

CGM, FGM E SENSORI GLICEMICI IMPIANTABILI: QUALE SCEGLIERE?

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

L'auto-monitoraggio glicemico domiciliare (*self monitoring blood glucose*, SMBG) costituisce un punto chiave nella gestione del diabete mellito (DM), soprattutto quando le fluttuazioni glicemiche inter- e intra-giornaliere sono significative e il rischio ipoglicemico non è trascurabile.

A cavallo tra gli anni '90 e 2000 sono stati commercializzati i primi sistemi per il monitoraggio continuo della glicemia (*continuous glucose monitoring*, CGM), dapprima utilizzati in maniera retrospettiva, *holter-like*, poi in modalità *real-time* (rtCGM), con visualizzazione immediata dei valori glicemici (1). Nel 2014 è stato introdotto per la prima volta uno strumento che consente la lettura della glicemia *on-demand*, senza la necessità di pungere le dita; tale sistema viene oggi etichettato come *flash glucose monitoring* (FGM). Nel 2017 è stato invece approvato il primo sensore impiantabile sottocutaneo per CGM (sistema *CGM Eversense*[®]).

Oggi il dato glicemico offerto dai sensori si arricchisce di informazioni estremamente utili: frecce di tendenza (raffiguranti non solo la direzione ma anche la velocità della variazione glicemica), allarmi per ipo e iperglicemie (al raggiungimento di soglie pre-impostate dall'utilizzatore) e avvisi predittivi (elaborati dallo strumento in base all'analisi del *trend* e della velocità di variazione della glicemia).

I sistemi CGM hanno già dimostrato di avere **effetti benefici sul compenso metabolico e sulla frequenza delle ipoglicemie** negli adulti con **DM1**, anche in studi multicentrici randomizzati e controllati rispetto a SMBG (2). Anche in pazienti con **DM2** insulino-trattati un recente studio ha dimostrato una riduzione di HbA1c rispetto a SMBG (3). Anche nella **donna gravida** sono stati documentati miglioramenti dei parametri metabolici materni e degli esiti fetali con l'uso di questi sensori (4).

Attualmente i sistemi più evoluti e maggiormente utilizzati in Italia e nel mondo sono quattro: Guardian Sensor 3[®] ed Enlite Sensor[®] (Medtronic), Dexcom G6[®] (Dexcom), FreeStyle Libre[®] (Abbott) ed Eversense XL[®] (Senseonics) (figura). Seppure non siano strumenti equivalenti, abbiamo provato a confrontarli (tabella) allo scopo di fornire elementi utili al "diabetologo moderno" per operare una scelta razionale e motivata, laddove ci siano le indicazioni per CGM, per le quali rimandiamo alle *consensus* attuali delle società diabetologiche nazionali e internazionali (5,6).



A. Guardian Connect[®]; B. Dexcom G6[®]; C. FreeStyle Libre[®]; D. Eversense[®]



Giuseppe Papa (gpapa_98@yahoo.com) & Concetta Finocchiaro

Centro Catanese di Medicina e Chirurgia, Unità Funzionale di Malattie Endocrine e Dismetaboliche, Catania

