

Automonitoraggio della glicemia nei diabetici di tipo 2 non insulino trattati

Raccomandazioni basate sul Workshop dell' International Diabetes Federation Clinical Guidelines Taskforce in collaborazione con il Gruppo di Lavoro Internazionale SMBG (SMBG International Working Group)

Sito Web

Documento disponibile su: www.idf.org e su www.smbg-iwg.com

Corrispondenza a: Professor Stephen Colagiuri, Institute of Obesity, Nutrition and Exercise, University of Sidney, Camperdown 2006, NSW, Australia.
scolagiuri@usyd.edu.au

Altre pubblicazioni IDF, inclusa la Guida per le Guidelines, sono disponibili al sito www.idf.org, oppure all'Executive Office della IDF: International Diabetes Federation, Avenue Emile de Mot 19, B - 1000 Brussels, Belgio.
communications@idf.org

Riconoscimenti e conflitto di interesse

Questa attività è stata sostenuta da borse di studio non condizionate da parte di:

Roche Diagnostics GmbH, Bayer Diagnostics, LifeScan, Inc.
Abbott Diabetes Care, A. Menarini Diagnostics, Medisense

Sebbene queste aziende non abbiano preso parte allo sviluppo delle Linee Guida, esse sono state invitate a fornire suggerimenti durante una parte della conferenza.

Copyright

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta in alcuna forma o con qualsiasi mezzo senza la previa autorizzazione scritta dell'International Diabetes Federation (IDF). Le richieste di riproduzione o di traduzione delle pubblicazioni IDF vanno indirizzate a IDF Communications, Avenue Emile de Mot 19, B - 1000 Brussels, e via fax a +32-2-538-5114, o via e-mail a communications@idf.org

©International Diabetes Federation, 2009

Membri dei Comitati della Consensus Conference

Comitato Organizzativo

- Stephen Colagiuri, Australia
- Hubert Kolb, Germania
- David Owens, Regno Unito
- Christopher Parkin, Stati Uniti

Comitato Scientifico

- Mary Austin, Stati Uniti
- Richard Bergenstal, Stati Uniti
- Sandra Bot, Paesi Bassi
- Jaime Davidson, Stati Uniti
- Mayer B. Davidson, Stati Uniti
- Wendy Davis, Australia
- Andrew Farmer, Regno Unito
- Juan Jose Gagliardino, Argentina
- Irl Hirsch, Stati Uniti
- Linong Ji, Cina
- Stephan Martin, Germania
- Viswanathan Mohan, India
- Massimo Porta, Italia
- Kaushik Ramaiya, Tanzania

Comitato Editoriale

- Juan Jose Gagliardino, Argentina
- Richard Bergenstal, Stati Uniti
- Stephen Colagiuri, Australia
- Andrew Farmer, Regno Unito
- Andrew Karter, Stati Uniti
- Hubert Kolb, Germania
- David Owens, Regno Unito
- Christopher Parkin, Stati Uniti

Conflitto di interesse

I membri dei Comitati della Consensus Conference hanno dichiarato dualità di interesse per l'argomento e nei rapporti con aziende, governi e organizzazioni non-governative. I membri del comitato non hanno percepito alcuna parcella in relazione alla attività in corso

Organizzazione del documento

1. Introduzione
2. Sommario delle raccomandazioni
3. Premessa
4. Esame degli studi selezionati
 - Studi osservazionali
 - Studi randomizzati controllati
 - Studi sul costi-efficacia del SMBG
5. Valutazione dei limiti degli studi
 - Ridotta validità esterna
 - Contaminazione dei soggetti
 - Bias nell'analisi di intention to treat
 - Potenziali limitazioni del disegno
 - "effetto trial" in studi di intervento comportamento-dipendenti
6. Studi futuri sull'applicazione del SMBG e disegni degli studi
7. Possibili applicazioni dell' SMBG
 - Educazione comprensione della patologia diabetica
 - Modifiche dello stile di vita
 - Valutazioni del controllo glicemico
 - Ottimizzazione della terapia
8. Raccomandazioni
 - Spiegazione e rationale
 - Impatto economico
9. Sommario

Tabelle e figure

Bibliografia

1. Introduzione

Nell' Ottobre del 2008, la Taskforce per le Linee Guida Cliniche della (IDF) International Diabetes Federation, assieme all'International Working Group dell'automonitoraggio della glicemia (SMBG), ha riunito un workshop ad Amsterdam che affrontasse il tema dell'utilizzazione del SMBG in persone affette da diabete di tipo2 (T2DM) non insulino-trattati.

Al workshop hanno partecipato ricercatori impegnati attivamente nella ricerca sull'automonitoraggio della glicemia (SMBG) e nella sua applicazione clinica.

Obiettivi del workshop sono stati :

- Esaminare i risultati di studi chiave appositamente selezionati che descrivono l'impatto clinico e metabolico ed i costi del SMBG.
- Individuare ulteriori studi e progetti di ricerca necessari per definire meglio il ruolo del SMBG nei pazienti con DMT2 non insulino-trattati.
- Proporre raccomandazioni per l'utilizzo del SMBG nei pazienti con diabete di tipo 2 non insulino-trattati.

Il presente report riporta un sommario degli studi e le raccomandazioni sull'utilizzo del SMBG nei pazienti con diabete tipo 2 non insulino-trattati.

2. Sommario delle raccomandazioni

I risultati degli studi clinici sull'applicazione del SMBG in pazienti con DMT2 non insulino - trattati con DMT2 sono discordanti per le differenze nei disegni degli studi, nelle popolazioni esaminate, negli interventi attuati.

Tuttavia, i dati disponibili da di studi clinici controllati (RCTs) suggeriscono che il SMBG è verosimilmente un efficace strumento di aiuto solo quando gli operatori sanitari e/o il paziente con diabete prendono i provvedimenti utili al fine di modificare attivamente lo stile di vita e/o il trattamento terapeutico.

Sebbene siano necessari ulteriori studi per valutare meglio i vantaggi, l'uso ottimale e il costo-beneficio del SMBG, le seguenti raccomandazioni hanno lo scopo di fornire ai pazienti con diabete tipo 2 non insulino-trattati ed al team sanitario una guida per il corretto utilizzo del SMBG.

1. Il SMBG può essere utilizzato solo se i pazienti con diabete e/o chi li assiste e/o il loro team sanitario hanno le conoscenze, le capacità e la disponibilità ad inserire il SMBG e le conseguenti modifiche della terapia nel piano di cura del diabete in modo da ottenere gli obiettivi terapeutici concordati.
2. Il SMBG dovrebbe essere preso in considerazione al momento della diagnosi per migliorare la comprensione del diabete come parte integrante del progetto di

educazione individuale e per facilitare l'avvio tempestivo della cura e la ottimizzazione della posologia dei farmaci..

3. Il SMBG deve anche essere considerato come parte integrante della educazione continua all'autogestione per aiutare le persone affette da diabete a comprendere meglio la loro patologia e fornire un metodo per partecipare in maniera attiva ed efficace al controllo e alla cura del diabete stesso, modificando lo stile di vita e la terapia farmacologica necessaria, consultandosi con gli operatori sanitari.
4. I protocolli di utilizzo del SMBG (intensità e frequenza) dovrebbero essere personalizzati sulla base delle specifiche esigenze educative/cliniche/comportamentali sia del paziente (per identificare/prevenire/gestire gravi iper e ipo glicemia) che degli operatori sanitari (necessità di avere dati sul profilo glicemico utili per monitorare l'impatto delle decisioni terapeutiche).
5. Lo scopo dell'esecuzione del SMBG e dell'utilizzo dei risultati con esso ottenuti stessi dovrebbe essere concordato dai pazienti diabetici con il team diabetologico. Gli obiettivi, i risultati e l'analisi dei dati del SMBG dovrebbero essere documentati.
6. Per effettuare il SMBG i pazienti debbono poter utilizzare procedure semplici che permettano di verificare regolarmente la prestazione e la precisione del glucometro.

La spiegazione dettagliata di queste raccomandazioni è di seguito illustrata .

La IDF individua tre classificazioni dei livelli di assistenza per promuovere l'assistenza costo-efficace, basata sull'evidenza, in strutture dove le risorse disponibili sono diverse.

Le raccomandazioni oggetto di questo documento sono proposte come Cura Standard, anche se bisogna tener presente che l'applicazione tali raccomandazioni in molti paesi potrebbe può essere limitata dalla mancanza di risorse. Occuparsi della carenza di risorse in relazione all'uso del SMBG va al di là dell'ambito di questa analisi. E' importante comunque che la comunità sanitaria mondiale (chi assiste, chi sostiene i costi e l'industria) lavori allo sviluppo di processi e prodotti innovativi ed efficaci dal punto di vista dei costi che rendano il SMBG accessibile anche alle persone affette da diabete che risiedono nelle aree con ridotte risorse.

