



Alberto De Micheli  
U.O. Diabetologia  
Dipartimento Trapianti d'Organo  
Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, Genova

## AUTOCONTROLLO E ADERENZA ALLE CURE

### La posizione degli Standard di Cura Italiani

**V Convegno Nazionale**  
Centro Studi e Ricerche Fondazione AMD - onlus  
La ricerca di AMD e l'innovazione in diabetologia  
▶▶ FIRENZE 18-20 novembre 2010

# STANDARD ITALIANI RACCOMANDAZIONI: EVIDENZE E FORZA



# Raccomandazioni generali



- ❑ Nei pazienti diabetici che assumono **terapie che possono potenzialmente indurre ipoglicemie**, l'autocontrollo glicemico, **condiviso con il team diabetologico**, è una componente indispensabile della gestione della malattia diabetica sia per raggiungere gli obiettivi terapeutici sia per ridurre il rischio di ipoglicemie gravi.  
*(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)*
- ❑ Per ottenere un buon controllo glicemico e raggiungere gli obiettivi glicemici post-prandiali può essere utile l'autocontrollo glicemico **post-prandiale**.  
*(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)*
- ❑ La frequenza dell'autocontrollo deve essere **adattata agli eventi intercorrenti e intensificata** in presenza di **situazioni cliniche** quali patologie intercorrenti, ipoglicemie inavvertite, ipoglicemie notturne, variazione della terapia ipoglicemizzante.  
*(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)*

*Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD SID 2009- 2010*

## Educazione terapeutica



□ L'istruzione all'autocontrollo glicemico deve inserirsi in un **programma educativo condotto e controllato a medio- lungo termine** da personale sanitario del team diabetologico.  
**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

□ È necessario

- **istruire** il paziente all'autocontrollo glicemico
- **valutare periodicamente**
  - la correttezza dell'utilizzo del glucometro e
  - la capacità di modificare la terapia sulla base dei valori misurati, eventualmente facendo uso di un algoritmo condiviso.

**(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)**

## Diabete tipo 2



- ❑ L'autocontrollo glicemico **continuativo**, con frequenza e modalità diverse, è utile per la persona con diabete tipo 2 **insulino-trattato**.

*(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)*

- ❑ L'autocontrollo glicemico **non continuativo** è **potenzialmente utile** per la persona con diabete tipo 2 in terapia orale o dietetica, ma non sono disponibili **chiare evidenze** di efficacia sul controllo glicemico.

*(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione C)*

# Diabete tipo 1



- ❑ **L'autocontrollo quotidiano** (almeno 3-4 controlli/die) è indispensabile per la persona con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva.  
*(Livello della prova II, Forza della raccomandazione A)*
- ❑ **Il monitoraggio glicemico continuo (CGM)** nei diabetici di età superiore ai 25 anni in terapia insulinica intensiva è uno strumento utile per ridurre l'HbA1c.  
*(Livello della prova I, Forza della raccomandazione B)*
- ❑ Il CGM può essere di utilità nel ridurre l'HbA1c in diabetici tipo 1 in altre classi di età, in particolare nei bambini e comunque nei soggetti che dimostrano una buona aderenza all'utilizzo continuativo dello strumento.  
*(Livello della prova II, Forza della raccomandazione B)*
- ❑ Il CGM può contribuire a ridurre le ipoglicemie e può essere utile nel trattamento di soggetti prone all'ipoglicemia o con sindrome da ipoglicemia inavvertita.  
*(Livello della prova VI, Forza della raccomandazione B)*

Standard italiani per la cura del diabete mellito AMD SID 2009- 2010

# LE PROVE



## Il problema di fondo

**A basic difficulty in drawing summarizing conclusions is:**

- The clinical trials of SMBG compare interventions**
- SMBG is a diagnostic measure used for guidance by patients, healthcare providers or both, but is not a therapeutic intervention**
- Unfortunately, the SMBG-associated clinical intervention differs widely between the various RCTs**

*Self-Monitoring of Blood Glucose in Non-Insulin-Treated Type 2 Diabetes Recommendations*

© International Diabetes Federation, 2009, [http://www.idf.org/webdata/docs/SMBG\\_EN2.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/SMBG_EN2.pdf)



## Altri problemi di metodo 1

### Scarsa validità esterna

- ❑ Demotivazione dei pazienti nel braccio di controllo
- ❑ Aumento volontario di SMBG nel gruppo di controllo
- ❑ Il miglioramento legato alla terapia intensiva può oscurare il vantaggio da SMBG
- ❑ Soggetti già ben controllati migliorano difficilmente
- ❑ Studi che includono soggetti che prima non facevano SMBG possono selezionare i pazienti per cui è inutile

### Contaminazione dei soggetti

- ❑ Il doppio cieco è impossibile
- ❑ I pazienti nel gruppo di controllo possono fare più SMBG per emulare il gruppo che « si cura meglio»
- ❑ Lo sperimentatore può influenzare il gruppo di controllo

***E' meglio randomizzare «per centro»***

## Altri problemi di metodo 2

### Approccio analitico

- ❑ Scarsa affidabilità dell'intention- to- treat per scarsa aderenza
- ❑ Analisi per protocollo è comunque scorretta
- ❑ Alcune coorti sono solo parzialmente randomizzate

### Limiti del disegno dello studio

- ❑ Vecchi vs nuovi utilizzatori di SMBG
- ❑ Trattamento con stile di vita o farmaci
- ❑ Pazienti ben controllati vs. mal controllati
- ❑ Effetto dell'educazione terapeutica:
  - spesso non esplicitata
  - non efficace in studi brevi
  - solo iniziale, non prolungata

## Altri problemi di metodo 3

### Effetto Hawthorne

- ❑ Maggiore attenzione dei pazienti
- ❑ Maggiore attenzione di curanti



*Miglioramento del compenso  
indipendente dal SMBG*



## Gli studi

### Studi non sperimentali

- ❑ Studi trasversali
- ❑ Studi di coorte

### Studi sperimentali

- ❑ Studi randomizzati controllati
- ❑ Studi pseudo- sperimentali
  - Non randomizzati
  - Non necessariamente è presente un gruppo di controllo

### Metanalisi

*St John A, J Diabetes Complications. 2009 Feb 19. [Epub ahead of print]*

# Diabete tipo 1

## DCCT: metodi

### Intensive therapy

- ❑ Intensive therapy included the administration of insulin three or more times daily by injection or an external pump.
- ❑ The dosage was adjusted according to the results of **self-monitoring of blood glucose performed at least four times per day**, dietary intake, and anticipated exercise

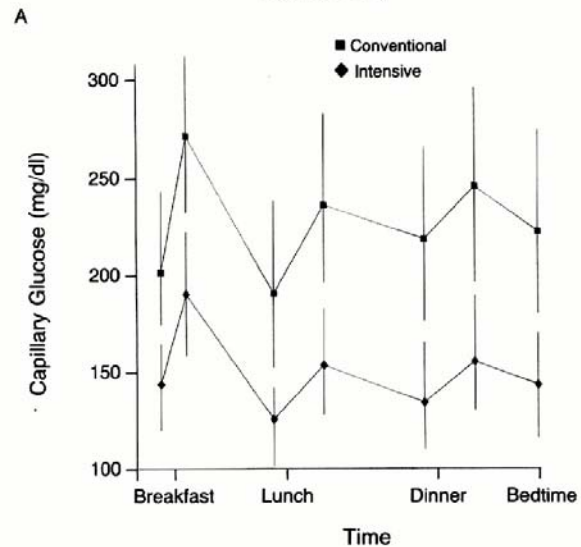
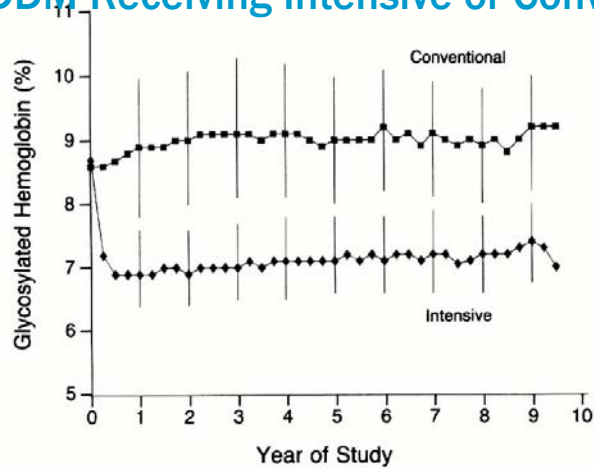
### Conventional therapy

- ❑ Conventional therapy consisted of one or two daily injections of insulin, including mixed intermediate and rapid acting insulins, **daily self-monitoring of urine or blood glucose**, and education about diet and exercise

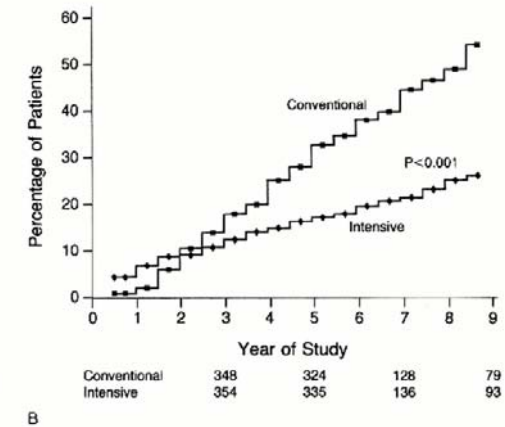
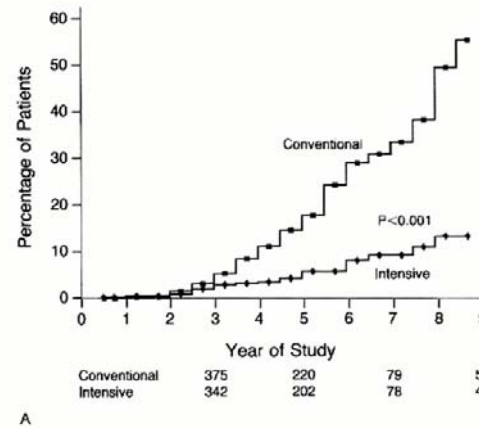
*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group,  
N Engl J Med 1993;329:977-986*

