

Ανασκόπηση

## Η τεχνολογία του συστήματος συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης και η αξιοποίησή της στο σακχαρώδη διαβήτη της κύησης

**Β. Χ. Χαριζοπούλου**  
**Π. Μαρκέλλου**  
**Ε. Δαφούλη**  
**Α. Βαβίλης**  
**Β. Κ. Ταρλατζής**  
**Ι. Παπαδήμας**  
**Α. Γ. Γουλής**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και εγκυμοσύνης απαντάται συχνά στην κλινική πράξη, εμφανίζοντας τόσο ερευνητικό, από την άποψη της Παθολογικής Φυσιολογίας, όσο και κλινικό ενδιαφέρον, από την άποψη της αυξημένης βραχυπρόθεσμης και μακροπρόθεσμης νοσηρότητας που παρατηρείται στο έμβryo - νεογνό αλλά και στην ίδια την μητέρα. Το σύστημα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης (ΣΚΓ) αποτελεί μια σχετικά νέα τεχνολογία, μέσω της οποίας είναι δυνατή η καταγραφή της γλυκόζης στο υποδόριο μεσοκυττάριο υγρό κάθε τρία έως πέντε λεπτά, για χρονικό διάστημα έως και 72 ωρών. Το γλυκαιμικό profile που καταγράφεται μέσω της ΣΚΓ παρέχει μια σαφέστερη εικόνα των γλυκαιμικών διακυμάνσεων, συγκρινόμενη με τη χρήση του σακχαρόμετρου. Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος των γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού οδηγεί σε ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνητότητας. Η αξιοποίηση των συστημάτων ΣΚΓ, με τα σημαντικά τεχνικά τους πλεονεκτήματα έναντι του κλασικού τρόπου παρακολούθησης, μπορεί να αποτελέσει σημαντικό βοήθημα για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε έγκυες γυναίκες με διαβήτη.

*Όροι ευρετηρίου: Σακχαρώδης διαβήτης, κύηση, θεραπεία, σύστημα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως σακχαρώδης διαβήτης της κύησης (ΣΔΚ) ορίζεται ο διαβήτης που εμφανίζεται για πρώτη φορά κατά την κύηση<sup>1</sup>. Ο ΣΔΚ αφορά το 4-7% των κύσεων στις Ηνωμένες Πολιτείες<sup>2</sup>. Οι έγκυες με υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος αντιμετωπίζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης μαιευτικών επιπλοκών, όπως η προεκλαμψία, η χοριοαμνιονίτιδα, ο πρόωρος τοκετός και η αιμορραγία της λοχείας, ενώ αυξάνεται ο κίνδυνος μελλοντικής ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2<sup>3-5</sup>. Επιπρόσθετα, η μητρική υπεργλυκαιμία, ιδιαίτερα η μεταγευματική, οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νεογνικής νοσηρότητας, όπως η μακροσωμία, η υπογλυκαιμία, η πολυερυθραιμία, η υποκαλιαιμία και ο ίκτερος<sup>6-9</sup>.

Ο κύριος στόχος στην αντιμετώπιση των εγκύων με διαβήτη είναι η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης σε, κατά το δυνατόν, φυσιολογικά επίπεδα. Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού οδηγεί σε ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνητότητας<sup>10-12</sup>. Παρ' όλα αυτά, ένας πολύ αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος

Μονάδα Ενδοκρινολογίας  
Αναπαραγωγής, Α' Μαιευτική-  
Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:  
Βικεντία Χαριζοπούλου,  
Α' Μαιευτική - Γυναικολογική  
Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο  
«Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός,  
54603 Νέα Ευκαρπία, Θεσσαλονίκη  
Τηλέφωνο: 2310-693131  
E-mail: vikentiaha@yahoo.com  
Κατατέθηκε: 5/3/09  
Εγκρίθηκε: 25/8/09

μπορεί να συνοδεύεται από συμπτωματικά ή ασυμπτωματικά επεισόδια υπογλυκαιμίας, ικανά να θέσουν σε κίνδυνο τόσο την έγκυο όσο και το αναπτυσσόμενο έμβρυο<sup>13</sup>.

Ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος, η διαίτα, η άσκηση, καθώς και η χορήγηση ινσουλίνης, όποτε αυτή κριθεί αναγκαία, αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της σύγχρονης αντιμετώπισης του ΣΔΚ<sup>14,15</sup>. Σύμφωνα με τη σύγχρονη πρακτική, ο έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης γίνεται από την ίδια την έγκυο, με τη βοήθεια σακχαρομέτρου, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά<sup>14-17</sup>. Η βέλτιστη συχνότητα του αυτοελέγχου δεν έχει καθορισθεί, και κυμαίνεται μεταξύ δύο και οκτώ μετρήσεων ανά ημέρα<sup>1,4,14,16</sup>. Ωστόσο, η συγκεκριμένη μέθοδος έχει τον σημαντικό περιορισμό ότι παρέχει μόνο μεμονωμένες τιμές και όχι μια ολοκληρωμένη εικόνα των μεταβολών του γλυκαιμικού profile κατά τη διάρκεια της ημέρας. Γι αυτόν τον λόγο, τόσο τα επεισόδια υπογλυκαιμίας όσο και αυτά της υπεργλυκαιμίας μπορεί να περάσουν απαρατήρητα<sup>13,18,19</sup>.

Πρόσφατα, αναπτύχθηκε, και είναι πλέον διαθέσιμη στην κλινική πράξη, η τεχνολογία των συστημάτων συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης (ΣΚΓ). Η χρησιμοποίησή τους σε κλινικές μελέτες αποκάλυψε σημαντικές και άγνωστες μέχρι σήμερα πτυχές της φυσιολογίας του ΣΔ και του ΣΔΚ<sup>20-24</sup>. Το σύστημα ΣΚΓ είναι μια συσκευή η οποία καταγράφει τιμές γλυκόζης στο υποδόριο μεσοκυττάριο υγρό, εύρους 50 έως 400mg/dL κάθε τρία έως πέντε λεπτά, για χρονικό διάστημα έως και 72 ωρών. Η καταγραφή είναι δυνατή με την τοποθέτηση μιας μικροϊνας μικροδιάλυσης, συνήθως στην περιομφαλική χώρα. Στο εσωτερικό της μικροϊνας ένα διάλυμα μεταφέρει τη γλυκόζη του ασθενή σε ένα βιοαισθητήρα<sup>21,25-27</sup>.

Οι τιμές της γλυκόζης που καταγράφονται με αυτόν τον τρόπο έχει αποδειχθεί ότι συμφωνούν με αυτές που προκύπτουν από εργαστηριακές μετρήσεις στο πλάσμα<sup>28</sup>, καθώς και με αυτές που καταγράφονται με τη χρήση ενός απλού σακχαρομέτρου, στα πλαίσια του αυτοελέγχου των επιπέδων γλυκόζης<sup>29</sup>. Το σύστημα ΣΚΓ είναι ικανό να διευκολύνει την ανίχνευση όλων των μεταγευματικών υπεργλυκαιμιών, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που αποδίδονται σε απρογραμμάτιστα γεύματα, δίνοντας με αυτόν τον τρόπο τη δυνατότητα πιο ορθολογικής παρέμβασης<sup>18-24</sup>.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, όσον αφορά τις κλινικές εφαρμογές των συσκευών ΣΚΓ και την αξιοποίησή τους κατά την εγκυμοσύνη και τον τοκετό.

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ

Ο στόχος της ΣΚΓ είναι η απόκτηση όσο το δυνα-

τόν περισσότερων πληροφοριών, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, ώστε να λαμβάνονται οι σωστές αποφάσεις και να παρέχεται η βέλτιστη θεραπεία στους ασθενείς με ΣΔ<sup>21</sup>. Τα επίπεδα της γλυκόζης μεταβάλλονται συνεχώς κατά τη διάρκεια της ημέρας, ιδιαίτερα κατά τις ώρες των γευμάτων και της άσκησης. Οι ασθενείς με ΣΔ ενθαρρύνονται να αυτοελέγχονται συχνά και να αντιδρούν στις πληροφορίες που λαμβάνουν από αυτές τις μετρήσεις. Επίσης, τους ζητείται να δημιουργηθεί ένα αρχείο καταγραφών, στο οποίο να ανατρέχει ο ιατρός με σκοπό την εκτίμηση του συνολικού γλυκαιμικού profile. Στην περίπτωση που εντοπίζονται μη επιθυμητές διακυμάνσεις, προτείνονται και υιοθετούνται αντιστοίχως στη διαίτα, την άσκηση ή την ινσουλinoθεραπεία<sup>29-31</sup>.

