

REVIEW

Sostanze interferenti con i sistemi per il monitoraggio del glucosio e loro implicazioni cliniche

Interfering substances with glucose monitoring systems and their clinical implications

Valentina Anelli¹, Basilio Pintaudi²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli studi di Brescia.

² SC Diabetologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano.

Corresponding author: valentina.anelli94@gmail.com

Abstract

AIM Glucose monitoring in subjects with diabetes is increasingly based on the use of sensors (i.e. intermittent or continuous systems) that detect glucose values in the interstitial fluid. Certain substances, such as some drugs can influence the readings of these devices. Considering the remarkable impact these interferences can have on the therapeutic management of diabetes, in this article we have summarised the available data on possible interferences between drugs and sensors.

MATERIAL AND METHODS We have performed a literature research in order to retrieve studies in which glucose sensors were tested with commonly used substances. Furthermore, information from the data sheets and user manuals of the devices were examined.

RESULTS The main interfering substances with glucose monitoring systems are acetaminophen (Guardian 4, Dexcom G4 and G5, FreeStyle Libre PRO, Glunovo Flash I3, Dexcom G6 and ONE only if taken in higher than recommended doses), ascorbic acid (FreeStyle Libre 2 and 3 if taken in doses > 500 mg/day) and hydroxyurea (Enlite, Guardian 3, Dexcom G4, G5, G6 and ONE). New generations of sensors have less susceptibility to exogenous substances due to low voltage technologies (FreeStyle Libre) or due to the presence of semi-permeable membranes on the sensor surface that inhibit the passage of possible interferents (Dexcom G6).

CONCLUSION Knowing which substances and how they interfere with the glucose levels detected by the sensors is crucial, both for stand-alone glucose monitoring systems and for sensors integrated with insulin pumps, in order to avoid hypoglycaemia/hyperglycaemia not detected by the sensor and consequent therapeutic errors.

KEY WORDS interference; medications; continuous glucose monitoring; intermittent glucose monitoring; diabetes.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Anelli V, Pintaudi B. Sostanze interferenti con i sistemi per il monitoraggio del glucosio e loro implicazioni cliniche. JAMD 26:193–200, 2023.

DOI 10.36171/jamd23.26.3.3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received June, 2023

Accepted July, 2023

Published November, 2023

Copyright © 2023 V. Anelli. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Riassunto

OBIETTIVO DELLO STUDIO Il monitoraggio glicemico nella persona con diabete si basa sempre più spesso sull'utilizzo di sensori che rilevano i valori di glucosio nel liquido interstiziale. Essi possono misurare le concentrazioni di glucosio sia in modalità intermittente che in continuo. La lettura di questi dispositivi può essere influenzata da alcune sostanze, come dall'assunzione di alcuni farmaci. Dato il notevole impatto che queste interferenze possono avere sulla gestione terapeutica del diabete, in questo articolo abbiamo riassunto i dati disponibili circa le possibili interferenze esistenti tra farmaci e sensori.

DISEGNO E METODI È stata eseguita una ricerca bibliografica allo scopo di revisionare gli studi in cui i sensori per il monitoraggio del glucosio sono stati testati con sostanze di uso comune. Inoltre sono state esaminate le informazioni riportate nelle schede tecniche e nei manuali d'uso degli strumenti.

RISULTATI Le principali sostanze interferenti con i sistemi di monitoraggio del glucosio sono acetaminofene (Guardian 4, Dexcom G4 e G5, FreeStyle Libre PRO, Glunovo Flash I3, Dexcom G6 e ONE solo se assunto in dosi maggiori di quelle raccomandate), acido ascorbico (FreeStyle Libre 2 e 3 se assunte dosi > 500 mg/die) e idrossiurea (Enlite, Guardian 3, Dexcom G4, G5, G6 e ONE). Le nuove generazioni di sensori presentano minori suscettibilità a sostanze esogene grazie a tecnologie con bassi voltaggi (FreeStyle Libre) o grazie alla presenza di membrane semipermeabili sulla superficie del sensore che inibiscono il passaggio di possibili interferenti (Dexcom G6).

CONCLUSIONE Conoscere quali siano le sostanze e come esse possano interferire con i livelli di glucosio rilevati dai sensori, sia quando usati stand-alone che nel contesto di sistemi integrati con i microinfusori, è determinante per evitare il verificarsi di episodi di ipoglicemia o iperglicemia non riconosciuti dal sensore e conseguenti errori terapeutici.