# DCCT: Risultati

## Measurements of Hb A<sub>1c</sub> and BG in Patients with IDDM Receiving Intensive or Conventional Therapy



## Cumulative Incidence of a Sustained Change in Retinopathy in Patients with IDDM Receiving Intensive or Conventional Therapy



The Diabetes Control and Complications Trial Research Group,  
*N Engl J Med* 1993;329:977-986



# Diabete tipo 1: studi trasversali

Reference	Setting	Inclusion criteria including treatment	No. of subjects	Main measures	Main outcomes
Anderson et al. (1997)	US Pediatric hospital clinic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preadolescents or adolescents with diabetes for &gt; 1 year</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 6.6–10.4%</li> <li>• No significant medical/psychiatric problems in patient/parents</li> </ul>	51 (10–12 years) 38 (13–15 years)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. HbA<sub>1c</sub></li> <li>2. Assessment of adherence to SMBG</li> <li>3. Parental involvement in SMBG</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased frequency of BGM associated with lower HbA<sub>1c</sub> levels SMBG ≤1/day — HbA<sub>1c</sub> 9.9±0.44%</li> <li>• SMBG 2–3/day — HbA<sub>1c</sub> 8.7±0.17%</li> <li>• SMBG ≥4/day — HbA<sub>1c</sub> 8.3±0.22%</li> <li>• Increased frequency of BGM significant predictor of better glycemic control (R<sup>2</sup>=0.19, P&lt;.02)</li> <li>• Parental involvement in BGM significantly related to adherence to BGM</li> <li>• BGM performed more often in younger than in older patients</li> </ul>
Evans et al. (1999)	UK diabetes database	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults and children</li> </ul>	807	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. No. of strips dispensed as measure of frequency of SMBG</li> <li>2. 1st recorded HbA<sub>1c</sub> in study period</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• In 258 patients with at least one valid HbA<sub>1c</sub> (4.2–17.4%), the total no. of strips dispensed was a predictor of HbA<sub>1c</sub>; P&lt;.001 with a decrease in HbA<sub>1c</sub> of 0.7% for every 180 strips dispensed</li> </ul>
Karter et al. (2001)	US diabetes database	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults ≥19 years old</li> <li>• Continuous membership from 1/1/96 to 31/12/97</li> <li>• Pharmacy benefits</li> <li>• 1 HbA<sub>1c</sub> measured during follow-up</li> </ul>	1159	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frequency of SMBG</li> <li>2. HbA<sub>1c</sub></li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects adherent to SMBG had adjusted HbA<sub>1c</sub> level of 7.7% (95% CI 7.6–7.9%) compared to HbA<sub>1c</sub> level of 8.7% (95% CI 8.6–8.9%) in nonadherent group (P&lt;.0001)</li> <li>• Adherent patients were monitoring ≥3 times daily</li> </ul>
Levine et al. (2001)	US Pediatric hospital clinic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Children and adolescents 7–16 years</li> <li>• Diabetes &gt; 6 months</li> <li>• 1 OP visit in the year before study</li> <li>• No significant medical/psychiatric problems</li> </ul>	300	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frequency of SMBG</li> <li>2. HbA<sub>1c</sub></li> </ol>	<p>Frequency of SMBG was a significant modifiable predictor of HbA<sub>1c</sub> (P&lt;.0001)</p> <p>HbA<sub>1c</sub> 9.1% (±0.34%) — SMBG ≤1/day HbA<sub>1c</sub> 8.9% (±0.16%) — SMBG 3/day HbA<sub>1c</sub> 8.0% (±0.31%) — SMBG ≥5/day R<sup>2</sup>=0.12, P&lt;.0001</p>
Schutt et al. (2006)	German/Austrian DPV-Wiss database	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetic patients on database from 191 centres</li> </ul>	19,491	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Most recent frequency of SMBG</li> <li>2. Most recent HbA<sub>1c</sub></li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Average SMBG frequency 4.4/day</li> <li>• Increased frequency independently associated with lower HbA<sub>1c</sub> levels (–0.26%/one additional SMBG/day; P&lt;.0001); reduction greater in patients on intensified insulin therapy</li> </ul>

St John A, J Diabetes Complications 2010; 24: 129–141

# Diabete tipo 1: studi pseudo-sperimentali

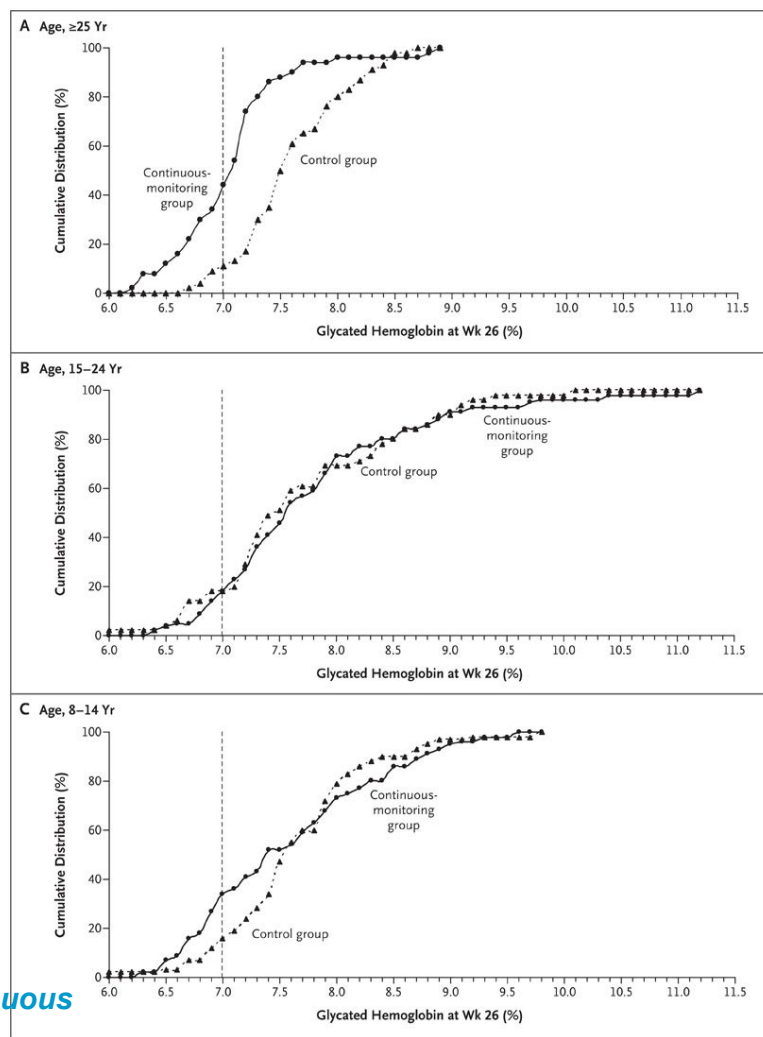
(a) Reference	(b) Intervention	No. of subjects	Duration (years)	Dropouts, n (%)	Outcomes		
					Baseline HbA <sub>1c</sub>	Postintervention HbA <sub>1c</sub>	Other
Lemozy-Cadroy et al. (2002)	Education program including SMBG	76	1	6 (7.9%)	8.6±1.5%	7.7±0.9 ( <i>P</i> <.001)	1. Frequency of SMBG increased during study from 3.3 to 4.5/day ( <i>P</i> <.001) 2. Relationship between HbA <sub>1c</sub> and frequency of SMBG ( <i>r</i> <sup>2</sup> =0.24, <i>P</i> <.001)
Schiel et al. (1998)	Education program including SMBG	112	4	18 (16.1%)	Relative* 1.90±0.51	Relative* 1.55±0.3 ( <i>P</i> <.001)	1. SMBG increased from 6.6±10.1 to 25.5±8.7 ( <i>P</i> <.001). 2. Insulin injections increased ( <i>P</i> <.001). (Data excludes 4 patients)

\* Relative=HbA<sub>1c</sub>/mean normal.

St John A, *J Diabetes Complications* 2010; 24: 129–141

# Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes

## Cumulative Distribution of Hb A1c, According to Age



The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. *N Engl J Med* 2008;359:1464-1476

# Diabete tipo 2

# Autocontrollo nel diabete tipo 2 : una efficacia non dimostrabile?

## Le potenzialità dell'autocontrollo

- However, theoretically, SMBG could:
  - **educate** patients;
  - **motivate** them;
  - document **hyperglycaemia** so that action could be taken to reduce it acutely;
  - be used by physicians to adjust oral glucose-lowering drugs;
- **document**
  - hypoglycaemia.
  - **postprandial** glucose values (or better yet, the difference between pre- and postprandial values) would serve to **educate patients regarding which foods** (and how much) cause the greatest postprandial increase.

