

## DIABETE SOMMERSO - Progetto "DEEP MONITORING": Monitoraggio Continuo del Glucosio in Subacquei Diabetici

M.Bonomo<sup>1</sup>, L.Morelli<sup>2</sup>, R.Cairolì<sup>3</sup>, G.Verde<sup>4</sup>, C.Brambilla<sup>1</sup>, G.Grieco<sup>1</sup>, M. Camerini<sup>1</sup>, P.Aghemo<sup>5</sup>

S.C.: Diabetologia<sup>1</sup>, Medicina Iperbarica<sup>2</sup>, Ematologia<sup>3</sup>, Endocrinologia<sup>4</sup> – Ospedale Niguarda Ca' Granda; Centro di Fisiologia Sportiva<sup>5</sup>, Milano, Italy

### Abstract

Con lo scopo di riconsiderare la tradizionale preclusione verso le immersioni subacquee con autorespiratore (SCUBA) tuttora presente in ambito diabetologico e subacqueo, nel quadro del progetto DIABETE SOMMERSO, con due successivi Corsi "Open Water Diver" condotti integrando la didattica standard con moduli aggiuntivi specificamente mirati su problematiche connesse alla condizione diabetica, negli anni 2004 e 2005 abbiamo condotto 14 giovani soggetti diabetici a conseguire un brevetto di immersione di primo livello.

Il passo seguente è stato di verificare la validità del protocollo di immersione anche durante una normale attività ricreativa: A tal fine un gruppo di pazienti precedentemente addestrati ha preso parte al progetto "DEEP MONITORING", un programma "full time" di 5 giorni con 2 immersioni/die in acque libere, dove parametri tecnici e metabolici sono stati costantemente monitorati.

Sei pazienti diabetici tipo 1 hanno partecipato allo studio. Il protocollo prevedeva controlli della glicemia capillare ai tempi -60', -30', -10', ed eventuali interventi correttivi (insulina o carboidrati) secondo un algoritmo basato sui valori glicemici assoluti e sulla loro dinamica. Tutti i pazienti diabetici hanno effettuato un monitoraggio continuo del glucosio s.c. 24h su 24h per 3 giorni consecutivi, utilizzando allo scopo un monitor CGMS®, appositamente modificato, indossato costantemente anche durante le immersioni. Sono stati registrati i principali parametri ed i profili dell'immersione, ed è stata eseguita misurazione delle bolle circolanti post-immersione mediante analisi Doppler precordiale.

In 37 delle 56 immersioni (66.1%) si sono rese necessarie correzioni con carboidrati o insulina. Nessun problema rilevante si è verificato durante le immersioni. Il CGMS ha mostrato un abbassamento progressivo dei valori glicemici dall'inizio alla fine delle immersioni. Tutti gli indici glicemici nelle 24 h del CGMS sono risultati più elevati rispetto ad un monitoraggio di controllo eseguito 2 settimane prima. Non si sono registrate significative formazioni di bolle nei subacquei valutati.

Questi dati preliminari suggeriscono che, applicando un attento protocollo per prevenire le complicanze metaboliche acute, diabetici in buon compenso possono eseguire immersioni con autorespiratori ad aria senza rischi clinici aggiuntivi.

### Introduzione

Il Diabete Mellito tipo 1 (T1DM) è considerato comunemente una controindicazione alle immersioni dalle autorità scientifiche diabetologiche e subacquee iperbariche, principalmente a causa del rischio di ipoglicemia [1-2]. Numerosi studi pubblicati negli ultimi anni, tuttavia, hanno portato a riconsiderare questa proibizione assoluta [3-5], e il Divers Alert Network (DAN) ha proposto recentemente una modifica nell'atteggiamento verso questo problema [6], considerando la

possibilità di autorizzare le immersioni per gruppi selezionati di persone con diabete. D'altra parte si sa bene che molti pazienti con Diabete Mellito di Tipo 1 (T1DM) si immergono abitualmente senza dichiarare la loro condizione [7-9], esponendosi quindi a rischi conseguenti alla mancanza di addestramento specifico.