Η ΣΚΓ παρέχει πληροφορίες σχετικές με πέντε διαφορετικά είδη διακυμάνσεων στα επίπεδα γλυκόζης:

- α) την κατεύθυνση της αλλαγής,
- β) το μέγεθός της,
- γ) τη διάρκειά της,
- δ) τη συχνότητά της, και
- ε) τις πιθανές αιτίες της μεταβολής, όταν ταυτόχρονα καταγράφονται και οι δραστηριότητες ή οι διαιτητικές συνήθειες του ασθενούς<sup>21,32</sup>.

Επιπρόσθετα, η ΣΚΓ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για δύο σημαντικές διαδικασίες. Πρώτον, δίνεται η δυνατότητα δημιουργίας ενός λεπτομερούς αρχείου του γλυκαιμικού profile, το οποίο μελετάται σε δεύτερο χρόνο από τον ασθενή και τον ιατρό του. Δεύτερον, με τη χρήση των νέων συσκευών μέτρησης σε πραγματικό χρόνο (real-time), μπορούν να προβλεφθούν οι μελλοντικές τιμές της γλυκόζης, με σκοπό ο ασθενής να μπορεί να παρέμβει, προσαρμόζοντας τη θεραπεία οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, χωρίς να υποβληθεί στη διαδικασία της επανειλημμένης τριχοειδικής αιμοληψίας<sup>21,30,32</sup>.

Στις βασικές κλινικές ενδείξεις της χρήσης ΣΚΓ περιλαμβάνονται: η προσαρμογή της αντιδιαβητικής θεραπείας, η ποσοτική εκτίμηση της αποτελεσματικότητάς της, η εκτίμηση των μεταβολών του τρόπου ζωής στο γλυκαιμικό έλεγχο, η παρακολούθηση καταστάσεων όπου επιδιώκεται πολύ αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος, η διάγνωση και πρόληψη επεισοδίων υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια του ύπνου, και η διάγνωση και πρόληψη της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας<sup>21,30,32</sup>.

Η πιο διαδεδομένη χρήση της ΣΚΓ παραμένει η εκτίμηση των προσαρμογών της αντιδιαβητικής θεραπείας, με απώτερο στόχο τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο<sup>30</sup>. Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν την ελάττωση ή αύξηση της δόσης της ινσουλίνης πριν τα γεύματα, τη μεταβολή του είδους της χορηγούμενης ινσουλίνης, τη μεταβολή της σύνθεσης της διαίτας σε υδατάνθρακες, την ελάττωση της δόσης της ινσουλίνης βραχείας δράσης κατά τα χρονικά διαστήματα έντονης σωματικής

άσκησης, καθώς και τη μεταβολή της διαίτας ή της αγωγής κατά τη νύχτα, με σκοπό την αποφυγή του «φαινομένου της αυγής»<sup>21,32</sup>.

Τα συστήματα ΣΚΓ έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες αντιδιαβητικών δισκίων, στην προσπάθεια να καταγραφούν με ακρίβεια οι επιδράσεις τους στο γλυκαιμικό profile των ασθενών<sup>33</sup>. Επιπρόσθετα, έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης και σε άλλους πληθυσμούς, όπως ασθενείς με κυστική ίνωση<sup>34,35</sup> οι οποίοι αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ, νοσηλεύμενοι σε μονάδες εντατικής νοσηλείας<sup>36</sup>, ασθενείς σε μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας<sup>37,38</sup> ή υπεργλυκαιμίας<sup>36,39</sup> και ασθενείς με νοσήματα αποθήκευσης γλυκογόνου<sup>40</sup> οι οποίοι επίσης αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σε όλους αυτούς, η χρήση της ΣΚΓ μπορεί να παράσχει πολύτιμες γνώσεις Παθολογικής Φυσιολογίας, αλλά και χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της διαίτας στον μεταβολισμό της γλυκόζης<sup>41,42</sup>.

#### Η ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι δημοσιεύσεις που αφορούν τη χρήση ΣΚΓ σε έγκυες με ή χωρίς ΣΔ, παρ' όλο που είναι περιορισμένες σε αριθμό, είναι σημαντικές, καθώς προτείνουν μεταβολές στη θεραπευτική προσέγγιση των γυναικών κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού.

