riescono ad utilizzare l'insulina in modo efficiente (insulino-resistenza) portando quindi ad iperglicemia. La sintomatologia, tuttavia, risulta essere più lieve, infatti spesso non viene diagnosticato ma provoca comunque danni all'organismo. Un fattore di rischio per l'insorgenza del diabete di tipo 2 è l'obesità: infatti circa l'80% delle persone affette da questa tipologia è sovrappeso [3].

## 1.2 Tecniche per il monitoraggio del glucosio

La base della terapia del diabete consiste innanzitutto in una misura precisa e affidabile della glicemia, in modo da intervenire tempestivamente ed efficacemente con la terapia specifica. Mantenere valori di glucosio compresi nella fascia 80-120 mg/dl diminuisce sensibilmente il rischio di sviluppare le complicazioni tipiche del diabete. L'alta specificità, sensibilità e ampio range di misurazione qualificano tuttora l'analisi di laboratorio come il gold standard per la misurazione del glucosio. I pazienti diabetici hanno a loro disposizione ulteriori tecnologie per il monitoraggio della glicemia, meno precise dello standard, ma più semplici da utilizzare e meno costose [4].

### 1.2.1 *Self Monitoring Blood Glucose (SMBG)*

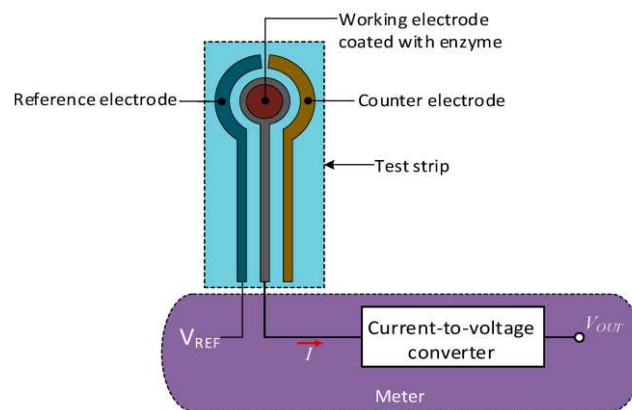
Rappresenta la tecnica convenzionale di monitoraggio della glicemia mediante glucometri e strisce reattive per l'automonitoraggio della glicemia (SMBG). La terapia prevede, nel diabete di tipo 1, di misurare la glicemia (almeno 3-4 volte al giorno, prima dei pasti e di coricarsi) per poter calcolare correttamente la quantità di insulina da infondere. Questi dispositivi richiedono una piccola goccia di sangue per misurazione, pungere le dita più volte al giorno può chiaramente risultare doloroso per il paziente e creare ulteriori disagi come infezioni e perdita di sensibilità dovuta alla cicatrizzazione [4].



**Figura 1.2:** Schema di funzionamento di un SMBG

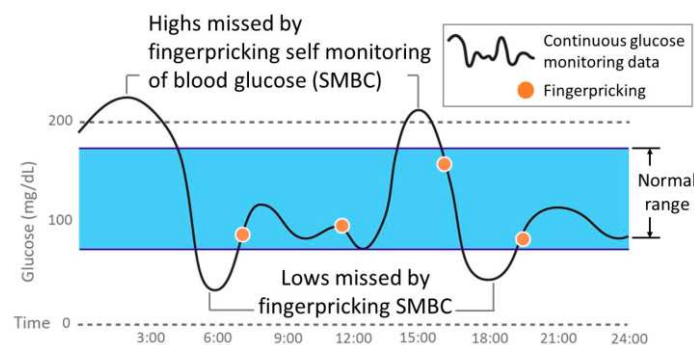


Questi sensori utilizzano un approccio enzimatico-amperometrico, la goccia di sangue viene posta su una striscia reattiva contenente un enzima (glucosio ossidasi o glucosio deidrogenasi) che permette l'ossidazione del glucosio. Questo processo ossidativo genera un segnale amperometrico proporzionale al livello di glucosio e attraverso un convertitore corrente-tensione, restituisce un valore di tensione che viene opportunamente convertito dallo strumento in valore di glicemia.



**Figura 1.3:** Schema elettrico di un SMBG [5].

Lo svantaggio principale di questi sistemi è dato dal fatto che, registrando poche misurazioni nell'arco della giornata, episodi di iper/ipoglicemia possono non essere rilevati (Fig. 1.4). L'esigenza di avere misurazioni più frequenti e meno invadenti, ha portato negli ultimi 20 anni allo sviluppo dei sensori per il monitoraggio continuo del glucosio (CGM).



**Figura 1.4:** Confronto tra SMBG e CGM [6].

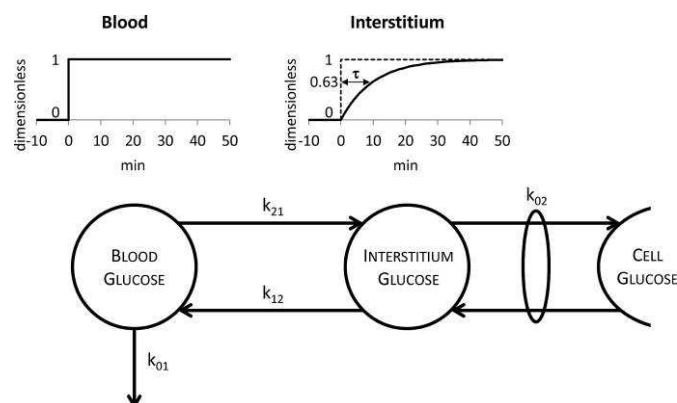
### 1.2.2 Continuous Glucose Monitoring (CGM)

I dispositivi CGM utilizzano lo stesso principio elettrochimico dei sensori precedentemente descritti, con la sostanziale differenza che la misura della glicemia viene effettuata sottocute nel liquido interstiziale (ISF). Sono composti da un sensore dotato di un piccolo filamento

impiantato sottocute e un trasmettitore fissato al sensore che comunica con un dispositivo di visualizzazione. Fino a pochi anni fa era necessario confrontare le misurazioni del sensore CGM con i classici sensori SMBG prima di prendere decisioni terapeutiche. Dal 2014-2015 hanno ricevuto la certificazione di utilizzo “non-adjunctive” i primi sensori CGM (Abbott FreeStyle Navigator II e Dexcom G5 Mobile) e Flash Glucose Monitoring (Abbott FreeStyle Libre) rendendo quindi superfluo il confronto. Nel caso in cui si verificano episodi con sintomatologia non conforme con i valori registrati dal sensore, le case costruttrici raccomandano di effettuare comunque una misurazione di controllo tramite SMBG. Le ultime generazioni di questi sensori (Medtronic Guardian Sensor 3, Abbott FreeStyle Libre 2 e Dexcom G6) non solo permettono l’accesso ad un archivio retrospettivo di misurazioni ma, tramite integrazione con smartphone, mostrano indicazioni sul trend della glicemia. La maggior parte dei sistemi inoltre fornisce avvisi di glicemia alta e bassa e permette al paziente di rilevare eventi ipo/iperglicemici [7].