3. Premessa

Il Diabete mellito è un significativo e in crescita problema di salute globale, così come riconosciuto dalla World Health Organization e dalla IDF. Nel 2007, nel mondo sono stati stimati 246 milioni di adulti affetti da diabete, numero destinato a crescere, secondo le previsioni, a 380 milioni nel 2025.

Nel 2006, l'Assemblea Generale delle Nazioni Unite all'unanimità ha adottato una risoluzione (61/225) che riconosce che il diabete è una globale pandemia che costituisce grave minaccia per la salute mondiale, riconoscendola inoltre come una malattia cronica, associata a complicanze croniche, debilitante e costosa. Il diabete riduce la qualità della

vita, può determinare complicanze multi-organo con conseguente morbidità, mortalità prematura, ed aumento dei costi sanitari. Attualmente, in molti paesi, le persone affette da diabete hanno una significativa diminuzione della speranza di vita.

Studi RCT condotti su ampie casistiche ed a lungo termine, sia in diabetici tipo 1 (T1DM), che tipo 2 T2DM hanno mostrato che un trattamento aggressivo dell'iperglicemia riduce in maniera significativa lo sviluppo e il progredire delle complicanze micro vascolari. In molti studi si è osservata una debole correlazione tra iperglicemia e sviluppo/progressione delle malattie macrovascolari. Tuttavia, recenti studi RCT hanno dimostrato che uno stretto controllo glicemico non riduce la progressione della malattia macrovascolare in persone con T2DM di lunga durata e ad alto rischio cardiovascolare. Negli studi precedenti, i benefici di uno stretto controllo glicemico sugli outcomes macrovascolari sono stati riscontrati solo molti anni dopo che il trial si era concluso e quando i livelli glicemici nel gruppo di intervento e nel gruppo di controllo convergevano. La cosiddetta "memoria metabolica" o "legacy effect" suggerisce che, mentre a breve termine gli effetti benefici di uno stretto controllo glicemico sulla malattia macrovascolare non sono evidenti, quelli a lungo termine possono essere invece essere significativi soprattutto quando si ottengono e si mantengono nelle prime fasi della malattia buoni livelli di HbA1c. I risultati a lungo termine degli studi RCT suggeriscono inoltre che i vantaggi maggiori (clinici ed economici) si ottengono quando è stato raggiunto il controllo simultaneo dei livelli di glicemia, di pressione arteriosa e dei lipidi.

Sebbene l'utilizzo del SMBG sia raccomandato nel diabete tipo 1 e nel diabete tipo 2 insulino-trattato, non vi è consenso sull'utilità del SMBG nei pazienti affetti da diabete tipo 2 non insulino-trattato soprattutto a causa dei risultati contrastanti che emergono dagli studi RCT ed osservazionali.

Considerato l'aumento della prevalenza del diabete nel mondo ed i costi economici associati all'uso del SMBG, determinati soprattutto dall'aumento del diabete di tipo 2 nei paesi in via di sviluppo, c'è una chiara e precisa necessità di valutare l'efficacia clinica, metabolica ed in relazione ai costi del SMBG.

4. Analisi dei dati selezionati

Non era nelle intenzioni del workshop condurre un'analisi dettagliata della letteratura. Alcuni recenti revisioni e meta analisi forniscono tali informazioni. L'obiettivo di questa analisi era quello di valutare le più recenti pubblicazioni al fine di individuare le questioni essenziali relative all'applicazione di SMBG, i limiti degli studi selezionati e di esaminare i risultati controversi.

Studi Osservazionali

Tra gli studi osservazionali presi in considerazione vi sono due dei più grandi studi di follow up sull'associazione del SMBG con il controllo metabolico (HbA1c), quali Kaiser Permanente e QuED, e gli unici due studi osservazionali sulla correlazione tra il SMBG e gli outcomes clinici, lo studio ROSSO e lo studio Fremantle.

Nonostante gli studi osservazionali non possano stabilire la causalità, essi forniscono preziose informazioni sull'associazione SMBG – outcomes correlati, in condizioni di

assistenza standard dei pazienti . Tre dei quattro studi (Tabella A1) mettono in evidenza che il SMBG è consigliato soprattutto a pazienti con scarso controllo metabolico. Due di questi studi hanno fornito i dati di controllo glicemico sia prima che dopo l'applicazione del SMBG e hanno rilevato miglioramenti nei valori di HbA1c. Miglioramenti analoghi sono stati osservati in pazienti non farmacologicamente trattati, indicando quindi che SMBG ha un impatto positivo sullo stile di vita dei pazienti. Due studi sono stati effettuati in un arco di tempo che va dai 5 ai 6 anni e mezzo, periodo che ha permesso anche una valutazione dell'impatto di SMBG sulle complicanze croniche del diabete.

Lo studio ROSSO riporta una riduzione del RRH (rapporto rischio/hazard) per endpoints non fatali (essenzialmente macrovascolari) nei pazienti con diabete tipo2 non insulino trattati (0.72 dopo correzioni multiple). Il Fremantle Diabetes Study ha rilevato un trend inferiore per la macroangiopatia negli stessi pazienti (HR 0,74, non significativo), ma la mortalità cardiaca era più alta in coloro che usavano il SMBG (HR 0,93 prima e 1,79 dopo correzioni multiple). Gli studi Fremantle Diabetes Study e Rosso differivano in quanto il primo richiedeva la partecipazione attiva dei partecipanti reclutati. Inoltre, il Fremantle Diabetes Study ha reclutato pazienti diabetici, indipendentemente dalla durata della malattia, mentre lo studio ROSSO ha reclutato pazienti al momento della diagnosi. Perciò la maggior parte dei pazienti nello studio Fremantle stava già usando SMBG (69% con aumento a circa l'85% in 3 anni), mentre nessun paziente eseguiva SMBG nello studio tedesco, e l'utilizzo di SMBG (per almeno un anno) è rimasto di poco inferiore al 50% durante il periodo di follow-up di 6 anni e mezzo. Quindi, il Fremantle Diabetes Study è uno studio trasversale in cui solo una minoranza dei pazienti non eseguiva SMBG, mentre lo studio ROSSO arruola pazienti alla diagnosi di diabete con gruppi comparabili di pazienti che hanno utilizzato SMBG e che non hanno utilizzato SMBG durante lo studio.

Trials randomizzati controllati (RCT)

Il registro dell' SMBG International Working Group elenca 22 RCT di SMBG in pazienti con Diabete di Tipo2 non insulino trattati (www.smbg-iwg.com). In alcuni di questi trials i soggetti non sono stati raggruppati in base al tipo di diabete e alla terapia, tali studi, inoltre, sono di piccole dimensioni e/o di breve durata (3 mesi), ed alcuni non hanno incluso un gruppo di controllo che non utilizzava SMBG. Dal 2000 sei trials hanno superato queste carenze e cinque di essi sono stati analizzati in dettaglio nel Workshop. Il sesto trial (ASIA study) riporta livelli di HbA1c significativamente più bassi nel gruppo che utilizzava SMBG. I commenti seguenti si applicano anche a questo studio.

Nella Tabella 1B sono evidenziati li studi RCT presentati al Workshop. Una difficoltà di base nel trarre conclusioni è rappresentata dal fatto che i trials clinici di SMBG confrontano gli interventi mentre l'SMBG è uno strumento utilizzato come guida dai pazienti, dagli operatori sanitari o da entrambi, ma non è un intervento terapeutico. Sfortunatamente, l'applicazione di SMBG differisce largamente tra i vari studi RCT. Nonostante ciò, l'analisi di questi e altri, più recenti, trials, consente di formulare una serie di possibili conclusioni preliminari.

Il Trial del King-Drew Medical Center riporta un miglioramento dei livelli medi di HbA1c in entrambi i gruppi, di controllo e di intervento, indipendente dall'utilizzo di SMBG. In questo studio, tuttavia, vi era un rapido aggiornamento della cura effettuato da un infermiere ogni due settimane se il livello di glicemia a digiuno era ≥ 130 mg/dl (7.2 mmol/l) indipendentemente dall'utilizzo e dai valori di SMBG. Perciò, probabilmente, la frequente intensificazione della terapia in entrambi i gruppi ha escluso la possibilità di dimostrare i possibili benefici associati a SMBG.