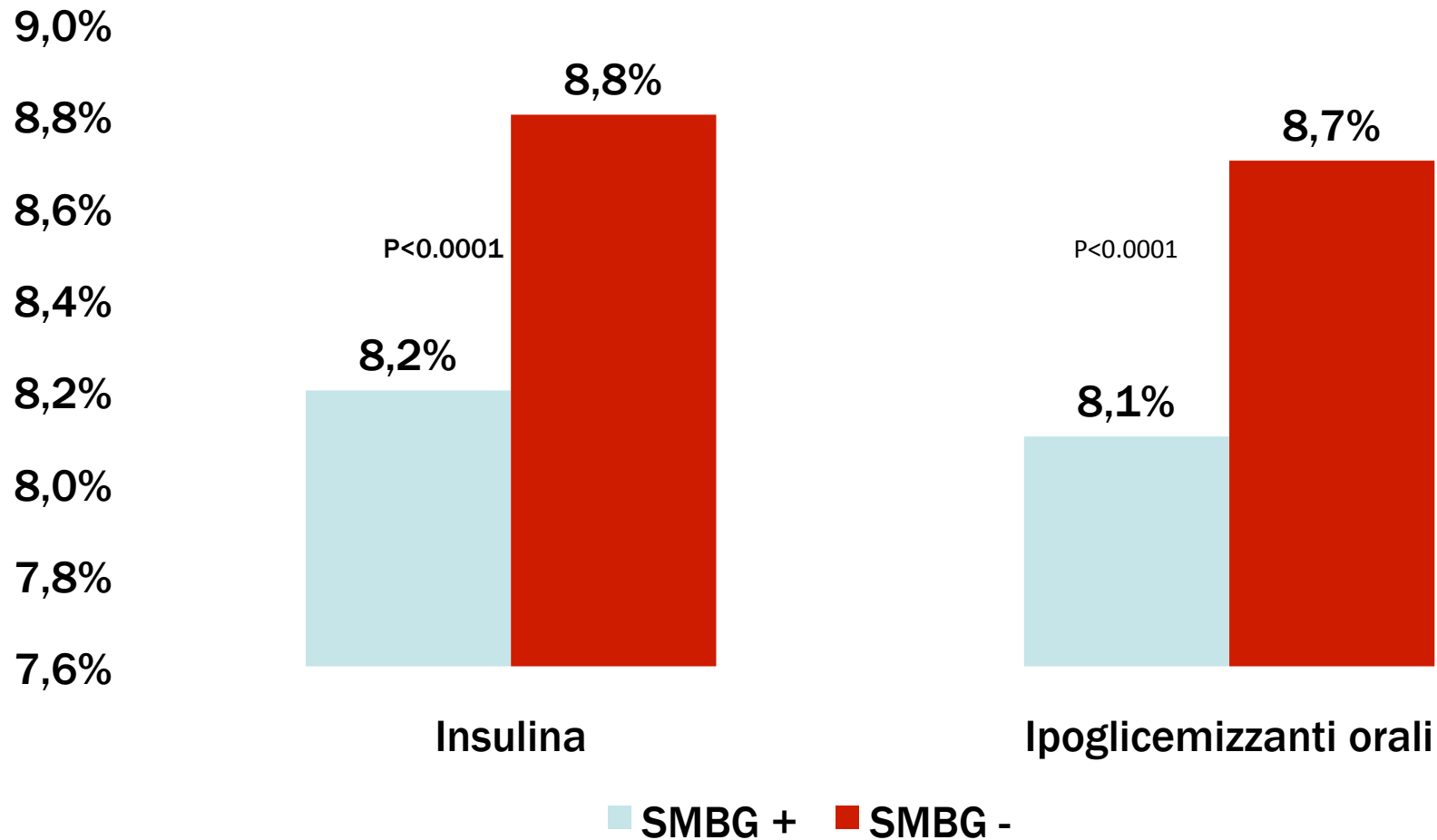
## I fallimenti dell'autocontrollo

- **Education**— few patients receive meaningful feedback from their healthcare providers regarding their SMBG results
- **Postprandial glucose values** ...few patients are instructed to measure at these times. Most simply measure before breakfast, and some also measure before supper.

**Thus, the educational potential of SMBG is lost.**

# Studi non sperimentali

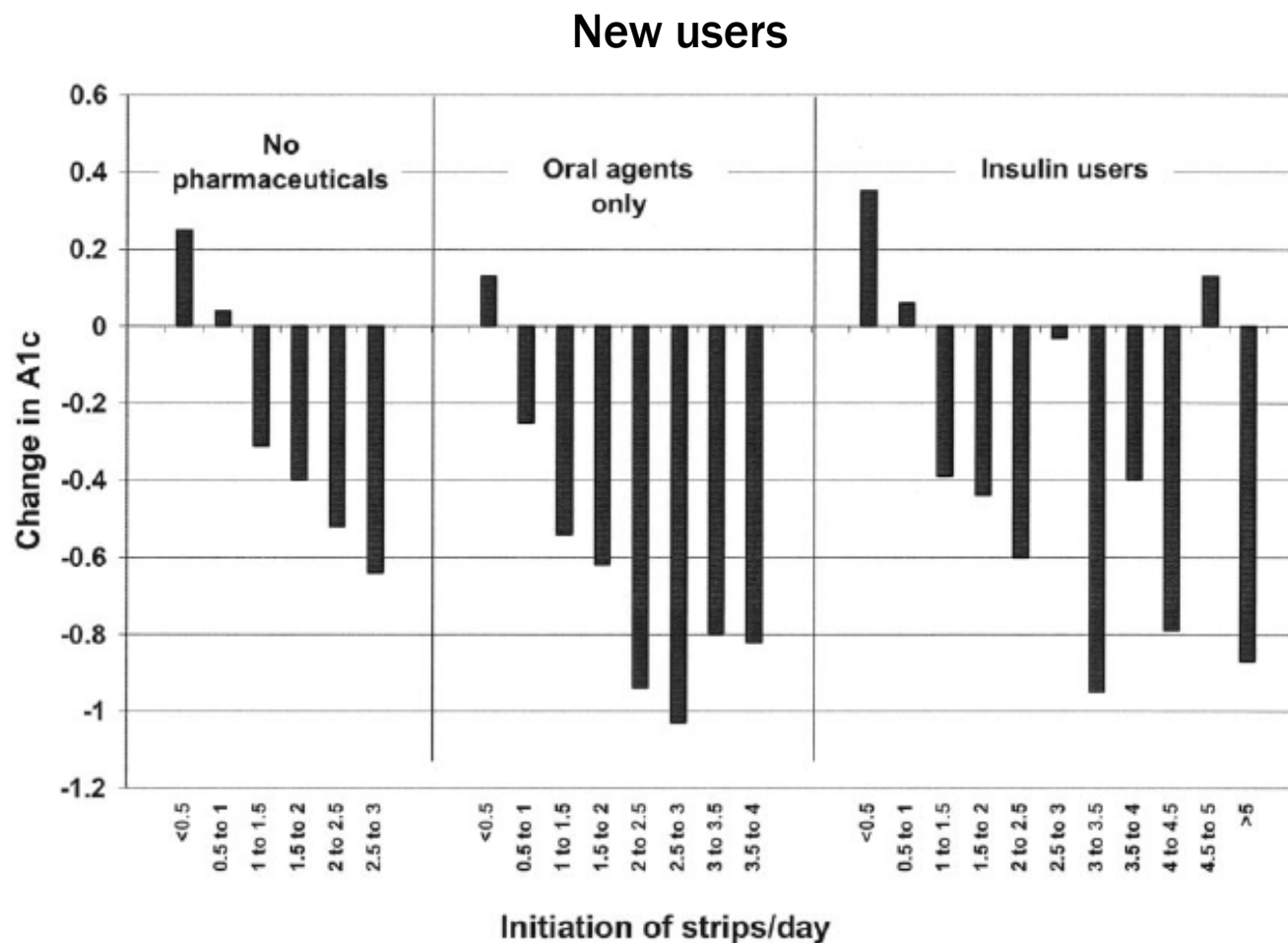
## Studio di coorte Kaiser Permanente: autocontrollo e Hb glicata in diabetici tipo 2



