

L'automonitoraggio della glicemia

Self-monitoring of blood glucose

Valentina Perrone¹, Elisa Giacomini¹, Valerio Blini¹, Luca Degli Esposti¹

Abstract

Self-monitoring of blood glucose is considered an indispensable component of the care of diabetic patients, both to reach the treatment objectives and to reduce the risk of severe hypoglycemic episodes. Effective glucose monitoring can help assess the adequacy of ongoing insulin treatment, substantially reduce the number of complications, limit the costs associated with the disease and improve quality of life.

A fairly wide range of glucose self-monitoring systems is currently available. Recently introduced technological innovations can make glucose self-monitoring easier by reducing the discomfort of repeated daily finger pricks, with potential subjective benefits especially for younger patients.

The availability of numerous new medical devices and the expenditure for their purchase have, over the years, become increasingly critical, resulting in a need to identify measures leading to a balance between some elements: a willingness to guarantee eligible patients access to innovative technological devices for diabetes care and the appropriateness of use of the new self-monitoring devices.

This study aimed to estimate the costs associated with the use of the innovative device FreeStyle Libre (FGM) – hypothesising its use only for glucose measurements in interstitial fluid – and compare them with those associated with the use of a conventional glucose meter for self-monitoring

of blood glucose (SMBG) in patients affected by diabetes mellitus receiving intensive insulin treatment in the various Regions of Italy.

Introduzione

Il diabete è una patologia cronica caratterizzata dalla presenza di elevati livelli di glucosio nel sangue e dovuta a un'alterata quantità o funzionalità di insulina. La malattia, che ha una forte componente ereditaria, si manifesta in due forme principali, il tipo 1 (nel 10% dei casi circa) e il tipo 2 (nel 90% dei casi) [1].

Secondo le stime internazionali, quasi 451 milioni di persone nel mondo sono affette da diabete [2]. In Italia, sono circa 5 milioni gli individui affetti dalla malattia e la sua diffusione è destinata ad aumentare nei prossimi anni con il progressivo invecchiamento della popolazione e la sempre maggiore occorrenza dei fattori di rischio che ne precedono l'insorgenza [3,4]. I dati epidemiologici italiani suggeriscono circa 250.000 nuove diagnosi di diabete di tipo 2 e circa 25.000 nuove diagnosi di diabete di tipo 1 ogni anno [5]. L'ultimo report ISTAT, riferito all'anno 2014, mostra come la prevalenza di diabete aumenti con l'età, fino a raggiungere il 20,3% nelle persone di età oltre i 75 anni [3].

Il diabete per sé, ma principalmente le complicanze acute e croniche a esso correlate giocano un ruolo importante sull'impatto clinico, sociale ed economico di tale disordine metabolico. La presenza di complicanze infatti, in particolare micro- e macro-vascolari, oltre a essere estremamente invalidante e compromettere la funzionalità di organi essenziali, esercita un notevole impatto socio-economico sui vari sistemi nazionali.

L'enorme peso clinico e sociale della patologia diabeti-

¹Clicon S.r.l. Health Economics & Outcomes Research, Ravenna, Italy

Indirizzo per la corrispondenza:

Valentina Perrone

e-mail: valentina.perrone@clicon.it

ca si traduce in un altrettanto forte impatto economico sul budget del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Gli studi economici internazionali stimano che in Europa e negli Stati Uniti almeno il 6–15% della spesa sanitaria è utilizzato dalla popolazione diabetica. In Italia la quota di spesa SSN per curare le persone con diabete è di circa 15 miliardi di Euro all'anno, pari a oltre il 10% del totale [4]. Questa somma è ottenuta utilizzando il costo dei ricoveri, calcolato con il valore del DRG, e quello delle varie prestazioni specialistiche, calcolato con il valore del nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali. A questa grande quantità di denaro pubblico vanno aggiunti circa 3 miliardi di Euro di spese dirette sostenute dalle persone e dalle loro famiglie e non meno di 10-12 miliardi di Euro di costi indiretti: il totale ammonta a 25-30 miliardi di Euro [6].