I trial ESMON e DINAMIC 1 sono ulteriori esempi in cui l'intensificazione della terapia alla diagnosi di diabete ha limitato l'evidenza dei possibili vantaggi di SMBG. Nel trial ESMON, i soggetti sono stati reclutati alla diagnosi di diabete Tipo2 e l'approccio educativo e terapeutico intensivi hanno determinato una riduzione decremento dei livelli di HbA1c dopo 12 mesi da 8.6 a 6.9% nel gruppo di controllo, e da 8.8 a 6.9% nel gruppo che utilizzava SMBG. Il trial DINAMIC 1 ha reclutato soggetti con diabete tipo 2 alla diagnosi e/o in discreto controllo glicemico ed ha evidenziato, dopo 6 mesi, una importante riduzione dei livelli di HbA1c nel gruppo di controllo, (da 8.1 a 7.2%) ed un modesto più significativo calo dei livelli di HbA1c nel gruppo di intervento (da 8.1 a 7.0%). Tali risultati permettono concludere che un rapido e significativo miglioramento del controllo glicemico dovuto ad un trattamento precoce ed aggressivo del diabete possono limitare il contributo di SMBG nella gestione della malattia.

Il trial austriaco tedesco ha applicato SMBG quale strumento utilizzato dal paziente per autogestire la malattia. L'educazione e l'addestramento dei pazienti e del personale medico nella corretta esecuzione ed interpretazione dei dati SMBG ha richiesto una maggiore interazione nel gruppo utilizzante SMBG rispetto al gruppo di controllo. In entrambi i gruppi si è osservato un miglioramento dei livelli di HbA1c, più consistente nel gruppo SMBG (riduzione di 1.0 vs 0.54%). Questo trial dimostra che i migliori risultati si ottengono con un lavoro di counseling intensivo, ma non è in grado di mettere in evidenza il contributo di SMBG.

Il trial DiGEM non ha evidenziato effetti positivi sul controllo glicemico con l'utilizzo di SMBG in un ampio studio della durata di 12 mesi. Una possibile spiegazione è che è difficile migliorare ulteriormente la glicemia in pazienti con diabete abbastanza ben controllato (HbA1c 7.5%).

Ridotti livelli di HbA1c nel gruppo che eseguiva SMBG (e in qualche misura anche nei gruppi di controllo) sono stati riportati in trials con valori medi basali di HbA1c $\geq 8\%$. Ciò ha portato al concetto di "Effetto Soglia" per il contributo di SMBG nel controllo metabolico; SMBG ha un effetto limitato sul controllo glicemico in pazienti con controllo glicemico stabile, vicino al target terapeutico (valori di HbA1c intorno al 7.5%).

Nonostante i risultati contrastanti, questi studi RCT permettono una serie di conclusioni preliminari:

1. SMBG può determinare migliori livelli glicemici nei pazienti con diabete di Tipo2 non insulino trattati ma solo nel contesto di un progetto educativo che comprenda la conoscenza delle modalità di modificare lo stile di vita e le abitudini alimentari sulla base dei risultati ottenuti da SMBG, così come è stato dimostrato dai risultati del trial tedesco austriaco.

2. Nel contesto di un trattamento terapeutico intensivo l'utilizzo di SMBG *per se* non determina (King Drew Medical center, ESMON trial) o determina solo un modesto miglioramento del controllo glicemico (DYNAMIC-1 trial).

Studi sui costi e sul costo/efficacia dell'utilizzo di SMBG

Considerazioni di ordine economico basate sull'evidenza sono parte integrante del concetto di ottimizzazione dell'utilizzo delle risorse sanitarie e inoltre servono a suggerire specifiche strategie sanitarie. Tuttavia, malgrado l'elevato utilizzo ed il costo di SMBG, vi sono scarse informazioni sul costo/efficacia del suo utilizzo.

Una analisi di Simon e coll. ha valutato il costo/efficacia di SMBG nei pazienti con diabete di tipo 2 che hanno partecipato allo studio DiGEM sopra citato. Il costo medio annuo dell'intervento è risultato di £89 (€ 113; \$ 179) per la cura standard, di £ 81 per l'automonitoraggio meno intensivo e di £ 173 per quello più intensivo, con un costo addizionale per paziente di £ 92 (95% C.I. £ 80 a £ 103) nel caso di trattamento meno intensivo e di £ 84 (£ 73 a £ 96) nel caso di trattamento più intensivo. Poiché lo studio non ha dimostrato differenze di outcome clinico nei 3 gruppi trattati (HbA1c), gli autori hanno concluso che poco improbabile che SMBG sia costo/efficace quando aggiunto alle cure standard.

Le Linee Guida del Veterans Affairs (VA) attualmente raccomandano che i pazienti con diabete di tipo 2 in stabile controllo glicemico, trattati con ipoglicemizzanti orali e/o con dieta dovrebbero eseguire SMBG due volte alla settimana. Per valutare l'impatto di tali raccomandazioni sui costi e sul controllo metabolico (livelli di HbA1c), i ricercatori hanno utilizzato un trial clinico retrospettivo non "crossover". La frequenza media di SMBG e i livelli di HbA1c dei pazienti al basale sono stati confrontati con quelli ottenuti in un periodo di 6 mesi, 2 mesi dopo l'applicazione delle suddette linee guida. Al basale, i pazienti utilizzando SMBG in terapia con ipoglicemizzanti orali, avevano valori medi di HbA1c di $7.83 \pm 1.34\%$ ($\pm$ SEM) ed una frequenza di SMBG di 1.36 ± 0.95 strips/paziente/giorno. Dopo l'attuazione delle linee guida, la frequenza di esecuzione di SMBG si è ridotta del 46% (0.74 ± 0.50 strisce/paziente/giorno; $p < 0.0001$) ed i livelli di HbA1c si sono stabilizzati a $7.86 \pm 1.54\%$; ($p = 0.63$ vs basale), pur rimanendo al di sopra del target di HbA1c (7.0%). I pazienti utilizzando SMBG in terapia con dieta avevano valori di base di HbA1c di $6.85 \pm 0.97\%$ e una frequenza di utilizzo di SMBG di 1.07 ± 0.90 strips/paziente/giorno. Dopo l'applicazione delle linee guida, la frequenza di SMBG si è ridotta del 35% (0.70 ± 0.51 strips/paziente/giorno ($p < 0.0001$) ed i livelli di HbA1c sono rimasti invariati ($6.78 \pm 1.20\%$; ns vs basale)). I risparmi medi mensili sono risultati di US\$ 8,800 o di US\$ 6.37/paziente/mese. Gli autori concludono che l'applicazione delle linee guida porta ad una riduzione della frequenza di utilizzo di SMBG in pazienti con diabete di Tipo 2 che determina una sostanziale riduzione dei costi, senza peggioramenti del controllo metabolico.

Al contrario, lo studio Kaiser Permanente (USA) ha mostrato un miglioramento dei livelli di HbA1c correlati alla frequenza di utilizzo di SMBG in pazienti con diabete tipo 2 in terapia con ipoglicemizzanti orali. Tunis e coll. hanno valutato il costo/efficacia dell'utilizzo di SMBG utilizzando un modello convalidato che proietta i risultati clinici ed il costo della frequenza di utilizzo di SMBG (1 o 3 volte al giorno contro il non uso di

SMBG) in un periodo di 40 anni. I loro risultati hanno evidenziato un miglioramento della qualità/stile di vita/anni (QALYs) rispettivamente di 0.103 e 0.327. I rapporti di incremento della produttività correlati (ICERs) erano di US\$ 7,856 e di US\$ 6,601 per QALY. Questi risultati indicano che l'utilizzo di SMBG, sia per 1 che per 3 volte al giorno, in questa coorte di pazienti con diabete di tipo 2 trattati con ipoglicemizzanti orali è associato ad un buon rapporto qualità/prezzo (USA), con ICER come parametro più sensibile; tuttavia, questi risultati restano controversi.

Palmer e coll. hanno effettuato uno studio analogo, adoperando il modello Markov/Monte Carlo che simula la progressione di complicanze macro/microangiopatiche. Le probabilità di transizione e le variazioni di HbA1c-dipendenti usate in questo studio derivavano da UKPDS e altri studi più ampi, mentre gli effetti dell'utilizzo SMBG sui valori della HbA1c derivavano da studi clinici, meta-analisi e studi di popolazione. Essi hanno evidenziato che i miglioramenti del controllo glicemico ottenuti utilizzando SMBG miglioravano la QALYs (0.165 a 0.255 anni) indipendentemente dal tipo di trattamento (dieta e attività fisica, farmaci per via orale, insulina). Il costo totale del trattamento variava da £ 1,013 a £ 2,564 / paziente con incremento del rapporto costo/efficacia di £ 4,508 e di £ 15,515 per QALY. Gli autori concludono che sulla base delle evidenze disponibili, il miglioramento del controllo glicemico che si ottiene utilizzando l'SMBG può favorire gli outcomes clinici dei pazienti con un accettabile costo/beneficio.

