

Rossella PRIORE

Infermiera libero professionista
347.3916331
rossellapriore105@gmail.com

Maria Grazia MERLO

Direttore delle Attività Didattiche,
Corso di Studio in Infermieristica,
Fondazione IRCCS San Matteo,
Pavia, Italia

Simona M.G. BOZZANI

Tutor Didattico, Corso di Studio
in Infermieristica,
Fondazione IRCCS San Matteo,
Pavia, Italia

Il monitoraggio continuo glicemico nel neonato pretermine come strumento efficace per la riduzione del dolore

Abstract Italiano:**Background:**

L'iperglicemia e l'ipoglicemia sono due alterazioni glicemiche che spesso sono comuni nei neonati prematuri a causa della loro anticipata nascita, queste alterazioni sono associate ad un aumento del rischio di mortalità e morbidità. Nelle terapie intensive neonatali il metodo standard che viene utilizzato per la rilevazione della glicemia è la puntura sul tallone e tale procedura reca un forte dolore e disagio al neonato. Alcuni studi hanno valutato e analizzato il monitoraggio continuo del glucosio – Continuous Glucose Monitoring – (CGM) come sistema efficace diffuso ed utilizzato negli adulti e nei bambini con diabete per migliorare il controllo del glucosio. È stata condotta una revisione della letteratura che miri ad analizzare l'efficacia del CGM con lo scopo di ridurre e limitare il più possibile le punture al tallone nel neonato pretermine con alterazioni glicemiche e di conseguenza il dolore ad esse associato.

Materiali e metodi:

La ricerca bibliografica è stata effettuata attraverso la consultazione dei database PubMed (Medline) e CINAHL analizzando studi controllati randomizzati, studi pilota, studi internazionali, in aperto, randomizzato e controllato e studi di fattibilità non randomizzato sul monitoraggio continuo del glucosio

Risultati:

Sono stati inclusi 5 studi che hanno evidenziato come il monitoraggio continuo del glucosio sui neonati pretermine è molto meno doloroso rispetto alla puntura sul tallone, non ha determinato l'insorgenza di problematiche di natura infettiva o lesioni all'integrità

cutanea localizzate al sito del sensore, ha permesso ai piccoli assistiti il mantenimento dell'euglicemia riducendo in modo significativo gli episodi lievi e gravi di ipoglicemia e iperglicemia.

Conclusioni:

Il monitoraggio continuo di glucosio sui neonati pretermine si è dimostrato essere un valido strumento per migliorare l'assistenza al neonato pretermine permettendo di controllare in tempo reale e senza rischi i valori glicemici, riducendo le punture sul tallone e di conseguenza anche il dolore.

Parole chiave: Preterm infants; Glucose monitoring; Neonatal intensive care unit; Preterm infants; Continuous glucose monitoring; Neonatal intensive care unit; Blood glucose neonatal preterm; Glycemic monitoring in preterm infants; Monitoring glucose; Preterm infants; Reliability

INTRODUZIONE:

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità si definisce pretermine un neonato quando nasce prima di aver raggiunto le 37 settimane di età gestazionale. Il peso del bambino alla nascita ci permette di distinguerlo in: neonato di peso basso (LBW) se è inferiore ai 2500 g, neonato di peso molto basso (VLBW) se è inferiore ai 1500 g, neonato di peso estremamente basso (VVLBW) se è inferiore ai 1000 g (1). Generalmente i neonati prematuri costituiscono il 12-15% di tutte le nascite. Le cause della prematurità non sono state ancora accertate, ma si è osservato che tra i fattori materni più frequentemente associati con la prematurità vi sono: l'età, le infezioni intrauterine, le patologie dell'annidamento uterino

(placenta previa, inserzione anomala della placenta, malformazioni uterine) mentre fra i fattori legati al feto, i più importanti riguardano la gemellarità e la presenza di malformazioni a carico del feto. Nei paesi sviluppati economicamente sopravvivono più del 90% dei neonati con età gestazionale compresa fra 31 e 34 settimane e il 70-75% dei neonati di 25-30 settimane (2).

Ogni anno, nel mondo, nascono prima del termine circa 13 milioni di bambini, mezzo milione nella sola Europa. In Italia, ogni anno, nascono oltre 30.000 prematuri (il 7% del totale), questo dato non sembra essersi modificato in modo significativo ad eccezione delle donne in gravidanza che hanno contratto il Covid, in cui la prematurità ha avuto un aumento, con il 19.7% di nascite pretermine (3).

Il neonato prematuro si ritrova ad affrontare l'ambiente extrauterino e a adattarvisi disponendo di funzioni, non ancora mature tra le quali quelle afferenti al sistema nervoso centrale; in secondo luogo, questa interruzione della vita intrauterina modifica l'ambiente del neonato in modo rilevante, egli infatti trascorre le ultime settimane o gli ultimi mesi di gestazione in un ambiente molto diverso da quello uterino.