Il Progetto " Diabete Sommerso", approvato come "special project" da DAN-EUROPE, era stato lanciato nel 2004 dal nostro Centro, insieme con un gruppo di specialisti dell' "Ospedale Niguarda Ca' Granda" di Milano, in stretta collaborazione con la "Associazione Pazienti Diabetici della Provincia di Milano". Il nostro scopo era verificare se, con un addestramento teorico-pratico specificamente mirato sulla condizione diabetica, giovani diabetici in buon compenso ed esenti da complicanze, possano immergersi senza rischi aggiuntivi, medici e metabolici.

Al termine di due Corsi "Open Water Diver" (OWD), organizzati nel 2004 e 2005 da un gruppo di istruttori subacquei motivati, integrando le tradizionali didattiche subacquee con moduli supplementari che prevedevano in tutte le fasi dell'addestramento la partecipazione attiva di specialisti diabetologi esperti, avevamo portato 14 giovani soggetti diabetici ad ottenere il brevetto d'immersione di primo livello. Non si sono verificati problemi medici o tecnici di rilievo durante l'addestramento, né in acque confinate, né durante l'uscita in mare conclusiva. Il passo seguente è stato di verificare l'efficacia e la sicurezza del protocollo adottato anche fuori dall'ambito protetto di un corso introduttivo, durante normali immersioni ricreative. In Settembre 2005 è stato quindi organizzato uno stage residenziale di 5 gg sull'isola di Ventotene (LT), dove un gruppo dei pazienti già addestrati in precedenza ha preso parte a "DEEP MONITORING", progetto intensivo di immersioni ravvicinate, che prevedeva lo stretto controllo di parametri tecnici, fisiologici, metabolici ed ormonali, condotto con tecniche innovative di monitoraggio.

#### Materiale e Metodi

Sei pazienti diabetici tipo 1 in buon compenso esenti da complicanze, precedentemente brevettati OWD (5 nel 2004, 1 nel 2005), hanno partecipato allo studio (vedi tabella. 1 per caratteristiche cliniche). Tutti erano trattati con analogo rapido dell'insulina (ASPART o LISPRO) e con analogo a rilascio prolungato (GLARGINE).

Tabella 1: Caratteristiche cliniche dei pazienti partecipanti a "DEEP MONITORING"

Paz.	Sex	Età (aa)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Durata di malattia (aa)	OWD (y)	Terapia	Insulina (U/24 h)	Glargine (U/24 h)	HbA1c (%)
A.L.	M	38	21.5	10	2005	MDI	49 (13)	13	6.5
C.M.	F	29	20.8	11	2004	MDI	16 (5)	5	6.8
C.G.	F	41	23.8	14	2004	MDI	26 (9)	9	7.7
Q.S.	M	21	22.0	10	2004	MDI	47 (24)	24	8.6
R.N.	M	33	19.5	5	2004	MDI	19 (10)	10	6.3
V.V.	F	32	23.3	14	2004	MDI	41	20	7.4
Media	-	32.3±7	21.8±1.6	10.7±3.3	-	-	33.0±14.5	13.5±7.2	7.2±0.9

OWD: Open Water Diver - MDI: iniezioni multiple giornaliere (Multiple Daily Injections)

I livelli di glucosio nel sangue capillare (GC) erano controllati con autocontrollo SMBG intensificato (almeno 8 volte al giorno). Prima di ogni immersione veniva effettuato controllo della GC ai tempi -60 ', -30 ', e -10 ', adottando misure correttive (iniezione d'insulina addizionale o spuntino di carboidrati) all'occorrenza, secondo un algoritmo basato sui livelli assoluti di GC e sulla loro dinamica. Un ulteriore controllo della GC veniva compiuto immediatamente dopo l'emersione. Con GC >250 mg/dl, era dosata la chetonemia. Lo schema adottato, deriva, con minime modifiche, dal protocollo CAMP DAVI (10), come mostrato in Fig. 1.