Στις κύριες ερευνητικές προσεγγίσεις περιλαμβάνονται η σύγκριση της ΣΚΓ με τον αυτοέλεγχο μέσω σακχαρομέτρου, ο προσδιορισμός του ιδανικού χρόνου μέτρησης των επιπέδων γλυκόζης μεταγευματικά, καθώς και η μεταβλητότητα του γλυκαιμικού profile των εγκύων από την μία ημέρα στην άλλη. Επιπρόσθετα, σε μερικές μελέτες αξιολογήθηκε η αξιοπιστία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της ΣΚΓ. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε η ικανότητα της να εντοπίζει ασυμπτωματικά επεισόδια υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας, να βοηθά στον καθορισμό της αντιδιαβητικής θεραπείας σε έγκυες με ΣΔ τύπου 1, ενώ σε δύο κλινικές μελέτες διερευνήθηκε ο ρόλος που μπορεί να διαδραματίσει κατά τη διάρκεια της χορήγησης κορτικοστεροειδών για την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου αλλά και κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Σε πιλοτικές κλινικές μελέτες<sup>20,43,44,45</sup>, όπου συγκρίθηκε η ΣΚΓ με το σακχαρόμετρο, βρέθηκε πως η πρώτη παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το γλυκαιμικό profile των εγκύων με ΣΔ. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε η αυξημένη δυνατότητα της ΣΚΓ να ανιχνεύει με ακρίβεια τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μεταγευματικά και τα ασυμπτωματικά επεισόδια υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της νύχτας σε έγκυες με ΣΔΚ και ΣΔ τύπου 1, ιδιαίτερα σε αυτές που βρίσκο-

νται σε αγωγή με ινσουλίνη. Η υπεροχή της ΣΚΓ έναντι του σακχαρομέτρου<sup>43,46</sup> είναι έκδηλη, όταν πρόκειται να καθοριστεί η θεραπεία με ινσουλίνη σε έγκυες με ΣΔ τύπου 1 και γενικεύεται σε έγκυες με ΣΔΚ<sup>44,45</sup>.

Η βέλτιστη συχνότητα του αυτοελέγχου της γλυκόζης με τη χρήση σακχαρομέτρου η οποία δεν προσδιορίζεται επακριβώς στη βιβλιογραφία αποτέλεσε το ερευνητικό ερώτημα πρόσφατης έρευνας<sup>47</sup>. Οι ερευνητές αξιολόγησαν το γλυκαιμικό profile εγκύων με ΣΔ τύπου 1 χρησιμοποιώντας ένα σύστημα ΣΚΓ. Το συμπέρασμα ήταν πως για να συλλέγονται οι απαραίτητες πληροφορίες σχετικά με τις διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης, ο ελάχιστος αριθμός των μετρήσεων πρέπει να είναι δέκα ανά ημέρα.

Ιδιαίτερο ερευνητικό πεδίο της ΣΚΓ αποτέλεσε η προσπάθεια προσδιορισμού του ιδανικού χρόνου για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης μεταγευματικά σε έγκυες με ΣΔ. Οι μεταγευματικές τιμές γλυκόζης φαίνεται να αποτελούν τον πιο αποτελεσματικό τρόπο προσδιορισμού της πιθανότητας μακροσωμίας του νεογνού αλλά και άλλων σοβαρών περιγεννητικών επιπλοκών σε κύσεις επιπλεγμένες με ΣΔ<sup>48,49</sup>. Στη βιβλιογραφία υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τον ιδανικό χρόνο για την εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης μεταγευματικά. Ορισμένοι ερευνητές προτείνουν τα 60<sup>50,51</sup>, ενώ κάποιοι άλλοι τα 120 λεπτά μετά το γεύμα<sup>52</sup>. Σε μία μελέτη, οι γυναίκες μπορούσαν να επιλέξουν ελεύθερα το πιο βολικό διάστημα για αυτές<sup>53</sup>, ενώ σε ένα πρωτόκολλο προτάθηκαν τα 60 λεπτά μετά τα μικρά γεύματα και τα 120 μετά τα μεγάλα, με το σκεπτικό της αυστηρότερης παρακολούθησης του γλυκαιμικού profile<sup>54</sup>. Σε τρεις μελέτες εφαρμόστηκε ΣΚΓ, σε μια προσπάθεια προσδιορισμού του ιδανικού χρόνου για τη μεταγευματική εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης σε έγκυες με ΣΔ. Οι Ben-Haroush και συν.<sup>8</sup> προτείνουν ως ιδανικό χρόνο τα 90 λεπτά, ανεξάρτητα από τον τύπο του γεύματος (πρωινό, μεσημεριανό, δείπνο). Ακολουθώντας παρόμοια μεθοδολογία, οι μελέτες των Böhling και συν.<sup>55</sup> και Kestild και συν.<sup>46</sup> προτείνουν τα 60 και 51 λεπτά, αντίστοιχα, μετά την έναρξη του γεύματος, ως τον ιδανικό χρόνο για τη μεταγευματική μέτρηση.