*Karter AJ, Am J Med. 2001 ; 111: 1-9*



## Miglioramento del compenso glicemico dopo l'inizio dell'autocontrollo: studio longitudinale Kaiser Permanente

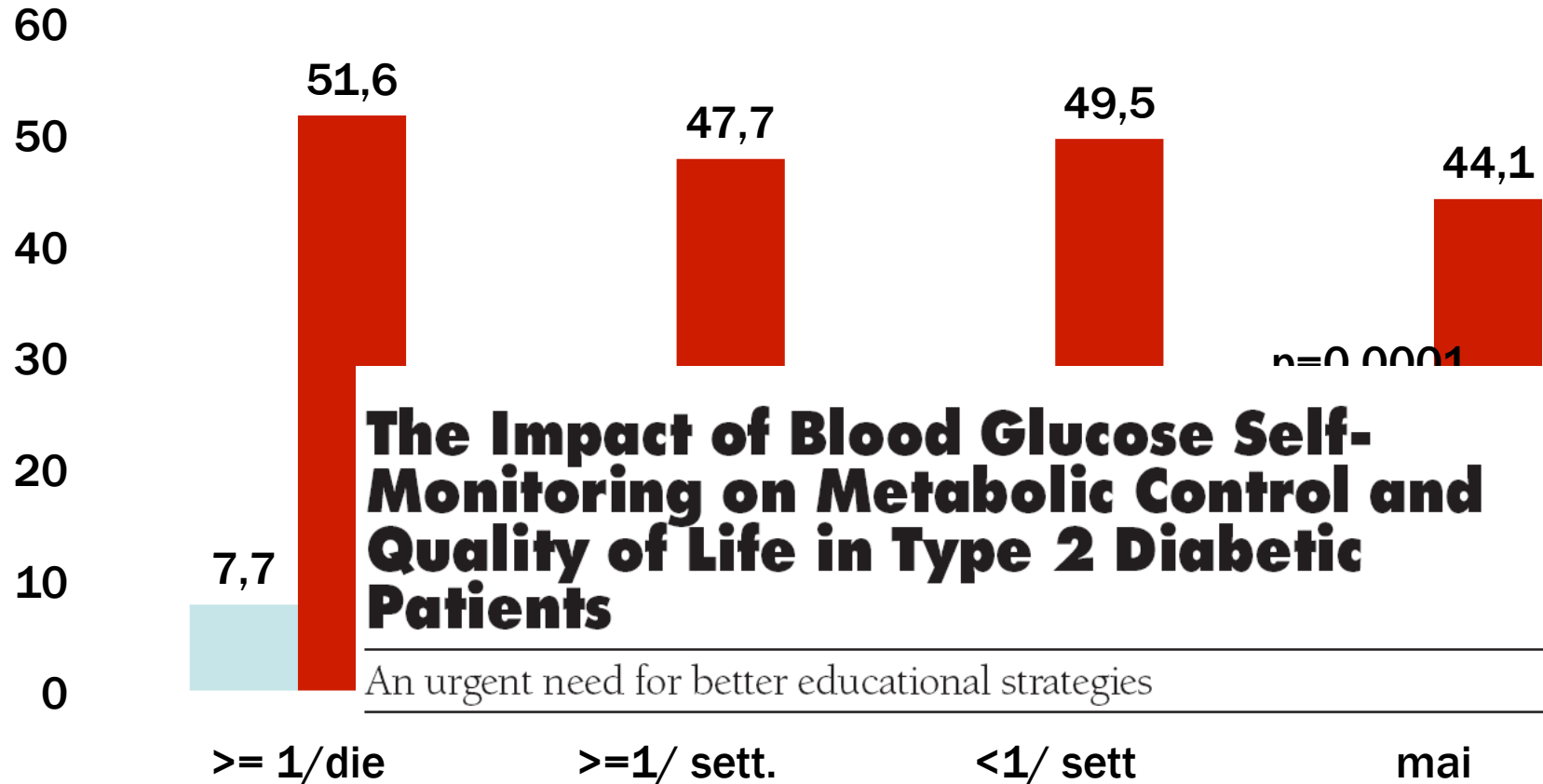


Karter AJ Diabetes Care 2006; 29: 1757-1763

# AMD

ASSOCIAZIONE  
MEDICI  
DIABETOLOGI

1974  
ANNO DI FONDAZIONE



### The Impact of Blood Glucose Self-Monitoring on Metabolic Control and Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients

An urgent need for better educational strategies

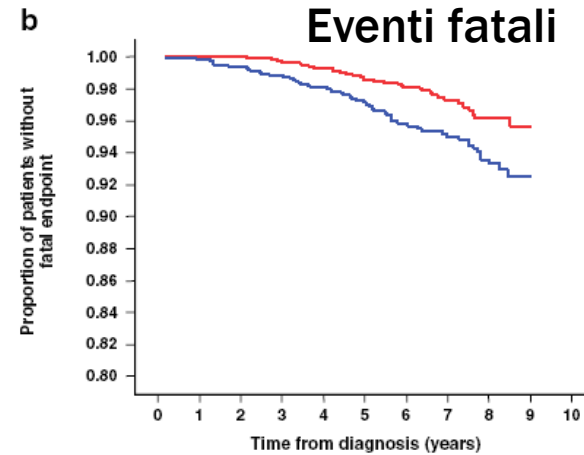
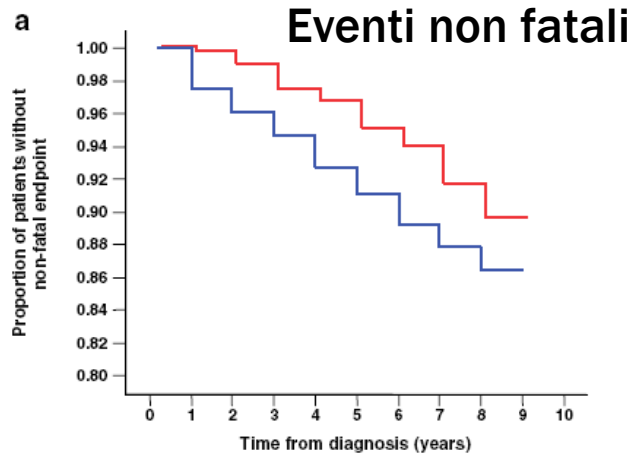
■ HB glicata   ■ stress correlato al diabete

Franciosi M Diabetes Care 2001; 24:1870-1877

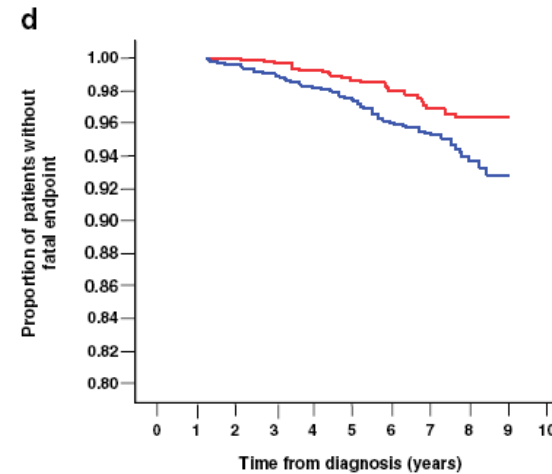
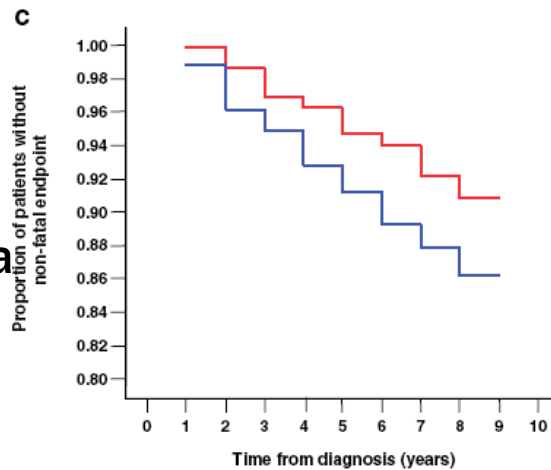


# Studio ROSSO (coorte retrospettiva) curve di sopravvivenza

tutti



non- insulina



■ SMBG , ■ non SMBG

*Martin S Diabetologia 2006; 49: 271-278*

# Studio ROSSO (coorte retrospettiva)

## HR per endpoints fatali e non fatali

### Total study population

#### Non-fatal endpoints

	HR	95% CI	p
SMBG	0.63	0.50-0.80	$p < 0.001$
SMBG, adjusted model 1	0.67	0.50-0.89	$p = 0.006$
SMBG, adjusted model 2	0.68	0.51-0.91	$p = 0.009$

#### Fatal endpoints

SMBG	0.52	0.36-0.76	$p < 0.001$
SMBG, adjusted model 1	0.50	0.32-0.80	$p = 0.004$
SMBG, adjusted model 2	0.49	0.31-0.78	$p = 0.003$

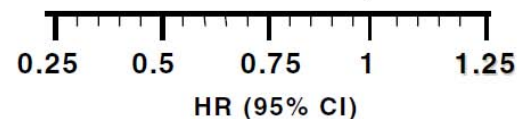
### Patients without insulin therapy

#### Non-fatal endpoints

SMBG	0.60	0.44-0.82	$p = 0.001$
SMBG, adjusted model 1	0.71	0.52-0.98	$p = 0.037$
SMBG, adjusted model 2	0.72	0.52-0.9998	$p = 0.0496$

#### Fatal endpoints

SMBG	0.54	0.33-0.87	$p = 0.011$
SMBG, adjusted model 1	0.59	0.36-0.96	$p = 0.035$
SMBG, adjusted model 2	0.58	0.35-0.96	$p = 0.035$



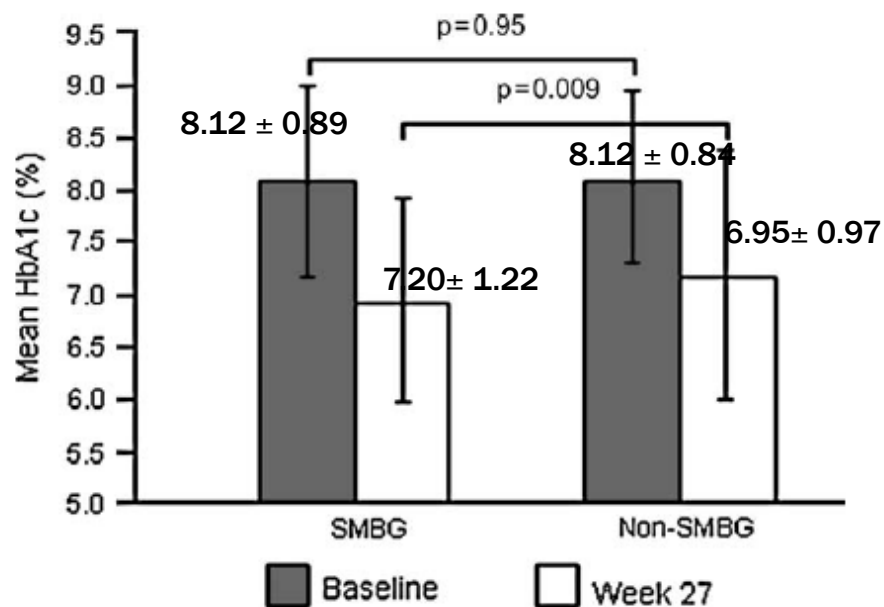
*Martin S Diabetologia 2006; 49: 271-278*