## CONTROLLI GLICEMIA CAPILLARE

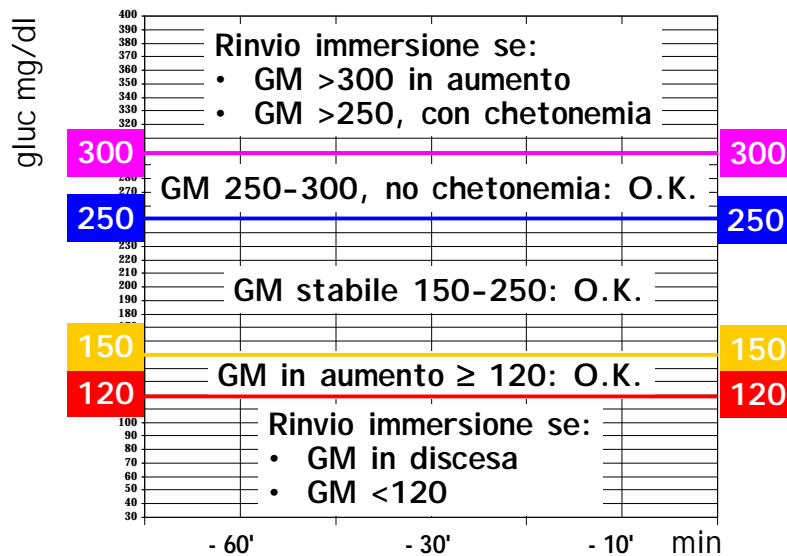


Fig. 1: L'algoritmo è basato sull'automisurazione del glucosio nel sangue capillare prima dell'immersione. La decisione di assumere insulina o carboidrati supplementari viene presa in considerazione dei livelli assoluti di glucosio nel sangue ed della loro variazione dinamica. Anche i Chetoni nel sangue vengono considerati, in caso di valori glicemici elevati.

Per 3 giorni consecutivi (gg 3- 5) è stato utilizzato un sistema per il monitoraggio continuo del glucosio s.c. (CGMS®, MEDTRONIC); lo strumento è rimasto in funzione anche durante le immersioni. Il CGMS® compie misurazioni del glucosio nel fluido interstiziale con un sensore ad ago ogni 10 secondi, memorizzando un valore medio ad intervalli di 5'; il monitor non mostra letture di glucosio in "tempo reale": ma immagazzina i dati che sono esaminabili solo dopo averli scaricati su PC, con una COM-station che usa un software dedicato [11,12]. Per l'uso in immersione, il CGMS® era stato appositamente modificato, con la collaborazione dell' Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, impermeabilizzando il sensore in sede di inserzione, allungando il cavo, alloggiando il monitor in uno scafandro pressurizzato in alluminio.

Un monitoraggio continuo del glucosio "basale" con CGMS® era stato effettuato in tutti i pazienti 2 settimane prima della partenza; in tale occasione era stata anche dosata la HbA1c. Una determinazione della HbA1c è stata poi ripetuta 4 settimane dopo il periodo di immersioni.

Nei giorni 3 e 4 si sono ottenuti campioni urinari e salivari (Salivette®) per la misurazione di Cortisolo e Catecolamine.

I principali parametri di immersione sono stati registrati durante tutte le immersioni con "scatole nere" (computer subacquei ALADIN® AIR X secretati) forniti da DAN-Europe.

Le bolle circolanti in tutti i subacquei diabetici e non diabetici dello staff sono state valutate, mediante metodica ultrasonica Doppler Type 2 [13] condotta con una sonda Oxford Sonicaid 121 avente tasto per selezionare filtri "alti" atti a rimuovere i rumori delle pareti cardiache di fondo e delle valvole cardiache rendendo il segnale più pulito alla registrazione. Attraverso un doppio jack è stato connesso simultaneamente ad un PC portatile per una registrazione digitale e ad una cuffia auricolare. Il trasmettitore usato era una sonda da 2,0 MHz con una profondità di misurazione di 4,8 cm scelto per il progetto "Safe Dive del DAN-Europe.

Le registrazioni sono state eseguite in regione precordiale tra il secondo e terzo spazio intercostale sulla destra dello sterno a livello della finestra della vena cava, per la durata di 60" secondi durante

il massimo picco di formazione delle bolle che si ritiene essere tra i 20' e i 40' minuti dal termine dell'immersione.

Un medico Specialista in Medicina Subacquea ed Iperbarica (L.M.) ignaro della tipologia del subacqueo, in esame, se diabetico o non diabetico e dei profili di immersione corrispondenti, ha eseguito in laboratorio lo studio dei dati registrati, mediante:

- l'ascolto della flussimetria doppler, usando la classificazione di Spencer 1971 [14] circa i segnali delle bolle circolanti.

- l'analisi delle tracce sonore digitalizzate utilizzando un software Audio Restoration "WavePurity Ligth".