Τόσο τα επεισόδια υπεργλυκαιμίας, όσο και αυτά της υπογλυκαιμίας<sup>56</sup> που συχνά μπορεί να περνούν απαρατήρητα, αποτελούν σημαντικό πρόβλημα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της εγκύου με ΣΔ. Σε μελέτη των Yogen και συν.<sup>13</sup> με τη χρήση ΣΚΓ βρέθηκε πως τα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε έγκυες στις οποίες χορηγείται ινσουλίνη ή γλιπουριδίδη είναι πολύ συχνά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι ίδιοι ερευνητές, σε άλλο άρθρο τους<sup>44</sup>, προτείνουν την αξιοποίησή της ΣΚΓ κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης γυναικών με ΣΔ τύπου 1, καθώς η επίτευξη αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου είναι ιδιαίτερα σημαντική σε αυτό το διάστημα.

Σε μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης<sup>57</sup> δόθηκε η δυνατότητα να μελετηθεί με ΣΚΓ η μεταβλητότητα του γλυκαιμικού profile εγκύων με ΣΔ τύπου 1, από τη μία ημέρα στην άλλη. Η αξιοσημείωτη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης σε έγκυες με φυσιολογικές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA<sub>1c</sub>) οδήγησε στο συμπέρασμα πως οι φυσιολογικές τιμές της HbA<sub>1c</sub> δεν εξασφαλίζουν τη συνεχή νορμογλυκαιμία. Οι ερευνητές αποδίδουν την αυξημένη επίπτωση μακροσωμίας και συγγενών ανωμαλιών σε κύσεις γυναικών με ΣΔ τύπου 1, σε αυτές ακριβώς τις διακυμάνσεις, που περνούν απαρατήρητες όταν εφαρμόζεται αποκλειστικά η μέθοδος αυτοελέγχου με τη χρήση σακχαρομέτρου, εομηνεία που στηρίζεται και από άλλες μελέτες<sup>44,58,59</sup>.

Τέλος, σε μία μελέτη<sup>60</sup> εκτιμήθηκε, με τη χρήση ΣΚΓ, το ημερήσιο γλυκαιμικό profile σε φυσιολογικού βάρους και παχύσαρκες έγκυες χωρίς ΣΔ. Οι παχύσαρκες έγκυες χαρακτηρίζονται από υψηλότερες τιμές γλυκόζης, τόσο 60 όσο και 120 λεπτά μεταγευματικά. Επίσης, οι παχύσαρκες εμφανίζουν αργότερα από τις φυσιολογικού βάρους έγκυες τη μέγιστη τιμή γλυκόζης μεταγευματικά, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια του ύπνου.

## Η ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΣΥΝΕΧΟΥΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

Το 2008, δημοσιεύθηκαν δύο πιλοτικές μελέτες στις οποίες αξιοποιήθηκε η τεχνολογία ΣΚΓ κατά τη διάρκεια του τοκετού. Στην πρώτη, οι Stenninger και συν.<sup>61</sup>, παρακολούθησαν τα επίπεδα γλυκόζης 15 εγκύων με ΣΔΚ που αντιμετωπιζόταν με ινσουλίνη επί 120 λεπτά πριν τον τοκετό. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης ξεπερνούσαν τα 7mmol/L, στις επίτοκες χορηγούνταν ινσουλίνη ενδοφλέβια με σκοπό την ελάττωση της συχνότητας πρώιμης περιγεννητικής υπογλυκαιμίας στο νεογνό. Πράγματι, οι ερευνητές έδειξαν την υπεροχή της ΣΚΓ έναντι του σακχαρομέτρου όσον αφορά τις νεογνικές υπογλυκαιμίες και πρότειναν την εντατικοποίηση της παρακολούθησης του γλυκαιμικού profile των επιτόκων με ινσουλινθεραπευόμενο ΣΔΚ κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Στη δεύτερη μελέτη, οι Iafusco και συν.<sup>62</sup> παρακολούθησαν το γλυκαιμικό profile 18 εγκύων με ΣΔ τύπου 1 χρησιμοποιώντας σύστημα ΣΚΓ πραγματικού χρόνου, σε δύο φάσεις:

- α) κατά τη διάρκεια της χορήγησης κορτικοστεροειδών για την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου και
- β) κατά τη διάρκεια του τοκετού.