PAROLE CHIAVE interferenza; farmaci; monitoraggio glicemico in continuo; monitoraggio glicemico intermittente; diabete.

Introduzione

I sensori per il monitoraggio glicemico hanno rivoluzionato la gestione quotidiana del diabete⁽¹⁾. I

dispositivi disponibili in commercio misurano i livelli di glucosio nel liquido interstiziale sottocutaneo con metodi elettrochimici ed enzimatici (glucosio ossidasi o glucosio deidrogenasi) o con tecnologia a fluorescenza e possono rilevare i livelli di glucosio in modalità real-time (rt-CGM, real-time continuous glucose monitoring) oppure in modalità intermittente (FGM, flash glucose monitoring).

Alcuni di questi sensori hanno ricevuto l'approvazione in USA ed in Europa per l'uso non aggiuntivo, le glicemie rilevate possono quindi essere usate per decisioni terapeutiche. (Guardian 4, Dexcom G5 mobile, Dexcom G6, Dexcome ONE, FreeStyle Libre, FreeStyle Libre 2, FreeStyle Libre 3, Eversense E3, GlucoMenDayCGM, Prisma).

Possono essere utilizzati come device stand-alone oppure in combinazione con microinfusori di insulina, semplicemente in associazione ad essi oppure come parte integrante di algoritmi per la gestione della terapia insulinica.

Risulta quindi fondamentale l'accuratezza dei sensori nel rilevare i livelli di glucosio, al fine di evitare il mancato riconoscimento di iper o ipoglicemie e di scongiurare errori terapeutici. Nell'interpretare i valori rilevati bisogna comunque sempre tener conto del fisiologico lag-time di circa 10 minuti tra le concentrazioni di glucosio rilevate nel liquido interstiziale e quelle capillari e considerare che l'accuratezza delle letture si riduce per i valori estremi di glicemie e durante rapide escursioni glicemiche, soprattutto durante l'esercizio fisico⁽¹⁾.

La lettura dei sensori può essere influenzata, inoltre, da sostanze sia endogene che esogene, da farmaci o alimenti in grado di alterare le reazioni enzimatiche alla base del filamento del sensore o il voltaggio applicato per misurare il flusso di elettroni in relazione alla concentrazione di glucosio nel liquido interstiziale circostante.

Recentemente Heinemann ha riassunto in un editoriale alcuni dei pochi dati disponibili circa le interferenze esistenti tra l'assunzione di alcuni farmaci e le letture glicemiche dei sensori. Le aziende sono in realtà tenute a testare i propri dispositivi circa tali interferenze, ma la maggior parte dei dati ottenuti da tali studi non vengono pubblicati, la sorveglianza post-marketing assume quindi un ruolo di rilievo⁽²⁾.

Tra i farmaci che possono alterare la rilevazione del glucosio da parte dei sensori che funzionano con metodo glucosio ossidasi o deidrogenasi si ritrovano alcune molecole di largo utilizzo tra la popolazione

e disponibili come prodotti da banco, tra cui il paracetamolo o acetaminofene, l'acido ascorbico o vitamina C o farmaci più specifici come l'idrossiurea o oncocarbide, antineoplastico usato anche per patologie mieloproliferative ed ematologiche, come il trattamento dell'anemia falciforme.

Di seguito vengono riportati i dati disponibili per i seguenti sensori: Enlite, Guardian Sensor 3 e 4 (Medtronic), Dexcom G4 Platinum, G5, G6 e ONE (Theras), FreeStyle Libre 2 e 3 (Abbott), GlucoMen Day (Menarini), Eversense XL e E3 (Senseonics, Ascensia), Glunovo Flash I3 (Alpha Pharma), TouchCare Slim 14 CGM (Medtrum) e Prisma (Bioseven). In tabella 1 sono schematizzati i principali medicinali interferenti con tali sensori.

Medtronic: Enlite Sensor, Guardian Sensor 3 e Guardian Sensor 4

Farmaci che possono falsare le letture dei sensori Medtronic sono il paracetamolo o acetaminofene, usato come antipiretico e antidolorifico e l'idrossiurea o oncocarbide.

