

Martina Ciardo^a, Lucia Lammioni^a, Anna Lisa Imbriani^b^aRicerca e Sviluppo^bResponsabile Ricerca e Sviluppo

Biochemical Systems International, Arezzo

mciardo@biosys.it

annalisai@biosys.it

GLUCOMETRI: L'ALTRO OBIETTIVO DELLA RICERCA

I glucometri sono dispositivi medici-diagnostici in vitro (IVD) per l'autocontrollo che sfruttano la tecnologia biosensore per misurare la concentrazione di glucosio ematica. Questi strumenti sono quotidianamente utilizzati da persone diabetiche che basano sulle misure ottenute la terapia farmacologica. Uno degli obiettivi della ricerca è di rendere questi dispositivi alla portata di tutti, progettandoli in modo da renderne l'uso facile e sicuro, tutelando la salute del paziente.

Introduzione

Per dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) si intende un kit, un apparecchio o reagenti semplici o di tecnologia più avanzata per eseguire saggi su campioni prelevati dal corpo umano come sangue, urine, saliva o tessuti prelevati da biopsie, con diversi ambiti di applicazione che vanno dal laboratorio di analisi fino all'utilizzo domestico per autocontrollo (*self-testing*). In particolare, gli IVD *self-testing* sono pensati per effettuare analisi rapide e affidabili di screening o monitoraggio ad uso domestico, utilizzabili da operatori non specializzati. Questa tecnologia accessibile a tutti contribuisce a migliorare notevolmente la qualità di vita di persone affette da patologie croniche e non solo. L'importanza del loro ruolo è stata resa ancora più lampante agli occhi di tutti nel momento in cui il loro impiego ha consentito di effettuare screening rapidi, durante questi anni di pandemia da Sars-Cov-2 [1].

Biochemical Systems International, con sede in provincia di Arezzo, è impegnata da oltre vent'anni nell'ambito dei biosensori come dispositivi medici diagnostici *in vitro* per autocontrollo, monitoraggio e diagnosi di malattie metaboliche e cardiovascolari, con particolare cura verso l'affidabilità del sistema e l'*usability*, cioè la capacità del sistema di essere utilizzabile da parte dell'utente in funzione del contesto, del livello culturale e del progetto iniziale di gestione del rischio di risultati non corretti.

La ricerca portata avanti dalla nostra azienda e dalle aziende nell'ambito di sviluppo di biosensori si con-

centra su tre principali aspetti. Primo tra questi è l'innovazione della tecnologia biosensore, trovando soluzioni migliori e alternative a quelle presenti sul mercato, proponendo nuovi materiali o nuove tecniche per la misurazione. In secondo luogo, la ricerca di nuovi analiti o marker di patologie croniche, sfruttando tecnologie già note o sviluppate appositamente. Infatti, lo sviluppo di nuove soluzioni per la diagnosi precoce dell'insorgenza di queste malattie è fondamentale sia per un trattamento efficace della patologia sia per la riduzione dell'impatto economico a carico del sistema sanitario. Proprio le patologie croniche in Italia, oltre ad essere un fenomeno in continua crescita, rappresentano la maggior parte della spesa sanitaria pubblica (secondo il rapporto dell'Osservatorio Nazionale sulla Salute pubblicato nel 2020) [2]. Infine, una buona parte della ricerca è dedicata ai dispositivi medici già sviluppati e commercializzati con l'obiettivo di migliorarne l'*usability* da parte del paziente e la sostenibilità economica e ambientale, nel rispetto delle normative previste per questo tipo di prodotti. Infatti, queste normative prestano sempre più attenzione sul definire standard elevati di qualità e sicurezza, come la tracciabilità dei prodotti e requisiti più stringenti per la valutazione clinica, con il fine di tutelare ancor più la salute degli utilizzatori.

I glucometri

Una delle patologie croniche per cui è reso necessario l'utilizzo di IVD a scopo di monitoraggio è il



diabete mellito, in quanto la costante misura della glicemia permette al paziente di effettuare terapie personalizzate, riducendo al minimo l'insorgenza di complicanze tipiche della malattia.

I sistemi di monitoraggio della glicemia sono presenti sul mercato dal 1967 e negli anni sono stati sempre più ottimizzati per l'accuratezza dei risultati ottenuti.

Il glucometro è un dispositivo diagnostico *in vitro* che misura la concentrazione di glucosio nel sangue. Questi dispositivi sono composti da strisce reattive e da strumenti con software dedicati in grado di registrare il segnale e restituire il valore di concentrazione sullo schermo. Il metodo di rilevazione può essere ottico o elettrochimico, sfruttando bioelementi in grado di riconoscere in modo specifico l'analita glucosio, generando un segnale misurabile proporzionabile alla sua concentrazione nel campione, grazie ad una reazione o alla formazione di un legame.