Και στις δύο φάσεις χορηγούνταν ινσουλίνη ενδοφλέβια με στόχο επίπεδα γλυκόζης πλάσματος 100 έως 150mg/dL κατά τη θεραπεία της ωρίμανσης και 80 έως 100mg/dL κατά τη διάρκεια του τοκετού. Στα αποτελέσματά τους, οι ερευνητές αναφέρουν πως κανένα

νεογνό δεν εμφάνισε υπογλυκαιμία ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας τις πρώτες ώρες μετά τον τοκετό και υπογραμμίζουν τη σπουδαιότητα του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου σε αυτές τις δύο φάσεις της κύησης γυναικών με ΣΔ τύπου 1, θεωρώντας το σύστημα ΣΚΓ σημαντικό εργαλείο για την επίτευξή του.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην κύηση που επιπλέκεται με ΣΔ, η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα, τόσο κατά τη διάρκεια της κύησης όσο και κατά τη διάρκεια του τοκετού, αποτελεί σημαντικό ενδιάμεσο στόχο, με απώτερο στόχο την ελάττωση της περιγεννητικής νοσηρότητας και θνητότητας. Από τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση, οι έγκυες με ΣΔΚ τυχαίνουν ειδικής μεταχείρισης με επίταση της μαιευτικής παρακολούθησης, αναπροσαρμογή της διατροφής τους και συστηματική καταγραφή και αξιολόγηση των παραμέτρων παρακολούθησης. Ακόμη όμως και με τον πιο αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο, δεν είναι δυνατό να προσφερθούν εγγυήσεις για την πλήρη εξάλειψη των περιγεννητικών επιπλοκών, καθώς οι τελευταίες αποτελούν τη συνιστώμενη πολλών και διαφορετικών παραγόντων.

Ο αυτοέλεγχος της γλυκόζης με τη χρήση σακχαρομέτρου λειτουργεί με τρόπο ανάλογο της φωτογραφικής μηχανής, αποδίδοντας με αξιοσημείωτη αξιοπιστία τη στιγμιαία εμφάνιση ενός γεγονότος. Για να αποκτηθεί, όμως, η πλήρης εικόνα ενός φαινομένου που χαρακτηρίζεται από σημαντικές διακυμάνσεις στη διάσταση του χρόνου, είναι απαραίτητη η χρήση βιντεοκάμερας, δυνατότητα που παρέχεται από την τεχνολογία των συστημάτων ΣΚΓ.

Με την αξιοπιστία, την ειδικότητα και την ακρίβειά της να έχουν αξιολογηθεί σε πρόσφατες κλινικές μελέτες<sup>43-46,53,60,63,64</sup>, η ΣΚΓ προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της κλασικής προσέγγισης. Σε αυτά περιλαμβάνονται η βελτίωση του συνολικού γλυκαιμικού profile των ασθενών και η καλύτερη τεκμηρίωση της έναρξης ή της προσαρμογής της θεραπείας, με απώτερο στόχο τη σημαντική ελάττωση των μαιευτικών, περιγεννητικών και νεογνικών επιπλοκών. Αυτό που απαιτείται είναι η διενέργεια μελετών με καλύτερα μεθοδολογικά χαρακτηριστικά, ώστε να προσδιορισθούν με ακρίβεια οι ενδείξεις εφαρμογής της ΣΚΓ και να αξιολογούνται ευκολότερα τα αποτελέσματά της.

## Summary

*Harizopoulou V, Markellou P, Vavilis D, Tarlatzis BC, Papadimas I, Goulis DG.*

*Continuous glucose monitoring technology and its use in gestational diabetes mellitus*

*Helen Obstet Gynecol 21(3):237-243, 2009*

The coexistence of diabetes and pregnancy, common-

ly encountered in clinical practice, is interesting both in theoretical, from the prospective of pathophysiology, and clinical level, from the prospective of short- and long-term morbidity and mortality for the fetus - infant and the mother. Continuous glucose monitoring systems (CGMS) is a relatively new technology that measures interstitial glucose every three to five min for a maximum of 72h. The resulting profile provides a more comprehensive measure of glycemic excursions than intermittent home blood glucose monitoring. Improved glycemic control during pregnancy and delivery leads to a decrease in perinatal morbidity and mortality. The use of CGMS, with its important technical advantages compared to conventional way of monitoring, may constitute an important tool in the improvement of glycemic control in pregnancies complicated by diabetes.