Basu et al. hanno testato in studi pilota l'interazione tra l'assunzione di farmaci comunemente prescritti e l'uso dei CGM, confrontando le concentrazioni interstiziali e plasmatiche di tali sostanze con il profilo glicemico rilevato dal CGM e le glicemie plasmatiche.

Nello studio del 2016 hanno dimostrato che l'ingestione di 1 g di paracetamolo interferiva con le letture dei CGM a quel tempo disponibili (Guardian Real Time Medtronic, Dexcom Seven Plus e Dexcom G4 Platinum). Sono state analizzate le letture dei CGM indossati da 10 soggetti sani, per avere valori di glicemie sia plasmatiche che nel liquido interstiziale stabili, dopo assunzione di acetaminofene e si è osservata una correlazione temporale tra la presenza di paracetamolo nel plasma e nel liquido interstiziale e la comparsa di letture falsamente elevate da parte dei CGM⁽³⁾.

Nel 2017 invece è stato valutato in 19 soggetti senza diabete il profilo glicemico rilevato da Medtronic Guardian Sof-Sensor e Dexcom G4 Platinum in relazione all'assunzione di 12 sostanze comunemente utilizzate dalla popolazione generale (N-acetilcisteina, mesalamina, acido ascorbico, gemfibrozil, albuterolo, atenololo, idroclorotiazide, atorvastatina, lisinopril, losartan, acetaminofene, vino), stabilendo a priori un valore accettabile di discrepanza tra le letture del CGM e la glicemia plasmatica del 25%. Tra le molecole testate, hanno mostrato interferenza con entrambi i sensori, ma con gradi diversi tra i vari soggetti, acetaminofene, etanolo, albuterolo, lisinopril, atenololo e atorvastatina⁽⁴⁾.

Glicemie falsamente più elevate in caso di assunzione di idrossiurea sono invece descritte con l'utilizzo del sensore Enlite e Guardian 3, tanto che l'Azienda sconsiglia l'utilizzo del monitoraggio

Tabella 1 | Principali farmaci interferenti con i sensori.

Sensore	Farmaci interferenti
Medtronic Enlite	Idrossiurea (↑)
Medtronic Guardian 3	Idrossiurea (↑)
Medtronic Guardian 4	Paracetamolo (↑)
Dexcom G4 Platinum	Paracetamolo (↑), Aspirina, Idrossiurea (↑)
Dexcom G5	Paracetamolo (↑), Idrossiurea (↑)
Dexcom G6	Paracetamolo se assunto a dosi maggiori della dose max raccomandata (1 g ogni 6 ore), Idrossiurea (↑)
Dexcome ONE	Paracetamolo se assunto a dosi maggiori della dose max raccomandata (1 g ogni 6 ore), Idrossiurea (↑)
FreeStyle Libre Pro	Acido ascorbico (↑), Paracetamolo (↑), Aspirina (↓)
FreeStyle Libre	Acido ascorbico (↑), Aspirina (↓)
FreeStyle Libre 2	Acido ascorbico se dose assunta > 500 mg/die (↑)
Menarini GlucoMenDay	Nessuna interferenza segnalata
Senseonics Eversense XL	Mannitolo ev (↑), Aspirina se dose > 2 g/die (↓)
Ascensia Eversense E3	Tetraciline, Mannitolo ev e Sorbitolo ev (↑)
Alpha Pharma Glunovo Flash I3	Paracetamolo (↑)
Bioseven Prisma	Non riportate possibili interferenze
Medtrum TouchCare Slim 14 CGM	Non riportate possibili interferenze

Le frecce verso l'alto o il basso indicano rispettivamente che quella determinata sostanza può rilevare i livelli di glucosio falsamente più elevati o ridotti.

in continuo durante tale terapia e raccomanda di basarsi sulla glicemia capillare⁽⁵⁾.

Tra i warnings riportati nella guida per utenti del nuovo sensore Guardian 4 si sottolinea come l'assunzione di paracetamolo possa provocare un falso aumento dei valori di glucosio rilevati dal sensore. Il grado di inaccuratezza delle letture dipende dalla quantità di acetaminofene attiva nell'organismo, che può variare per ogni soggetto; non si fornisce per questo motivo una dose soglia per cui si verifica tale alterazione. L'azienda raccomanda, quindi, di leggere le etichette dei farmaci assunti al fine di verificarne la presenza di acetaminofene⁽⁶⁾.