	Guardian Sensor 3[®] ed Enlite Sensor[®] (7)	Dexcom G6[®] (8)	FreeStyle Libre[®] (9)	Eversens XL[®] (10)
Azienda produttrice	Medtronic	Dexcom	Abbott	Senseonics
rtCGM	Sì	Sì	No	Sì
Meccanismo lettura sensore	Elettro-chimico	Elettro-chimico	Elettro-chimico	Fluorimetrico
Intervallo valori glicemici rilevati	40-400 mg/dL 2.2-22.2 mmol/L	40-400 mg/dL 2.2-22.2 mmol/L	40-500 mg/dL 2.2-27.8 mmol/L	40-400 mg/dL 2.2-22.2 mmol/L
Interferenza con paracetamolo	Sì	No	No*	No
Età utilizzo	Nessun limite	> 2 anni	> 4 anni	> 18 anni
Uso in gravidanza	Sì	No	Sì	No
Facilità inserzione e rimozione sensore	Sì	Sì	Sì	No (necessita di piccola incisione ambulatoriale)
Durata sensore	GS3 [®] 7 giorni ES [®] 6 giorni	10 giorni	14 giorni	180 giorni
Indossabilità	Elevata	Elevata	Molto elevata	Elevata
Vibrazione trasmettitore	No	No	No	Sì
Frecce di tendenza	Sì	Sì	Sì	Sì
Allarmi ipo e iperglicemia	Sì	Sì	No (Sì Freestyle Libre2**)	Sì
Avvisi predittivi ipo e iperglicemia	Sì	Sì	No	Sì
Numero calibrazioni giornaliere necessarie	Almeno 2 (fino a 4)	Non necessarie Possibilità di inserirle	Non necessarie Non possibile inserirle	2
Necessità di conferma con glucometro per decisione terapeutica	Sì	No	No ***	No
Possibilità di interfaccia con micro-infusori	Sì per GS3 (fa già parte del sistema PLGS Minimed [®] 640G e HCL 670G)	Sì (con Tandem [®] t:slim X2 Insulin Pump con sistema PLGS)	Attualmente no	Attualmente no
Analisi dei dati scaricati e piattaforme web	Sì (CareLink Personal e CareLink Pro System)	Sì (Dexcom Clarity)	Sì (LibreView)	Sì (Eversensedms per pazienti, pro.eversensedms per medici, SmartPix 3.0)
Condivisione dati in remoto tramite App-web	Sì (CareLink Connect)	Sì (Dexcom Follow)	Sì (LibreLinkUp)	Sì (Eversense now)
MARD (Mean Absolute Relative Difference)	13.6% (Enlite) 10.6%/9.1% (GS3) (addome/braccia) (cumulativo) Esiste nuovo Guardian	9.0% (cumulativo) 9.8% (adulti) 7.7% (bambini)	9.2% (cumulativo) 9.7% (bambini)***	9.4% (cumulativo) 9.7% (bambini)

*Di recente è stata certificata la non-interferenza delle letture glicemiche con paracetamolo.
 **Nella versione FreeStyle Libre2, da poco lanciata sul mercato italiano, è possibile disporre di allarmi personalizzabili al raggiungimento di soglie ipo e iperglicemiche.
 ***Nel febbraio 2020 è stata migliorata significativamente la MARD, grazie all'aggiornamento dell'App FreeStyle LibreLink, ottenendo valori < 10%, sia negli adulti che in età pediatrica; è stata implementata anche l'accuratezza nel range ipoglicemico e per questo lo strumento ha ottenuto la possibilità di non dover confermare il dato glicemico con glicemia capillare prima di assumere una decisione terapeutica.

Commento alla tabella

Tipologia e metodo: sono tutti rtCGM, eccetto il FreeStyle Libre® che è un FGM con glicemia visualizzata *on-demand*. Peculiare il metodo di dosaggio dell'Eversense® che è fluorimetrico: ciò consente grande stabilità del sensore, che dura fino a 180 giorni di uso continuativo; la durata degli altri è invece compresa tra 7 e 14 giorni.

Età di utilizzo: possono essere utilizzati tutti in età pediatrica eccetto l'Eversense®.

Uso in gravidanza: è attualmente indicato solo per i sensori della Medtronic e per il FreeStyle Libre®.

Applicazione: tutti possono essere applicati dall'utilizzatore in modo molto semplice e in pochi secondi, eccetto l'Eversense® per cui è necessaria, sia per l'impianto che per la rimozione, una piccola incisione chirurgica ambulatoriale sul braccio, eseguita da medico opportunamente formato.

Praticità d'uso: tutti presentano grande "indossabilità", con particolare menzione per il FreeStyle Libre®, più piccolo e meno sporgente sul piano cutaneo.