La maggior parte dei glucometri presenti sul mercato sono biosensori elettrochimici amperometrici o potenziometrici. Le strisce reattive sono composte da elettrodi stampati su supporti di plastica, realizzati depositando inchiostri conduttivi o semiconduttivi di elettroni o ioni sui quali è immobilizzato il bioelemento. Lo strumento è un potenziostato di piccole dimensioni, che funziona da trasduttore, in grado di applicare un potenziale o una corrente e registrare il segnale generato dall'interazione tra bioelemento e analita, grazie all'attività di un mediatore [3]. L'utilizzo di elettrodi stampati consente di limitare molto i costi rendendo questo tipo di strumento fruibile a tutti, tenendo in considerazione che ogni paziente quotidianamente può svolgere molteplici misure. Inoltre, la ricerca negli ultimi anni si sta concentrando sul rendere questi sistemi più sostenibili anche dal punto di vista ambientale, proponendo la carta come supporto alternativo alla plastica per gli elettrodi stampati [4]. Il design della striscia reattiva è pensato per avere una regione di contatto con lo strumento e un'area di reazione dove è immobilizzato il bioelemento. Sopra la superficie elettrodica, è posizionato un film adesivo di rivestimento, il quale crea un canale in corrispondenza dell'area di reazione per consentire una migliore applicazione del campione. I bioe-

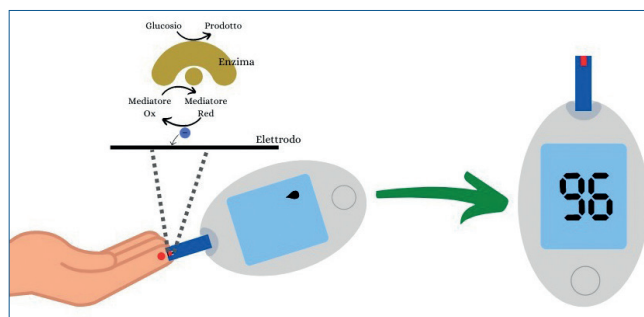


Fig. 1 - Glucometro. Rappresentazione del funzionamento della striscia reattiva e dello strumento. L'utente inserisce la striscia nello strumento ed applica il campione di sangue sul canale della striscia. Lo strumento applica un voltaggio sulla striscia per attivare la reazione chimica. La corrente generata è analizzata dallo strumento e mostrata sul display come concentrazione di glucosio

lementi più utilizzati per la realizzazione delle strisce, sia per un fatto pratico sia economico, sono gli enzimi. Generalmente le soluzioni enzimatiche sono costruite con enzimi che riconoscono come substrato il glucosio, glucosio ossidasi (GOD) o FAD-Glucosio deidrogenasi (FAD-GDH) (Fig. 1). L'utente del glucometro è principalmente il paziente affetto da diabete mellito, in quanto la terapia personalizzata si basa sul monitoraggio della glicemia nel tempo. Il diabete mellito è un gruppo eterogeneo di patologie metaboliche croniche caratterizzate da elevati livelli di glucosio nel sangue a causa dell'insufficiente disponibilità di insulina nell'organismo, nel quale possiamo individuare le due più diffuse forme: diabete di tipo 1 e di tipo 2. Il diabete mellito di tipo 1 si manifesta fin dalla giovane età dell'adolescenza, mentre il diabete

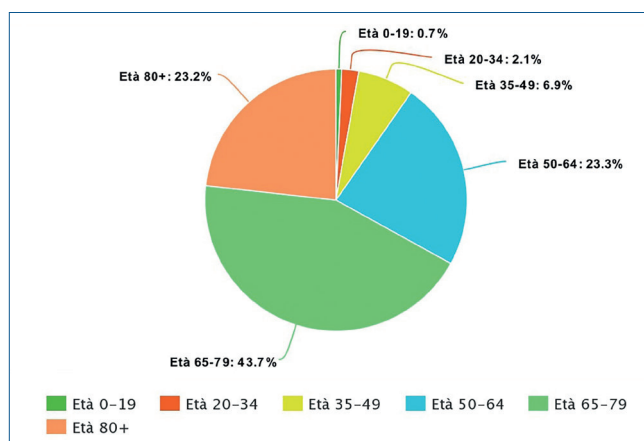


Fig. 2 - Caratteristiche demografiche dei pazienti con diabete mellito [6]

mellito di tipo 2 colpisce prevalentemente soggetti nell'età più adulta [5]. Infatti, in Italia nel 2019 più della metà dei pazienti affetti da diabete ha un'età superiore a 65 anni (Fig. 2).

Il monitoraggio di questa patologia prevede il controllo della glicemia fino a 5 volte al giorno nei casi più gravi e per questo motivo, la maggior parte dei glucometri sono concepiti per essere usati dal paziente stesso come strumenti di autocontrollo.