Una recente analisi condotta dall'Osservatorio Diabete ARNO mostra che la spesa media annua per la gestione del paziente diabetico da parte del SSN italiano è pari a 3.899 €; la maggior parte dei costi è attribuibile ai ricoveri ospedalieri (oltre il 70%), il 15% alle complicanze e alle comorbidità correlate, il 4% per i farmaci antidiabetici e il rimanente per esami di laboratorio, strumentali e visite specialistiche [7]. Nonostante gli studi condotti sul costo del diabete abbiano adottato metodologie differenti e non sempre confrontabili, sono concordi nell'affermare che tale costo è destinato inevitabilmente ad aumentare per effetto sia dell'incremento della prevalenza della malattia sia per l'incremento della spesa sanitaria correlata alla cura della malattia e delle sue complicanze [8-10].

Le evidenze scientifiche a tutt'oggi dimostrano che la *compliance* alla terapia antidiabetica e l'autocontrollo glicemico sono i fattori terapeutici essenziali che concorrono al buon controllo della patologia nel tempo al fine di garantire profili glicemici stabili, ridurre il rischio sia di progressione e insorgenza di gravi complicanze del diabete e degli scompensi metabolici acuti (ipoglicemia e chetoacidosi) sia dei costi correlati [11].

La rilevazione domiciliare della glicemia permette di avere le indicazioni necessarie per l'aggiustamento della terapia farmacologica o per le modifiche da apportare alla dieta e all'attività fisica svolta. L'autocontrollo glicemico dovrebbe essere eseguito con modalità e frequenza personalizzate su ciascun diabetico in base al tipo di terapia e alla risposta individuale a essa, nonché adattato e intensificato in base a eventuali situazioni che possono presentarsi di giorno in giorno (altre patologie, episodi di ipoglicemia asintomatica, ipoglicemie notturne, variazione della terapia ipoglicemizante, caldo molto intenso e prolungato, stress intenso ecc).

Le linee guida indicate dalle società scientifiche italiane AMD (Associazione Medici Diabetologi) e SID (Società

Italiana di Diabetologia) sottolineano l'importanza dell'appropriato livello di autocontrollo glicemico a seconda del tipo di diabete e della situazione clinica di ogni paziente.

Automonitoraggio della glicemia per le persone con diabete

È attualmente disponibile una gamma piuttosto ampia di sistemi per la misurazione della glicemia. Gli strumenti utilizzabili a questo scopo si sono profondamente modificati nel tempo, ma l'elemento portante è l'automonitoraggio glicemico (SMBG), che ha permesso enormi progressi, rendendo possibile il passaggio verso un'autogestione della malattia e il riconoscimento precoce delle situazioni più a rischio. Questa tecnica richiede la misurazione più volte nella giornata della glicemia attraverso un campione di sangue capillare utilizzando biosensori usa e getta, ciascuno composto da un lettore (glucometro) e da apposite strisce reattive.

Gli "Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016" elaborati dalle due società scientifiche diabetologiche italiane (SID e AMD) riportano le raccomandazioni sull'uso e la periodicità dell'autocontrollo glicemico per la corretta gestione della patologia in base alla terapia. Nei pazienti in terapia insulinica intensiva il numero di misurazioni SMBG suggerite/raccomandate è di 150 misurazioni/mese o 125 misurazioni/mese in condizioni di controllo glicemico stabile nei pazienti con diabete di tipo 2 [12].

Tuttavia stanno emergendo nuovi metodi di monitoraggio della glicemia. Le innovative tecnologie avanzate consentono, tramite l'utilizzo di "sensori" minimamente invasivi, la misurazione automatica e continua del glucosio interstiziale per un periodo prolungato. Tali dispositivi, detti *Continuous Glucose Monitoring* (CGM), offrono un approccio innovativo alla gestione del diabete.