### 1.2.2.1 Cinetica tra glucosio plasmatico e interstiziale

Una differenza fondamentale nella misura della glicemia tra dispositivi SMBG e CGM è legata alla complessa cinetica che lega il glucosio plasmatico con quello interstiziale. Le misurazioni che vengono effettuate dai sensori CGM non sono altro che una rappresentazione “distorta” del glucosio plasmatico e ciò è dovuto alla cinetica del glucosio tra il plasma ed il fluido interstiziale. Come riportato in Schiavon et al.[8], la cinetica tra glucosio nel plasma e nel fluido interstiziale può essere rappresentata con un modello lineare a due compartimenti, da cui è possibile calcolare la costante di tempo di equilibrio tra i due compartimenti ( $\tau$ ), caratterizzante la risposta del compartimento ISF ad un’infusione di glucosio a gradino unitario nel sangue (Fig 1.5).



**Figura 1.5:** Modello della cinetica del glucosio tra sangue ed interstizio [8].

Per meglio comprendere l'effetto risultante della dinamica tra i due compartimenti al variare del segnale nel compartimento plasmatico, in Schiavon et al.<sup>[8]</sup> sono state sviluppate due metriche rappresentative:

- Andamento temporale delle differenze glicemiche (GL)

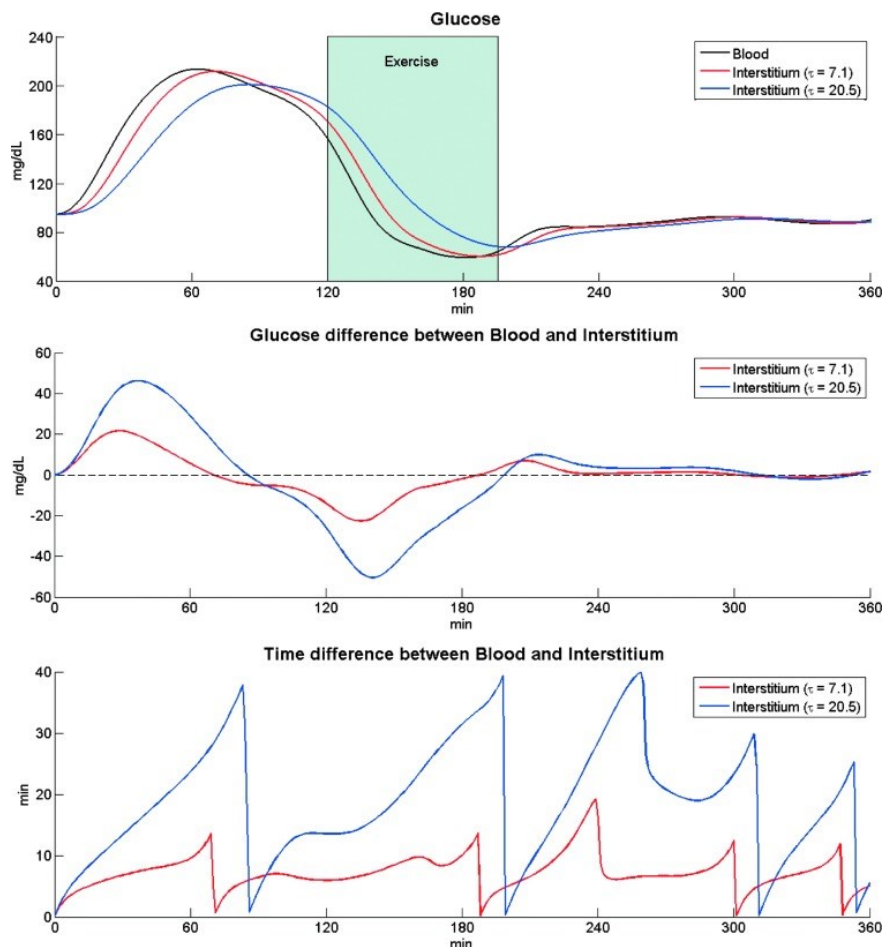
$$GL(t_i) = BG(t_i) - ISF(t_i)$$

- Andamento temporale delle differenze temporali (TL)

$$TL(t_i) = t_i - t_k$$

dove  $t_k$  (con  $k \leq i$ ) è il tempo in cui BG assume lo stesso valore del glucosio ISF( $t_i$ )

In condizioni di stato stazionario, se il sensore è opportunamente calibrato, i due segnali si equivalgono, tuttavia in condizioni dinamiche, come durante l'esercizio fisico o dopo i pasti, si possono verificare significative variazioni della glicemia tra i due siti di misura. In uno studio in silico di Cobelli et al.<sup>[9]</sup>, è stato utilizzato il modello lineare precedentemente descritto per calcolare la deviazione della glicemia interstiziale rispetto a quella plasmatica in condizioni dinamiche. Ad un gruppo di volontari sani è stato somministrato un pasto al tempo 0 e, dopo 120 minuti, hanno eseguito quattro sessioni di esercizio di intensità moderata da 15 min, intervallate da 5 min di pausa. Nel pannello centrale in Fig. 1.6 si può notare come la differenza tra glucosio nel plasma e nel fluido interstiziale sia marcata nella fase successiva al pasto (0-75 min) e durante l'esercizio (120-195 min).



**Figura 1.6:** Pannello superiore: dati sulla concentrazione glicemica misurata in un soggetto sano dopo un pasto e una sessione di esercizio (linea nera) e l'andamento temporale del glucosio ISF supponendo diversi tempi di equilibrio (linea rossa e blu). Pannello centrale: andamento temporale delle differenze di glucosio (GL) tra glucosio plasmatico e in ISF per due tempi di equilibrio. Pannello inferiore: andamento temporale delle differenze temporali (TL) per l'equilibrio del glucosio plasmatico e in ISF per due tempi di equilibrio <sup>[9]</sup>.

Dai grafici in Fig. 1.6 risulta evidente quindi che il profilo glicemico ISF non è solo uno specchio ritardato nel tempo della glicemia, ma una sua versione “distorta” che dipende non solo dal tempo di equilibrio  $\tau$  ma anche dall'andamento temporale del profilo glicemico <sup>[9]</sup>.

### 1.2.2.2 Calibrazione e relativi errori

Le ultime generazioni di sensori (Medtronic Guardian Sensor 3, Abbott FreeStyle Libre 2, Dexcom G6) sono dotate di algoritmi che hanno lo scopo di ridurre queste alterazioni, riuscendo a raggiungere accuratezze quasi al livello dei sensori SMBG. Inoltre, grazie all'implementazione di questi algoritmi predittivi e alla calibrazione in vitro dei sensori da parte

dei produttori, non è più necessario calibrare i CGM ogni 12 ore. Tuttavia, come riportato in un recente studio di Monnier et al. <sup>[10]</sup> ci sono ancora perplessità sull'efficacia della calibrazione in fabbrica, essendo basata su valori medi di deriva del sensore, pertanto è ancora raccomandato il confronto con le misurazioni SMBG in situazioni particolari come, per es., durante l'esercizio fisico.

#### **1.4 Obiettivo della tesi**

L'obiettivo di questo elaborato è di raccogliere le informazioni da studi presenti in letteratura riguardanti le performance di diversi sensori CGM durante differenti tipologie di esercizio fisico, confrontare i vari lavori considerati e fornire una panoramica sulla performance di questi sensori in queste condizioni dinamiche. Verranno analizzati i principali fattori che influenzano la misurazione e infine verranno esposte alcune metodologie che hanno lo scopo di migliorare la performance dei sensori durante l'attività sportiva.