Infatti, la terapia farmacologica somministrata al paziente per mantenere la concentrazione di glucosio nel sangue a livelli fisiologici si basa proprio su queste misure, che devono essere più accurate possibili e non lasciare spazio a possibili errori di interpretazione.

I possibili problemi dei glucometri

L'ottimizzazione di questi strumenti negli anni ha coinvolto sia la ricerca di nuovi metodi di misurazione sia lo studio del loro design per agevolarne l'utilizzo da parte dei pazienti, per renderli sempre più affidabili ed accurati. Per poter fare ciò, è importante analizzare tutti i possibili problemi e loro conseguenze durante il ciclo di vita del prodotto, dalla progettazione alla realizzazione in larga scala, fino all'utilizzo da parte dell'utente finale. Tanti rischi legati all'uso potrebbero sembrare apparentemente innocui ma in realtà possono provocare gravi conseguenze alla salute del paziente. Ad esempio, se il paziente utilizza una striscia oltre la sua data di scadenza, l'accuratezza della misura non è più garantita. Considerato che spesso chi utilizza lo strumento non è un esperto, un risultato non corretto può essere preso per buono anche quando non coerente con lo stato clinico o con le terapie effettuate e provocare un ritardo della terapia o un dosaggio non corretto dei farmaci, causando danni a breve o lungo termine.

Inoltre, se la striscia richiede una quantità troppo elevata di sangue per il suo funzionamento, può rappresentare un problema poiché il campione applicato in fase di misurazione può non essere sufficiente, sottostimando il valore di glicemia reale. Oltre ciò, un campione elevato di sangue risulta più doloroso da prelevare soprattutto per i pazienti per i quali è necessario misurare la glicemia quotidianamente, anche più volte al giorno. Un altro pro-

blema legato all'utilizzo di questi dispositivi riguarda il rischio biologico dovuto alla manipolazione di campioni ematici, i quali possono essere fonte di trasmissione di malattie. Infatti, non sempre il paziente è in grado di effettuare in autonomia la misura ma può richiedere aiuto ad un parente o ad un operatore sanitario, che potrebbe essere soggetto a rischio di infezione. In aggiunta, non è da sottovalutare la leggibilità del risultato sullo schermo da parte del paziente poiché anche in questo caso, se non chiaro per motivi di leggibilità o di unità di misura, potrebbe portare ad un trattamento della patologia non corretto. Questi esempi sono solo alcuni dei possibili rischi legati all'uso e dei danni al paziente che devono essere tenuti in forte considerazione dalle aziende che commercializzano questo tipo di prodotti.

L'altro obiettivo della ricerca

Lo sviluppo continuo dei glucometri è rivolto alle risoluzioni di queste eventualità, riducendone il più possibile la loro frequenza. Per questo motivo la progettazione e la realizzazione del dispositivo deve essere orientata a garantire sempre il corretto utilizzo anche da parte di persone non esperte. Ad esempio, una striscia scaduta, che se usata può dare risultati sbagliati, può essere segnalata dal dispositivo con un messaggio di errore in modo da evitare il rischio che il paziente la usi. In merito a questa possibilità, un obiettivo della ricerca aziendale è quello di garantire la stabilità della striscia per il più lungo tempo possibile, intervenendo sulla formulazione della soluzione enzimatica o migliorando le modalità di conservazione. Per limitare i danni al paziente da misure non accurate, molto importante è l'utilizzo della più piccola quantità di campione per effettuare la misura, e ancor più questo danno può essere ridotto tramite un'aspirazione automatica del sangue per capillarità. Lo sviluppo di software più sofisticati consente allo strumento di segnalare attraverso messaggi di errore quando la quantità di sangue non è sufficiente, impedendo di fare la misura ed evitando al paziente di sbagliare la terapia. Questi aspetti, oltre che garantire la corretta applicazione da parte dell'utente e una misurazione attendibile, agevolano l'utilizzo quotidiano e limitano al massimo il dolore dato dal