Dexcom: G4 Platinum, G5, G6 e Dexcome ONE

Paracetamolo e idrossiurea sono le principali sostanze interferenti con i dispositivi Dexcom, anche se differenze esistono tra i vari modelli di CGM a disposizione. Grazie allo sviluppo di nuove generazioni di sensori con membrane semipermeabili più selettive, infatti, si è cercato di limitare l'impatto di tali farmaci sulle letture glicemiche.

Come già precedentemente riportato, Basu et al. hanno riscontrato l'interferenza di altre sostanze con Dexcom G4 Platinum (etanolo, albuterolo, lisinopril, atenololo e atorvastatina)⁽⁴⁾.

Glicemie falsamente più elevate possono essere rilevate con i dispositivi G4 Platinum e G5 in seguito all'assunzione di acetaminofene, tanto da controindicare l'utilizzo di tali dispositivi per il monitoraggio glicemico in tali circostanze. Anche l'aspirina, avendo una struttura chimica simile al paracetamolo, è in grado di creare discrepanza tra le letture del CGM G4 e le glicemie capillari, come riportato anche nello studio di Tellez et al.⁽⁷⁾ Tale effetto non si verifica però con il Dexcom G6 grazie alle innovative membrane che riescono a bloccare la diffusione alla superficie dell'elettrodo di un numero maggiore di sostanze possibili interferenti con le reazioni ossidative enzimatiche. Le letture del G6 potrebbero essere erroneamente più elevate in seguito all'assunzione di dosi di paracetamolo maggiori della massima dose raccomandata, il sensore può essere quindi usato per decisioni terapeutiche fino all'assunzione max di 1 g di acetaminofene ogni 6 ore^(8,9).

L'interferenza da acetaminofene sul monitoraggio glicemico con il sensore Dexcom G4 è stata valutata da Maahs et al. in uno studio condotto su 40 pazienti affetti da diabete. In seguito all'assunzione di 1 g di paracetamolo si sono confrontati valori di glucosio rilevati dal sensore e quelli determinati con il glucometro, evidenziando con il sensore livelli statisticamente più elevati per almeno 8 ore dalla somministrazione di paracetamolo, riflettendo la farmacocinetica di tale medicinale⁽¹⁰⁾.

Altri studi hanno invece valutato l'effetto del paracetamolo sulle letture del CGM G6. Denham et al. hanno evidenziato come il blocco della diffusione di acetaminofene da parte della membrana semipermeabile del G6 possa ridursi in seguito a somministrazioni di dosi ripetute di farmaco, valutando la differenza tra le glicemie rilevate dal sensore e quelle venose in 14 soggetti diabetici. La differenza massima nelle letture dopo la prima dose di paracetamolo (7.2 mg/dl) è stata registrata dopo 4 ore dalla somministrazione del farmaco, mentre il max bias di 14.0 mg/dl è stato registrato in seguito alla terza dose. L'ampiezza di questa discrepanza è tale da poter determinare solo un minimo impatto sulle quantità di insulina erogata in caso di microinfusori hybrid-closed loops, ma potrebbe comunque causare la mancata segnalazione di eventi ipoglicemici⁽¹¹⁾.

Anche nello studio prospettico multicentrico di Calhoun et al. l'interferenza tra l'assunzione di paracetamolo e le glicemie rilevate dal G6 in 66 pazienti non raggiungeva il bias clinicamente significativo (nello studio stabilito come 10 mg/dl)⁽¹²⁾. Le medesime indicazioni riguardo l'assunzione di paracetamolo e uso del sensore G6 valgono anche per il nuovo sensore Dexcom ONE; nella guida per utenti infatti si riporta come il dispositivo possa essere usato per decisioni terapeutiche in caso di assunzioni di dosi standard o massime di acetaminofene (1 g ogni 6 ore), mentre potrebbero verificarsi letture falsamente più elevate in caso di assunzione di maggiori dosi di paracetamolo⁽¹³⁾.

Non è raccomandato invece l'uso di alcun sensore Dexcom per le scelte terapeutiche durante terapie con idrossiurea, in quanto i CGM potrebbero non rilevare ipoglicemie e indurre in errore di gestione in seguito a letture glicemiche più elevate della realtà. Così come per il paracetamolo, anche per l'oncocardide, il livello di inaccuratezza del sensore dipende dalla quantità di farmaco attiva nel corpo di ciascun paziente.