La più importante differenza tra SMBG e CGM sta nella mole di informazioni che può venire da uno strumento che effettua rilevazioni frequentissime, senza richiedere l'intervento attivo del paziente, anche in momenti della giornata realisticamente non indagabili con i sistemi tradizionali (come possono risultare le ore notturne), rilevando la totalità delle escursioni glicemiche e nella possibilità del CGM di fornire informazioni relative alla tendenza della glicemia intesa come una stima della velocità di variazione dal valore del momento. L'introduzione di tali sistemi di monitoraggio avanzati con sensori rappresenta una tecnologia meno intrusiva rispetto ai tradizionali SMBG e rende il test del glucosio meno fastidioso (senza usare lancette e senza pungerne il dito).

Recentemente si è resa disponibile sul mercato una nuova tecnologia per il monitoraggio del glucosio caratterizzata da una maggior semplicità di gestione rispetto ai sistemi fi-

nora esistenti, denominata “FreeStyle Libre - *Flash Glucose Monitoring System* [13] (FGM)”, che in alcuni gruppi selezionati di pazienti può rappresentare una valida alternativa.

Il sistema di monitoraggio FGM è basato su un sensore che misura costantemente i livelli di glucosio nel liquido interstiziale. Il sensore è indossato fino a 14 giorni (registra automaticamente i valori di glucosio durante il giorno e la notte) e la sua accuratezza in questo periodo è stata clinicamente dimostrata, con una differenza relativa assoluta media del 9,5% rispetto ai test della glicemia [14].

Le prestazioni e la facilità d'uso del sistema di FGM sono state valutate in pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2: uno studio condotto su 72 soggetti affetti da diabete di tipo 1 o di tipo 2 ha dimostrato la precisione del sensore, rimanendo stabile oltre 14 giorni e non venendo influenzata da indice di massa corporea, età e altre caratteristiche dei pazienti [15]. Il sensore aggiorna le letture ogni minuto e memorizza i dati ogni 15 minuti. Con l'ausilio di un software appositamente progettato, è possibile scaricare dal lettore i dati del glucosio e generare una serie di report, che offrono un quadro glicemico completo per vari periodi in formati grafici facili da interpretare.

Questi report comprendono: un'istantanea, profili giornalieri, analisi dei profili del glucosio, profili dei pasti, riepilogo mensile, riepilogo settimanale, diario giornaliero e dettagli del lettore. Il sistema di monitoraggio flash del glucosio FreeStyle Libre è indicato per la misurazione dei livelli di glucosio nei fluidi interstiziali di pazienti (a partire dai 4 anni di età) con diabete mellito, incluse le donne in gravidanza. L'indicazione pediatrica (età compresa tra 4 e 12 anni) è limitata ai pazienti sottoposti alla supervisione di una persona di età superiore ai 18 anni.

Il sistema FGM è stato progettato per sostituire il SMBG, fatta eccezione nelle seguenti circostanze: i) nelle fasi di cambiamento rapido dei livelli di glucosio, i livelli di glucosio misurati dal sensore e riportati come correnti potrebbero non riflettere accuratamente i livelli di glicemia; ii) necessità di confermare il sospetto di ipoglicemia, in atto o imminente, riportata dal sensore; iii) se i sintomi non corrispondono alla lettura del sistema di monitoraggio flash del glucosio FreeStyle Libre. La scelta del sistema di monitoraggio della glicemia e della periodicità dell'autocontrollo glicemico deve essere effettuata con appropriatezza, sulla base della terapia del diabete e in base alle caratteristiche del singolo paziente. Molte persone con diabete potranno soddisfare completamente le proprie esigenze con un sistema privo di funzioni aggiuntive; per specifiche categorie di pazienti, invece, la presenza di funzioni o caratteristiche aggiuntive si traduce in un miglioramento della qualità della cura.

Il FreeStyle Libre risulta introdotto in diverse Regioni e Province Autonome con modalità talvolta variabili in ter-

mini di caratteristiche dei pazienti eleggibili, modalità di distribuzione e strategie di acquisto [16,17].