# 2 VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DEI SENSORI CGM DURANTE L'ESERCIZIO FISICO

## 2.1 Introduzione

Il monitoraggio continuo del glucosio ha contribuito allo sviluppo di nuove tecnologie per la gestione del diabete di tipo 1 come sistemi sensori-pompa, pancreas artificiale e penne smart. Le misurazioni quasi-continue della glicemia (ogni 1-5-10 minuti) permettono al paziente di prendere decisioni terapeutiche mirate. Tuttavia, numerosi fattori di distorsione influenzano la misura della glicemia mediante questi sensori portando, specialmente in condizioni estreme come durante l'esercizio fisico, ad una diminuzione dell'accuratezza rispetto alle normali condizioni di utilizzo. Riuscire ad avere misurazioni affidabili in condizioni dinamiche, in particolar modo durante esercizio fisico, è di fondamentale importanza per prevenire episodi di ipo/iperglicemia. In un lavoro di Munoz Fabra et al. <sup>[11]</sup> sono stati raccolti, da studi presenti in letteratura, valori di accuratezza di numerosi sensori CGM in varie condizioni di esercizio. Nei paragrafi seguenti verrà illustrato e approfondito tale studio.

## 2.2 Indici per la valutazione dell'accuratezza

Nello studio selezionato, per indicare l'accuratezza dei sensori, è stato utilizzato come indice la differenza relativa media assoluta (MARD). Tale valore rappresenta la media dell'errore assoluto tra tutte le misurazioni CGM e i valori glicemici accoppiati di riferimento. È stata effettuata inoltre una classificazione in base al valore di riferimento utilizzato: Gold Standard (GS) o SMBG. Come GS è stato spesso utilizzato il dispositivo Yellow Springs Instrument (YSI). Una bassa percentuale, per es. <10%, indica che le letture CGM sono abbastanza vicine ai valori di riferimento, mentre una MARD in percentuale più alta indica una discrepanza più ampia con i valori di riferimento.

- Differenze medie assolute (ARD) <sup>[12]</sup>:

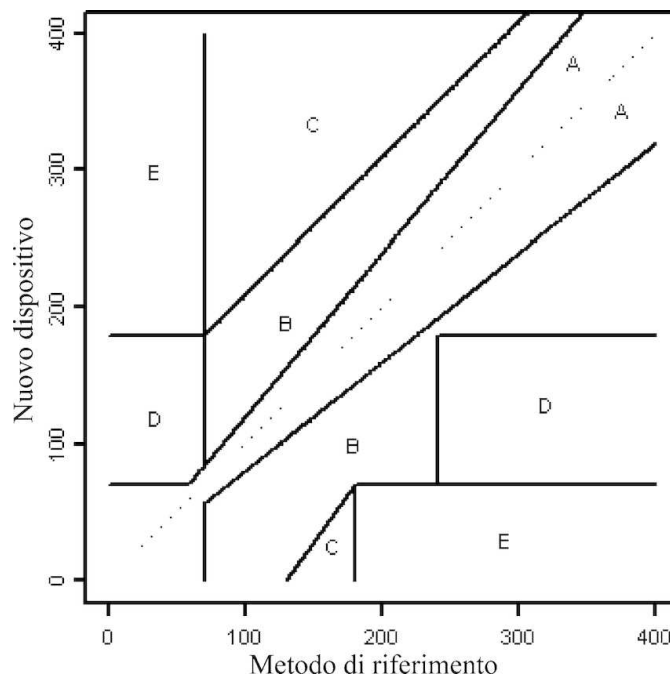
$$ARD_k = 100\% \cdot \frac{|y_{CGM}(t_k) - y_{ref}(t_k)|}{y_{ref}(t_k)}$$

dove  $y_{CGM}$  è il valore misurato dal dispositivo CGM e  $y_{ref}$  è il valore di riferimento

- Differenza relativa media assoluta (MARD) [12]:

$$MARD = \frac{1}{N_{ref}} \cdot \sum_{k=1}^{N_{ref}} ARD_k$$

Un altro metodo statistico che permette di valutare l'accuratezza dei sistemi CGM è l'analisi della griglia di errore di Clarke (EGA) [13]. Questa analisi viene utilizzata in modo specifico per valutare il possibile impatto dell'inaccuratezza sul trattamento del diabete e consente una stima delle misurazioni glicemiche sicure e non sicure rispetto ai valori di riferimento [14]. La griglia in Fig 2.1 è suddivisa in aree che individuano diversi livelli di accettabilità dell'errore clinico e definisce essenzialmente le conseguenze degli errori analitici sulla terapia del paziente e implicitamente circonda l'accuratezza clinica dello strumento. I valori che cadono nelle aree C, D ed E del grafico hanno come conseguenza un trattamento potenzialmente incongruo o anche dannoso per il paziente (per esempio, un'ipoglicemia non riconosciuta dal dispositivo o addirittura erroneamente resa come iperglicemia che richiede trattamento insulinico). Un dispositivo di automonitoraggio del glucosio è considerato clinicamente sicuro se il più del 95% delle misurazioni risiedono nelle zone A e B della EGA. Tutte le misurazioni devono quindi discostarsi al massimo di  $\pm 15$  mg/dl per livelli glicemici di riferimento  $< 100$  mg/dl o entro  $\pm 15\%$  del riferimento per livelli glicemici plasmatici  $\geq 100$  mg/dl. [15]



**Figura 2.1:** Esempio di griglia EGA di Clarke. [15]



### 2.3 Performance dei sensori in diverse tipologie di esercizio

L'utilizzo del glucosio da parte dell'organismo varia in base alla tipologia e all'intensità dell'esercizio. Più aumenta il  $VO_2\max$  (massimo volume di ossigeno consumato per minuto) maggiore sarà il consumo di glucosio e l'intensità del flusso sanguigno nei tessuti. Da fisiologia alcuni parametri come la costante di interscambio del glucosio dal sangue al fluido interstiziale possono subire delle variazioni a causa dell'aumento del flusso sanguigno e del reclutamento capillare <sup>[16]</sup>, per questo motivo potremmo avere valori di accuratezza disomogenei in base al tipo di esercizio. Ogni studio considerato da Munoz Fabra et al. <sup>[11]</sup> è stato inserito all'interno delle seguenti categorie di attività fisica:

- **Aerobica:** attività su cicloergometro (bicicletta) o camminata su tapis roulant per un limitato periodo di tempo e ad una certa intensità. In media un'attività si considera aerobica quando il  $VO_2\max$  è inferiore al 55%, in atleti di alto livello questa soglia può arrivare anche all'85% del  $VO_2\max$ .
- **Resistenza (o weight training):** esercizi di sollevamento pesi, assicurandosi che i principali gruppi muscolari fossero presi in considerazione (leg press, bench press, leg curl, lat pull-down, crunch addominali, shoulder press, rematore seduto, ecc.). Nello studio di Zaharieva et al. <sup>[17]</sup> per esempio ai soggetti veniva sottoposto un circuito di esercizi della durata di 13 minuti, ad intensità medio-alta (55-70%  $VO_2\max$ ), da ripetersi 3 volte.
- **Esercizio a intervalli ad alta intensità (HIIE):** attività di esercizio di massima intensità (80-90% del  $VO_2\max$ ), che di solito comportano ripetizioni molto veloci, alternate a brevi periodi di riposo o esercizi di intensità da bassa a moderata. Questo tipo di esercizio di solito termina con lo sfinimento e i protocolli possono essere molto diversi.
- **Intermittente:** intervalli in cui l'intensità dell'attività variava tra diversi livelli. Ogni intervallo si ripete ciclicamente fino al raggiungimento di un determinato tempo di riposo. Ad esempio, un esercizio di corsa leggera di un'ora con intervalli periodici di sprint che raggiungono l'80% di  $VO_2\max$  ogni 10 minuti.