Questo effetto dell'idrossiurea su Dexcom G5 e G6 è stato descritto in un case report nel 2021⁽¹⁴⁾, mentre in uno studio condotto su 16 pazienti che hanno subito autotrapianto di isole pancreatiche in seguito a pancreasectomia è stata valutata l'interferenza di oncocarbide e aspirina con i sensori Dexcom G4 Platinum e G6⁽⁷⁾. In questi pazienti la maggior discrepanza tra le letture capillari e quelle del sensore si rilevava tra le 0.5-2 ore dopo la somministrazione di idrossiurea, con valori falsamente elevati rilevabili fino a 6 ore dopo la somministrazione di tale molecola; tale discrepanza è stata rilevata fino anche 9 ore dopo l'assunzione di oncocarbide da parte dei pazienti stessi. Una certa variabilità si riscontrava in seguito all'assunzione di aspirina con il G4, mentre nessuna discrepanza si rilevava con il G6⁽⁷⁾.

Dato il largo consumo di alcolici non solo tra la popolazione generale, ma anche nella popolazione diabetica, è stato valutato il possibile impatto dell'etanolo sul monitoraggio glicemico del Dexcom G5 tramite un crossover trial randomizzato in 12 pazienti con diabete mellito tipo 1 a cui veniva fornita della birra con un pasto misto. Si è dimostrato che il consumo di alcool influenza l'accuratezza dei CGM che si basano su reazioni enzimatiche ossidative probabilmente per le modifiche del pH del liquido interstiziale indotte dall'etanolo⁽¹⁵⁾.

Abbott: FreeStyle Libre 2 Pro, FreeStyle Libre 2 e 3

Nelle guide per utenti e nelle schede di sicurezza ed efficacia della Food and Drug Administration (FDA) dei sensori Abbott si riportano le possibili sostanze interferenti con le letture glicemiche.

In particolare, per il FreeStyle Libre Pro, versione professionale del FreeStyle Libre utilizzato per il monitoraggio retrospettivo delle glicemie, si segnala che l'assunzione di acido ascorbico, così come di paracetamolo, può falsamente incrementare le glicemie, mentre l'assunzione di acido salicilico può leggermente ridurle ed il livello di imprecisione dipende dalla quantità di sostanza attiva nel corpo. I test eseguiti non indicano invece alterazioni nel profilo glicemico per metildopa e tolbutamide⁽¹⁶⁾.

Le stesse possibili interferenze in seguito all'assunzione di vitamina C e acido acetilsalicilico sono riportate per FreeStyle Libre.

I nuovi sistemi enzimatici per i sensori FreeStyle si basano su un basso voltaggio e hanno permesso così

di eliminare alcune interferenze farmacologiche, come quelle riscontrate successivamente all'assunzione di paracetamolo⁽³⁾.

Glicemie falsamente più elevate si rilevano con il sensore FreeStyle Libre 2 se l'assunzione di acido ascorbico supera i 500 mg/die. Questa dose massima è stata ricavata da uno studio prospettico multicentrico single-arm, non pubblicato, in cui sono stati valutati i profili di 60 pazienti con diabete in seguito all'assunzione di più dosi di vitamina C. La differenza massima tra le letture del sensore e quelle capillari si rileva a distanza di 2-3 ore dopo ogni dose ed è proporzionale alla quantità di vitamina C assunta. Dopo l'assunzione di 500 mg di acido ascorbico si è rilevato un incremento medio di 4.5 mg/dl. L'azienda sconsiglia, quindi, l'assunzione di supplementi di vitamina C ad alte dosi (> 500 mg/die) in pazienti che usano il FreeStyle Libre 2^(2,17).

Si stima che la quantità di acido ascorbico assunto con l'alimentazione sia di 60-70 mg/die, nettamente inferiore alla dose massima raccomandata per il concomitante uso del sensore FreeStyle, ma bisogna tener conto che la vitamina C è contenuta in molti alimenti ed è spesso presente in composti vitaminici che vengono assunti comunemente per rimedi come raffreddore o per rafforzare il sistema immunitario a dosi ben maggiori. Inoltre non si conosce esattamente la quota di vitamina assorbita da ogni singolo soggetto, rendendo non semplice la stima della quantità di acido ascorbico plasmatica; se si considerano poi le somiglianze tra la struttura della vitamina C e quella del glucosio si può ipotizzare che questa si trovi anche nel liquido interstiziale, non conoscendo però in che entità, e che quindi interferisca con le letture del CGM⁽²⁾.