Ad oggi infatti, la prescrivibilità è a cura dei Centri diabetologici regionali e l'erogazione avviene da parte dei servizi farmaceutici delle ASL di residenza, a eccezione del Veneto dove la distribuzione è in DPC (Distribuzione Per Conto) [16].

Obiettivo dello studio

Lo studio si è posto l'obiettivo di stimare e confrontare il costo correlato all'utilizzo del FreeStyle Libre (FGM), ipotizzandone l'uso solo come misurazione della glicemia nei liquidi interstiziali, con l'uso del tradizionale glucometro (SMBG) nei pazienti affetti da diabete mellito in trattamento insulinico intensivo nelle diverse Regioni italiane.

Metodi

L'analisi dei costi è stata elaborata nella prospettiva del SSN italiano analizzando vari scenari regionali. La logica generale dell'analisi si basa sui seguenti passaggi:

- calcolo del costo annuo diretto associato alle differenti metodiche di monitoraggio (FGM e SMBG);
- stima della numerosità dei sottogruppi di pazienti candidabili l'utilizzo del dispositivo innovativo a carico del SSN [18].

Il costo SMBG per paziente annuo è stato calcolato moltiplicando il costo giornaliero di strisce e lancette per il numero mensile di strisce e lancette moltiplicato per 12 mesi [19]. I costi di acquisto per il sistema di monitoraggio della glicemia tradizionale (SMBG), IVA esclusa, variano tra le Regioni italiane in un range che va da 0,18 € a 0,60 € per la striscia reattiva e da 0,05 € a 0,13 € per la lancetta pungidito [20]. Il costo correlato al sistema FreeStyle Libre (FGM) per paziente annuo è stato calcolato includendo il solo costo del sensore, che avendo una durata di 14 giorni si traduce in un totale di 26 sensori per anno volendo garantire la continuità terapeutica. Il costo del sistema FGM varia anch'esso tra le Regioni in base alla trattativa economica conclusa. L'orizzonte temporale dell'analisi si estende per un anno.

Risultati

La Figura 1 mostra il rapporto tra il costo FreeStyle Libre (FGM) e il costo SMBG annuo per paziente stratificato per singola Regione. Tutte le Regioni che si trovano al di sotto della linea tratteggiata sono in una situazione per cui il costo annuo per paziente del FGM è inferiore rispetto a quello del SMBG. Viceversa, tutte le Regioni che si trovano al di sopra della linea tratteggiata sono in una situazione per cui il costo

Fig. 1. Rapporto tra il costo FreeStyle Libre (FGM) e il costo SMBG annuo per paziente stratificato per singola Regione