Per condizioni di riposo invece si intende un periodo in cui non viene svolta attività fisica e la glicemia è costante e non subisce sostanziali variazioni.

<i>Anno e fonte</i>	<i>Tipologia esercizio</i>	<i>Sensore usato</i>	<i>N° campioni</i>	<i>MARD riposo (%)</i>	<i>MARD esercizio (%)</i>	<i>ΔMARD</i>	<i>Riferimento</i>
2011 - Adolfsson et al.	Calcio	CGMS	1135	*18	24 (a)	6	SMBG
	Scii				27 (b)	9	
	Golf				19 (c)	1	
2016 - Moser et al.	Ciclismo (aerobico)	Guardian Real-Time	489	*15.8	18.76 (1.a)	2.96	SMBG
	Ciclismo (HIIE)				19.63 (1.b)	3.83	
2016 - Bally et al.	Ciclismo (intermittente)	Dexcom G4	108	*13	13.3 (a)	0.3	GS
	Ciclismo (aerobico)		100		13.6 (b)	0.6	
2016 - Taleb et al.	Intermittente	Dexcom G4 Platinum	431	13.77	22.53 (a)	8.76	GS
		Paradigm Veo (Enlite2)	425	12.38	20.44 (b)	8.06	
2017 - Aberer et al.	Ciclismo	Freestyle Libre	462	*16.7	8.7 (a)	-8	GS
		Dexcom G4 Platinum	540	*13	15.7 (b)	2.7	
		MiniMed 340G (Enlite2)	402	*14.2	19.4 (c)	5.2	
2017 - Jayawardene et al.	Ciclismo (HIIE)	MiniMed 670G (Sensor3)	48	*10.3	10.5	0.2	GS
	Ciclismo		48		9.9	-0.4	
2017 - Zaharieva et al.	Aerobico	iPro2 (Enlite 2)	96	9.86	12 (1.a)	2.14	SMBG
	Resistenza		96	8.15	6.96 (1.b)	-1.19	
2018 - Giani et al.	Intermittente	FreeStyle Libre	136	16.6	12.5 (a)	-4.1	GS
			136		15.4 (b)	-1.2	SMBG

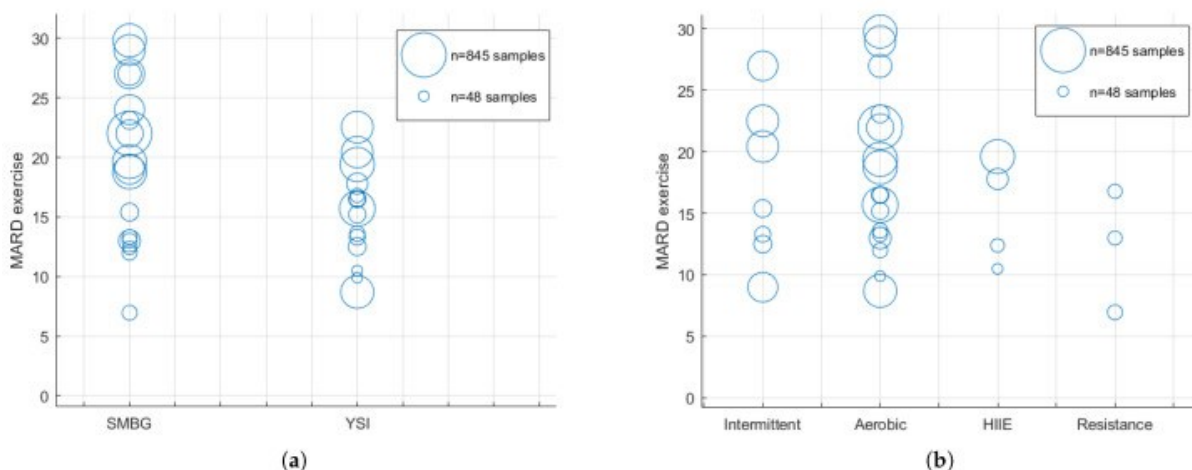
2018 - Biagi et al.	Aerobico	Paradigm Veo (Enlite2)	108	9.5	16.5 (a)	7	GS
	Resistenza		86	15.5	16.8 (b)	1.3	
2018 - Moser et al.	Aerobico	iPro2 (Enlite 2)	228	16.4	27 (2.a)	10.6	SMBG
		MiniMed 640G (Enlite2)	140	17.9	23.1 (2.b)	5.2	
2019 - Steineck et al.	Ciclismo	Dexcom G4 Platinum	2660	*13	16.5 (a)	3.5	GS
					15.2 (b)	2.2	
2019 - Li et al.	HIIE	Dexcom G4 Platinum	192	10.4	17.8	7.4	GS
2019 - Zaharieva et al.	Aerobica	Dexcom G5	204	8	13 (2.a)	5	SMBG
2019 - Moser et al.	Ciclismo	Freestyle Libre	845	13.7	22 (3.a)	8.3	SMBG
2019 - Moser et al.	Ciclismo	Freestyle Libre	470	*16.7	29.8 (4.a)	13.1	SMBG
2020 - Fokker et al.	Ciclismo	Guardian Connect	414	*10.9	29 (a)	18.1	SMBG
		Freestyle Libre	311	*16.7	22 (b)	5.3	
2020 - Guillot et al.	Aerobica	Dexcom G6	96	9.5	13.3 (a)	3.8	SMBG
	Resistenza		96	9.1	13 (b)	3.9	
	HIIE		80	16.8	12.4 (c)	-4.4	

**Tabella 2.1:** Valori in ordine cronologico estratti da Fabra et al.<sup>[11]</sup>:  $MARD$  a riposo,  $MARD_e$  durante l'esercizio e  $\Delta MARD = MARD_e - MARD_r$ . I valori contrassegnati da \* indicano che il valore di  $MARD_r$  è stato ricavato da articoli diversi in quanto non integrato nello studio.

Informazioni riguardanti i sensori presenti in tabella 2.1:

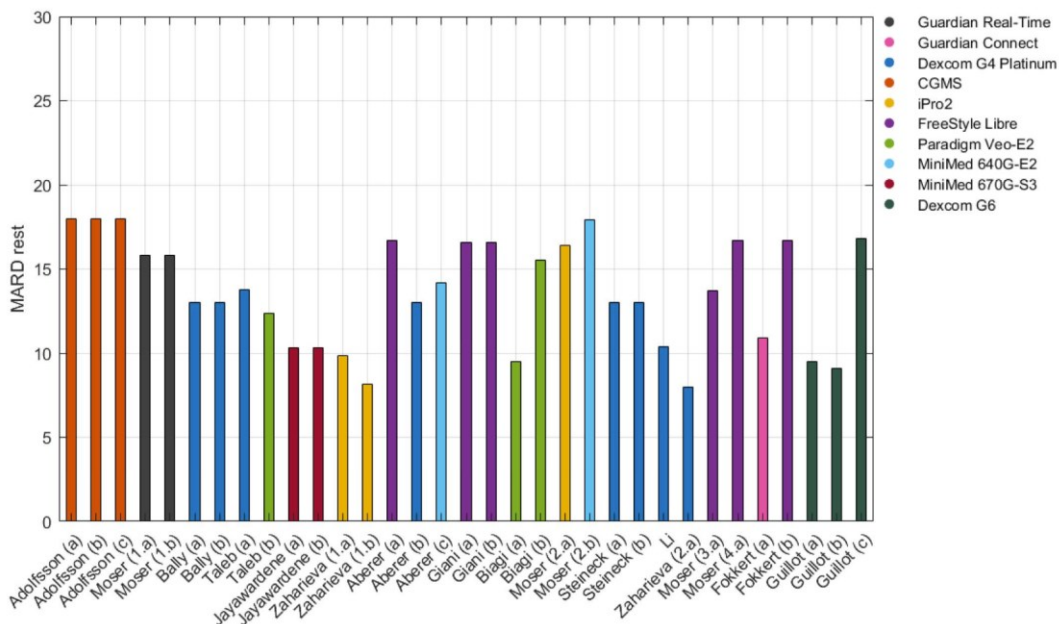
- CGMS: Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA.
- Guardian Real-Time: Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA. Sistema CGM che comprende: Medtronic MiniLink (trasmettitore), YourGuardian (monitor), Guardian Sensor (sensore).
- Guardian Connect: Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA. Sistema CGM che comprende: Guardian Connect app, Guardian Connect (trasmettitore) e il sensore Guardian Sensor 3.
- Dexcom G4 Platinum: Dexcom Inc., San Diego, CA, USA. Sistema CGM composto da un sensore e un trasmettitore. Il sensore ha una durata di 7 giorni mentre il trasmettitore di 6 mesi.
- iPro2: Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA. Sensore ad uso professionale che integra il Medtronic Enlite 2, fornisce valori retrospettivi di glicemia dopo un intervallo di registrazione.
- FreeStyle Libre: Abbott Diabetes Care, Maidenhead, Regno Unito. Sensore FGM (Flash Glucose Monitoring), non fornisce valori in modo continuo ma solo quando viene sincronizzato, ha una capacità di registrazione di 8 ore.
- Paradigm Veo-E2: Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA. Sistema closed-loop (sensore-pompa) che integra il sensore Medtronic Enlite 2.
- MiniMed 640G-E2: Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA. Sistema closed-loop (sensore-pompa) che integra il sensore Medtronic Enlite 2.
- MiniMed 670G-S3: Medtronic MiniMed Inc., Northridge, CA, USA. Sistema closed-loop (sensore-pompa) che integra il sensore Medtronic Guardian Sensor 3.
- Dexcom G6: Dexcom Inc., San Diego, CA, USA. Sistema CGM composto da un sensore e da un trasmettitore. Il sensore ha una durata di 10 giorni mentre il trasmettitore di 3 mesi.

In Fig. 2.2 sono riportati i valori di MARD per i periodi di esercizio in base al riferimento utilizzato (sinistra) o alla tipologia di esercizio (destra). Si può notare che i valori di MARD sono in media più bassi quando il riferimento è YSI (GS), tuttavia il numero di campioni (*samples*) degli studi che hanno usato SMBG come riferimento sono leggermente più elevati, risulta quindi complicato trarre delle conclusioni. Notiamo inoltre che molti studi si sono concentrati sull'esercizio aerobico, forse per il fatto che è più semplice effettuare misure di riferimento della glicemia (SMBG e GS) durante questo tipo di esercizi o in quanto sono in genere attività più comunemente svolte dai pazienti.

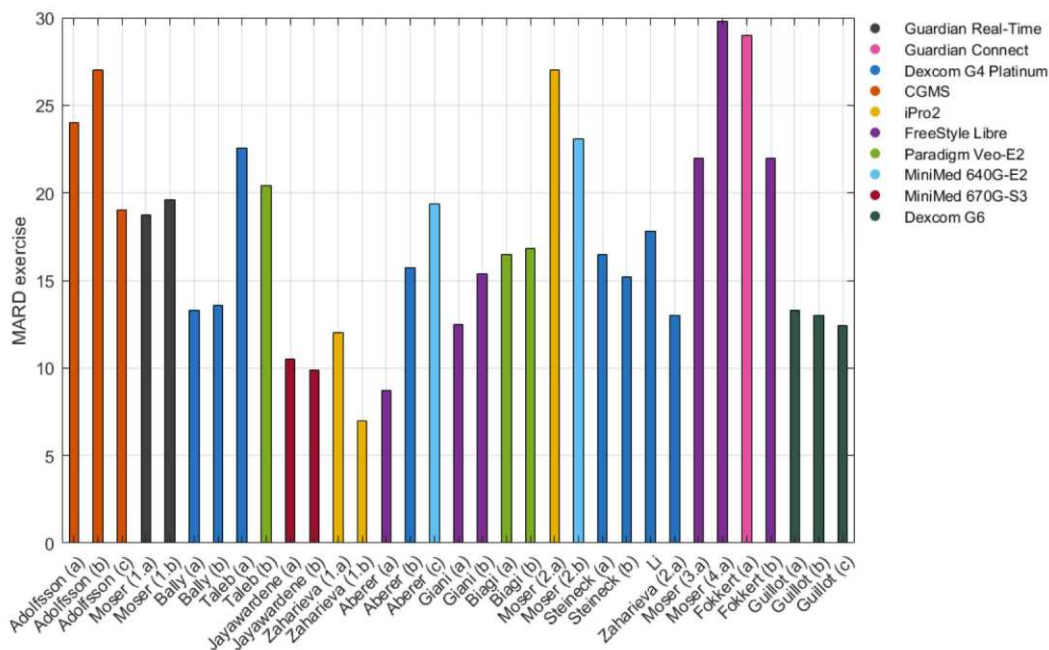


**Figura 2.2:** Il pannello (a) mostra il MARD per i periodi di esercizio in base al riferimento utilizzato (Yellow Springs Instrument è un analizzatore di glucosio sanguigno da laboratorio). Il pannello (b) visualizza i valori MARD per i periodi di esercizio raggruppati in base alla tipologia di esercizio.<sup>[11]</sup>

Anche se è l'accuratezza dei CGM in condizioni standard è migliorata nel tempo, come si può notare confrontando lo studio di Adolfsson et al. <sup>[18]</sup> con quello di Guillot et al. <sup>[14]</sup> (Tab. 2.1: 18% e circa 9%, rispettivamente), non è banale concludere lo stesso sull'accuratezza durante l'attività fisica. Nella Fig. 2.4 possiamo notare come questo trend non sia confermato. Il Guardian Connect e il MiniMed 670G-S3 (accomunati dallo stesso sensore) per esempio, hanno registrato valori di MARD nettamente superiori rispetto a Dexcom G6 nonostante siano stati commercializzati nello stesso anno. Anche il sistema iPro2, più datato rispetto ai sensori precedentemente citati, ha performato decisamente meglio. Tuttavia, sebbene sembri il più accurato in condizioni dinamiche, ha l'importante limitazione di poter essere usato solo per l'analisi retrospettiva non fornendo valori in tempo reale.