I dati sopra riportati, in realtà, si applicano a tutti i sistemi FreeStyle Libre. La tecnologia alla base di questi sensori, operando a basso potenziale elettrico, permette quindi di eliminare interferenze da paracetamolo o idrossiurea (i sensori sono stati testati con 16 sostanze interferenti comuni, tra cui acetaminofene, acido ascorbico, dopamina, idrossiurea, ibuprofene, acido salicilico, tetraciclina, tolazamide e tolbutamide). L'unico possibile interferente rimane l'acido ascorbico, se assunto ad alte dosi.

Menarini: GlucoMen Day

Nella guida utenti del sensore GlucoMenDay non si menzionano possibili sostanze in grado di fornire valori glicemici rilevati dal sensore non accurati.

In letteratura è presente un lavoro di Lucarelli et al. in cui sono state testate in vitro 22 sostanze, sia endogene che esogene, come possibili interferenti del CGM. Tra i farmaci studiati (acetaminofene, acido ascorbico, dopamina, ibuprofene, acido salicilico, tetracicline, tolazamide e tolbutamide) soltanto la presenza di dopamina, ma a concentrazioni molto elevate e non fisiologiche, determinava alterazione dei valori glicemici rilevati. Nessuna variazione significativa delle glicemie è stata evidenziata invece per i comuni interferenti con i sensori delle altre aziende, quali acido salicilico, acetaminofene o acido ascorbico⁽¹⁸⁾.

Tra le caratteristiche tecniche riportate sul sito del GlucoMen Day CGM si sottolinea quindi l'assenza di interferenza da acido ascorbico e paracetamolo⁽¹⁹⁾.

Eversense XL (Senseonics) e Eversense E3 (Ascensia)

In ultimo descriviamo i dati disponibili per l'unico sensore sottocutaneo impiantabile in grado di rilevare i livelli di glucosio del liquido interstiziale con metodo a fluorescenza. Le letture di questo CGM non sono influenzate dall'uso di acetaminofene o acido ascorbico, in quanto esso non si basa su un metodo enzimatico per stimare i livelli di glucosio, bensì è costituito dalla presenza di un polimero in grado di emettere fluorescenza in presenza di glucosio. Sostanze in grado di legarsi a tale polimero o di assorbire o emettere fluorescenza possono allora alterare il dato rilevato dal CGM. Lorenz et al. hanno testato in vitro la differenza tra i livelli di glucosio rilevati da Eversense e la glicemia capillare in presenza di 41 sostanze a concentrazioni sovra fisiologiche o maggiori rispetto al comune range terapeutico; tra le otto sostanze identificate come possibili interferenti (L-DOPA, lattato, piroxicam, tetracicline, pralidossima, acido acetilsalicilico, ribosio, mannitolo) soltanto due quando usate a concentrazioni terapeutiche, mannitolo e tetracicline, hanno determinato una differenza significativa tra i valori rilevati dal sensore e quelli capillari⁽²⁰⁾.

La possibile interferenza del mannitolo è riportata anche nel manuale per utenti dell'Eversense XL, si avvisa infatti l'utente che mannitolo somministrato per via endovenosa e in soluzioni per irrigazione potrebbe causare valori glicemici falsamente

elevati. Tra le avvertenze si segnala, inoltre, che alte dosi di aspirina (oltre 2000 mg) possono falsamente abbassare i valori di glucosio rilevati dal sensore⁽²¹⁾.

Per il nuovo modello Eversense 3, Ascensia evidenzia come possibili interferenti soltanto le tetracicline⁽²²⁾, ma FDA riporta invece tra le controindicazioni come mannitolo e sorbitolo somministrati per via endovenosa o come componenti di irrigazioni o soluzioni per dialisi peritoneale, possano determinare letture glicemiche falsamente elevate da parte del sensore, mentre la quantità di sorbitolo contenuta nei normali dolcificanti alimentari non influenza il dato del CGM⁽²³⁾.