Dopo la nascita, il passaggio continuo di glucosio a livello transplacentare si interrompe. Il glucosio rappresenta la principale fonte di energia per lo sviluppo fetale e per la funzionalità degli organi vitali. Durante la prima settimana di vita, i neonati pretermine sono ad alto rischio di squilibri omeostatici del glucosio e pertanto, sono a rischio di ipoglicemia a causa delle limitate riserve di glicogeno e lipidi che avrebbero dovuto invece potenziarsi nel terzo trimestre di vita intrauterina. Per contrastare a tale temibile complicanza l'infusione continua di glucosio è fortemente raccomandata subito dopo la nascita per mantenere i livelli dello stesso; in alcuni casi tuttavia, in tali condizioni, molti neonati prematuri sviluppano iperglicemia (4).

Quest'ultima condizione è tipicamente definita come una concentrazione di glucosio nel sangue superiore a 125 mg/dL (> 7 mmol/L) o una concentrazione di glucosio nel plasma superiore a 150 mg/dL (> 8.3 mmol/L) (5). L'incidenza varia dal 15% a oltre l'80% negli studi pubblicati. L'iperglicemia viene diagnosticata, solitamente, entro 48 ore dalla nascita e le concentrazioni di glucosio massime si osservano verso la fine della prima settimana.

L'iperglicemia si è riscontrato essere un problema diffuso per i piccoli assistiti ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale ed è associata ad un aumento della mortalità, all'insorgenza di emorragie intraventricolari, di sepsi, di enterocolite necrotizzante, di retinopatia prematura e comporta una degenza ospedaliera più lunga nei neo-

nati estremamente prematuri. Poiché la maggior parte dell'utilizzo del glucosio nel corpo avviene a livello encefalico, l'iperglicemia potrebbe compromettere le funzioni cerebrali (6).

L'ipoglicemia, al contrario, consiste in una riduzione della concentrazione di glucosio nel sangue entro le prime ore dopo la nascita. I neonati prematuri, a causa della crescita intrauterina limitata e piccoli per l'età gestazionale sono a rischio di ipoglicemia perché nascono con diminuite riserve di glicogeno, ridotto tessuto adiposo e sperimentano un aumento delle richieste metaboliche a causa delle loro dimensioni cerebrali relativamente grandi. Nei neonati prematuri con peso alla nascita molto basso (< 1000 g), gli enzimi coinvolti nella gluconeogenesi si manifestano con bassi livelli; quindi, la loro capacità di produrre glucosio endogeno è scarsa, contribuendo al rischio di basse concentrazioni di glucosio gravi o prolungate.

Date le severe complicanze che l'iperglicemia e l'ipoglicemia possono indurre in un neonato pretermine è di fondamentale importanza il controllo e il monitoraggio dei livelli di glicemia nell'arco della giornata. Pertanto, i neonati vengono sottoposti frequentemente a puntura del tallone, ma questo li espone a dolore e stress continuo.

I neonati che sono sottoposti alla procedura di rilevazione della glicemia piangono e mostrano espressioni facciali e movimenti del corpo che sono indicatori di dolore. Quest'ultimo rappresenta il quinto parametro vitale, risulta di fondamentale importanza la valutazione e il trattamento nel neonato, perché è in questa fase della vita che si iscrive nella memoria il suo significato e che resterà per sempre nel piccolo assistito. La valutazione del dolore nel neonato è difficoltosa a causa della soggettività dello stesso e dell'incapacità dell'assistito di verbalizzarlo. Le scale validate neonatali sono: la *Neonatal Facial Coding System* (NFCS), la *Neonatal Infant Pain Scale* (NIPS) o la *Premature Infant Pain Profile* (PIPP). Il prelievo del tallone con lancetta è il metodo, finora, maggiormente usato per eseguire test di screening, dosaggi di bilirubinemia o di glicemia. I neonati ospedalizzati presso i reparti di Terapia Intensiva Neonatale subiscono frequentemente questo metodo come parte delle procedure routinarie. Il prelievo del tallone con lancetta è costituito da diverse fasi che lo rendono doloroso: la puntura, la spremitura del tallone per ottenere una goccia di sangue valida, la detersione della cute e la medicazione; oltre al disagio che il neonato prova in seguito alla procedura occorre considerare che pungendo il tallone si possono causare osteocondriti ed ecchimosi. Un'importante innovazione fu introdotta nel luglio 2021 in un ospedale di Treviso, si tratta di un sistema "soft" per il monitoraggio della glicemia in un bimbo prematuro. La letteratura disponibile riporta come il

CGM rappresenti un sistema ben consolidato nella gestione del diabete mellito, ma come il suo impiego nell'assistenza neonatale sia meno chiaro. Il CGM ha permesso di raccogliere importanti informazioni sul metabolismo del glucosio neonatale e c'è un crescente interesse per il suo uso clinico, in particolare nei neonati prematuri e in coloro in cui il controllo del glucosio è difficile. Questo dispositivo offre la possibilità di adeguare il trattamento in tempo reale per tenere conto dei requisiti metabolici dell'assistito riducendo il numero di misurazioni della glicemia richieste, migliorando pertanto potenzialmente i risultati a lungo termine.