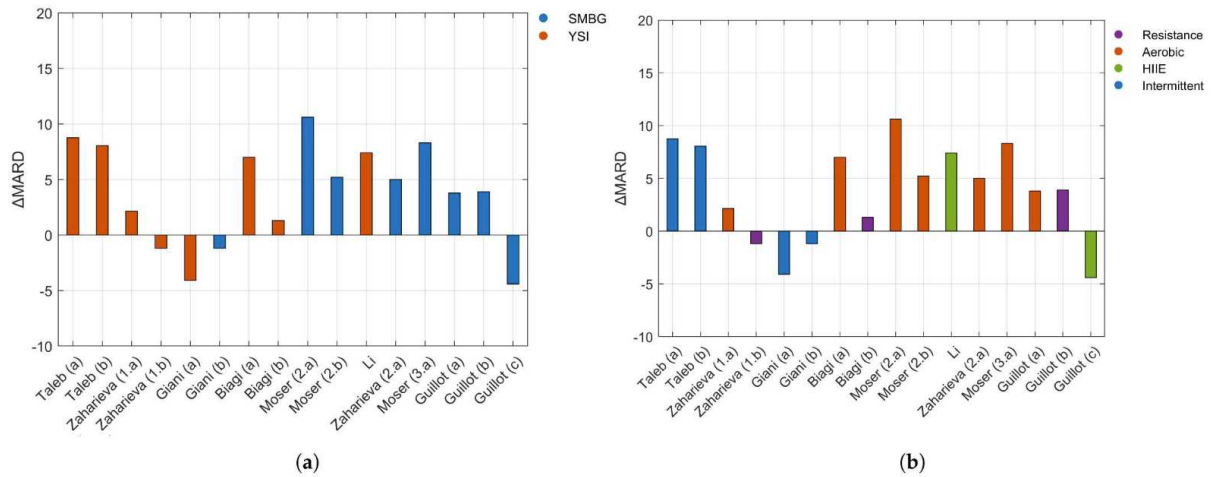


**Figura 2.3:** MARD in condizioni di riposo in ordine cronologico di pubblicazione. <sup>[11]</sup>

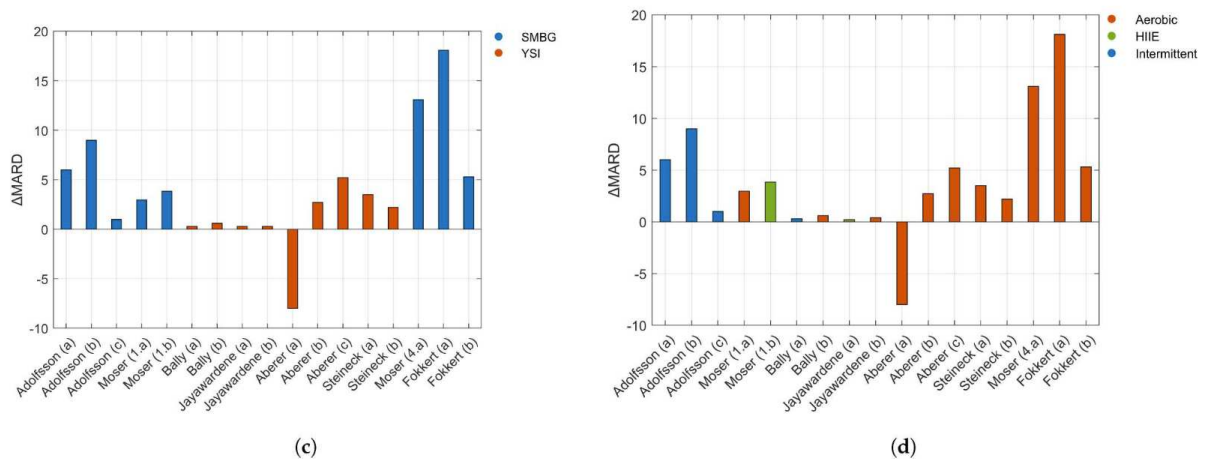


**Figura 2.4:** MARD per periodi di esercizio in ordine cronologico di pubblicazione. <sup>[11]</sup>

In alcuni studi considerati non era riportato il valore di MARD in condizioni di riposo, pertanto, è stato estrapolato da altri articoli presenti in letteratura. Il parametro di accuratezza è influenzato anche dal protocollo utilizzato e dall'età dei pazienti, perciò, per analizzare graficamente il  $\Delta$ MARD (figure 2.5 e 2.6), gli studi abbinati (contrassegnati con \* in tabella 2.1) sono trattati separatamente in quanto meno precisi.



**Figura 2.5:** Dati degli studi che riportavano il MARD sia per l'esercizio che per il riposo. Il pannello (a) riporta il  $\Delta$ MARD in base al riferimento, il pannello (b) riporta il  $\Delta$ MARD in base all'esercizio. <sup>[11]</sup>

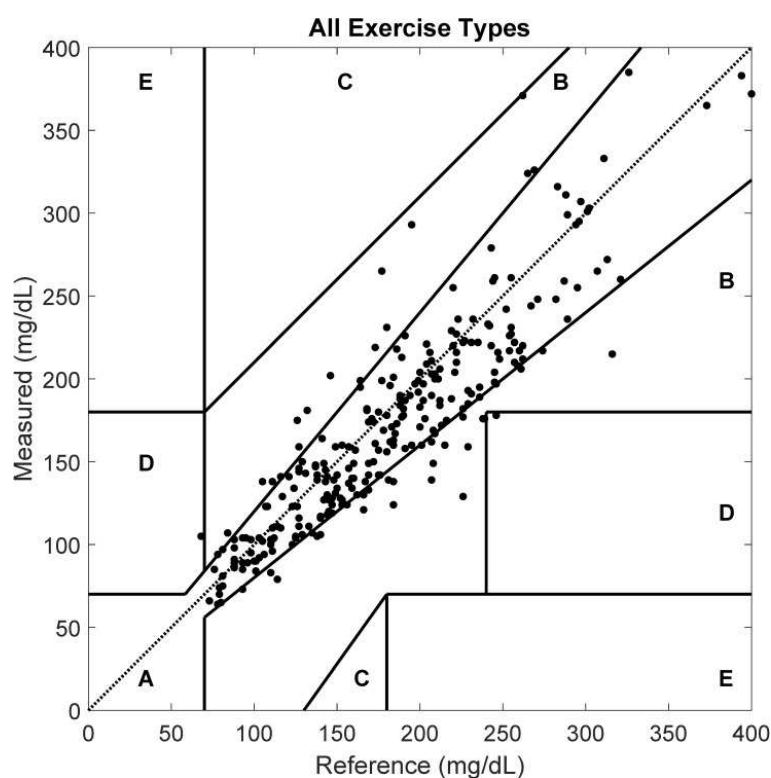


**Figura 2.6:** Dati degli studi che riportavano il MARD in condizioni di esercizio ma non di riposo. Il pannello (c) riporta il  $\Delta$ MARD in base al riferimento, il pannello (d) riporta il  $\Delta$ MARD in base all'esercizio. <sup>[11]</sup>

Per quanto riguarda la differenza tra metodi di riferimento, possiamo notare dalle figure 2.5 e 2.6 (a,c) che generalmente i valori di  $\Delta$ MARD sono più bassi quando il riferimento è GS. Tuttavia, effettuando una meta-analisi sui dati disponibili risulta inconcludente tale ipotesi. Dai grafici (b,d) si può osservare che la precisione è inferiore durante gli esercizi intermittenti e aerobici, mentre in quelli con carichi l'accuratezza è maggiore. Questo può essere causato dal fatto che durante gli esercizi con carichi, o comunque ad alta intensità, la fonte di energia impiegata maggiormente è il glucosio. Per compensare l'utilizzo di glucosio plasmatico

L'organismo rilascia glucagone ed inibisce il rilascio di insulina, questo porta nel breve termine ad un leggero aumento della glicemia e di conseguenza avremo variazioni meno significative della glicemia e una migliore accuratezza del sistema rispetto agli esercizi aerobici. Nel complesso possiamo comunque confermare che durante l'attività fisica i sistemi CGM sono meno accurati. Questo ha importanti implicazioni per la gestione del diabete in quanto i pazienti diabetici devono essere consapevoli della possibile imprecisione di tali dispositivi, soprattutto nei sistemi closed-loop dove il rilascio di insulina dipende dalle misure effettuate dal sensore CGM. Un'imprecisione del sensore, infatti, può rendere inefficace o addirittura dannoso l'intervento della pompa insulinica portando a variazioni inopportune di glicemia.