# Studi pseudo- sperimentali

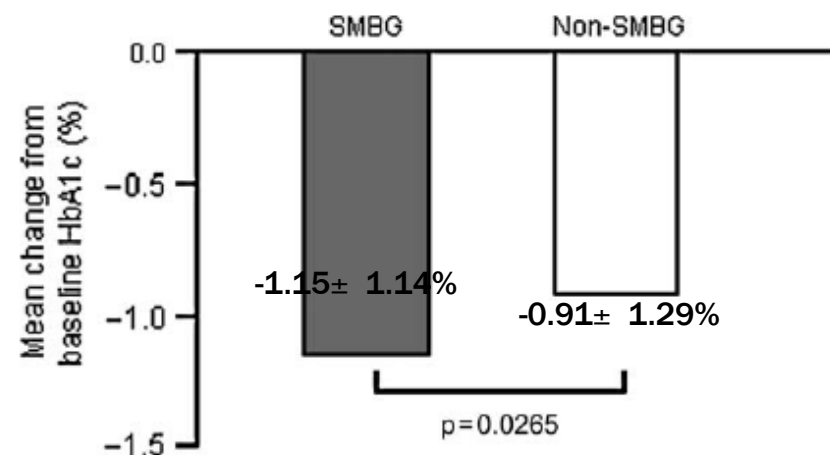
## Studi sperimentali

# Studio DINAMIC 1 (RTC): SMBG e terapia con gliclazide RM

Hb glicata prima e dopo l'intervento



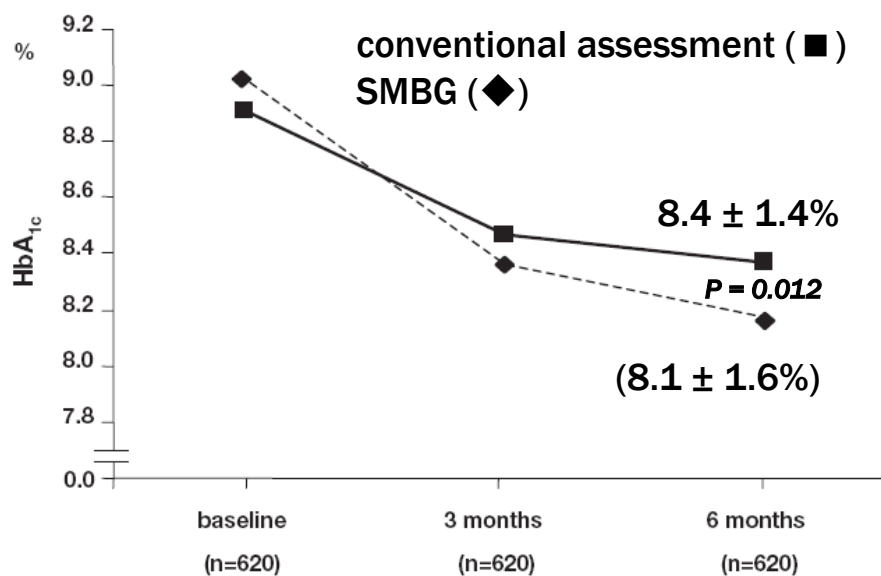
Variazione della Hb glicata



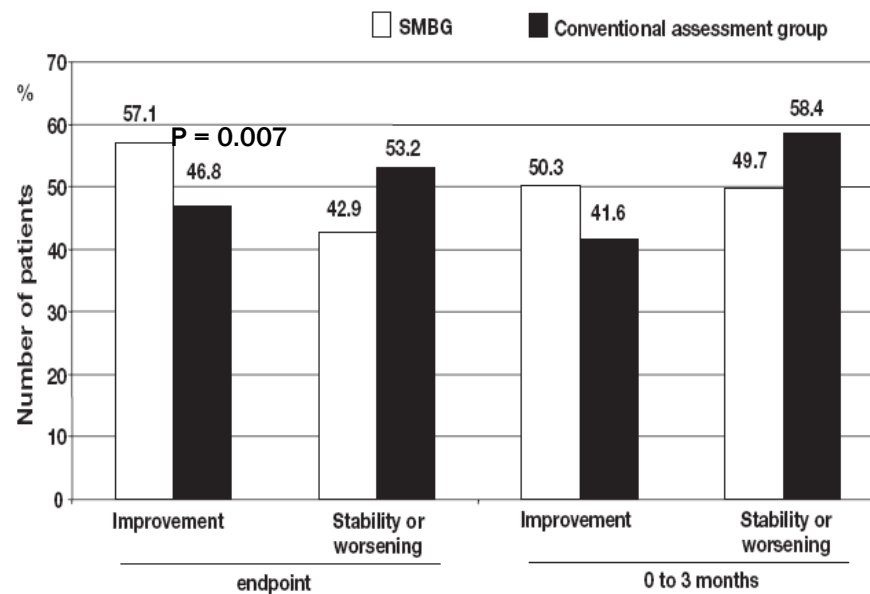
Barnett AH, Diabetes Obes Metab. 2008; 10: 1239-47