**Keywords:** *Diabetes, pregnancy, treatment, continuous glucose monitoring system.*

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop - Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(suppl 2):B161-167.
2. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl 1):S77-S79.
3. Suhonen L, Teramo K. Hypertensive and preeclamptic women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Scand* 1993; 72:269-272.
4. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27(suppl 1):S88-S90.
5. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23(suppl 1):S77-S79.
6. Scholl TO, Sowers M, Chen X, et al. Maternal Glucose Concentration Influences Fetal Growth, Gestation and Pregnancy Complications. *Am J Epidemiol* 2001; 154:514-520.
7. Jovanovic L, Reed GF, Metzger BE et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:103-111.
8. Ben-Haroush A, Yogev Y, Chen R, et al. The postprandial glucose profile in the diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:576-581.
9. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
10. Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112:213-220.
11. Landon MB, Gabbe SG, Piana R et al. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1089-1095.
12. Damm P, Molsted-Pedersen L. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1163-1167.
13. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R et al. Undiagnosed asymptomatic hypoglycemia: diet, insulin, and glyburide for gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104:88-93.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diabetes Mellitus and Pregnancy. ACOG technical bulletin no. 200 Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1994.
15. Metzger B. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40(suppl 2):197-201.
16. Homko CJ, Sivan E, Reece EA. Is self-monitoring of blood glucose necessary in the management of gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care* 1998; S2:B118-122.
17. Langer O. Is normoglycemia the correct threshold to prevent complications in the pregnant diabetic patient? *Diabetes Rev* 1995; 4:2-10.
18. Cypryk K, Pertyńska-Marczewska M, Szymczak W, et al. Evaluation of metabolic control in women with gestational diabetes mellitus by the continuous glucose monitoring system: a pilot study. *Endocr Pract* 2006; 12:245-250.
19. Hay LC, Wilmschurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5:19-26.
20. Bühling KJ, Kurzidim B, Wolf C, et al. Introductory experience with the continuous glucose monitoring system (CGMS; Medtronic Minimed) in detecting hyperglycemia by comparing the self-monitoring of blood glucose (SMBG) in non-pregnant women and in pregnant women with impaired glucose tolerance and gestational diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112:556-560.
21. Klonoff CD. Continuous Glucose Monitoring Technology Delivers Detailed Diabetes Data. *Point of Care* 2006; 5:105-111.
22. Yogev Y, Hod M. Use of new technologies for monitoring and treating diabetes in pregnancy. *Ob-*