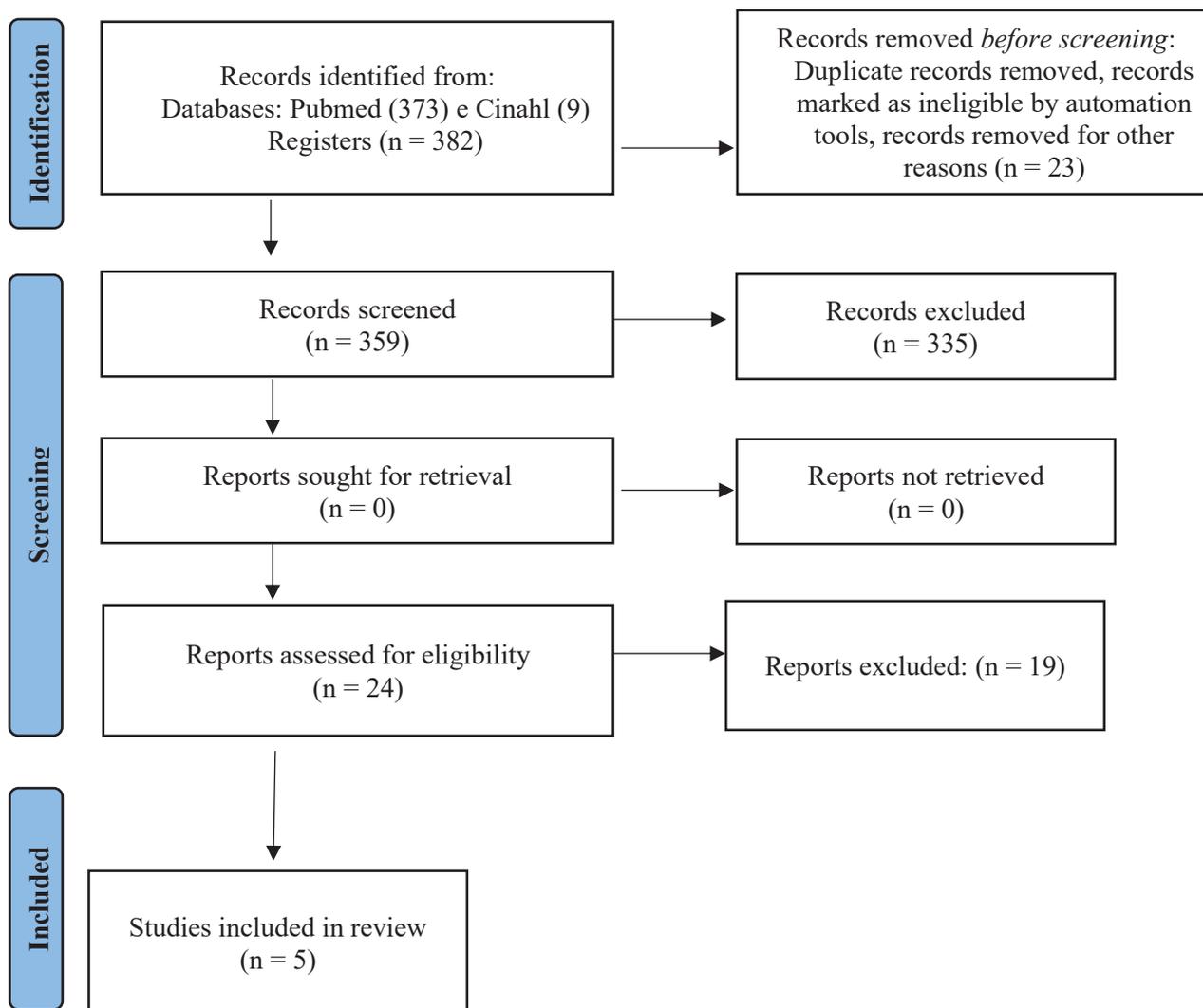
Nei neonati prematuri che sono a rischio di ampie fluttuazioni dei livelli di glucosio, attraverso il CGM è possibile rilevare e dimostrare l'elevata prevalenza di ipoglicemia e iperglicemia che non sarebbero rilevabili altrimenti. Il dispositivo, grazie alle successive innovazioni, è costituito da un sensore di dimensioni ridotte e permette una migliore accuratezza nella rilevazione dei livelli di glucosio

soprattutto nei piccoli assistiti nati prematuri. I dispositivi più recenti possono fornire i livelli di glucosio in tempo reale, ma richiedono la calibrazione con i livelli di glucosio nel sangue ogni 12 ore. Sono progettati per supportare la gestione della glicemia e non per sostituirla. I dispositivi possono essere lasciati in sede per un massimo di sei giorni, sono ben tollerati nella maggior parte dei neonati e le complicanze sono rare.

MATERIALI E METODI:

L'obiettivo di ricerca dell'elaborato di tesi riguarda la riduzione del dolore nella rilevazione della glicemia nel neonato pretermine attraverso l'impiego del CGM strumento efficace, affidabile e sicuro. I criteri di inclusione utilizzati per la revisione sono stati: neonato pretermine, glicemia nei neonati pretermine, CGM in TIN e dolore procedurale nella puntura del tallone, pertinenza all'argomento preso in esame (riduzione del dolore, efficacia, affidabilità e sicurezza del CGM nei neonati pretermine in Terapia Intensiva Neonatale (TIN)), lingua: italiano e inglese, cam-

Fig. I: PRISMA Statement



pione: neonati pretermine, articoli quantitativi e data di pubblicazione < 5 anni (2016-2021). I criteri di esclusione sono stati: neonati a termine o bambini, neonati pretermine nati da mamme diabetiche, nutrizione parenterale influisce sulla glicemia del neonato pretermine e controllo glicemico materno. Gli articoli sono stati identificati in relazione al diagramma di flusso PRISMA del 2021 (Fig. 1) che permette di fornire varie fasi del processo metodologico: 1. Identificazione: le banche dati utilizzate nella revisione con annessi i risultati; 2. Screening: esclusione dei risultati doppi o non pertinenti e 3. Inclusione: articoli ritenuti pertinenti per l'elaborato. Nella Figura 1 è possibile rintracciare tutti i passaggi effettuati per l'inclusione degli articoli (Fig.1).