Weber e coll. hanno utilizzato i dati dello studio ROSSO per una analisi del costo/beneficio dell'utilizzo di SMBG considerando i costi totali del diabete e delle complicanze osservati durante 8 anni (matched pair analisi). Nei pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali i costi di SMBG (strisce reattive, lancette, dispositivo) sono risultati inferiori al 2% del costo totale della cura. I costi delle cure erano inferiori con l'uso di SMBG confrontato con il suo non-uso. Nelle persone curate con ipoglicemizzanti orali ed insulina, la riduzione dei costi è stata ancora maggiore.

In molti paesi, una questione chiave per i pazienti diabetici (e per gli operatori sanitari) è ottenere rimborsi per la fornitura SMBG. Anche se un rapporto costo/beneficio dell'utilizzo di SMBG deve essere ancora ben definito, l'assenza o l'inadeguatezza del rimborso per la fornitura del materiale necessario all'SMBG è stata collegata a un minore utilizzo di SMBG stesso e di conseguenza a un più scarso controllo glicemico nei pazienti con basso reddito. A titolo esemplificativo, Bowker e coll. hanno esaminato l'effetto del pagamento delle forniture per l'SMBG sul controllo glicemico utilizzando i dati di una indagine e i dati di laboratorio di 405 pazienti arruolati in un trial randomizzato controllato. Nei pazienti con copertura assicurativa per le forniture del materiale per l'SMBG, sono stati osservati livelli di HbA1c significativamente più bassi rispetto a quelli dei pazienti senza copertura assicurativa (7.1% vs 7.4%, $p=0.03$). Nell'analisi multivariata, la mancanza di copertura assicurativa per il SMBG era significativamente correlata a più elevati livelli di HbA1c (differenza dello 0.5%, $p=0.006$). Questi risultati concordano con quelli ottenuti da Karter e coll., i quali hanno rilevato che l'utilizzo di SMBG è correlato alla non rimborsabilità delle strisce reattive, soprattutto nei pazienti con basso reddito.

Valutazione dei limiti degli studi

Ridotta validità esterna

Le preferenze del paziente negli studi non randomizzati possono compromettere la validità sperimentale dei trials sull'utilizzo di SMBG. Ad esempio, se i soggetti sono randomizzati al gruppo "non-preferred" di studio, questo potrebbe causare un scoraggiamento che potrebbe peggiorare i risultati, a causa di una non-aderenza o di un effetto placebo negativo. Inoltre, ciò può spingere i pazienti a migrare verso l'altro gruppo di studio "preferred"

Il rapido miglioramento del controllo glicemico, dopo l'inizio della terapia antidiabetica o la terapia farmacologica intensiva, potrebbero porre in secondo piano il possibile effetto dell'utilizzo di SMBG. Inoltre, è ragionevole non aspettarsi miglioramenti sostanziali dei livelli dell'HbA1c se i soggetti sono già ben controllati o hanno valori di HbA1c vicini a quelli considerati ottimali.

La validità esterna è anche influenzata dagli atteggiamenti e dalle esperienze precedenti dei soggetti di studio. Studi che arruolano solo pazienti che hanno già utilizzato SMBG o che l'hanno utilizzato in maniera poco intensiva e che escludono pazienti che hanno utilizzato SMBG in maniera intensiva, possono selezionare pazienti che hanno precedentemente ritenuto l'utilizzo di SMBG di scarso o di nessun beneficio.

Contaminazione dei soggetti

Poiché l'uso di SMBG è un intervento che dipende dal comportamento, gli studi che usano trials in doppio cieco non sono appropriati perché il soggetto, e nella maggior parte dei casi il ricercatore, sa in quale gruppo di intervento è stato assegnato. Inoltre, trial clinici non in cieco, randomizzati possono determinare una contaminazione dei soggetti di controllo i quali raccolgono informazioni sull'intervento ottimale (ad es. SMBG) presso il centro di sperimentazione e possono quindi avviare la propria gestione. Il ricercatore potrebbe anche non intenzionalmente esprimere entusiasmo per una tipologia di intervento (in questo caso SMBG), determinando così l'adozione dello stesso da parte dei soggetti di controllo. Perciò, in entrambi i casi, i soggetti di controllo potrebbero raggiungere risultati migliori di quelli che otterrebbero se non fossero stati influenzati. I trials che adoperano randomizzazione a gruppo (cluster randomization) vale a dire per centro e non per soggetto sono meno suscettibili alla contaminazione.

Bias nell'analisi di intention to treat

L'analisi "intention-to-treat" con il computo dei dati mancanti può essere fuorviante in considerazione della sostanziale non adesione all'automonitoraggio nel gruppo utilizzante SMBG in molti studi RCT. L'analisi per protocollo descrive l'esito solo nei pazienti aderenti al protocollo. Ciò fornisce una aggiunta all'analisi intention-to-treat quando si cerca di valutare l'effetto di SMBG, ma in generale non viene ancora utilizzato. Tuttavia devono essere presi in considerazione i bias che si introducono analizzando solo parzialmente le coorti randomizzate.

Possibili limitazioni del disegno .

Quando i risultati differiscono in modo significativo e sostanziale in tutti i sottogruppi (effect modification), le analisi devono essere opportunamente stratificate.

Studi precedenti hanno dimostrato che i benefici dell'utilizzo di SMBG differiscono tra gli

utenti che già utilizzano SMBG dai nuovi utilizzatori. Altri fattori potenzialmente interferenti sono il confrontare pazienti trattati con la sola modifica dello stile di vita con pazienti trattati farmacologicamente trattati; e pazienti in scarso controllo metabolico con pazienti in buon controllo metabolico.

Un'altra potenziale limitazione del disegno è l'intervento insufficiente; ad esempio l'utilizzo poco frequente di SMBG che è troppo o la mancanza di un approccio di educazione comportamentale (modifica dello stile di vita e capacità di modificare la terapia sulla base dei risultati di SMBG) che possono contribuire a limitare gli effetti attesi. Il limitato approccio educativo nel trial ESMON potrebbe spiegare perché l'utilizzo di SMBG ha incontrato difficoltà, al contrario il trial Austriaco Tedesco ha dimostrato che l'utilizzo di SMBG favorisce il miglioramento del benessere e riduce i sintomi depressivi quando adoperato nel contesto di un progetto educativo. Molti studi non hanno documentato incontri costanti tra lo staff sanitario e il paziente per seguire, rivedere e perfezionare le modifiche dello stile di vita e le variazioni di terapia dei pazienti in studio. Il solo approccio educativo iniziale potrebbe non essere sufficiente. Una durata insufficiente del trial potrebbe anche inficiare i risultati poiché non coinvolgono modifiche comportamentali. Gli studi di breve durata possono non prevedere tempi sufficienti da consentire ai soggetti in studio di modificare comportamenti ormai radicati.

Effetto trial negli studi di intervento.

Poiché l'utilizzo di SMBG si basa sul comportamento, un limite intrinseco degli studi RCT è che la partecipazione allo studio di per sé ha un impatto sul comportamento dei partecipanti e del personale medico. Questo effetto studio da solo (effetto Hawthorne effect) può portare ad un miglioramento del controllo metabolico, come è già stato osservato nella maggior parte degli studi esaminati in precedenza. L'effetto causato da un'accresciuta attenzione, motivazione e responsabilizzazione previene alcuni degli effetti associati all'uso di SMBG. Questo rende la traduzione dei risultati degli studi RCT nella pratica clinica più difficile rispetto ai trials di intervento farmacologico.

Ad oggi, i trial RCT di SMBG in diabetici di tipo 2 non insulino trattati non sono stati disegnati in modo da far emergere che l'autogestione e l'assistenza del paziente guidati dal SMBG sono efficaci nel migliorare il controllo metabolico. Pertanto, al fine di progettare appropriati RCT sul management del diabete sotto la guida del SMBG, è importante tener conto dei loro limiti nello stimare il valore del SMBG che consiste nell'uso di uno strumento diagnostico per modificare il comportamento del paziente e le decisioni del medico sulla terapia.

6. Studi futuri su SMBG

Al fine di determinare con maggior precisione il valore di SMBG nella promozione e nella guida all'auto gestione ed alla cura del paziente da parte degli operatori sanitari, l'utilizzo di tale strumento deve essere integrato nel protocollo terapeutico e nelle linee guida sull'educazione del paziente diabetico. Prerequisito essenziale, così come lo è il supporto da parte dell'operatore sanitario, è l'educazione del paziente alle modifiche della terapia sulla base dei dati di glicemia ottenuti da SMBG. In questo contesto sono ipotizzabili una serie di protocolli di gestione della malattia, bisogna comunque sottolineare che non vi è

allo stato attuale un disegno di studio in grado di determinare l'efficacia dell'utilizzo di SMBG nel paziente diabetico.