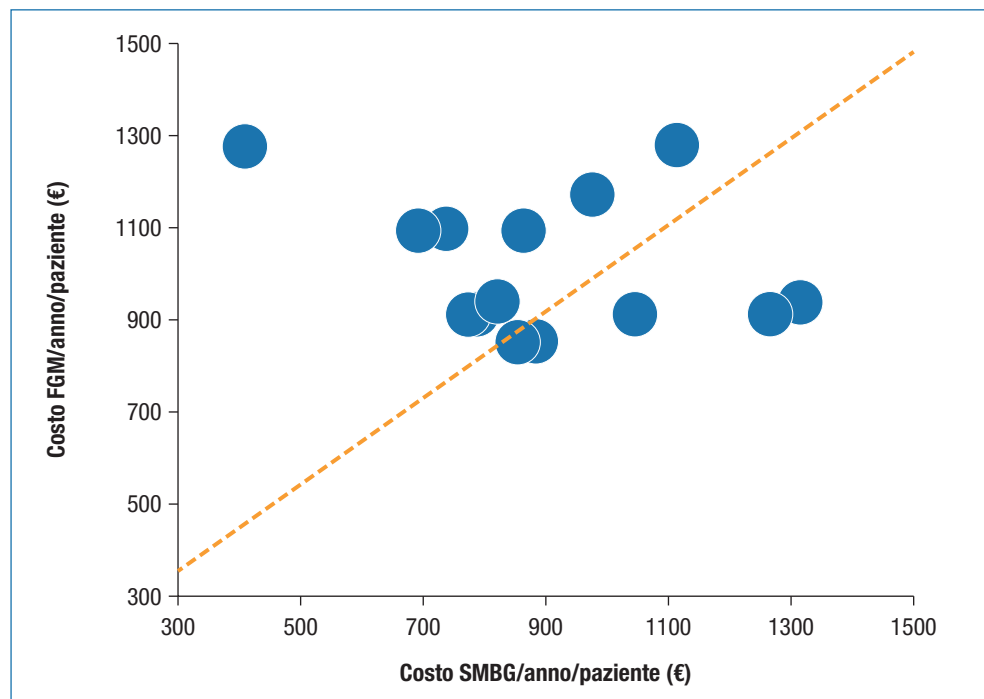
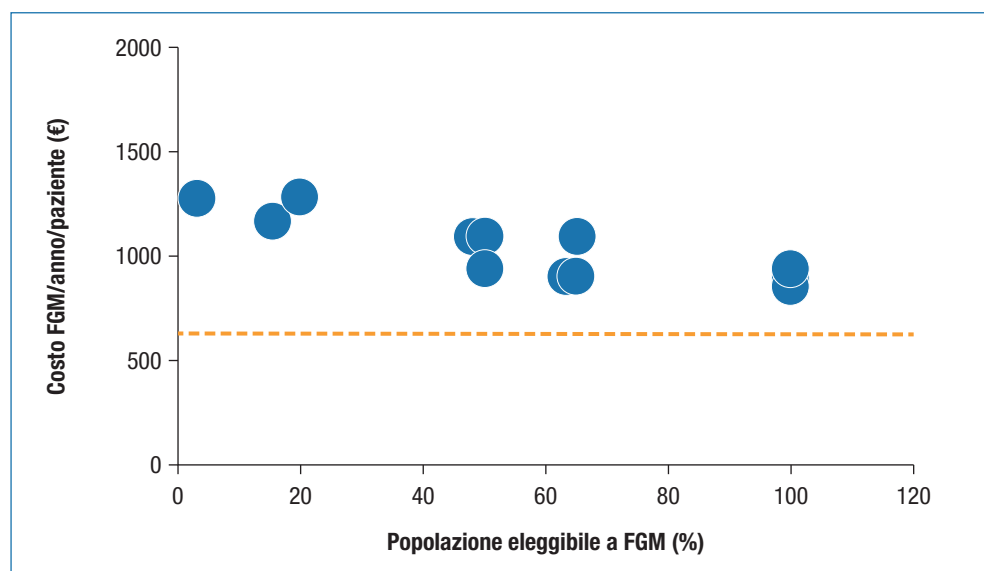


Fig. 2. Correlazione tra la popolazione eleggibile a FGM e il costo FGM annuo per paziente stratificato per Regioni



annuo per paziente del FGM è superiore rispetto a quello del SMBG. Ovviamente, le Regioni in corrispondenza della linea tratteggiata hanno un rapporto di costo medio annuo neutrale. L'analisi potrebbe risentire di eventuali variazioni dei costi in funzione delle trattative economiche concluse dalle singole Regioni.

La Figura 2 mostra la correlazione tra la popolazione eleggibile a FGM e il costo FGM annuo per paziente stratificato per Regioni.

I risultati evidenziano come il costo FGM annuo per

paziente si riduca nelle diverse Regioni all'aumentare del numero dei pazienti eleggibili al nuovo dispositivo. Il grafico mostra infatti come alcune Regioni che hanno reso eleggibile al dispositivo il 50% dei pazienti in terapia insulinica intensiva si ritrovino a spendere, in termini di costo unitario, di più di quelle che hanno reso eleggibile il 100% dei pazienti in terapia insulinica intensiva.