Prima fase: identificazione

La ricerca iniziale del materiale bibliografico necessario alla stesura di questo elaborato ha avuto luogo in maniera individuale attraverso la consultazione del database PubMed utilizzando come filtri: data di pubblicazione < 10 anni, lingua inglese e italiano. Successivamente, data la recente introduzione di questo dispositivo ho ristretto il filtro di pubblicazione mettendo < 5 anni. Per, approfondire ulteriormente il mio argomento, mi sono rivolta alla Biblioteca di Area Medica "Adolfo Ferrata" della Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo di Pavia per la consultazione anche della banca dati Cinahl. Complessivamente sono stati identificati ben 382 articoli.

Seconda fase: screening

In questa fase ho potuto eliminare in primo luogo gli articoli doppi che ho ricavato utilizzando la combinazione

delle parole chiave e in secondo luogo effettuare la selezione di una serie di articoli validati che avessero una pertinenza tematica relativa all'argomento. Per quanto riguarda la banca dati PubMed su 373 articoli sono stati selezionati 37 in quanto consoni ai criteri riportati in precedenza ma di questi sono stati eliminati 18 perché doppi. Per la banca dati Cinahl su 9 articoli sono stati eliminati 5 in quanto rientravano nei criteri di esclusione.

Sono stati sottoposti a eleggibilità 19 articoli, per la banca dati PubMed e 4 articoli per la banca dati Cinahl. Dopo aver letto l'abstract, sono stati esclusi 16 articoli per la prima banca dati in quanto, 8 erano poco pertinenti alla tematica presa in esame poiché si focalizzavano maggiormente sull'iper o ipoglicemia parlando relativamente poco del CGM e 8 erano revisioni della letteratura. Per la seconda banca dati ho escluso 3 articoli in quanto uno non è stato possibile reperire il full-text poiché risultata "articolo non disponibile" e gli altri erano delle revisioni.

Terza fase: inclusione

In tale fase sono stati selezionati 5 articoli, 4 reperibili dalla banca dati PubMed, 1 dalla banca dati Cinahl. Gli articoli che ho incluso sono diversi studi che hanno come obiettivo comune valutare la fattibilità, l'efficacia e la sicurezza del dispositivo di monitoraggio continuo della glicemia allo scopo di esser utilizzato come alternativa alle frequenti punture sul tallone, riducendo dolore nei piccoli assistiti. La sintesi dei 5 articoli selezionati è presente in Tabella 1.

RISULTATI:

La ricerca attraverso i database ha eletto 5 studi sul quale focalizzare l'attenzione per lo sviluppo dell'elaborato. Nel

Tabella 1: tavola sinottica degli studi inclusi nella revisione.

Autori, anno di pubblicazione	Disegno dello studio	Obiettivi dello studio	Popolazione	Risultati
Beardsall et al., (2021)	Randomizzato controllato	Valutare la fattibilità di utilizzo del CGM nel controllo della glicemia	Sono stati arruolati 182 neonati entro 24 ore dalla nascita, peso alla nascita ≤ 1200 g e EG fino a 33 settimane + 6 gg, dei quali 180 furono assegnati in modo casuale (85 a CGM in tempo reale, 95 a cure standard).	Rispetto ai neonati assistiti con metodologie standard, coloro che hanno utilizzato il CGM si sono mantenuti per più tempo nell'intervallo target di concentrazione di glucosio 2.6-10 mmol/L. Più neonati nel gruppo di cure standard sono stati esposti ad almeno un episodio di concentrazione di glucosio rilevata dal sensore inferiore a 2.6 mmol/L per più di 1 ora rispetto a quelli nel gruppo di intervento (13 (15%) di 85 vs 4 (6%) su 70). Non ci sono stati eventi avversi gravi legati all'utilizzo del dispositivo o episodi di infezione.
Galderisi et al., (2017)	Studio controllato randomizzato	Valutare se la somministrazione di glucosio guidata dal monitoraggio continuo del glucosio è più efficace del monitoraggio standard della glicemia nel mantenimento dell'euglicemia nei neonati molto prematuri	50 neonati di 32 settimane di EG o peso ≤ 1500 g, età < 48 ore dalla nascita.	I neonati nel gruppo CGM non in cieco si sono mantenuti per una maggiore percentuale di tempo trascorso nel range euglicemico (mediana 84% vs 68% P= <.001) e la riduzione del tempo trascorso in condizioni lievi (P=.04) e grave (P=.007) ipoglicemia e nell'iperglicemia grave (P=.04) rispetto al gruppo CGM in cieco. L'uso del CGM ha anche ridotto la variabilità glicemica (SD: 21.6 ± 5.4 mg/dl contro 27 ± 7.2 mg/dl, P=.01; coefficiente di variazione: 22.8% ± 4.2% contro 27.9% ± 5.0%; P=<.001)