Nonostante ciò, le ultime generazioni di sensori, come dimostra lo studio di Guillot et al. <sup>[14]</sup> sono complessivamente efficaci e clinicamente sicure da utilizzare. Nella Fig 2.7 possiamo infatti notare che la maggior parte delle misure effettuate dal sensore Dexcom G6 durante lo studio (99.3%) risiedono nella zona centrale della EGA di Clarke (A+B).



**Figura 2.7:** Analisi della griglia di errore di Clarke che mostra le misure CGM e glucosio plasmatico (di riferimento). <sup>[14]</sup>



## **2.4 Possibili fattori di distorsione sulla misurazione dei CGM**

Nel paragrafo 1.2.2.1 è stata analizzato il modello della cinetica tra glucosio interstiziale e plasmatico e abbiamo concluso che tra i due compartimenti sussiste un rapporto di ritardo-distorsione. Sebbene i dispositivi CGM offrano un notevole vantaggio in termini quantità di dati misurati, il sistema ha ancora dei limiti in condizioni non standard, come abbiamo potuto notare dai risultati discussi nel paragrafo precedente. Come accennato in precedenza, dallo studio di Frank et al.<sup>[16]</sup> emerge che durante l'attività fisica la dinamica del glucosio cambia drasticamente. Aumentano infatti la produzione endogena di glucosio, la velocità di produzione di glucosio nel tessuto periferico e la velocità di trasporto del glucosio nel tessuto periferico mediante reclutamento capillare. Queste variazioni vanno a rendere meno efficiente la calibrazione dei sensori portando a distorsioni nella misurazione. Un ulteriore fattore di inaccuratezza, che interessa il processo di trasduzione del segnale elettrochimico in segnale elettrico, è la presenza di una corrente di offset. Altre possibili cause possono includere temperatura esterna e della pelle, condizioni climatiche e i gradi di isolamento termico causati dal vestiario. Anche l'altitudine potrebbe influenzare le misurazioni in quanto la disponibilità di ossigeno è ridotta al 75% già a 2500 metri, questo può influenzare la concentrazione interstiziale di glucosio e di conseguenza il processo ossidativo alla base della tecnologia del sensore<sup>[19]</sup>. Come dimostrato dallo studio di Basu et al.<sup>[20]</sup> infine, alcuni farmaci come lisinopril, albuterolo, paracetamolo e atenololo possono interferire negativamente sull'accuratezza dei sensori CGM.

## **2.5 Metodologie per il miglioramento dell'accuratezza di sensori CGM in condizioni dinamiche**

### **2.5.1 Stima della glicemia da dispositivi multisensoriali**

La concentrazione di glucosio può essere stimata attraverso tecniche di machine learning basate su dispositivi multisensoriali, come SenseWear Pro Armband dalla ditta BodyMedia (Pittsburgh, PA, USA) che raccoglie dati corporei da cinque tipi di sensori integrati. Un accelerometro bidimensionale registra la posizione e il movimento del braccio e del corpo, un sensore di flusso termico e un termistore misurano il calore dissipato dal corpo, nonché la temperatura corporea e circostante, un sensore galvanico misura la conducibilità della pelle e due elettrodi ECG misurano l'attività elettrica cardiaca. La stima della glicemia si basa su un modello di machine-learning che riconosce se è in atto un'attività fisica e successivamente grazie ad un modello di regressione fornisce una stima della glicemia. Come si può facilmente

immaginare questi sensori non hanno una buona accuratezza e non possono essere considerati clinicamente sicuri. Tuttavia, integrare questo tipo di sensori in un sistema CGM potrebbe migliorare l'affidabilità di quest'ultimi durante l'attività fisica. [21]

### **2.5.2 Integrazione di frequenza cardiaca e accelerometro con dati CGM**

In due studi di Stenerson et al. [22],[23] è stata approfondita l'integrazione di frequenza cardiaca (FC) e accelerometro con i sistemi CGM ottenendo interessanti risultati.

Nel primo studio [22] è stato utilizzato lo Zephyr BioHarness 3 della Zephyr Technology Company (Annapolis, MD, USA), sistema composto da un accelerometro e da un cardiofrequenzimetro, in combinazione con un sistema closed-loop (CGM e pompa per insulina). I dati sono stati raccolti durante le attività quotidiane dei pazienti, in media durante 4,9 giorni (da 1 a 16 giorni). È stato sviluppato un algoritmo per predire i livelli di glucosio e arrestare il microinfusore quando la glicemia scendeva al di sotto della soglia di 70 mg/dl. Con le simulazioni, si è stimato che l'algoritmo originale riduce del 62% il numero di episodi di ipoglicemia, l'aggiunta di informazioni sulla frequenza cardiaca (FC) consente di ridurre la frequenza del 71% e i dati sull'accelerazione del 74%. La combinazione dei dati di FC e accelerazione riduce l'ipoglicemia del 76%. Nel secondo studio è stata testata la bontà dell'algoritmo sottoponendo ad un gruppo di 18 soggetti a due sessioni di calcio a distanza di 7-22 giorni. Durante la prima sessione è stata monitorata la glicemia dei pazienti tramite un sistema closed-loop senza l'integrazione dell'algoritmo mentre nella seconda con integrazione. Purtroppo, lo studio non ha portato agli esiti stimati in silico, il sistema dotato di algoritmo correttivo non ha mostrato alcuna differenza statisticamente significativa rispetto a quello privo di algoritmo.

Questi sistemi sono ancora del tutto sperimentali ma offrono un importante punto di partenza per l'integrazione di dati sull'attività fisica per il miglioramento dei CGM. Gli smartwatch di ultima generazione, per esempio, integrano sensori di temperatura, ossigenazione, frequenza cardiaca, pressione, accelerazione, altitudine, tutti parametri che se integrati opportunamente con modelli matematici possono contribuire a mitigare gli errori descritti nei paragrafi precedenti.

### 3. CONCLUSIONI

Indubbiamente i sensori CGM hanno contribuito al miglioramento del trattamento del diabete, specialmente il diabete di tipo 1 ma recentemente anche nel diabete di tipo 2 allo stadio avanzato, fornendo un ausilio efficace e relativamente economico alla misurazione della glicemia. Tuttavia, risulta fondamentale tenere in considerazione di possibili effetti indesiderati causati da alterazioni delle misurazioni che potrebbero verificarsi in condizioni critiche, come durante esercizio fisico.