## Variazioni Hb A<sub>1c</sub>



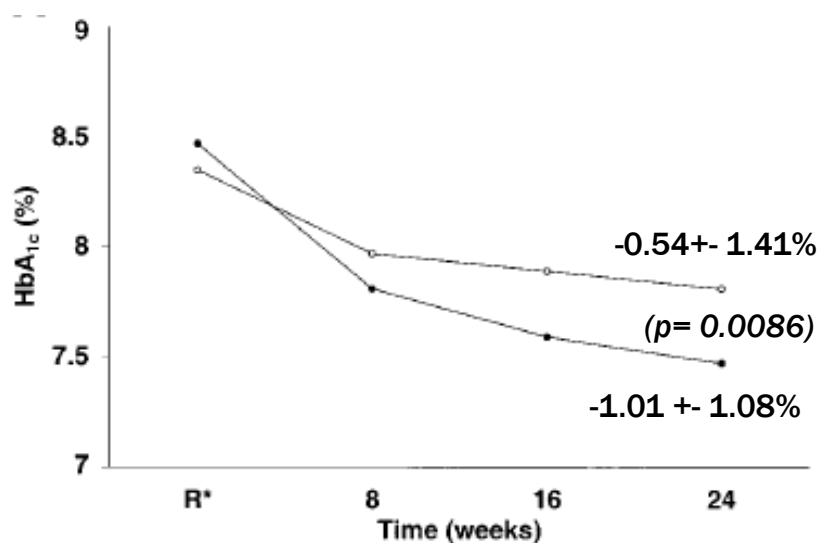
## Risultati positivi o negativi



Guerci B, Diabetes Metab. 2003; 29: 587- 94

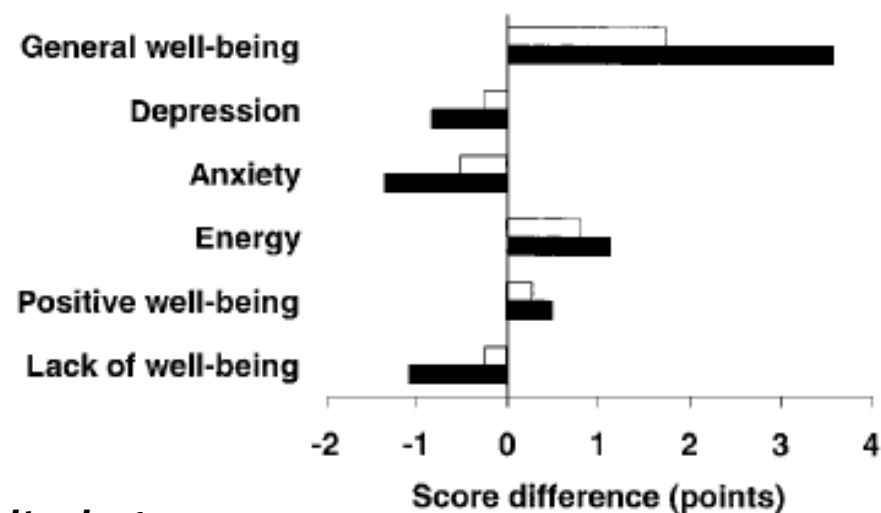
# Studio di Schwedes: terapia orale

## Variazioni Hb A<sub>1c</sub>



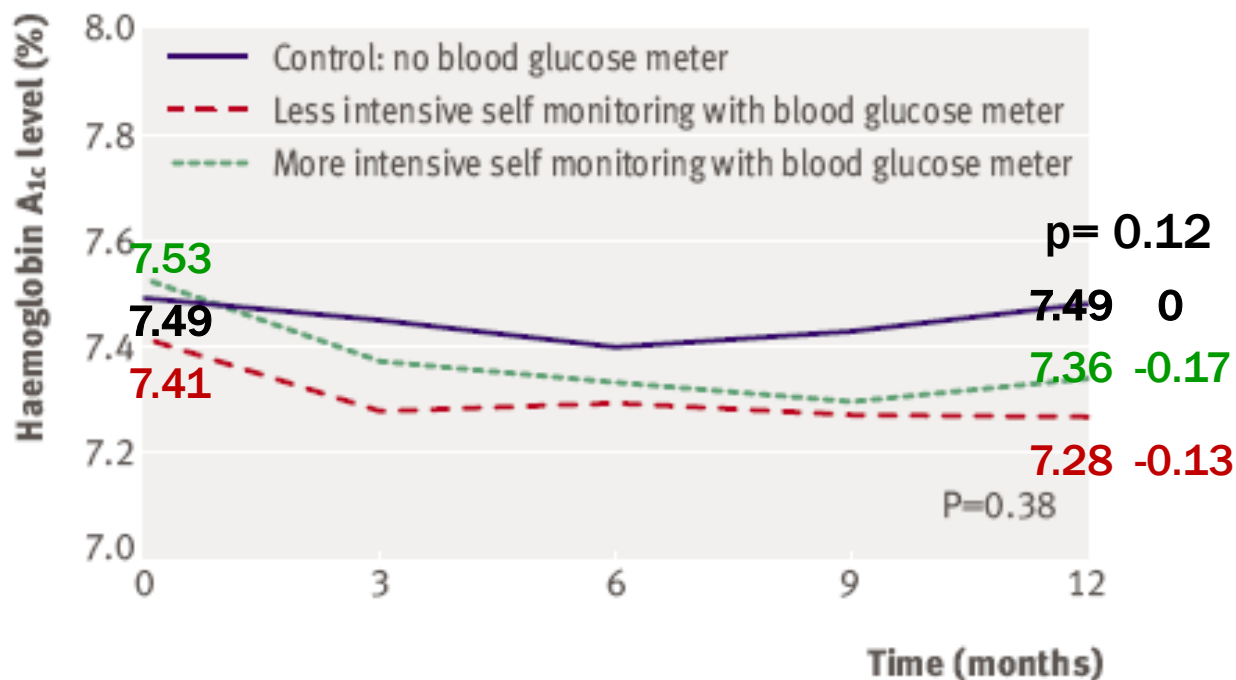
■ self-monitoring  
□ no selfmonitoring

## Questionario di benessere



Schwedes U, Diabetes Care 2002; 25 :1928- 1932

## Studio DIGEM: terapia orale



Change in HbA1c levels over 12 months' follow-up of patients with non-insulin treated type 2 diabetes according to randomization group

*Farmer A, British Medical Journal 2007; 335: 132– 136*

# Studio ESMON: diabete tipo 2 neo- diagnosticato

## Hb A<sub>1c</sub>

**Table 2 | Mean (SD) HbA<sub>1c</sub> in patients with newly diagnosed diabetes according to self monitoring or no monitoring (control) of blood glucose**

Time (months)	Monitoring	Control	P value	Mean difference (95% CI)
0	8.8 (2.1)	8.6 (2.3)	0.68	-0.33 (-0.77 to 0.51)
3	7.2 (1.1)	7.1 (1.2)	0.50	0.18 (-0.47 to 0.23)
6	7.0 (0.9)	7.0 (1.1)	0.82	0.04 (-0.27 to 0.35)
9	6.9 (0.8)	7.1 (1.4)	0.30	0.19 (-0.16 to 0.54)
12	6.9 (0.8)	6.9 (1.2)	0.69	0.07 (-0.25 to 0.38)

**Table 3 | Analysis of covariance for effect of monitoring on psychological variables (baseline and end point), adjusted for sex**

Item	$\beta$ coefficient* (SE)	P value
Depression	6.05 (2.37)	0.011
Anxiety	5.86 (3.19)	0.07
Positive wellbeing	4.16 (2.88)	0.15
Energy	-0.84 (2.83)	0.77

\*All variables scored on 100 point scale and therefore  $\beta$  coefficient corresponds to % change associated with monitoring.

## Variabili psicologiche

O'Kane MJ, BMJ 2008; 336; 1174-1177

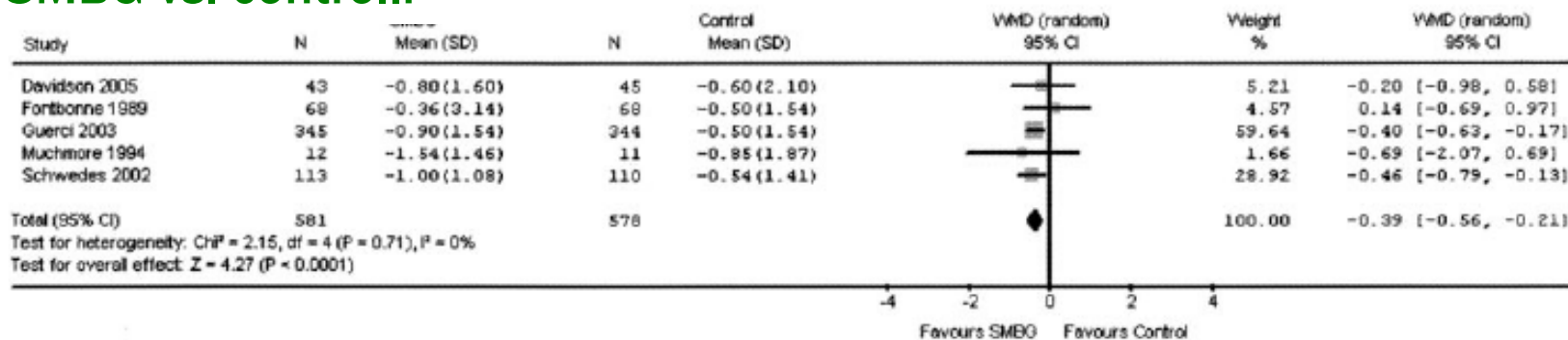
# Metanalisi

# Cochrane collaboration, 2005 (6 RCT)

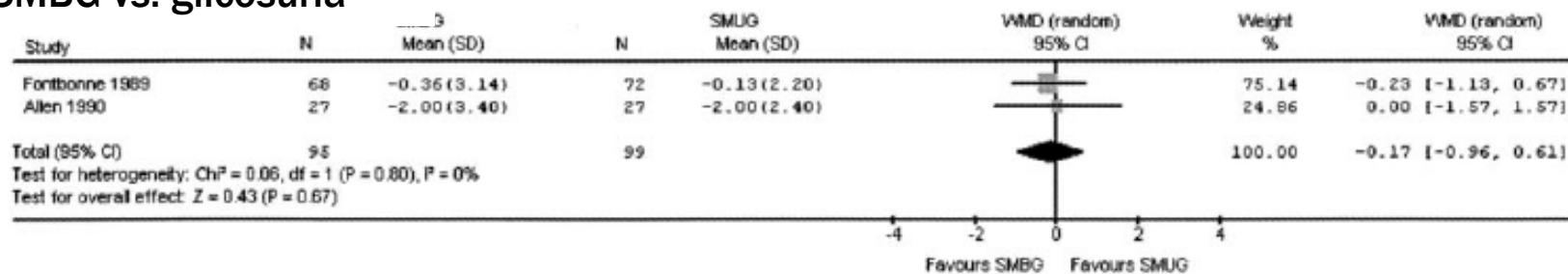
Riduzione Hb A1c

-0.39% (95% IC -0.56- -0.21)

## SMBG vs. controlli



## SMBG vs. glicosuria



Welschen LM, Diabetes Care 2005; 28: 1510-1517

## Cochrane collaboration, 2005 (6 RCT)

### Main results

- ❑ Six randomised controlled trials were included in the review. Four trials compared SMBG with usual care, one trial compared SMBG with self-monitoring of urine glucose and there was one three-armed trial comparing SMBG with self-monitoring of urine glucose and usual care.
- ❑ The methodological quality of studies was **low**.
- ❑ Two of the six studies reported a significant lowering effect of self-monitoring of blood glucose on HbA1c.
- ❑ However, one of these studies had a co-intervention with education on diet and lifestyle.

### Authors' conclusions

- ❑ Self-monitoring of blood glucose **might be effective** in improving glycaemic control in patients with type 2 diabetes who are not using insulin.
- ❑ To assess the potential beneficial effects of SMBG in these patients a large and well designed randomised controlled trial is required.
- ❑ This long-term trial should also investigate patient-related outcomes like quality of life, well-being and patient satisfaction, and provide adequate education to the patient to allow SMBG to be effective.



## Metanalisi di Saron, 2005 (8 RCT)

- ❑ RCT, 1307 soggetti
- ❑ Riduzione della Hb A1c:
  - -0.39% (95%CI: -0.54%, -0.23%) (fixed effects model)
  - -0.42% (95%CI: -0.63%, -0.21%) (random effects model)

*Sarol JN Jr, Curr Med Res Opin 2005; 21: 173- 84*

## Tipi di studi RCT

- ❑ SMBG vs. non SMBG
- ❑ SMBG vs. self-monitoring glicosuria
- ❑ SMBG con feedback regolare vs. senza feedback

## Risultati

- ❑ SMBG vs. non SMBG
  - HbA1c: - 0.40% (95 %CrI 0.07 - 0.70%)
- ❑ **Il feedback regolare porta la riduzione a -1.19%**
- ❑ Self- monitoring glicosuria  
Hb A1c -0.02% (95% CrI -0.62 a 0.70%)

*Jansen JP, Curr Med Res Opin. 2006; 22: 671- 81*

## Metanalisi di McGeoch, 2007 (3 RCT, 13 osservazionali)

- ❑ 3 RCTs, 13 observational studies
- ❑ Total patients = 60 082
- ❑ Inclusion criteria:  $n > 50$ , duration  $> 6$  months, 1990 or after, RCT or observational, type 2 diabetes managed without insulin, SMBG
- ❑ Evidence from sensitive studies (large, well designed, in populations with  $HbA_{1c} > 8\%$ ) shows a clinical benefit that is associated with and may be directly linked to use of SMBG in patients with type 2 diabetes not using insulin.