Altri sensori

Dalle schede tecniche dei nuovi sensori presenti sul mercato segnaliamo una possibile sovrastima dei livelli di glucosio rilevati dal Glunovo Flash I3 (Alpha Pharma) in caso di assunzione di paracetamolo, mentre per i sensori TouchCare Slim 14 CGM (Medtrum) e Prisma (Bioseven) non si menzionano possibili interferenze farmacologiche con le letture glicemiche. Bioseven dichiara che il suo CGM è il primo ad essere costituito da una struttura a 4 elettrodi in grado di minimizzare eventuali interferenze esercitate da substrati farmacologici e/o endogeni, ma non vengono forniti ulteriori dettagli⁽²⁴⁾.

Setting ospedaliero

A causa del largo uso dei CGM tra la popolazione diabetica negli ultimi anni si è assistito ad un maggiore utilizzo di questi device anche in setting ospedaliero. Una grande spinta alla loro diffusione ospedaliera, sia in ambiente critico che non, è stata data dall'emergenza COVID-19, a causa della necessità di ridurre il tempo di esposizione tra pazienti in isolamento e sanitari e di monitorare in modo continuo la glicemia.

In una recente review Bellido et al.⁽²⁵⁾ hanno valutato l'accuratezza e le possibili interferenze dei CGM in ambito ospedaliero, in quanto i pazienti ospedalizzati sono più suscettibili a condizioni che potrebbero alterare l'accuratezza dei CGM, come ad esempio stato d'idratazione, perfusione tissutale, pH, temperatura, uso di sostanze chimiche, interferenti radiologici o camera iperbarica. Non

sono emerse però novità rispetto a quanto già riportato per i singoli dispositivi.

Conclusioni

Sapere quali sostanze e in che modo esse interferiscono con i livelli di glucosio rilevati dai sensori è fondamentale, sia per i sistemi stand-alone sia per i sensori integrati con microinfusori per insulina, soprattutto alla luce dell'approvazione dei primi pancreas artificiali e dell'uso non aggiuntivo dei CGM per decisioni terapeutiche; si potrebbero infatti verificare episodi di ipoglicemia conseguenti ad un'eccessiva somministrazione di insulina per valori di glucosio rilevati falsamente più elevati, inadeguata sospensione dell'insulina basale o ipoglicemie/iperglicemie non segnalate dal sensore. I dati a disposizione però non sono esaustivi, le aziende spesso non pubblicano i risultati dei test sui loro dispositivi e diffondono solo in seguito a segnalazioni post-marketing alcune delle interferenze riscontrate con l'utilizzo dei loro CGM. Dal momento che i CGM a disposizione, eccetto Eversense, si basano su reazioni elettrochimiche per determinare le concentrazioni di glucosio interstiziale, le molecole farmaceutiche di piccole dimensioni possono interferire con i dati dei sensori se il loro volume di distribuzione è talmente grande da raggiungere il liquido interstiziale e se il voltaggio di ossidazione è maggiore del voltaggio di lavoro usato dal device del CGM. Un metodo per ridurre la suscettibilità dei sensori a queste sostanze è utilizzare enzimi con approccio a bassi voltaggi, come il FreeStyle Libre; grazie a questa strategia tecnica non si riscontrano infatti interferenze da paracetamolo con il suo utilizzo. In alternativa si possono applicare membrane semipermeabili sulla superficie del sensore in modo da inibire il passaggio di possibili interferenti all'interno del sensore, come nel caso del Dexcom G6⁽³⁾.

Abbiamo visto che le principali molecole interferenti con i sensori (acetaminofene, acido ascorbico, idrossiurea) sono largamente presenti in prodotti di uso comune. Sarebbe auspicabile quindi che sia il medico che il paziente fossero consapevoli di possibili alterazioni nel profilo glicemico rilevato per poter gestire al meglio la terapia del diabete orientando la scelta verso il dispositivo più sicuro.