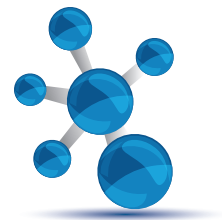


Fig. 3 - Esempio di utilizzo del glucometro in un ambiente sanitario

prelievo di sangue. Per quanto riguarda il rischio biologico per l'utilizzo di sangue, la progettazione del glucometro deve tenere in considerazione la possibile contaminazione da infezioni sia dei pazienti che degli operatori, nel caso in cui il paziente non fosse autosufficiente o ospedalizzato (Fig. 3). Tutte le strisce sono pensate per essere monouso, mentre per quanto riguarda lo strumento è irrealistico sia dal punto di vista pratico che economico, utilizzarlo solo una volta. È necessario dunque disinfettare efficacemente lo strumento dopo ogni misura per almeno 30 secondi [7]. Ma è possibile limitare ancor più il rischio di infezione prevenendo le condizioni in cui questo si potrebbe verificare. Ad esempio, un fattore importante per limitare il rischio può essere la lunghezza della striscia, che determina la distanza da dove viene applicato il campione e lo strumento, evitando che quest'ultimo si contamini con il sangue. Un altro esempio riguarda la fase di smaltimento della striscia dopo la misura, in quanto il paziente o l'operatore può istintivamente rimuovere la striscia senza prestare attenzione alla possibilità che su quest'ultima siano rimaste tracce di campione [7]. È proprio per questo motivo che alcuni glucometri sono dotati di un sistema che permette di rimuovere la striscia in modo automatico tramite l'attuazione di un

pulsante sullo strumento, evitando che la striscia venga toccata.

Considerato l'ampio target di popolazione a cui questi strumenti sono destinati in termini di età ed estrazione sociale, è importante che questi dispositivi siano pensati e progettati con un'interfaccia semplice e intuitiva. Infatti, una lettura del risultato mostrata in modo chiaro su uno schermo con caratteri grandi e facilmente leggibili e indicando l'unità di misura rende univoca l'interpretazione del risultato, senza incorrere in rischi per la salute del paziente. I nostri studi di impiego da parte dell'utente sugli strumenti confermano, inoltre, che la caratteristica della retroilluminazione migliora notevolmente la lettura del risultato da parte dell'utente, soprattutto per i pazienti ipovedenti. Gli strumenti più avanzati possiedono un sistema di lettura facilitato attraverso l'utilizzo di colori (blu, verde o rosso) o di sistemi di allarme per segnalare se il risultato ottenuto rientra nell'intervallo fisiologico oppure se rientra nei valori patologici. Anche questo contribuisce a garantire una giusta interpretazione del risultato da parte dell'utente, soprattutto se ha difficoltà nella lettura o nella comprensione dei numeri, minimizzando il rischio di sottovalutare o sopravvalutare la sua condizione clinica (Fig. 4) [8].



Fig. 4 - Esempio di glucometro sul mercato

Conclusioni

I dispositivi medici diagnostici *in vitro* sono utilizzati nell'ambito clinico per diagnosticare e monitorare patologie croniche o infezioni. I glucometri sono solo un esempio di questo tipo di sistemi usati soprattutto da pazienti diabetici, in quanto devono misurare costantemente la concentrazione del glucosio nel sangue e, sulla base di queste misure, effettuare una terapia farmacologica. Proprio per questo motivo la loro progettazione deve rispondere alle esigenze dell'uso domiciliare e di utenti non specializzati, garantendone sempre l'affidabilità della misura e la sicurezza della salute del paziente. La ricerca delle aziende che operano in que-

sto settore non si concentra solo nello sviluppare nuovi metodi per la misurazione ma anche nel cercare nuove soluzioni per rendere questi sistemi sempre più sicuri e adatti a tutti. Nell'articolo sono stati discussi alcuni esempi di uso o di progettazione non corretta di questi sistemi che possono portare a gravi conseguenze per la salute del paziente. I rischi che si possono verificare devono essere sempre considerati, valutati e gestiti fin dal momento della progettazione del dispositivo e monitorati continuamente durante il suo ciclo di vita. Le esigenze di mercato e le nuove normative sono in continua evoluzione per migliorarne l'affidabilità.

BIBLIOGRAFIA

- [1] N. Taleghani, F. Taghipour, *Biosens. Bioelectron.*, 2021, **174**, 112830.
- [2] "Rapporto Osservasalute 2020 | Osservatorio sulla Salute", <https://www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2020>
- [3] A.S.S. Vasan, D.M. Mahadeo *et al.*, *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*, 2013, **5**(1), 39.
- [4] M. Moccia, V. Caratelli *et al.*, *Biosensors & Bioelectronics*, 2020, **165**, 112371.
- [5] F.M. Ashcroft, P. Rorsman, *Cell*, 2012, **148**, 1160.
- [6] "21/11/2019 - Rapporto ARNO Diabete 2019," Sid Italia, <https://www.siditalia.it/news/2547-21-11-2019-rapporto-arno-diabete-2019>
- [7] M. Jońca, F. Krotki, P. Tomasik, *Prim. Care Diabetes*, 2021, **15**(5), 848.
- [8] M. Grady *et al.*, *JMIR Diabetes*, 2018, **3**(1), e1.

Glucometers: the Other Side of the Research

Glucometers are IVD devices for self-testing using the biosensor technology to measure the glucose concentration in the blood. These devices are commonly used by diabetic patients who need to adjust their therapy depending on their blood sugar values. Therefore, making the glucometers available and easy to use for everyone has become one of the main goals of the current research in this field, with the aim of making them safe to protect the patient's health.