Dai risultati riportati nel capitolo 2 possiamo concludere che i CGM perdono in accuratezza durante l'attività fisica ma non è ben chiaro come le varie tipologie di esercizio o il metodo di riferimento influiscano singolarmente sulla bontà delle misure. Questo è ancor più complicato dalla mancanza di un protocollo standardizzato per il test dei sistemi CGM in condizioni non standard e dal fatto che molti studi non erano focalizzati sull'analisi delle varie tipologie di esercizi. Sarebbe interessante valutare la performance delle nuove generazioni di sensori, per esempio il FreeStyle Libre Sense di Abbott, sviluppati appositamente per l'attività sportiva (non solo per pazienti diabetici). Purtroppo, al momento, non sono presenti in letteratura studi riguardanti tali sensori, ma sono in corso degli studi a questo riguardo.

Permettere ai pazienti diabetici di riuscire a svolgere attività fisica senza doversi preoccupare del rischio di ipo/iperglicemia è di fondamentale importanza in quanto permette una migliore gestione della glicemia e della salute generale. Nuovi metodi di calibrazione dei CGM, magari con l'integrazione di parametri fisiologici o di accelerometri, dovrebbero essere sviluppati per migliorare l'accuratezza dei sensori in condizioni non standard.



# BIBLIOGRAFIA

1. Iperglicemia (Glicemia alta): disturbi e cure - ISSalute [WWW Document], n.d. URL <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/i/iperglicemia>
2. Osservatorio ARNO Diabete. Il profilo assistenziale della popolazione con diabete. Rapporto 2019, volume XXXI - Collana Rapporti ARNO. Santarcangelo di Romagna (RN): Maggioli S.p.A; 2019. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5025-rapportoarno-diabete-2019>.
3. American Diabetes Association, 2013. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 37, S81–S90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
4. Holzer, R., Bloch, W., Brinkmann, C., 2022. Continuous Glucose Monitoring in Healthy Adults—Possible Applications in Health Care, Wellness, and Sports. *Sensors* 22, 2030. <https://doi.org/10.3390/s22052030>
5. Villena Gonzales, W., Mobashsher, A.T., Abbosh, A., 2019. The Progress of Glucose Monitoring—A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors. *Sensors* 19, 800. <https://doi.org/10.3390/s19040800>
6. Heo, Y.J., Kim, S.-H., 2019. Toward Long-Term Implantable Glucose Biosensors for Clinical Use. *Appl. Sci.* 9, 2158. <https://doi.org/10.3390/app9102158>
7. Cappon, G., Vettoretti, M., Sparacino, G., Facchinetti, A., 2019. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab. J.* 43, 383–397. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>
8. Schiavon, M., Dalla Man, C., Dube, S., Slama, M., Kudva, Y.C., Peyser, T., Basu, A., Basu, R., Cobelli, C., 2015. Modeling Plasma-to-Interstitial Glucose Kinetics from Multitracer Plasma and Microdialysis Data. *Diabetes Technol Ther* 17, 825–831. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0119>
9. Cobelli, C., Schiavon, M., Dalla Man, C., Basu, A., Basu, R., 2016. Interstitial Fluid Glucose Is Not Just a Shifted-in-Time but a Distorted Mirror of Blood Glucose: Insight from an In Silico Study. *Diabetes Technol. Ther.* 18, 505–511. <https://doi.org/10.1089/dia.2016.0112>
10. Monnier, L., Colette, C., Owens, D., 2020. Calibration free continuous glucose monitoring (CGM) devices: Weighing up the benefits and limitations. *Diabetes Metab.* 46, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101118>

11. Muñoz Fabra, E., Díez, J.-L., Bondía, J., Laguna Sanz, A.J., 2021. A Comprehensive Review of Continuous Glucose Monitoring Accuracy during Exercise Periods. *Sensors* 21, 479. <https://doi.org/10.3390/s21020479>
12. Reiterer, F., Polterauer, P., Schoemaker, M., Schmelzeisen-Redecker, G., Freckmann, G., Heinemann, L., del Re, L., 2016. Significance and Reliability of MARD for the Accuracy of CGM Systems. *J. Diabetes Sci. Technol.* 11, 59–67. <https://doi.org/10.1177/1932296816662047>
13. Clarke, W.L., Cox, D., Gonder-Frederick, L.A., Carter, W., Pohl, S.L., 1987. Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose. *Diabetes Care* 10, 622–628. <https://doi.org/10.2337/diacare.10.5.622>
14. Guillot, F.H., Jacobs, P.G., Wilson, L.M., Youssef, J.E., Gabo, V.B., Branigan, D.L., Tyler, N.S., Ramsey, K., Riddell, M.C., Castle, J.R., 2020a. Accuracy of the Dexcom G6 Glucose Sensor during Aerobic, Resistance, and Interval Exercise in Adults with Type 1 Diabetes. *Biosensors* 10, 138. <https://doi.org/10.3390/bios10100138>
15. Montagnana, M., Lippi, G., 2013. Automonitoraggio glicemico nei pazienti diabetici. *Riv. Ital. Della Med. Lab. - Ital. J. Lab. Med.* 9, 195–204. <https://doi.org/10.1007/s13631-013-0017-z>
16. Frank, S., Jbaily, A., Hinshaw, L., Basu, R., Basu, A., Szeri, A.J., 2021. Modeling the acute effects of exercise on glucose dynamics in healthy nondiabetic subjects. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 48, 225–239. <https://doi.org/10.1007/s10928-020-09726-9>
17. Zaharieva D.P., Turksoy K., McGaugh S.M., Pooni R., Vienneau T., Ly T., Riddell M.C. Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology during Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2019;21:313–321. doi: 10.1089/dia.2018.0364.
18. Adolfsson P., Örnhammar H., Jendle J. The benefits of continuous glucose monitoring and a glucose monitoring schedule in individuals with type 1 diabetes during recreational diving. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2008;2:778–784. doi: 10.1177/193229680800200505.
19. Fokkert, M., van Dijk, P.R., Edens, M.A., Díez Hernández, A., Slingerland, R., Gans, R., Delgado Álvarez, E., Bilo, H., 2020. Performance of the Eversense versus the Free Style Libre Flash glucose monitor during exercise and normal daily activities in subjects

- with type 1 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res. Care* 8, e001193.  
<https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001193>
20. Basu, A., Slama, M.Q., Nicholson, W.T., Langman, L., Peyser, T., Carter, R., Basu, R., 2017. Continuous Glucose Monitor Interference With Commonly Prescribed Medications: A Pilot Study. *J. Diabetes Sci. Technol.* 11, 936–941.  
<https://doi.org/10.1177/1932296817697329>
  21. Ding, S., Schumacher, M., 2016. Sensor Monitoring of Physical Activity to Improve Glucose Management in Diabetic Patients: A Review. *Sensors* 16, 589.  
<https://doi.org/10.3390/s16040589>
  22. Stenerson, M., Cameron, F., Wilson, D.M., Harris, B., Payne, S., Bequette, B.W., Buckingham, B.A., 2014a. The Impact of Accelerometer and Heart Rate Data on Hypoglycemia Mitigation in Type 1 Diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 8, 64–69.  
<https://doi.org/10.1177/1932296813516208>
  23. Stenerson, M., Cameron, F., Payne, S.R., Payne, S.L., Ly, T.T., Wilson, D.M., Buckingham, B.A., 2014b. The Impact of Accelerometer Use in Exercise-Associated Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J. Diabetes Sci. Technol.* 9, 80–85.  
<https://doi.org/10.1177/1932296814551045>