Complessivamente i nostri risultati mostrano come il costo che le Regioni sostengono per garantire l'accesso a FGM diminuisca all'aumentare del numero di pazienti eleggibili

al nuovo dispositivo, inoltre si evidenzia una notevole variabilità regionale, anche relativamente al confronto tra i costi annui per persona per gli utilizzatori del sistema FreeStyle Libre (FGM) versus il costo per gli utilizzatori del SMBG. Queste considerazioni potrebbero essere riviste in futuro, alla luce di eventuali nuovi studi non ancora pubblicati. Ad oggi si è rilevato che il sistema FreeStyle Libre è diffuso nel territorio nazionale, le diverse realtà locali lo hanno acquistato, spesso con percorsi controllati e con modalità e criteri di eleggibilità non sempre omogenei [17].

Come da indicazione d'uso il FreeStyle Libre va a sostituire il monitoraggio tradizionale tramite puntura del dito, fatta eccezione per le circostanze precedentemente citate (nei momenti in cui i livelli di glucosio sono in rapido cambiamento, per confermare l'ipoglicemia o l'imminente ipoglicemia riportata dal sensore e se i sintomi non corrispondono ai valori registrati dal sistema). Pertanto, compatibilmente con la sostenibilità economica, il nuovo dispositivo potrebbe trovare un ruolo tra i pazienti affetti da diabete di tipo 1 e 2 in terapia multi-iniettiva.

Le evidenze emerse dallo studio IMPACT (ClinicalTrials.gov NCT02232698) [21] dimostrano una riduzione degli eventi di ipoglicemia severa (<40 mg/dl) del 55% e di ipoglicemia non severa del 25,8%, con un conseguente minore utilizzo di risorse, con il sistema FreeStyle Libre versus SMBG nei pazienti affetti da diabete di tipo 1. I dati dello studio IMPACT indicano inoltre che l'uso del sistema FreeStyle Libre potrebbe essere associato a un risparmio versus SMBG per paziente all'anno. Le evidenze emerse dallo studio REPLACE (NCT02082184) [22] confermano i risultati dello studio IMPACT dimostrando nei pazienti con diabete di tipo 2 sia una riduzione di circa il 27,7% degli eventi di ipoglicemia non severa nel gruppo che utilizza FreeStyle Libre sia una riduzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie nei pazienti che usano il sistema FreeStyle Libre rispetto a quelli che utilizzano il solo SMBG. In particolare, i valori osservati per accessi al Pronto Soccorso e ricoveri ospedalieri nel gruppo del sistema FreeStyle Libre sono risultati numericamente inferiori rispettivamente di una media di 0,13 e 0,21 eventi per persona nel corso dello studio di 6 mesi.

Conclusioni

In conclusione, l'uso ottimale della terapia antidiabetica con l'automonitoraggio della patologia mediante l'autocontrollo glicemico non solo permette di migliorare la qualità di vita del paziente diabetico, ma risulta essere anche vantaggioso in termini economici garantendo la sostenibilità economica della diagnosi e della cura della malattia diabetica da parte del SSN. Alla luce di quanto detto e delle evidenze scienti-

fiche ad oggi disponibili, è ipotizzabile che la scelta del più adeguato dispositivo per il monitoraggio dei valori glicemici da utilizzare possa giocare un ruolo importante non solo nel miglioramento dello stato di salute del paziente diabetico (in termini di diminuzione degli eventi ipoglicemici) ma anche sulla minimizzazione del consumo di risorse sanitarie secondo la prospettiva del SSN.