Galderisi et al., (2018)	Studio controllato in singolo cieco	Valutare il dolore procedurale tra l'inserimento di un sensore di monitoraggio continuo del glucosio e la puntura del tallone utilizzando la scala del dolore neonatale PIPP	Neonati prematuri (≤ 32 settimane di gestazione o peso alla nascita ≤ 1500 g)	È stato riscontrato come rispetto alla puntura sul tallone, l'inserimento del CGM sia associato a un punteggio PIPP medio più basso. Il tallone è associato ad un aumento di 1.44 (95% CI 0.88-2.02) per il punteggio della frequenza cardiaca PIPP e 1.7 per SpO ₂ . Anche la glicemia misurata dal CGM, durante i 30 minuti successivi alla somministrazione di saccarosio è aumentata dell'1.2% rispetto alla basale.
Thomson et al., (2018)	Studio pilota osservazionale	Valutare la fattibilità e la sicurezza del CGM per controllo del glucosio nei neonati prematuri	Neonati con peso alla nascita < 1200 g, età < 48 ore dalla nascita e consenso informato scritto dei genitori	Non sono state sollevate problematiche relative ad insorgenza di infezioni o lesioni nel sito di inserzione del sensore. Quest'ultimo è stato efficace nelle misurazioni della glicemia, bias medio di -0.27 (IC 95% da -0.35 a -0.19). La percentuale di tempo nell'intervallo target (sensore glucosio 2.6-10 mmol/L) era maggiore con CGM rispetto a POC (77% vs 59% rispettivamente) e percentuale di glucosio rilevato dal sensore di tempo > 10 mmol/L era inferiore con CGM rispetto a POC (24% vs 40% rispettivamente). Il CGM ha anche rilevato episodi di ipoglicemia clinicamente insospettabili.
Tiberi et al., (2016)	Studio di fattibilità non randomizzato	Valutare la fattibilità e l'affidabilità del sistema CGM	20 neonati con limitazione della crescita intrauterina, neonati piccoli per età gestazionale, neonati con peso alla nascita molto basso, peso alla nascita estremamente basso, neonati di madri diabetiche, trattamento materno con beta-bloccanti, tocolitici, terapia ipoglicemizzante orale, neonati grandi per età gestazionale, neonati asfittici, neonati settici, neonati policitemici, neonati con difficoltà di alimentazione. arruolati entro le prime 24 ore di vita.	Il CGM si è dimostrato un metodo sicuro e clinicamente adeguato a stimare i livelli di glucosio nei neonati prematuri. Poiché il livello di glucosio può essere valutato in tempo reale, il sistema CGM potrebbe essere utile per ridurre il numero delle punture al tallone, riducendo il dolore procedurale correlato, osservare l'andamento glicemico e rilevare tempestivamente episodi di ipo e iperglicemia.

primo studio di Beardsall et al., 2021 (7) viene oggettivata la fattibilità del CGM combinata con linee guida cartacee specificamente progettate per mirare al controllo del glucosio, sono stati formati due gruppi uno di intervento n= 70 e un gruppo di cure standard n= 85. Tutti i neonati avevano un sensore di glucosio Enlite inserito per via sottocutanea nella coscia. I sensori sono stati inseriti a mano, non utilizzando il dispositivo di inserimento standard, per garantire il corretto inserimento. Per i neonati assegnati al gruppo di intervento, i dati CGM in tempo reale erano disponibili per la visualizzazione da parte del *team* clinico. Al personale è stato consigliato di leggere e registrare i dati glicemici del sensore ogni ora e sono state fornite linee guida apposite per facilitare il controllo glicemico sulla base dei dati CGM.

Questo monitoraggio includeva la modifica della velocità di destrosio o l'uso di insulina supplementare. Nei neonati che erano associati al gruppo di controllo, i livelli del glucosio, venivano monitorati e gestiti secondo la pratica clinica standard locale utilizzando concentrazioni di glucosio nel sangue campionate in modo intermittente. Il dispositivo CGM in tempo reale ha raccolto continuamente i dati sul glucosio ma i valori erano mascherati al *team* clinico.

La percentuale di tempo in cui le concentrazioni di glucosio del sensore erano 2.6-10 mmol/L era del 94% nel gruppo CGM in tempo reale e dell'84% nel gruppo delle cure standard. I neonati del gruppo di intervento (49 su 80) hanno ricevuto insulina nella prima settimana di vita rispetto ai 35 su 94 nel gruppo di cure standard; tuttavia, non vi è una differenza significativa nell'insulina totale infusa tra i due gruppi. I neonati nel gruppo di intervento hanno ricevuto più glucosio giornaliero infuso rispetto ai neonati nel gruppo di cure standard (differenza media 0.69 g/kg). L'incidenza di enterocolite necrotizzante è stata inferiore nel gruppo di intervento CGM in tempo reale (10 su 75) rispetto al gruppo di cure standard (24 su 85). In conclusione, tra i due gruppi non c'era nessuna differenza significativa. Il secondo studio di Galderisi et al., 2017 (8), viene esaminato un sistema CGM G4 Platinum, quest'ultimo è stato posizionato lateralmente alla coscia dopo un'adeguata disinfezione del sito ed è rimasto in sede per 7 giorni, con calibrazioni di almeno 2 volte al giorno, utilizzando i valori della glicemia capillare misurati utilizzando un glucometro Accu-Check Inform II. In questo studio i neonati sono stati assegnati in modo casuale a 1 dei 2 gruppi dello studio: uno (UB-CGM) presentava