I dati sono stati classificati in due livelli secondo la classificazione di Spencer modificata considerando come: Basso Gradiente di Bolle (Low Bubble Grade- LBG -), caratterizzato da sporadici segnali di bolle in un minuto di registrazione, i valori minori o compresi al 2° grado della classificazione di Spencer, ed Alto Gradiente di Bolle (High Bubble Grade -HBG-), i segnali di bolle da frequenti a continui durante il periodo di osservazione, i valori maggiori al 2° grado della scala di Spencer.

La Emoglobina Glicata HbA1c è stata misurata con HPLC con strumento VARIANT II (Laboratori Bio-Rad GmbH, München Germania; valori normali 4.1-6.1%)

Adrenalina e noradrenalina urinarie sono state misurate con HPLC, dopo estrazione e purificazione (BIO-RAD, München Germania; valori normali: epinefrina 1.5-22 µg /24 h, norepinefrina 15-85 µg /24 h).

Il cortisolo Sierico ed urinario, dopo estrazione con diclorometanolo sono stati misurati mediante chemiluminescenza (Medical System, Genova Italia; valori normali siero 8-25 µg/dl, urina 10-80 µg/24h).

Il Cortisolo salivare è stato misurato con metodo ELISA (Chematil, Napoli Italia; valore normale 0.4-1 µg/dl). I campioni per il dosaggio salivare sono stati ottenuti utilizzando Salivette® devices (Sarsted, Germany).

Per l'autocontrollo glicemico è stato utilizzato un glucometro con memoria (Ascensia Confirm, Bayer Diagnostics).

I dati sono espressi in valori medi  $\pm$ SD o come percentuali. Le variazioni dei valori di glucosio in immersione sono espresse come rapporto Sample/Basal (S/B), calcolato dividendo i valori ottenuti nei vari tempi di immersione con il valore basale (tempo 0').

Il t di Student è stato usato per stimare le differenze delle medie dei valori fra i gruppi. I dati categorici sono stati valutati mediante test  $\chi^2$  con correzione di Yates.

Per tutte le analisi si è utilizzato il software statistico SAS.

## Risultati

Si sono ottenuti dati da 56 immersioni (massima profondità  $23.0 \pm 3.1$  mt, tempo di immersione  $44' \pm 18''$ , temperatura minima dell'acqua  $20.2 \pm 1.7$ ); 4 delle 60 immersioni programmate non sono state eseguite per ragioni non riferibili a problemi medici o tecnici.

*Sicurezza e controllo glicemico.* Le medie dei valori di glucosio capillare pre-immersione sono state: -60':  $211.3 \pm 69.9$ , -30':  $206.5 \pm 68.6$ , -10':  $211.8 \pm 66.1$  mg/dl. In 37 delle 56 immersioni (66.1%) è stata necessaria una correzione, secondo il protocollo di sicurezza adottato: in 25 casi con carboidrati supplementari (CHO); in 9 casi con dosi di insulina addizionali; in 3 casi con CHO ed insulina. Non si sono mai verificati problemi in immersione, se non minimi sintomi di ipoglicemia (cefalea) in 3 occasioni, sempre nello stesso soggetto.

I valori glicemici post immersione sono stati  $175.9 \pm 88.3$  (7 >300, 4 <70) mg/dl.

La chetonemia, misurata se GC >250, non ha mai superato 0.5 mmol/l.

I valori di HBA1c 4 settimane dopo la conclusione delle immersioni sono risultati simili a quelli "basali" ( $7.2 \pm 0.9$  pre-,  $7.1 \pm 0.9$  % post-stage).

**Monitoraggio in continuo della glicemia.** A causa di problemi tecnici (1 allagamento dello scafandro del CGMS®, 1 cavo danneggiato accidentalmente, 2 CGMS® segnalanti "overflow", probabilmente in conseguenza di un difetto nel sensore e/o nella impermeabilizzazione del cavo), si sono ottenute registrazioni valide con il CGMS® solamente in 21/36 immersioni. I dati hanno mostrato una progressiva riduzione delle concentrazioni di glucosio dall'inizio alla fine dell'immersione (da  $200.7 \pm 57.5$  a  $173.1 \pm 71.2$  mg/dl; differenza media - 13.9%). Se si considerano solamente le immersioni che non hanno richiesto misure correttive (insulina addizionale o CHO) prima dell'immersione, la tendenza alla diminuzione glicemica è più evidente (da  $194.4 \pm 52.1$  a  $157.6 \pm 66.3$  mg/dl; -18.8%). Le variazioni relative delle concentrazioni di glucosio durante le immersioni non "corrette" con insulina o CHO sono mostrate in fig. 2. Nessuna correlazione è stata trovata tra l'entità del calo di glucosio e tempo di immersione, massima profondità, temperatura dell'acqua, dosaggio insulinico e glicemia pre-immersione.