Punti chiave

- La lettura dei sistemi di monitoraggio del glucosio può essere influenzata da sostanze sia endogene che esogene, da farmaci o alimenti
- Tra i farmaci le principali molecole interferenti con i sistemi di monitoraggio del glucosio sono acetaminofene, acido ascorbico, idrossiurea
- Le nuove generazioni di sensori presentano minori suscettibilità a sostanze esogene grazie a nuove tecnologie
- È fondamentale l'accuratezza dei sensori nel rilevare i livelli di glucosio, al fine di evitare il mancato riconoscimento di iperglicemie o ipoglicemie e di scongiurare errori terapeutici

Key points

- Glucose monitoring system readings can be influenced by both endogenous and exogenous substances, drugs or food
- Among drugs, the main glucose monitoring system -interfering molecules are acetaminophen, ascorbic acid, hydroxyurea
- New generations of sensors have less susceptibility to exogenous substances thanks to new technologies
- The accuracy of the sensors in glucose level readings is crucial in order to avoid missing recognition of hyper- or hypoglycaemia and to avoid therapeutic errors

Bibliografia

1. Lin R, Brown F, James S, et al. Continuous glucose monitoring: A review of the evidence in type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 38:e14528, doi:10.1111/dme.14528, 2021.
2. Heinemann L. Interferences With CGM Systems: Practical Relevance? *J Diabetes Sci Technol* 16:271-274, doi:10.1177/19322968211065065, 2022.
3. Basu A, Veettil S, Dyer R, et al. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther* 18 Suppl 2(Suppl 2):S243-7, doi:10.1089/dia.2015.0410, 2016.
4. Basu A, Slama MQ, Nicholson WT, et al. Continuous Glucose Monitor Interference With Commonly Prescribed Medications: A Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol* 11:936-941, doi:10.1177/1932296817697329, 2017.
5. Medtronic. Urgent Medical Device Correction. Sensor Glucose Values with Use of Hydroxyurea Medication Enlite™ Sensor (MMT-7008) and Guardian™ Sensor 3 (MMT-7020) Available from: Date: (medtronicdiabetes.com), 2021.
6. Medtronic. UserGuide Guardian4.
7. Tellez SE, Hornung LN, Courter JD, et al. Inaccurate Glucose Sensor Values After Hydroxyurea Administration. *Dia-*

- betes Technol Ther 23:443-451, doi:10.1089/dia.2020.0490, 2021.
8. Dexcom. Inerfering substances and risks.
 9. Dexcom. Manuale Utente Dexcom G6.
 10. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care* 38:e158-9, doi:10.2337/dc15-1096, 2015.
 11. Denham D. Effect of Repeated Doses of Acetaminophen on a Continuous Glucose Monitoring System with Perme-selective Membrane. *J Diabetes Sci Technol* 15:517-518, doi:10.1177/1932296820948544, 2021.
 12. Calhoun P, Johnson TK, Hughes J, et al. Resistance to Acetaminophen Interference in a Novel Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol* 12:393-396, doi:10.1177/1932296818755797, 2018.
 13. Dexcome. Manuale Utenti Dexcom ONE.
 14. Szmuilowicz ED, Aleppo G. Interferent Effect of Hydroxyurea on Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 44:e89-e90, doi:10.2337/dc20-3114, 2021.
 15. Moscardó V, Garcia A, Bondia J, et al. Effect of Ethanol Consumption on the Accuracy of a Glucose Oxidase-Based Subcutaneous Glucose Sensor in Subjects with Type 1 Diabetes. *Sensors (Basel)*, 22, doi:10.3390/s22093101, 2022.
 16. Abbott. Guida Utenti Freestyle Libre PRO.
 17. FDA. 510(k) Premarket notification Freestyle Libre 2.
 18. Lucarelli F, Ricci F, Caprio F, et al. GlucoMen Day continuous glucose monitoring system: a screening for enzymatic and electrochemical interferents. *J Diabetes Sci Technol* 6:1172-81, doi:10.1177/193229681200600522, 2012.
 19. Menarini.
 20. Lorenz C, Sandoval W, Mortellaro M. Interference Assessment of Various Endogenous and Exogenous Substances on the Performance of the Eversense Long-Term Implantable Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 20:344-352, doi:10.1089/dia.2018.0028, 2018.
 21. Senseonics. Manuale Utente Eversense XL.
 22. Ascensia. diabetes.ascensia.it/eversense-e3.
 23. FDA. Premarket notification Everense e3.
 24. Bioseven.
 25. Bellido V, Freckman G, Pérez A, et al. Accuracy and Potential Interferences of CGM sensors in the Hospital. *Endocr Pract* doi:10.1016/j.eprac.2023.06.007, 2023.