Tuttavia, sulla base degli studi RCT possono essere delineate alcune raccomandazioni generali per valutare il ruolo e il beneficio di SMBG (Tabella 2). Una recente consensus della Coalition for Clinical Research – Self-Monitoring of Blood Glucose (CCR – SMBG) fornisce una analisi dettagliata dei disegni di studio applicabili nei trials su SMBG. Poiché SMBG può essere un componente delle varie strategie di gestione del paziente con diabete di tipo 2, è importante valutare i molteplici aspetti di utilizzo di SMBG nella cura del paziente diabetico.

7. Possibili usi di SMBG

Sebbene sia virtualmente impossibile scindere totalmente SMBG dagli altri componenti della cura del diabete, l'uso effettivo di SMBG presenta una serie di possibili vantaggi sia nell'approccio educativo che terapeutico del paziente diabetico, fornendo:

- supporto per migliorare il programma di cura del diabete che ha lo scopo di educare le persone sulla loro patologia,
- uno strumento di valutazione oggettiva sull'impatto delle abitudini di vita, di particolari situazioni (malattia, stress) e dei farmaci sui livelli di glicemia, e quindi strumento per favorire il self management della malattia e la capacità dell'individuo ad apportare i cambiamenti terapeutici necessari,
- supporto al team sanitario nel fornire una consulenza personalizzata sullo stile di vita e sui farmaci ipoglicemizzanti.

La Figura 1 illustra come SMBG può servire al duplice scopo di migliorare l'educazione nei confronti della malattia diabetica e di fornire uno strumento per la valutazione della glicemia. L'utilizzo di SMBG può migliorare l'autostima, facilitare le modifiche di comportamento necessarie e contribuisce ad ottimizzare la terapia.

Una componente essenziale di questo modello è la stretta collaborazione tra i pazienti diabetici e il loro team sanitario con l'utilizzo di SMBG quale strumento condiviso per ottenere i benefici desiderati quali il miglioramento del controllo metabolico e la prevenzione delle complicanze acute e croniche, con conseguente miglioramento della qualità della vita e un miglior costo/beneficio sia per i pazienti diabetici sia per il sistema sanitario.

Educazione e comprensione del diabete

La partecipazione attiva ed effettiva dei pazienti diabetici nel controllo e nel trattamento della malattia è una componente essenziale della cura del diabete. A tal fine, è necessario che le persone con diabete abbiano un adeguato livello di conoscenza e competenze al fine di prendere decisioni consapevoli per modificare lo stile di vita e la terapia e siano in grado di integrare l'autogestione della malattia si integri nella loro vita quotidiana. Le persone affette da diabete possono acquisire le conoscenze necessarie, le competenze e le motivazioni per modificare, adottare e mantenere un comportamento sano e un atteggiamento positivo verso l'autogestione della loro malattia attraverso programmi di educazione continua. In questo contesto, SMBG è uno strumento

pratico che può aiutare le persone affette da diabete a comprendere la loro patologia; in particolare, l'influenza di alcuni eventi della vita (attività fisica, pasti, stress fisici ed emotivi, ecc.) e dei farmaci ipoglicemizzanti sui loro livelli di glicemia, sul benessere e sulla qualità della vita.

Modifiche di comportamento

Promuovere e agevolare la cura di sé è lo scopo primario dell'educazione e del training all'auto-gestione del diabete (DSMT, DSME/T). Uno dei principali vantaggi di SMBG è che esso fornisce un feedback immediato agli utenti. Perciò, SMBG ha la capacità di coinvolgere attivamente le persone nel controllo del loro diabete attraverso un miglioramento della capacità di "problem solving" e una capacità decisionale che si applica anche ai loro providers sanitari. E' provato che i programmi che si concentrano sull'autogestione e che enfatizzano le strategie comportamentali conducano a migliori outcomes clinici nel diabete e nelle altre patologie croniche.

Valutazione glicemica.

Attualmente, solo le procedure invasive come SMBG e il monitoraggio continuo del glucosio (CGM) possono fornire informazioni precise su profilo giornaliero dei livelli di glicemia. E' stato dimostrato che l'ampiezza delle escursioni glicemiche è il fattore di identificazione più affidabile di un aumentato rischio di ipoglicemia nel breve termine; essa, inoltre, è stata associata all'insorgenza delle complicanze micro e macrovascolari. E' perciò di notevole vantaggio che le persone affette da diabete siano in grado di rispondere adeguatamente alle escursioni della glicemia al di fuori del range di normalità. L'IDF e le più importanti società diabetologiche hanno quindi raccomandato quali devono essere i target della glicemia a digiuno, postprandiale, e dell' HbA1c. (Tabella 3).

Ottimizzazione della terapia

Sorprendentemente, i protocolli di studio della maggior parte dei trials di SMBG in DMT2 non hanno inserito l'uso dei dati SMBG da parte del team sanitario per agevolare le decisioni terapeutiche. Tuttavia, un recente studio di Barnett e coll. ha dimostrato una riduzione significativa dei livelli di HbA1c in pazienti che avevano usato SMBG per regolare i dosaggi dei farmaci. Anche negli studi eseguiti nelle gravide diabetiche, gli outcomes clinici migliori sono stati ottenuti quando sono stati utilizzati, quale target per la modifica della terapia ipoglicemizzante, i livelli della glicemia postprandiale. SMBG potrebbe essere quindi essere utilizzato per l'ottimizzazione della terapia anti diabetica oltre che per le necessarie modifiche dello stile di vita. Esso, inoltre, può fornire informazioni sull'adesione al trattamento.

8. Raccomandazioni

Sebbene siano necessari ulteriori studi per una più completa valutazione dei benefici, dell'uso ottimale e del costo/beneficio di SMBG, le seguenti raccomandazioni sono state formulate allo scopo di fornire una guida all'uso di SMBG per i pazienti con diabete tipo 2 non insulino trattati, per i loro operatori sanitari e per chi sostiene i costi. La disponibilità di ulteriori evidenze scientifiche potrebbe richiedere un riesame delle attuali raccomandazioni.

Razionale

- 1. SMBG dovrebbe essere usato solo se i pazienti affetti da diabete (e/o chi li assiste) e/o gli operatori sanitari abbiano le conoscenze, le capacità e la volontà di introdurre il monitoraggio mediante SMBG e gli adeguamenti della terapia nel programma di cura del diabete per raggiungere gli obiettivi terapeutici concordati.**

Mantenere la glicemia a livelli che prevenivano l'insorgenza e la progressione delle complicanze croniche, è frutto di un giusto equilibrio tra l'assunzione di cibo, l'attività fisica e la terapia farmacologica, con continui adattamenti degli stessi alle modifiche del metabolismo legate al diabete. Per raggiungere tale equilibrio è necessario il coinvolgimento attivo ed efficace, nel controllo e nella cura del diabete, delle persone affette da diabete, così come quella degli operatori sanitari. Ciò richiede la volontà e la capacità di apportare le opportune modifiche dello stile di vita, della terapia farmacologica e delle altre componenti del trattamento della malattia, sulla base dei livelli glicemici giornalieri. A tale scopo, l'uso precoce di SMBG può concorrere ad educare i pazienti all'autogestione del diabete all'interno di progetto strutturato di educazione.

Inoltre, l'uso di SMBG può guidare gli operatori sanitari a identificare e modificare rapidamente le escursioni della glicemia (ipo e iper). Spesso gli operatori sanitari non riescono ad avviare e/o ad intensificare la terapia in maniera adeguata durante le visite dei pazienti diabetici. È stato dimostrato che tale inerzia clinica contribuisce allo scarso controllo glicemico nelle persone con diabete tipo 2 trattati nei servizi di cura specifici.

- 2. L'utilizzo di SMBG dovrebbe essere considerato al momento della diagnosi per migliorare la comprensione del diabete, e quale parte integrante di un progetto educazione individuale finalizzato ad agevolare il trattamento terapeutico precoce e la sua rapida ottimizzazione.**

L'SMBG può costituire, per i pazienti diabetici uno strumento educativo nei confronti della loro malattia. Nonostante i non univoci risultati degli studi RCT e clinici, SMBG può essere utilizzabile quale parte di un ampio programma educativo che consenta sia alle persone diabetiche sia al team sanitario di ottimizzare il programma di cura e le modifiche dello stile di vita sulla base dei risultati dell'SMBG. Poiché il diabete è una malattia progressiva che richiede controlli sistematici ed appropriate modifiche della terapia e la regolazione del regime di cura, sono necessarie una serie di sessioni educative sull'uso appropriato di SMBG. È fondamentale che i programmi educativi tengano conto del livello di istruzione e di conoscenze iniziali dei pazienti e garantisca la capacità di comprensione sull'uso di SMBG ed sul suo corretto utilizzo su base continuativa.