- stet Gynecol Clin North Am 2007; 34:241-253.
23. Jovanovic L. The role of continuous glucose monitoring in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2000; (suppl 1):S67-71.
  24. Jovanovic L. Continuous glucose monitoring during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2001; 1:82-85.
  25. Battelino T, Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4:218-222.
  26. Radman M, Jurisić D, Ljutić D, et al. Assessing glycemia in type 1 diabetic patients using a microdialysis system for continuous glucose monitoring. *Ann Saudi Med* 2007; 27:166-170.
  27. Kubiak T, Wörle B, Kuhr B, et al. Microdialysis-based 48-hour continuous glucose monitoring with GlucoDay: clinical performance and patients' acceptance. *Diabetes Technol Ther* 2006; 8:570-575.
  28. Rebrin H, Steil GM, Van Antwerp WP et al. Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 1997; 277:E561-571.
  29. Mastortotero J, Levy R, Georges LP et al. Clinical results from a continuous glucose sensor multicenter study. *Diabetes* 1998; 47:A61.
  30. Clarke W, Cox D, Gonder-Frederick LA et al. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 25:1185-1191.
  31. American Diabetes Association, Clinical practice recommendations, *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl. 1):S1-S114.
  32. Klonoff CD. Continuous glucose monitoring: Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005; 28:1231-1239.
  33. Abrahamian H, Francesconi M, Loiskandl A et al. Evaluation of a new nsulinotropic agent by using an innovative technology: efficacy and safety of nateglinide determined by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6:31-37.
  34. Jefferies C, Solomon M, Perlman K et al. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147:396-398.
  35. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM et al. Relationship between glycosylated haemoglobin and mean plasma glucose concentration in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5:27-31.
  36. Goldberg PA, Siegel MD, Russell RR et al. Experience with the continuous glucose monitoring system in a medical intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6:339-347.
  37. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Ahluwalia J et al. The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F307-F310.
  38. Chee F, Fernando TL, Savkin AV et al. Expert PID control system for blood glucose control in critically ill patients. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2003; 7:419-425.
  39. Javid PJ, Halwick DR, Betit P et al. The first use of live continuous glucose monitoring in patients on extracorporeal life support. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7:431-439.
  40. Hershkovitz E, Rachmel A, Ben-Zaken H et al. Continuous glucose monitoring in children with glycogen storage disease type I. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:863-9.
  41. Pittas AG, Hariharan R, Stark PC et al. Interstitial glucose level is a significant predictor of energy intake in free-living women with healthy body weight. *J Nutr* 2005; 135:1070-1074.
  42. Brynes AE, Adamson J, Dornhorst A et al. The beneficial effect of a diet with low glycaemic index on 24 h glucose profiles in healthy young people as assessed by continuous glucose monitoring. *Br J Nutr* 2005; 93:179-182.
  43. Yogeve Y, Chen R, Ben-Haroush A et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003; 101:633-638.
  44. Yogeve Y, Ben-Haroush A, Chen R et al. Continuous glucose monitoring for treatment adjustment in diabetic pregnancies - a pilot study. *Diabet Med* 2003; 20:558-562.
  45. Chen R, Yogeve Y, Ben-Haroush A et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation and improved control of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14:256-260.
  46. Kestilä KK, Ekblad UU, Rönnemaa T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77:174-179.
  47. Kerssen A, de Valk HW, Visser GH. Do HbA1c levels and the self-monitoring of blood glucose levels adequately reflect glycaemic control during pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus? *Diabetologia* 2006; 49:25-28.
  48. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gestational diabetes*. Washington (DC): The College; 2001. Practice Bulletin No: 30.
  49. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study [The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study]. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:103-111.

50. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL et al. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992; 15:1251-1257.
51. Huddlestone JF, Cramer MK, Vroon DH. A rationale for omitting two-hour postprandial glucose determinations in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:257-262.
52. Moses RG, Lucas EM, Knights S. Gestational diabetes mellitus: At what time should the postprandial glucose level be monitored? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39:457-460.
53. Leguizamon G, Krupitzki H, Glujovsky D et al. Blood glucose monitoring in gestational diabetes mellitus: 1- versus 2-h blood glucose determinations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:384-388.
54. Sivan E, Weisz B, Homko CJ et al. One or two hours postprandial glucose measurements: Are they the same? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:604-607.
55. Bühling KJ, Winkel T, Wolf C et al. Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population evaluated by the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Perinat Med* 2005; 33:125-131.
56. Rosenn BM, Miodovnik M, Holcberg G et al. Hypoglycemia: the price of intensive insulin therapy for pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1995; 85:417-422.
57. Kerksen A, de Valk HW, Visser GH. Day-to-day glucose variability during pregnancy in women with Type 1 diabetes mellitus: glucose profiles measured with the Continuous Glucose Monitoring System. *BJOG* 2004; 111:919-924.
58. Kerksen A, Evers IM, de Valk HW, et al. Poor glucose control in women with type 1 diabetes mellitus and 'safe' hemoglobin A1c values in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13:309-313.
59. Kerksen A, de Valk HW, Visser GH. Forty-eight-hour first-trimester glucose profiles in women with type 1 diabetes mellitus: a report of three cases of congenital malformation. *Prenat Diagn* 2006; 26:123-127.
60. Yogev Y, Ben-Haroush A, Chen R et al. Diurnal glycemic profile in obese and normal weight nondiabetic pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:949-953.
61. Stenninger E, Lindqvist A, Aman J et al. Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring System in diabetic mothers during labour and postnatal glucose adaptation of their infants. *Diabet Med* 2008; 25:450-454.
62. Iafusco D, Stoppoloni F, Salvia G, et al. Use of real time continuous glucose monitoring and intravenous insulin in type 1 diabetic mothers to prevent respiratory distress and hypoglycaemia in infants. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8:23.
63. Kerksen A, De Valk HW, Visser GH. Validation of the Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) by the use of two CGMS simultaneously in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7:699-706.
64. Kerksen A, de Valk HW, Visser GH. The Continuous Glucose Monitoring System during pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus: accuracy assessment. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6:645-651.