il dispositivo CGM con allarmi attivi per ipoglicemia (< 72 mg/dl) e iperglicemia (> 144 mg/dl), quando i valori del CGM erano < 47 e > 180 mg/dl degli allarmi veniva variata immediatamente la velocità di infusione (GIR), calcolata sulla base dei livelli di glicemia standard del glucometro; nei casi in cui si prevedeva l'ipoglicemia veniva somministrato, entro 15 minuti, un bolo di glucosio immediato. L'altro gruppo (B-CGM) indossava il dispositivo CGM con monitor in cieco e senza allarmi. Da questo studio è stato osservato come i piccoli del gruppo UB-CGM hanno trascorso meno tempo dei soggetti B-CGM in ipoglicemia grave 0.2% vs 1.5% e in lieve ipoglicemia 12.1% vs 16.9%, hanno trascorso un tempo simile in lieve iperglicemia (2.7% per il gruppo in trattamento vs 3.6% per il gruppo di controllo). Per quanto riguarda l'iperglicemia grave il tempo mediano era di 0.0% per il gruppo in trattamento e 0.3% per il gruppo di controllo. In sintesi, l'utilizzo dell'algoritmo GIR guidato da CGM permette un controllo più stretto della concentrazione di glucosio. Nel gruppo UB-CGM la percentuale di valori inferiori a 47 e 72 mg/dL è significativamente più bassa e il tempo nel range (72-144 mg/dL) è significativamente aumentato. Il terzo studio di Galderisi et al., 2018 (9) vengono messi a confronto il dolore procedurale tra l'inserimento di un sensore di monitoraggio continuo del glucosio e quello correlato alla frequente puntura del tallone utilizzando come metodo di valutazione la scala del dolore neonatale PIPP. Il dispositivo CGM è stato posizionato lateralmente in corrispondenza della coscia 2 minuti dopo la somministrazione orale di 0.3 ml di saccarosio al 12% per ridurre al minimo il dolore associato all'inserimento del sensore e inoltre sono state utilizzate altre tecniche non farmacologiche. La puntura del tallone è stata preceduta anch'essa dalla somministrazione di saccarosio e da altri interventi non farmacologici. Dai risultati di questo studio è emerso come l'inserimento del CGM è stato associato a un punteggio PIPP medio più basso rispetto alla puntura del tallone. La frequenza cardiaca è aumentata dopo aver punto il tallone del piccolo assistito (15 ± 2.1 contro 5 ± 1.3 battiti al minuto) così come la SpO₂ ($5 \pm 0.5\%$ contro $2.5 \pm 0.8\%$). Due dei tre elementi comportamentali della scala PIPP (corrugamento delle sopracciglia e compressione degli occhi) erano significativamente aumentati dopo la puntura del tallone rispetto all'inserimento CGM. Durante i 30 minuti successivi alla somministrazione di saccarosio per la puntura del tallone, la glicemia misurata dal CGM è aumentata dell'1.2 (0.4%- 19%) rispetto alla basale. Il quarto studio di Thomson et al, 2018 (10) vengono presi in considerazione due gruppi di piccoli assistiti: uno in cui i neonati sono stati randomizzati a CGM in tempo reale utilizzando il Paradigm Veo calibrato almeno due volte al giorno utilizzando i livelli di glucosio nel sangue sul misuratore Nova Biomedical insieme a una linea