- 3. SMBG dovrebbe essere considerato come parte integrante della educazione continua all'autogestione del diabete per aiutare i pazienti diabetici a comprendere meglio la propria malattia e fornire un mezzo per partecipare in maniera attiva ed efficace al suo controllo e alla sua cura, modificando opportunamente gli interventi comportamentali e farmacologici, con l'assistenza dell'operatore sanitario.**

E' fondamentale che le persone con diabete e i loro provider sanitari siano disponibili ed in grado di utilizzare SMBG in maniera appropriata. SMBG dovrebbe essere usato solo ove siano soddisfatti i seguenti criteri nelle persone affette da diabete e nell' operatore sanitario, o in entrambi.

Persone affette da diabete:

- possedere le conoscenze e le competenze per eseguire accuratamente il SMBG e registrare i risultati dei test e gli eventi correlati (manualmente o elettronicamente).
- possedere le conoscenze e la capacità di interpretare con precisione i risultati dei test per identificare i problemi acuti e cronici del controllo glicemico e apportare le necessarie modifiche al proprio stile di vita, per esempio al regime alimentare, all' esercizio fisico e anche al trattamento farmacologico.

Operatori sanitari:

- accertare la capacità del paziente nell'esecuzione di SMBG su base continua,
- possedere le conoscenze, capacità e volontà di analizzare costantemente i risultati di SMBG e di apportare le opportune modifiche (comportamentali e farmacologiche) secondo le necessità,
- documentare di aver esaminato regolarmente i risultati di SMBG dei loro pazienti (su un registro o elettronicamente) e di aver usato i dati relativi al controllo glicemico per la eventuale modifica del piano terapeutico,
- utilizzare approcci terapeutici che tengano conto dei livelli glicemici quotidiani e che siano in grado di correggere eventuali livelli alterati degli stessi (glicemia a digiuno, pre e postprandiale).

SMBG dovrebbe essere sconsigliato quando non è associato a una corretta autogestione del diabete e non è utilizzato per operare le necessarie le modifiche dello stile di vita o della terapia.

4. I protocolli SMBG (intensità e frequenza) dovrebbero essere personalizzati in modo da poter soddisfare le specifiche esigenze educative/comportamentali/cliniche del paziente (per individuare/prevenire/gestire ipo e iperglicemie acute) e prevedere la raccolta da parte dell'operatore sanitario , dei dati dei profili glicemici per monitorare l'impatto degli stessi sulle decisioni terapeutiche.

Data la diversità del quadri clinici, dei regimi di cura, dei bisogni educativi e dei problemi questioni socio-economiche all'interno della popolazione con diabete di Tipo 2 non insulino trattato, l'uso efficace di SMBG richiede che la frequenza delle valutazioni sia personalizzata per soddisfare le esigenze specifiche di ogni paziente affetto da diabete.

Anche se attualmente non abbiamo alcuna evidenza scientifica di base sul regime ottimale di utilizzo di SMBG nei diabetici di tipo 2 non insulino trattati, è generalmente accettato che, in questa popolazione, sia spesso non necessario eseguire SMBG su base giornaliera. Qui di seguito suggeriamo alcuni regimi SMBG da prendere in considerazione, ma sottolineiamo che i consigli sulla frequenza di utilizzo di n SMBG dovrebbero essere basati su un processo decisionale condiviso da paziente e provider sanitario. Nei pazienti affetti da diabete potrebbe essere utile eseguire SMBG per periodi di tempo brevi e concentrati,

inizialmente e periodicamente, durante il corso della malattia, al fine di ottenere dati che favoriscano l'identificazione di pattern glicemici che rispecchino) il controllo glicemico giornaliero.

Ad esempio, un regime SMBG di 5 o 7 valutazioni/die, misurando la glicemia prima e dopo ogni pasto e al momento di dormire nel corso di 1 -3 giorni, potrebbe essere adoperato per ottenere un profilo glicemico rappresentativo. In alternativa, un regime "scaglionato" può essere utilizzato per ottenere i livelli di glicemia prima e dopo pasti alternati in un periodo di 2 – 3 settimane. La Figura 2 presenta alcuni esempi di regimi da prendere in considerazione.

Vi sono molte situazioni in cui l'utilizzo di SMBG per brevi periodi di tempo può essere di aiuto per le persone con diabete tipo 2 non insulino trattato. Queste situazioni comprendono anche quelle in cui i pazienti:

- presentano sintomi di ipoglicemia,
- presentano infezioni, viaggiano o sono sotto stress,
- hanno modificato la terapia farmacologica, l'alimentazione e/o l'attività fisica,
- hanno intrapreso nuove esperienze di vita, come andar via da scuola, iniziare un nuovo lavoro o cambiare orari di lavoro.
- Hanno un peggioramento dei valori della HbA1c,
- sono poco informati o necessitano di ulteriori informazioni sulla loro malattia e/o sull'impatto del trattamento (non farmacologico e farmacologico) sul controllo glicemico, o
- sono o stanno programmando una gravidanza.

Una volta ottenuti profili glicemici in quantità sufficiente, sarebbe utile analizzare la frequenza e l'intensità di SMBG. La frequenza di SMBG potrebbe essere ridotta all'esecuzione di test pre e post-prandiali da 2 a 3 volte alla settimana per monitorare il controllo glicemico e identificare gli eventuali problemi emergenti. Inoltre, nei casi in cui il controllo glicemico sia buono e stabile, potrebbero essere prolungati i periodi in cui non si esegue l' SMBG. La Figura 3 mostra alcuni schemi di esecuzione non intensivi di SMBG. Tuttavia, in situazioni particolari quali quelle in cui si vogliono operare modifiche del regime alimentare o della attività fisica , SMBG potrebbe essere utile anche se il controllo glicemico è stabile.

Una recente analisi di Gerich e colleghi ha mostrato che l'utilizzo di SMBG assieme a definiti schemi di alimentazione, è utile per aiutare i pazienti affetti da diabete a capire l'impatto dell'apporto nutrizionale, dell'attività fisica e della cura farmacologica sui livelli di glucosio, con conseguente miglioramento del controllo glicemico. Tale approccio può anche essere d'aiuto per i clinici per individuare, sulla base delle glicemie post prandiali, gli aggiustamenti terapeutici da operare e per ricevere feedback rapidi sull'efficacia delle modifiche farmacologiche operate.

5. L'utilizzo dell' autocontrollo glicemico (SMBG) e dei dati di SMBG che da esso si ottengono, dovrebbe essere concordato tra il paziente diabetico e l'operatore sanitario. Gli obiettivi e l'analisi dei dati SMBG dovrebbero essere documentati.

L'interazione tra le persone diabetiche e gli operatori sanitari è fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi di cura. Così, l'utilizzo di SMBG da parte delle persone con diabete tipo 2 dovrebbe basarsi su decisioni condivise tra i pazienti diabetici e l'operatore

sanitario. In questo contesto, la decisione di utilizzare SMBG dovrebbe essere definita e concordata tra i pazienti diabetici e l'operatore sanitario. E' importante che il paziente diabetico e l'operatore sanitario concordino i target glicemici che dovrebbero essere ottenuti prima e dopo i pasti ed andrebbe chiarito, quale principio di valutazione di SMBG comunemente utilizzato, che se il 50% delle misurazioni glicemiche del paziente sono entro i target stabiliti (considerando targets standard) anche la A1c sarà entro un target accettabile.

E' molto importante che i pazienti che utilizzano SMBG siano istruiti ad utilizzare i dati di SMBG per operare le adeguate modifiche dello stile di vita e della terapia. Le istruzioni dovrebbero essere parte del programma di educazione sul diabete già nelle prime fasi della malattia e ribadite nelle successive visite. E' inoltre fondamentale che gli operatori sanitari discutano le ricadute dell'utilizzo di SMBG sui costi della malattia e considerino i limiti di ordine economico che i loro pazienti potrebbero avere, specialmente le spese (qualora non rimborsabili) per le strisce reattive riduce la possibilità del paziente di provvedere al pagamento degli ipoglicemizzanti e di altre terapie importanti per la cura del diabete.

6. L'utilizzo di SMBG deve prevedere che i pazienti possano adottare procedure semplici per la verifica delle prestazioni e della precisione del glucometro.

Un aspetto importante del progetto educativo sulla gestione della malattia diabetica è quello di garantire la qualità dei risultati che si ottengono con l'uso di SMBG. Questo è particolarmente importante quando si considerano i bassi livelli di glicemia. Il controllo di qualità di SMBG è raccomandato quale procedura di routine nella gestione del diabete. La verifica del controllo di qualità dello strumento dovrebbe essere facilmente accessibile ai pazienti e fornire una comoda (oltre che veloce) e affidabile valutazione dei risultati del glucometro. La valutazione sia del controllo di qualità sia della tecnica di utilizzo dello stesso da parte del paziente dovrebbe essere eseguita periodicamente in ambulatorio da un infermiere professionale o da un educatore esperto in diabete. Alle persone diabetiche dovrebbero essere fornita una consulenza su chi contattare in caso di problemi con il glucometro.