Esaminando i profili CGMS® nelle 24 ore, si è potuta registrare una chiara tendenza al peggioramento degli indici glicemici nei giorni delle immersioni rispetto ai controlli effettuati prima dello stage (media BG:  $213.0 \pm 55.7$  vs  $158.6 \pm 47.7$  mg/dl, percentuale di tempo trascorso all'interno del range di euglicemia 65-180 mg/dl:  $21.6 \pm 26.1$  vs  $52.2 \pm 27.7$ %). Per questo confronto si sono presi in considerazione i valori registrati nel secondo dei 3 giorni di monitoraggio continuo del glucosio.

**Ormoni.** I dosaggi degli "ormoni da stress" hanno mostrato elevate concentrazioni di cortisolo e catecolamine prima dell'immersione, senza tuttavia correlazione con gli indici glicemici.

**Bolle.** Nessuna formazione significativa di bolle è stata trovata dall'esame Doppler: tutte le registrazioni sono state classificate come LBG secondo la classificazione di Spencer Modificata, senza alcuna differenza tra subacquei diabetici e non-diabetici.

E' stato interessante notare che i dati ottenuti dai soggetti diabetici sono stati classificati prevalentemente di grado 1 della scala di Spencer 1971, mentre i subacquei non diabetici sono stati classificati prevalentemente di Grado 2. Questi dati non sono statisticamente significativi ma se confermati possono aprire nuovi quesiti sulla genesi della formazione delle bolle intravasali.

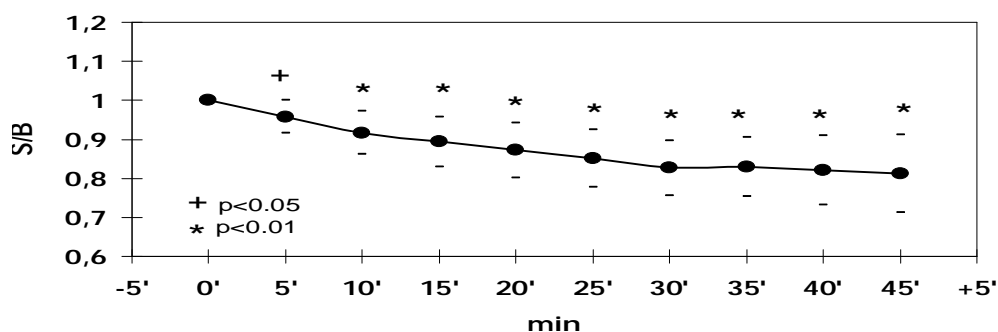


Fig. 2: Variazioni relative (esprese come rapporto Sample/Basal) del glucosio interstiziale s.c., valutate mediante monitoraggio continuo, durante le immersioni compiute senza correzione con dosi aggiuntive d'insulina o supplementi di CHO.

Conclusioni

Nella nostra esperienza, la possibilità di ottenere una misurazione continua del glucosio in immersione, con l'ausilio delle modifiche apportate al sistema CGMS®, si è dimostrata estremamente utile nel documentare gli effetti metabolici dell'immersione subacquea. Questo tipo di esercizio può considerarsi un'attività aerobica di media-intensità, ma esposta agli effetti di rapidi cambi di pressione ambientale e temperatura, in situazioni di stress mentale dovuto alla "estraneità" dell'ambiente circostante: tutte variabili che potrebbero interferire con l'omeostasi glicemica. La scarsa numerosità della casistica esaminata limita il valore statistico dei dati ottenuti; comunque questa esperienza preliminare conferma che un giovane subacqueo diabetico in buon compenso ed esente da complicanze si può immergere, con un profilo all'interno della curva di sicurezza, senza rischi clinici supplementari. Questo risultato positivo richiede però la applicazione di un rigoroso protocollo per prevenire le complicanze metaboliche acute, basato su determinazioni glicemiche seriate pre-immersione, seguite da eventuali correzioni con insulina o CHO. Questo risultato può essere ottenuto a spese di un temporaneo innalzamento dei parametri glicemici; tale deterioramento, tuttavia, è transitorio e non comporta un generale peggioramento del compenso metabolico a medio termine.