Allarmi:

- Eversense® è il solo dotato di vibrazione del trasmettitore, quindi il paziente può ricevere avvisi/allarmi anche con ricevitore lontano dal corpo;
- tutti visualizzano il dato glicemico unitamente a frecce di tendenza correlate all'entità della variazione glicemica (in incremento o decremento);
- tutti gli rtCGM sono dotati di avvisi/allarmi che informano l'utilizzatore sul raggiungimento di soglie ipo/iperglicemiche pre-impostate o impostate di *default*; i sistemi riescono a prevedere se la glicemia raggiungerà tali *cut-off* con tempistiche impostate usualmente a 20-30', configurando un sistema di protezione dalle ipo e dalle iperglicemie;
- il FreeStyle Libre® è invece attualmente privo di avvisi/allarmi predittivi e quindi non rappresenta il sistema ideale per quei pazienti con alto rischio ipoglicemico e con ipoglicemie inavvertite. Tuttavia, nella nuova versione FreeStyle Libre® 2, da pochissimo introdotto in commercio in Italia, sono stati inseriti allarmi (non predittivi) al raggiungimento di soglie ipo ed iperglicemiche personalizzabili.

Calibrazione: tutti i sistemi ne hanno bisogno, eccetto il Dexcom G6® ed il FreeStyle®; tuttavia, il primo consente la possibilità di calibrare, se il dato glicemico reale dovesse discostarsi troppo da quello rilevato dal sistema, il secondo no. In caso di decisioni terapeutiche, come il trattamento di un'ipoglicemia, non è più necessario confermare il dato con glucometro per tutti i sistemi considerati, eccetto che per i sensori Medtronic.

Interfaccia con micro-infusori: Guardian Sensor 3® si interfaccia già con i micro-infusori Minimed 640 e 670G (sistemi PLGS, *Pre Low Glucose Suspend* e *HCL Hybrid Closed Loop*); il Dexcom G6® con il micro-infusore Tandem® t:slim (sistema PLGS con Basal-IQ); gli altri attualmente non si integrano ad altri sistemi.

Scarico dati: tutti danno questa possibilità su piattaforme dedicate *web/cloud*, per la successiva analisi dei dati (da parte dei *caregiver*). L'analisi retrospettiva dei dati è l'aspetto più accattivante per il medico: tutte le piattaforme dedicate, associate agli rtCGM/FGM considerati, consentono una presentazione dei dati accurata ma anche immediata, offrendo tabelle, grafici e statistiche, che permettono al diabetologo di analizzare velocemente profili glicemici, glicata stimata (eA1C), TIR (*time in range*, convenzionalmente fissato tra 70 e 180 mg/dL), AGP (*Ambulatory Glucose Profile*), frequenza di ipoglicemie.

Accuratezza: tutti i CGM/FGM qui considerati sono molto accurati, con MARD (*Mean Absolute Relative Difference*, che indica la discrepanza % tra valore glicemico determinato dal sistema e *standard* di riferimento, cioè la glicemia venosa eseguita con lo "*Yellow Springs Instrument*", YSI) < 10%, soprattutto nel range in "*target*" (70-180 mg/dL).

Costi: variano significativamente nei diversi Paesi e anche in ambito Europeo. In Italia i costi dei sistemi rtCGM, quindi *Guardian Connect*®, *Dexcom G6*® ed *Eversense XL*®, sono abbastanza allineati. Il sistema FGM dell'Abbott è di gran lunga meno costoso in tutto il mondo (in Italia rapporto di costo con gli altri sistemi = ~1-2 : 5).

Bibliografia

1. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* [2012, 69: 83-93](#).
2. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. CGM vs. conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with MDI injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* [2017, 317: 379-87](#).
3. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al, DIAMOND Study Group. CGM vs. usual care in patients with type 2 diabetes receiving MDI injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* [2017, 167: 365-74](#).
4. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant woman with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* [2017, 390: 2347-59](#).
5. Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE) 2016. Outpatient glucose monitoring consensus statement. *Endocr Pract* [2016, 22: 231-61](#).
6. AMD-SID. Standard Italiani per la cura del diabete mellito. [2018](#).
7. [Guardian Connect System User Guide 2018](#).
8. [Dexcom G6 System User Guide 2019](#).
9. [FreeStyle Libre 14day Quick Reference Guide 2019](#), [FreeStyle Libre 2 Manuale d'uso](#) e [Scheda dati prestazioni](#).
10. [CGM Eversense XL User Guide 2018](#).