guida cartacea appositamente progettata e l'altro gruppo, di controllo, in cui i dati erano mascherati e raccolti utilizzando l'Ipro 2 che è stato calibrato al download dei dati utilizzando livelli di glicemia rilevati minimo ogni due ore ogni 24. Le procedure standard miravano a raggiungere i livelli di glucosio tra 2.6 e 10 mmol/L mediante la riduzione dell'assunzione di destrosio o l'uso dell'infusione di insulina su scala variabile a discrezione del team clinico. Dal punto di vista dell'efficacia la percentuale di tempo nell'intervallo 2.6-10 mmol/L era maggiore all'interno dell'intervento rispetto al controllo: 77% (64%-97%) rispetto al 59% (44%-98%) rispettivamente. Dal punto di vista della sicurezza si sono verificati due episodi di ipoglicemia clinicamente documentati (< 2.6 mmol/L) e in diversi neonati nel gruppo di controllo, entrambi gli eventi erano correlati alla perdita dell'accesso centrale. Uno di questi piccoli assistiti ha avuto un ulteriore episodio < 2.6 mmol/L per un tempo di 5 ore e 45 minuti ma questo non è stato osservato o documentato dal team clinico. Nel gruppo di intervento, invece, si è verificato un episodio in cui la glicemia è stata documentata dal team clinico come < 2.6 mmol/L ma la lettura più bassa della glicemia è stata di 3.5 mmol/L, un neonato ha avuto la glicemia < 2.6 mmol/L per 3 ore e 25 minuti, ma il livello di glucosio nel sangue più basso era di 3.2 mmol/L. Nessuno dei neonati era in terapia con insulina in quel momento e non c'erano rischi di ipoglicemia. L'ultimo studio di Tiberi et al., 2016 (11) si prende in considerazione un sistema CGM composto dal sensore "Enlite", dal trasmettitore "Mini Link" e dal monitor "VEO", si tratta di un dispositivo dotato di glucosio-ossidasi che, in presenza di glucosio nello spazio interstiziale, genera una corrente elettrica ogni 10 secondi e la trasmette in modalità wireless attraverso un trasmettitore Mini Link al monitor VEO che calcola la media delle correnti misurate in tempo reale ogni 5 minuti. Il dispositivo è stato posizionato nella parte laterale della coscia del piccolo assistito, tale posizionamento è stato preceduto dall'applicazione di un unguento a base di lidocaina al 2.5% - prilocaina al 2.5% per 30 minuti. I dati ottenuti con il CGM sono stati confrontati con quelli ricavati dal glucometro; per confrontare queste due tecniche di misurazioni gli autori hanno utilizzato il grafico di Bland-Altman e la Clarke Error Grid (CEG). Quest'ultimo è stato modificato per essere clinicamente rilevante nella gestione delle variazioni della glicemia nei neonati prematuri. In questa griglia di errore di Clarke modificata (MCEG) si è fissato come limite per la diagnosi di ipoglicemia a 45 mg/dl e per la diagnosi di iperglicemia 180 mg/dl in quanto questi valori richiedono interventi terapeutici nei neonati. La popolazione in studio era composta da 20 neonati con età gestazionale media di 32 settimane e peso alla nascita di 1350 g. 9 piccoli assistiti sono stati monitorati eseguendo 2 procedure di calibrazione al giorno

(ogni 12 ore) e 11 piccoli assistiti eseguendo 3 calibrazioni al giorno (ogni 8 ore). Dalle analisi della Bland Altman per tutte le misurazioni del glucosio si osserva una differenza media di -6.8 (da -37.4 a 23.8) mg/dl ciò significa che lo strumento mostra una leggera tendenza a sottovalutare il valore della glicemia.

DISCUSSIONE:

I risultati di questi studi hanno permesso di osservare come il CGM in tempo reale nei neonati prematuri possa migliorare il controllo del glucosio. I sensori sono stati ben tollerati nonostante il basso peso alla nascita, il tessuto sottocutaneo limitato e il potenziale rischio di infezione. Il dolore procedurale associato all'inserimento del sensore CGM era significativamente inferiore rispetto alla puntura del tallone ed è stato osservato come l'uso del dispositivo glicemico ha ridotto il numero di punture del tallone al giorno. Sono stati osservati differenti vantaggi in quanto il sistema CGM permette di controllare in tempo reale i livelli di glucosio che molto spesso vengono rilevati raramente e le anomalie possono essere facilmente ignorate, questo è stato osservato attraverso lo studio di Thomson et al., del 2018 (10) nel quale i neonati appartenenti al gruppo delle cure standard hanno presentato lunghi periodi di ipoglicemia (5-6 ore) in confronto ai neonati con CGM in tempo reale in cui nessun episodio è durato più di 30 minuti. L'uso del CGM in tempo reale offre l'opportunità di monitorare i cambiamenti nel controllo del glucosio, questo è importante per fornire una guida al personale sanitario nei neonati pretermine.

Attraverso i risultati citati dallo studio di Tiberi et al., del 2016 (11) si osserva come i dati del CGM siano di minima attendibilità inferiori rispetto al glucometro ma allo stesso tempo si ritiene che possa avere un grande potenziale nel ridurre il numero delle punture al tallone in quanto il vantaggio clinico non sarebbe basato sul fornire valori singoli accurati ma sul determinare un'informazione continua sull'andamento del glucosio in modo da poter selezionare i casi in cui è richiesto effettivamente un prelievo di sangue, limitando questa procedura solo quando è realmente necessario. In questo studio ci sono stati diversi limiti tra cui fornire misurazioni della glicemia solo nell'intervallo compreso tra 40 mg/dl (2.2 mmol/l) e 430 mg/dl (24 mmol/l), riducendo così la possibilità del suo utilizzo per la gestione clinica dell'ipoglicemia neonatale, anche se, il valore del CGM non dovrebbe essere la capacità di diagnosticare ipoglicemia ma di avvisare la presenza di alterazioni sull'andamento del controllo glicemico e in presenza di un valore < 40 mg/dl dovrebbe portare il personale a prelevare un campione di sangue per valutare la gravità dell'ipoglicemia. Purtroppo, altro limite riguarda la piccola dimensione della popolazione, ma il disegno osservazionale dello studio ha permesso di affrontare