Inoltre, le industrie produttrici hanno la responsabilità di continuare a produrre sistemi di monitoraggio della glicemia che diano risultati precisi e affidabili. Ciò richiede un impegno continuo per migliorare continuamente l'accuratezza degli stessi e sviluppare nuove tecnologie che riducano gli effetti di fattori interferenti sull'accuratezza del dosaggio.

Implicazioni economiche

Dato il costo relativamente elevato dell'utilizzo di SMBG, soprattutto quando esso viene utilizzato in modo continuo, in particolare l'uso continuo di strisce reattive, non si può non tener conto delle implicazioni economiche che le raccomandazioni sopra suggerite implicano. E' stato, infatti, dimostrato che quando i pazienti devono pagare le spese per il materiale necessario per l'esecuzione di SMBG, gli eventuali problemi economici degli stessi hanno ridotto la frequenza dell'utilizzo del SMBG.

I potenziali benefici del SMBG devono quindi essere bilanciati con i costi, soprattutto quando tali costi possono andare a scapito di altre modalità di trattamento (ad esempio, farmaci, personale, strutture, ed altro). Ciò è particolarmente importante nei paesi in via di sviluppo. L'uso di strisce reattive a lettura visiva fornisce una valida alternativa, a basso costo, rispetto all'utilizzo del sistema misuratore più strisce reattive; tuttavia, questo metodo ha dei limiti potenzialmente significativi in termini di precisione di raccolta e interpretazione dei dati. Le industrie produttrici dovrebbero, sviluppare sistemi per la valutazione di SMBG a basso costo, e di alta qualità, che possano essere accessibili in tutto il mondo.

9. Sommario

Il diabete è un problema di salute di elevata importanza ed in crescente in tutto il mondo con conseguenze potenzialmente devastanti. Molti studi hanno dimostrato che la gestione ottimale della glicemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare possono l'insorgenza e la progressione delle complicanze micro e macrovascolari.

I risultati degli studi sull'uso di SMBG in pazienti diabetici di tipo 2 non insulino trattati sono contrastanti, a causa delle differenze dei disegni degli studi, delle popolazioni valutate, degli indici di out come presi in considerazione, e delle limitazioni proprie dei modelli RCT tradizionali utilizzati. Tuttavia, le evidenze oggi a disposizione suggeriscono che l'uso di SMBG in questa popolazione può migliorare il controllo glicemico, soprattutto se tale utilizzo è inserito in un programma di educazione globale e permanente che promuova la autogestione della malattia sulla base dei valori glicemici ottenuti.

L'utilizzo di SMBG dovrebbe basarsi su decisioni comuni e condivise i pazienti affetti da diabete e i loro providers sanitari ed inserito in un progetto educativo sull'autogestione della malattia (azioni terapeutiche da intraprendere sulla base dei risultati di SMBG). L'SMBG non dovrebbe essere consigliato in pazienti non educati all'autogestione della malattia e non in grado di modificare le modalità comportamentali e terapeutiche sulla base dei risultati di SMBG.

In sintesi, va detto che l'uso appropriato di SMBG da parte dei pazienti affetti da diabete non insulino trattati può costituire un ottimo contributo alla gestione della malattia grazie alla possibilità di operare modifiche della terapia basate sui risultati di SMBG. L'uso appropriato di SMBG, inoltre, può migliorare sia gli outcomes clinici sia la qualità di vita del paziente diabetico. Peraltro SMBG può essere inserito in un modello di cura preventiva basato sul monitoraggio continuo e sulla capacità di regolarizzare la gestione della malattia diabetica nel corso della sua progressione. Perciò è indispensabile che vengano attuati programmi di formazione efficaci sull'uso di SMBG da parte del paziente e del provider. Poiché sono e saranno necessari operatori sanitari qualificati per far fronte all'epidemia crescente del diabete, si auspica che questo report serva ad incoraggiare lo sviluppo e l'introduzione sistematica di più efficaci programmi educativi sulla gestione del diabete che includa modelli di assunzione delle decisioni cliniche.

Tabella 1A. Riepilogo dei principali studi clinici

Studio	Obiettivo	Risultati/commenti
Fremantle Diabetes Study	- Valuta se SMBG sia predittore di migliori outcome in una coorte di pazienti diabetici di Tipo2 - Utilizza dati longitudinali di 1,280 partecipanti DMT2 (70% dei pazienti che già utilizzavano, al basale SMBG) e un sottogruppo di 531 pazienti che sono stati seguiti annualmente per un periodo di 5 anni	- SMBG è stato associato ad una riduzione del 48% del rischio di mortalità cardiovascolare in pazienti insulino trattati, ma ad un aumento del rischio del 79% in pazienti non insulino trattati - SMBG è stato associato ad una riduzione del 48% del rischio di retinopatia nella coorte seguita per 5 anni. <i>“I risultati contrastanti sull’associazione di SMBG con la mortalità cardiaca e con la retinopatia possono esser dovuti a fattori confondenti, ad aggiustamenti incompleti o al caso”</i>
Kaiser Permanente	Valuta l’associazione longitudinale tra SMBG e il controllo glicemico in pazienti diabetici inclusi in un modello di gestione integrata. Ha valutato 16,091 nuovi utenti SMBG e 15,347 utenti da 4 anni.	- La maggior frequenza di utilizzo di SMBG fra i nuovi utenti è stata associata ad una riduzione dei valori di HbA1c (rispetto ai non utenti) indipendentemente dal tipo di terapia diabetica - Modifiche longitudinali nella frequenza di utilizzo di SMBG sono risultati correlati a cambiamenti significativi nel controllo glicemico

QuED	• Valuta l'impatto di SMBG sul controllo metabolico in soggetti con DMT2 non insulino trattati (41% di utenti che utilizzavano SMBG al basale) • Valuta 1,896 pazienti per un periodo di 3 anni	• L'utilizzo e la frequenza di SMBG in 3 anni non sono risultati correlati ad un miglior controllo metabolico • I ricercatori non hanno individuare alcun sottogruppo la cui pratica di SMBG è stata associata a livelli più bassi di HbA1c durante lo studio.
ROSSO	• Valuta la possibile relazione tra SMBG e mortalità e morbidità correlate alla malattia diabetica • Ha seguito 3,268 pazienti dal momento della diagnosi del DMT2 tra il 1995 e il 1999 (follow-up medio di 6,5 anni)	• SMBG è risultato correlato ad una riduzione a un della morbidità connessa al diabete e della mortalità per qualsiasi causa • Questa relazione è stata riscontrata anche nel sottogruppo di pazienti non insulino trattati • Le cartelle cliniche riportavano dati di parametri biochimici, retinopatia e neuropatia solo per una piccola percentuale dei pazienti in studio

Tavola 1B. Riepilogo dei principali studi RCT

Studio	Obiettivi	Risultati/commenti
King-Drew Medical Center Trial	• Studio randomizzato, in cieco, per valutare se l'utilizzo di SMBG migliora la HbA1c nei pazienti con DMT2 non insulino trattati • Decisioni sul management clinico indipendenti dai risultati e dall'uso di SMBG • Sono stati seguiti 89 pazienti con DMT2 non insulino trattati per 6 mesi.	• Dopo 6 mesi, le differenze nella riduzione dei livelli di HbA1c erano statisticamente non significative <i>Il rapido aggiustamento della terapia farmacologica (ogni 2 settimane) se gli obiettivi non erano stati soddisfatti potrebbe aver inficiato il potenziale contributo di SMBG nell'auto gestione della malattia</i>
ESMON	• Studio prospettico randomizzato controllato che ha valutato l'effetto dell'utilizzo di SMBG verso il non utilizzo sul controllo glicemico e su alcuni indici psicologici nei pazienti con DMT2 di nuova diagnosi. • 184 pazienti non insulino trattati che non avevano mai utilizzato SMBG sono stati seguiti per 12 mesi.	• Non sono state riscontrate differenze significative nei livelli di HbA1 tra i 2 gruppi in qualsiasi momento dello studio • SMBG è stato associato a un aumento del 6% dello score del questionario sulla qualità di vita. <i>L'importante miglioramento dei livelli medi di HbA1c nel gruppo di controllo, da 8,6 a 9% indica il ruolo dominante</i>