Bibliografia

1. World Health Organization. Diabetes. <http://www.who.int/diabetes/en/>.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S et al (2018) IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138:271-281.
3. ISTAT. Il diabete in Italia. Accessibile al: <http://www.istat.it/it/archivio/71090>.
4. CINECA e Società Italiana di Diabetologia - Osservatorio ARNO Diabete (2015) Il profilo assistenziale della popolazione con diabete - Report 2015. Collana Rapporti ARNO, vol. XXIII, CINECA, Bologna.
5. Bruno G (Ed.) (2012) Società Italiana di Diabetologia. Il diabete in Italia. Minerva Medica, Torino.
6. Marcellusi A, Viti R, Mecozzi A, Mennini FS (2016) The direct and indirect cost of diabetes in Italy: a prevalence probabilistic approach. *Eur J Health Econ* 17:139-147.
7. CINECA - Dipartimento SISS-Sanità - Osservatorio ARNO Diabete (2011) Il profilo assistenziale della popolazione con diabete - Rapporto 2011. Collana Rapporti ARNO, Volume XVII, CINECA, Bologna. https://osservatorioarno.cineca.org/diabete/doc/Rapporto_ARNO_Diabete_2011.pdf.
8. Trogdon JG, Hylands T (2008) Nationally representative medical costs of diabetes by time since diagnosis. *Diabetes Care* 31:2307-2311.
9. Kim TH, Chun KH, Kim HJ et al (2012) Direct medical costs for patients with type 2 diabetes and related complications: a prospective cohort study based on the Korean National Diabetes Program. *J Korean Med Sci* 27:876-882.
10. Gnani R, Karaghiosoff L, Dalmasso M, Bruno G (2006) Validazione dell'archivio regionale di esenzione per diabete della Regione Piemonte: vantaggi e limiti per un uso epidemiologico. *Epidemiologia e Prevenzione* 30:59-64.
11. Operatori Sanitari di Diabetologia Italiani (OSDI). Raccomandazioni di trattamento assistenziale in campo diabetologico. Le position statement OSDI 2011/2012. http://www.osdi.it/Uploads/Raccomandazioni/Raccomandazioni_03.pdf.
12. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana di Diabetologia (SID) (2016) Standard italiani per la cura del diabete mellito 2016. http://www.standarditaliani.it/skin/www.standarditaliani.it/pdf/STANDARD_2016_June20.pdf.
13. Abbott Diabetes Care. FreeStyle Libre. <http://www.freestylelibre.it>.
14. Castorino K (2018) Enhanced accuracy of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system. EASD 2018 Annual Meeting; Oral Presentation # IS10.2. <https://diatribe.org/easd-day-1-highlights-expert-commentary-diabetes-therapy-and-technology-developments>.
15. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP et al (2015) The performance and usability of a factory-calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 17:787-794.
16. Determine regionali - FreeStyle Libre. http://service.freestylelibre.it/optixt/optixtension.dll?ID=ErmmRHAlare3%2Bh%2BXV_3gHAp%2B%20dY3yELbwWjwA5c0V_xXCURqda5pvE9dCBbSF7Z5N8c89eVMuGgHFVKNP24FqEEE8.

17. Lo Scalzo A, Abraha I, Bonomo MA et al (2018) Flash Continuous Glucose Monitoring Systems - Rapid HTA report for diabetes subjects in insulin therapy. Agenas, Rome. https://www.agenas.gov.it/images/agenas/hta/report_hta/2018/RAPID_HTA_Flash_Glucose_Monitoring.PDF.
18. <https://www.freestylelibre.it/libre/aiuto/rimborso.html>
19. Associazione Medici Diabetologi (AMD) – Società Italiana di Diabetologia (SID) (2014) Standard italiani per la cura del diabete mellito 2014. http://www.snlg-iss.it/cms/files/AMD_SID.pdf.
20. ANAC (2018) Indagine conoscitiva sul mercato dei dispositivi medici per l'autocontrollo e l'autogestione del diabete. <https://www.anticorruzione.it/portal/rest/jcr/repository/collaboration/Digital%20Assets/anadocs/Attivita/Pubblicazioni/RapportiStudi/ContrattiPubblici/Studio.diabete.21.09.2018.pdf>
21. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P et al (2016) Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 388:2254-2263.
22. Haak T, Hanaire H, Ajjan R et al (2017) Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 8:55-73.