in modo specifico l'efficacia e la sicurezza del CGM per questo si è scelto di confrontare i dati glicemici da VEO con i valori forniti da un singolo glucometro. È necessario, inoltre, un ulteriore miglioramento del sensore prima che possa diventare uno strumento fondamentale nella gestione dell'ipoglicemia in quanto il dispositivo non è in grado di leggere livelli di glucosio inferiore a 40 mg/dl. Lo studio di Galderisi et al. del 2017 (8) ha dimostrato, invece, come la titolazione dell'infusione di glucosio guidata da CGM possa migliorare il controllo glicemico aumentando il tempo di euglicemia riducendo sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia rispetto al controllo glicemico ottenuto con un campione intermittente standard. Questo aspetto risulta essere molto interessante in quanto non permette di modificare un'alimentazione adeguata a sostenere la crescita dei piccoli assistiti, come invece è stato evidenziato dalla perdita di < 10% del peso alla nascita negli assistiti appartenenti al gruppo di cure standard. Una delle principali limitazioni, tuttavia, si è rivelata consistere negli effetti avversi derivati dall'intervento testato in quanto nel gruppo di controllo (UB-CGM) un numero maggiore di piccoli assistiti ha presentato delle complicanze non statisticamente significative come sepsi a esordio tardivo ed emorragia intraventricolare di terzo-quarto grado il che suggerisce la necessità di uno studio più ampio che miri a testare gli effetti sul lungo e breve periodo clinico. Nonostante diverse limitazioni si è stato possibile affermare come i dispositivi CGM siano stati ben accolti dai genitori. È stato osservato come mettendo a confronto due gruppi, uno con CGM in tempo reale e uno con cure standard, i neonati appartenenti al primo gruppo siano meno soggetti a sviluppare enterocolite necrotizzante, una delle principali cause di mortalità e morbilità. Questo risultato necessita, però, di ulteriori studi per confermarne la correlazione.

CONCLUSIONI:

Il monitoraggio continuo del glucosio attraverso l'utilizzo di sensori sottocutanei che da anni è utilizzato per bambini e adulti con diabete è risultato essere molto utile nella gestione del controllo del glucosio anche nei neonati prematuri in quanto si presenta essere un sistema sicuro e affidabile. Questo ausilio permette di ridurre il numero delle punture al tallone e quindi allo stesso tempo prevenire in modo significativo il dolore associato, risulta essere molto utile, inoltre, nell'osservare gli andamenti glicemici specie se il neonato è trattato con insulina; ha permesso inoltre di rilevare e prevenire l'esposizione di ipo che di iperglicemia. Sebbene i dati attuali siano promettenti, sono necessari, però, ulteriori studi con una popolazione più ampia di neonati prematuri ed aumentato rischio sia di iperglicemia che di ipoglicemia, valutando anche valori di glucosio anormali, al fine di stabilire meglio la sicurezza

za, l'affidabilità e le applicazioni terapeutiche del CGM. Quest'ultimo, secondo questi studi, ha il potenziale per supportare in modo sicuro il controllo del glucosio nel neonato pretermine vulnerabile. Il personale infermieristico ha riferito che il CGM ha favorito la riduzione del dolore legato alla rilevazione della glicemia nel neonato migliorandone la qualità di vita, valutandolo come uno strumento efficace da introdurre nella pratica assistenziale. I limiti che si sono riscontrati per la possibile adozione di tale strumento sono motivati dal fatto che, in quanto essendo un tema ancora in fase di sviluppo, non sono presenti molti studi a riguardo; nonostante ciò, si ritiene che il CGM possa essere un'alternativa valida ed efficace alla tradizionale puntura al tallone e quindi ridurre il più possibile dolore ai piccoli nati pretermine.

BIBLIOGRAFIA:

1. Salvatori G, Massoud M. Neonato pretermine. 2021. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
2. List L. Assistenza infermieristica al neonato prematuro. 2007. Professione Infermiere; N. 2: 36-41.
3. Ministero della salute. 17 novembre, giornata mondiale della prematurità. 2020 [consultato: ottobre 2021]. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=5176
4. Mitanhez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. 2007. Karger Publishers. 68 (6): 265-271
5. Ramel S, Raghavendra R. Hyperglycemia in extremely preterm infants. 2020. American Academy of Pediatrics. 21 (2): 89-97
6. Papacci P. Il dolore nel neonato. 2011. Ministero della salute. 18 (1): 19-22
7. Beardsall K, Thomson L, Guy C, Iglesias-Platas I, Weisenbruch M, Bond S, Allison A, Kim S, Petrou S, Pantaleo B, Hovorka R, Dunger D. Real-time continuous glucose monitoring in preterm infants (REACT): an international, open-label, randomised controlled trial. 2021. The Lancet Child & Adolescent Health. 5(4): 265-273
8. Galderisi A, Facchinetti A, Steil G, Ortiz-Rubio P, Cavallin F, Tamborlane W, Baraldi E, Cobelli C, Trevisanuto D. Continuous glucose monitoring in very preterm infants: a randomized controlled trial. 2017. Pediatrics. 140(4):e20171162
9. Galderisi A, Lago P, Steil G, Ghirardo M, Cobelli C, Baraldi E, Trevisanuto D. Procedural pain during insertion of a continuous glucose monitoring device in preterm infants. 2018. The Journal of Pediatrics. 200: 261-264
10. Thomson L, Elleri D, Bond S, Howlett J, Dunger D, Beardsall K. Targeting glucose control in preterm infants: pilot studies of continuous glucose monitoring. 2018. PubMed Central. 104(4): 353-359
11. Tiberi E, Cota F, Barone G, Perri A, Romano V, Iannotta R, Romagnoli C, Zecca E. Continuous glucose monitoring in preterm infants: evaluation by a modified Clarke error grid. 2016. Italian Journal of Pediatrics. 42 (1): 1-7