		<i>dei farmaci nella gestione della patologia</i> 1. 2. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.
DINAMIC 1	• trial multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, progettato per determinare se i programmi di gestione terapeutica del DMT2 che tengano conto dei risultati di SMBG portino a una maggiore riduzione di HbA1c rispetto a programmi che non includono SMBG ,nei pazienti non insulino trattati • 610 pazienti con DMT2 iniziale o di media gravità che hanno ricevuto lo stesso regime di terapia antidiabetica orale (glicazide per 27 settimane).	• E' stata riscontrata una riduzione dei livelli HbA1c, significativamente maggiore nel gruppo che utilizzava SMBG rispetto al gruppo di controllo. • L'incidenza di ipoglicemia sintomatica è risultata più bassa nel gruppo utilizzante SMBG <i>Il notevole miglioramento dei livelli di HbA1c(da 8.1 a 7.2)% nel gruppo di controllo, indica il ruolo dominante del farmaco nella gestione della malattia</i>
German-Austrian	• Studio prospettico multicentrico randomizzato controllato. Ha valutato l'effetto di SMBG correlato al pasto sul controllo glicemico e sul benessere in soggetti DMT2 non insulino trattati • 250 pazienti DMT2 non insulino trattati sono stati seguiti per 6 mesi	• Nell'analisi per protocollo(n=223) l'uso di SMBG ha ridotto significativamente i livelli di HbA1c • L'uso di SMBG ha determinato a un netto miglioramento del

		benessere generale con importanti miglioramenti nei sub-item di depressione e di mancanza di benessere <i>Il beneficio apportato dalla cura intensiva del paziente è evidente ma il contributo di quest'ultima rispetto a quello di SMBG non può essere valutato.</i>
DiGEM	• Trial randomizzato, a 3 braccia, aperto, a gruppi paralleli, progettato per valutare se l'utilizzo di SMBG da solo, o incluso in un modello di educazione strutturata all'autogestione, sia più efficace rispetto a una cura standardizzata nel miglioramento del controllo glicemico nei pazienti DMT2 non insulino trattati • 453 pazienti con livelli medi di HbA1c di 7,5% sono stati seguiti per un 1 anno	• Dopo 12 mesi le differenze nei livelli di HbA1c tra i tre gruppi non sono risultate statisticamente significative. • I ricercatori hanno concluso che non vi è evidenza significativa di un effetto più efficace dell'utilizzo di SMBG, incluso o non in un programma di educazione strutturata, rispetto a una cura convenzionale, in pazienti non insulino trattati DMT2 ben controllati.

Tabella 2. Studi sperimentali che hanno valutato aspetti specifici sull'utilizzo di SMBG per cui sono necessari ulteriori evidenze scientifiche.

- Protocolli di studio che pongono l'accento sull'uso del SMBG come parte integrante di un piano educativo sul diabete piuttosto che sul suo utilizzo esclusivo quale strumento di monitoraggio continuo della glicemia; il suo uso dovrebbe essere collegato ad un progetto educativo sulle misure che il paziente deve adottare sulla base dei risultati SMBG,(modifiche della dieta o dell'esercizio fisico quotidiani,dosaggi dei farmaci antidiabetici), e che il personale medico deve utilizzare (consulenza sul cambiamento delle abitudini di vita quotidiane e sulla terapia farmacologica).
- Trials che valutano l'efficacia dei programmi di educazione che utilizzano l'SMBG nelle decisioni terapeutiche da fatti considerando diversi operatori sanitari e diverse strutture sanitarie.
- Trials che comprendono interventi fondati su riconosciute basi di medicina comportamentale fine di apprendere come migliorare l'aderenza al trattamento nei pazienti diabetici. Ciò implica che si analizzi se le caratteristiche psicosociali e l'attitudine al cambiamento possano essere sfruttati per prevedere e individuare coloro che davvero attueranno cambiamenti comportamentali, da cui trarranno beneficio.
- I "pragmatic trials" o "practical trials" sono talvolta utili al fine di massimizzare la validità esterna. Progetti di questo tipo valutano l'efficacia del SMBG nella reale pratica clinica, e non nelle popolazioni altamente selezionate dei trial clinici sperimentale.
- Tutti i trial su esposti possono essere utilizzati per determinare il costo/beneficio del SMBG rispetto alle differenze nel costo dei farmaci tra i gruppi di trattamento e proiettano le differenze negli outcomes clinici come evidenziato dalla valutazione di marker specifici di complicanze quale l' HbA1c, la pressione arteriosa,i lipidi ed il BMI (usando un programma ben definito di calcolo del rischio).

Tavola 3. Linee guida sul controllo glicemico nel DMT2.

	IDF	AACE	ADA
HbA1c	<6.5	≤6.5	>7.0
Glicemia digiuno/preprandiale (mmol/L / mg/dL)	<6.0 / <110	<6.0 / <110	3.9 – 7.2 / 70 – 130
Glicemia 2h dopo i pasti (postprandiale) (mmol/L / mg/dL)	<7.8 / <140	<7.8 / <140	<10.0 / <180*

*L'ADA consiglia di effettuare la misurazione della glicemia postprandiale 1 o 2 ore dopo l'inizio del pasto.

Figura 2. Esempi di schemi di esecuzione di SMBG intensivi

Profilo 5-punti

	Pre-colazione	Post-Colazione	Pre-pranzo	Post-pranzo	Pre cena	Post Cena	Notte
Lunedì							
Martedì							
Mercoledì	X	X		X	X	X	
Giovedì	X	X		X	X	X	
Venerdì	X	X		X	X	X	
Sabato							
Domenica							

Profilo 7 punti

	Pre-colazione	Post-Colazione	Pre-pranzo	Post-pranzo	Pre cena	Post Cena	Notte
Lunedì							
Martedì	X	X	X	X	X	X	X
Mercoledì	X	X	X	X	X	X	X
Giovedì	X	X	X	X	X	X	X
Venerdì							
Sabato							
Domenica							

	Pre-colazione	Post-Colazione	Pre-pranzo	Post-pranzo	Pre cena	Post Cena	Notte
--	---------------	----------------	------------	-------------	----------	-----------	-------

Lunedì	X	X						Regime SMBG “Scaglionati”
Martedì			X	X				
Mercoledì					X	X		
Giovedì	X	X						
Venerdì			X	X				
Sabato					X	X		
Domenica	X	X						

I protocolli di SMBG intensivi usano ‘pattern analisi’, un approccio sistematico per creare profili glicemici che possano permettere di identificare andamenti glicemici giornalieri e quindi adottare le misure necessarie sulla base di questi risultati. Tali profili possono essere creati eseguendo 5 o 7 misurazioni al giorno per 1- 3 giorni, o test scaglionati, nei quali l’individuo esegue test pre e post prandiali a pasti alternati nel corso di una settimana.

Figura 3. Esempi di regimi SMBG a bassa intensità

Test meal based

	Pre-colazione	Post-Colazione	Pre-pranzo	Post-pranzo	Pre cena	Post Cena	Notte
Lunedì	X	X					
Martedì							
Mercoledì			X	X			
Giovedì							
Venerdì							
Sabato					X	X	
Domenica							

SMBG meal based (prima e dopo i pasti selezionati) aiuta i diabetici a comprendere gli effetti del trattamento sulle concentrazioni di glicemia ed i medici ad individuare l'iperglicemia post-prandiale, suggerisce aggiustamenti terapeutici e fornisce feedback più tempestivi sulle modifiche farmacologiche da operare

Un approccio più ampio, usato con buoni risultati nei programmi di educazione di base, prevede l'esecuzione di 3 test al giorno (2 volte alla settimana, un giorno della settimana e un giorno del fine settimana) – a digiuno e pre-prandiale/post-prandiale rispetto a un pasto principale (spesso la cena) per alcune settimane. Rilevare la glicemia a digiuno per seguire l'andamento del controllo glicemico. Rilevare la glicemia pre-prandiale/post-prandiale (quella del pasto principale) durante la settimana e il week end per alcune settimane e poi cambiare regime alimentare e attività fisica per ottimizzare i risultati. Poi monitorare la glucemia pre-prandiale/post-prandiale relativamente a un altro pasto e ripetere.

Rilevazione/valutazione della iperglicemia a digiuno

	Pre-colazione	Post-Colazione	Pre-pranzo	Post-pranzo	Pre cena	Post Cena	Notte
Lunedì							X
Martedì	X						
Mercoledì							X
Giovedì	X						
Venerdì							X
Sabato	X						
Domenica							

SMBG a digiuno, di notte e al mattino, può essere utilizzato per identificare e valutare le iperglicemie.

Ipoglicemia asintomatica

	Pre-colazione	Post-Colazione	Pre-pranzo	Post-pranzo	Pre cena	Post Cena	Notte
Lunedì			X		X		
Martedì							
Mercoledì			X		X		
Giovedì							
Venerdì			X		X		
Sabato							
Domenica							

SMBG pre pranzo e pre cena può essere utilizzato per rilevare le ipoglicemie asintomatiche.