La fattibilità del monitoraggio del glucosio in immersione, dimostrata dal progetto "DEEP MONITORING", permette di ipotizzare in un futuro non lontano, la utilizzazione sott'acqua di monitor di nuova generazione, in grado di fornire al subacqueo diabetico una lettura in tempo reale dei valori glicemici, con allarmi per ipo- e iperglicemia.

#### Ringraziamenti

Questo lavoro è stato in parte finanziato dalla Fondazione MEDTRONIC ITALIA.

Gli autori desiderano di ringraziare il Dr. Enrico Sarasso per i suoi preziosi commenti e suggerimenti, e la Sig.ra Mariangela Camerini per la sua abile assistenza tecnica.

#### Bibliografia

- [1] DAVIS JC, BOVE A.: *Medical evaluation for sport diving*. In: Bove and Davis' Diving Medicine, Philadelphia, USA W.B. Saunders Co, 1997
- [2] EDMONDS C, LOWRY C, WALKER R: *Insulin-dependent diabetes mellitus – Part B: "The Cons"*. In: Edmonds C, Lowry C, Pennefather J, Walker R eds Diving and subaquatic medicine. 4<sup>th</sup> ed. London, UK Arnold, 2002
- [3] DUFAITRE L, VIALETES B : *La plongée sous-marine avec scaphandre autonome peut-elle être autorisée aux personnes diabétiques insulinotraitées?* Diabetes & Metabolism (Paris) 26 :411-415, 2000.
- [4] EDGE CJ, ST LEGER DOWSE M, BRYSON P : *Scuba diving with diabetes mellitus – the UK experience 1991-2001*. Undersea Hyperb Med 32:27-33, 2005-11-05
- [5] LORMEAU B, SOLA A, TABAH A, CHIHEB S, DUFAITRE L, THURNINGER O, BRESSON R, LORMEAU C, ATTALI JR, VALENSI P: *Blood glucose changes and adjustments of diet and insulin dose in type 1 diabetic patients during scuba diving (for a change in French regulations)*. Diabetes Metab 31:144-151, 2005.
- [6] DEAR GDE L, POLLOCK NW, UGUCCIONI DM, DOVENBARGER J, FEINGLOS MN, MOON RE: *Plasma glucose responses in recreational divers with insulin-requiring diabetes*. Undersea Hyperb Med 31:291-301, 2004.
- [7] TAYLOR DM, O'TOOLE KS, RYAN CM: *Experienced, recreational scuba divers in Australia continue to dive despite medical contra-indications*. Wilderness Environ Med; 13:187-93, 2002.
- [8] UHMS: Annual meeting summary 1996: *Some diabetics are fit to dive*. Undersea Hyperb Med 23:19, 1996

- [9] BRYSON P, EDGE C, GUNBY A, LEGER DOWSE M: *Scuba diving and diabetes: collecting definitive data from a covert population of recreational divers. Interim observations from a long term ongoing prospective study.* Undersea Hyperb Med 25:51-52, 1998
- [10] GRAHAM C: *Scuba Diving*. In: The health professional's guide to diabetes and exercise – American Diabetes Association, Clinical Educational Series. 294-297, 2002.
- [11] MASTROTOTARO J: *The Minimed continuous glucose monitoring system (CGMS).* J. Pediatr Endocrinol Metabb 12:751-758, 1999
- [12] GROSS TM, BODE BW, EINHORN D, KAYNE DM, REED JH, WHITE NH, MASTROTOTARO JJ: *Performance evaluation of the Minimed continuous glucose monitoring system during patient home use.* Diabetes Technol Ther 2:49-56, 2000
- [13] MORELLI L., NERI A., BARNINI M., AMORETTI C., BRAMANI S.C.: *Monitoraggio doppler post tech-diving della formazione di bolle gassose circolanti.* Proceeding of the International Meeting SISMI, Bologna 2001
- [14] SPENCER MP, JOHANSON DC: *Investigation of new principles for human decompression schedules using the Doppler ultrasonic blood bubble detector.* Tech. Report to ONR on contract N-0001473-C-0094, Institute for Environmental Medicine and Physiology, Seattle, Wash. USA. 1974