McGeoch G, Diabetes/Metabolism Research and Reviews 2007; 23, 423–449

# Metanalisi di McAndrew, 2007 (9 trasversali, 9 longitudinali, 11 RCT)

## Data Synthesis

- ❑ 29 studies were included in this review: 9 cross-sectional studies, 9 longitudinal studies, and 11 randomized controlled trials.
- ❑ Evidence from the cross sectional and longitudinal studies was inconclusive.
- ❑ Evidence from randomized controlled trials suggests that SMBG may lead to improvements in glucose control.
- ❑ Very few studies examined potential mediators or moderators of SMBG on HbA1c levels.

## Conclusions

- ❑ SMBG may be effective in controlling blood glucose for patients with type 2 diabetes.
- ❑ There is a need for studies that implement all the components of the process for self-regulation of SMBG to assess whether patient use of SMBG will improve HbA1c levels.

*McAndrew L, The Diabetes Educator 2007; 33; 991- 1011*

## Metanalisi di Towfigh, 2008 (9 RCT)

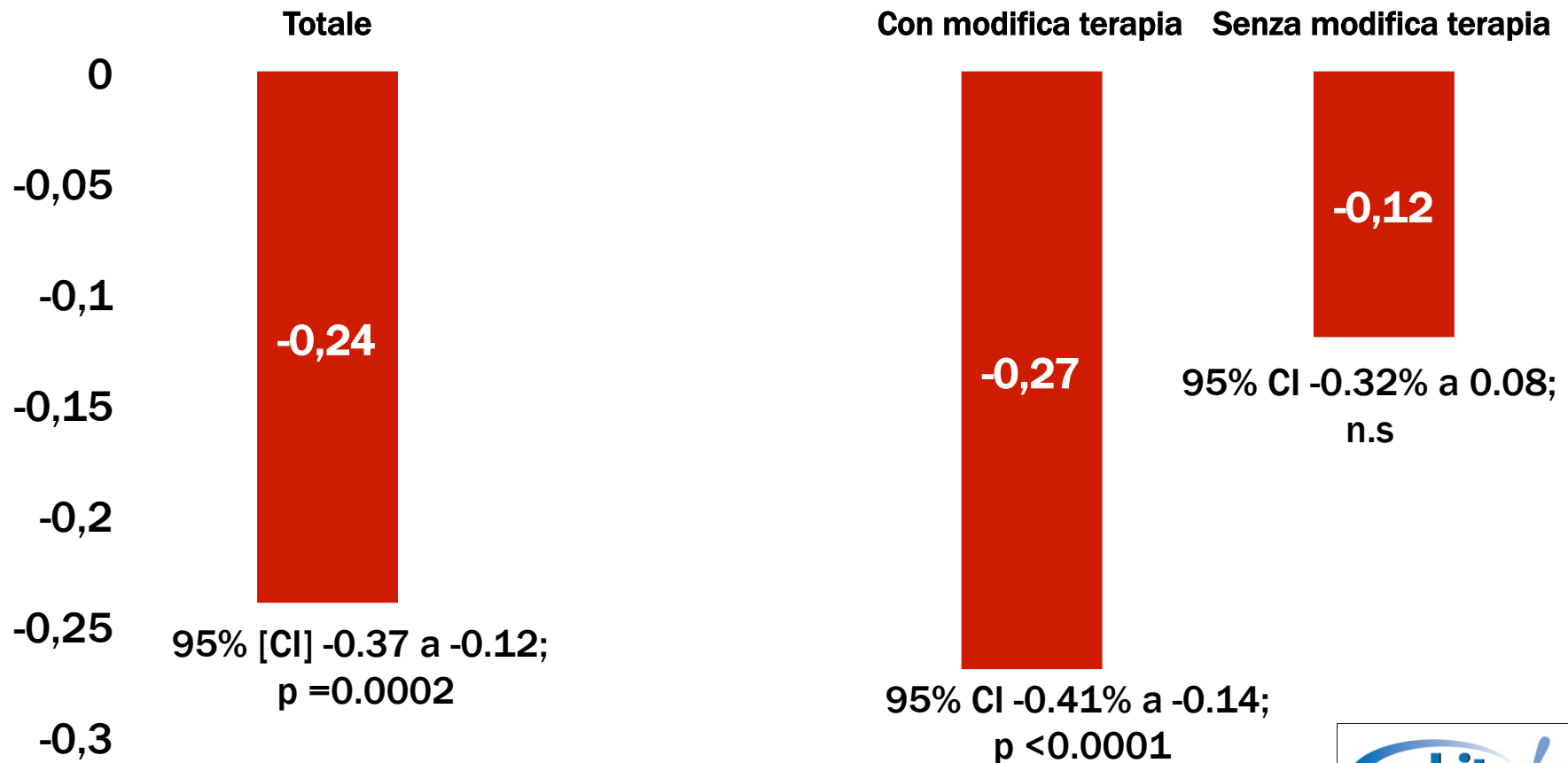
### Take-away points

- ❑ Self-monitoring of blood glucose (SMBG) levels is proven effective at helping control glucose levels in patients with diabetes mellitus (DM) taking insulin.
- ❑ The usefulness of SMBG in patients with DM not taking insulin is unclear.
- ❑ Our meta-analysis of 9 randomized controlled trials of SMBG found a statistically significant improvement in glycosylated hemoglobin outcomes at 6 months of **-0.21%**.
- ❑ Results at 3 months or 12 months were not significant.
- ❑ At best, SMBG is an intervention of modest efficacy in patients with DM not taking insulin.

Towfigh A, Am J Manag Care. 2008; 14: 468- 75

# Revisione sistematica di Poolsup, 2008 (11 RCT)

## Riduzione della Hb A<sub>1c</sub> in corso di SMBG in T2d non trattato con insulina



*Poolsup N, Diabetes technology & therapeutics 2008; 10: s51- s66*

# Metanalisi di St John, 2009: 7 RCT, terapia orale

Fontbonne 1989

Muchmore 1994

Guercl 2003

Davidson 2005

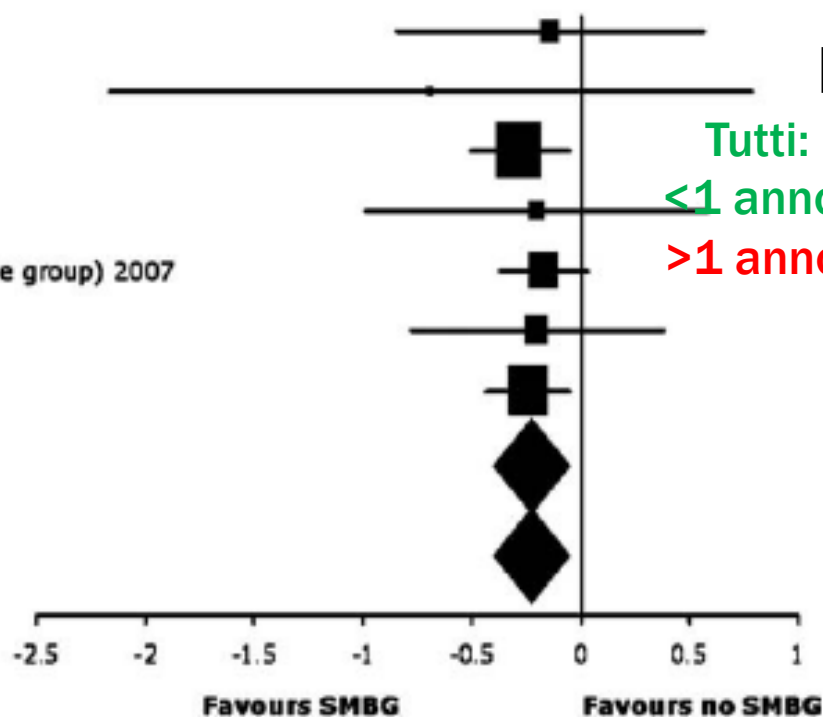
Farmer (more intense group) 2007

O'Kane 2008

Barnett 2008

**Fixed effects**

**Random effects**



## Riduzione Hb A1c

Tutti: -0.22% (-0.34% to -0.11%)  
 <1 anno -0.26% (-0.40% to -0.11%)  
 >1 anno -0.17% (-0.36% to +0.02%);

# Metanalisi di St John, 2009

## Analisi di 13 studi non sperimentali

- ❑ **Soggetti:** da 115 a 23153
- ❑ **Setting:** Ambulatori specialistici, Medicina generale, Database generali
- ❑ **Trattamento:**
  - Solo insulina: 5 studi
  - Solo ipoglicemizzanti orali: 1 studio
  - Entrambi: 12 studi
  - Non specificato: 1 studio
- ❑ **Parametri misurati:**
  - Frequenza dell'autocontrollo
  - Consumo di strisce
  - Disponibilità o meno di strisce
  - Hb glicata
- ❑ **Risultati:** 7/ 13 studi hanno dimostrato una relazione fra autocontrollo e migliore compenso glicemico

*St John A, J Diabetes Complications 2010; 24: 129-141*



## Metanalisi di St John, 2009: 4 Studi pseudo- sperimentali

### Caratteristiche

- ❑ 4 studi
- ❑ Pazienti : da 33 a 1791
- ❑ Interventi:
  - Intensificazione SMBG
  - Programma educativo
  - Accesso gratuito alle strisce
  - Restrizione dell'uso delle strisce

### Risultati

- ❑ Incremento SMBG determina miglioramento **nei pazienti con Hb glicata più alta**
- ❑ La restrizione dell'uso delle strisce non determina peggioramento

***L'eterogeneità dei metodi di intervento e di determinazione della Hb glicata rende impossibile la metanalisi***

### Main question

Is self-monitoring of blood glucose worthwhile in people with T2DM who are not treated with insulin or who are on only basal insulin in combination with oral agents, in terms of

- glycaemic control
- hypoglycaemia
- quality of life (QoL) and other relevant outcomes,
- cost per quality-adjusted life-year (QALY)?

Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12).

Health Technology Assessment 2010; Vol. 14; No. 12

**Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review**

C Clar, K Barnard, E Cummins, P Royle and N Waugh for the Aberdeen Health Technology Assessment Group

March 2010  
DOI: 10.3310/hta14120

Health Technology Assessment  
NIHR HTA programme  
www.hta.ac.uk




## Aspetti generali

- ❑ 11 revisioni sistematiche, prevalentemente di buona qualità
- ❑ Contenenti da 3 a 13 RCT su un totale di 20
- ❑ **Conclusioni:** beneficio, non beneficio, non prove conclusive di beneficio
- ❑ **Punto di disaccordo:** % di riduzione di Hb A1c capace di dimostrare il beneficio: **-0.2% statisticamente significativo è clinicamente rilevante?**

## Prove condivise

1. **SMBG è efficace se:**
  - Feedback su SMBG
  - SMBG usato per modificare terapia
2. **Effetti maggiori in pazienti con Hb A<sub>1c</sub> più elevata**

## Riduzione della Hb A1c

- L'utilizzo del SMBG nel diabete tipo 2 riduce la HB A1c in modo significativo (-0.4% a -0.2%) statisticamente
- E clinicamente?

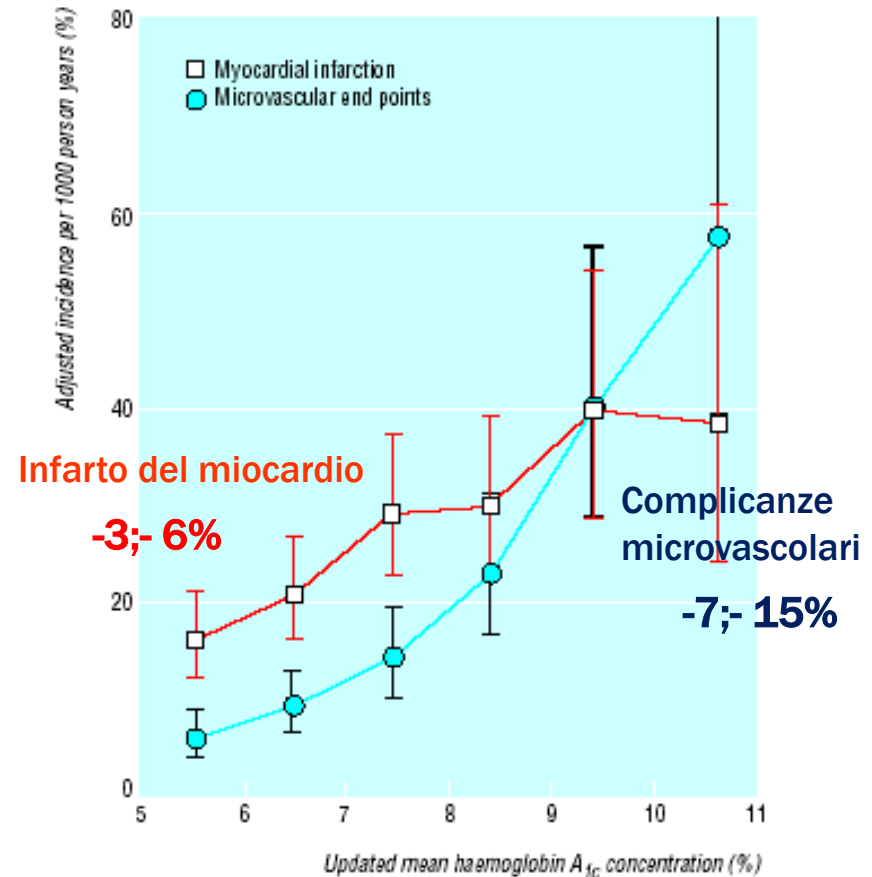


Fig 2 Incidence rates and 95% confidence intervals for myocardial infarction and microvascular complications by category of updated mean haemoglobin A<sub>1c</sub> concentration, adjusted for age, sex, and ethnic group, expressed for white men aged 50-54 years at diagnosis and with mean duration of diabetes of 10 years

## HTA

# Analisi degli studi randomizzati controllati

### Caratteristiche

- ❑ 26 RCT
- ❑ Pazienti da 30 a >800
- ❑ Durata da 12 a 30 mesi
- ❑ Solo 4 di alta qualità
- ❑ Metodi di SMBG non ben descritti in molti casi

### Risultati generali

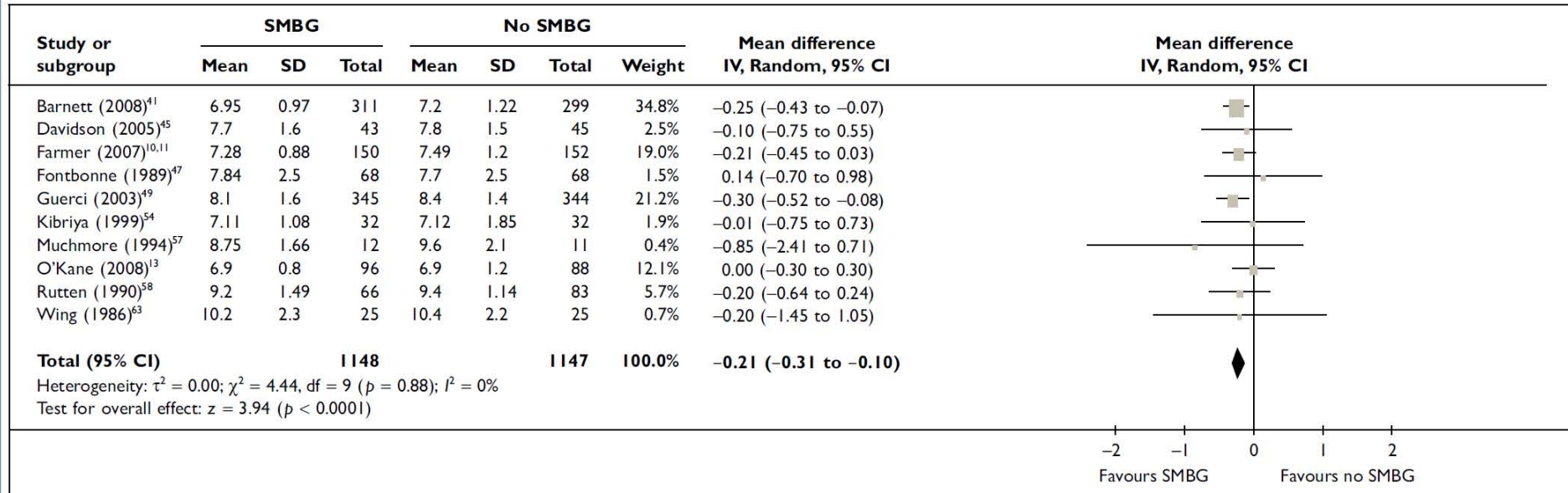
1. Riduzione della Hb A<sub>1c</sub> in metà degli studi
2. Tutti gli studi con risultati favorevoli comprendono
  - un intervento educativo
  - o un feedback

*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

# HTA

## SMBG semplice vs. non SMBG (10 RCT)

### Hb A<sub>1c</sub>

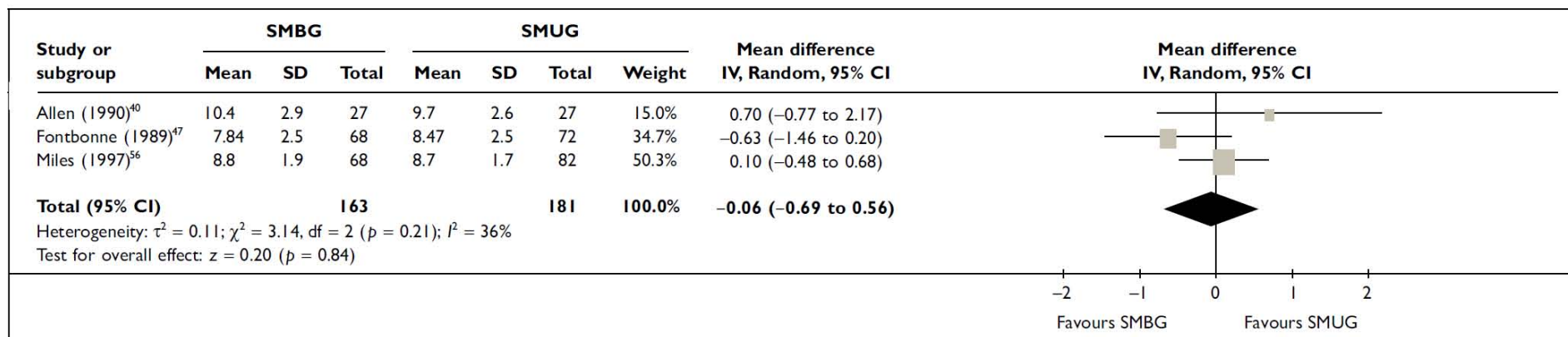


**HbA<sub>1c</sub> level with SMBG:**  
**-0.21% (95% CI -0.31 to -0.10,  $p < 0.0001$ , no significant heterogeneity).**

*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

# SMBG vs. SMUG (3 RCT)

## Hb A<sub>1c</sub>



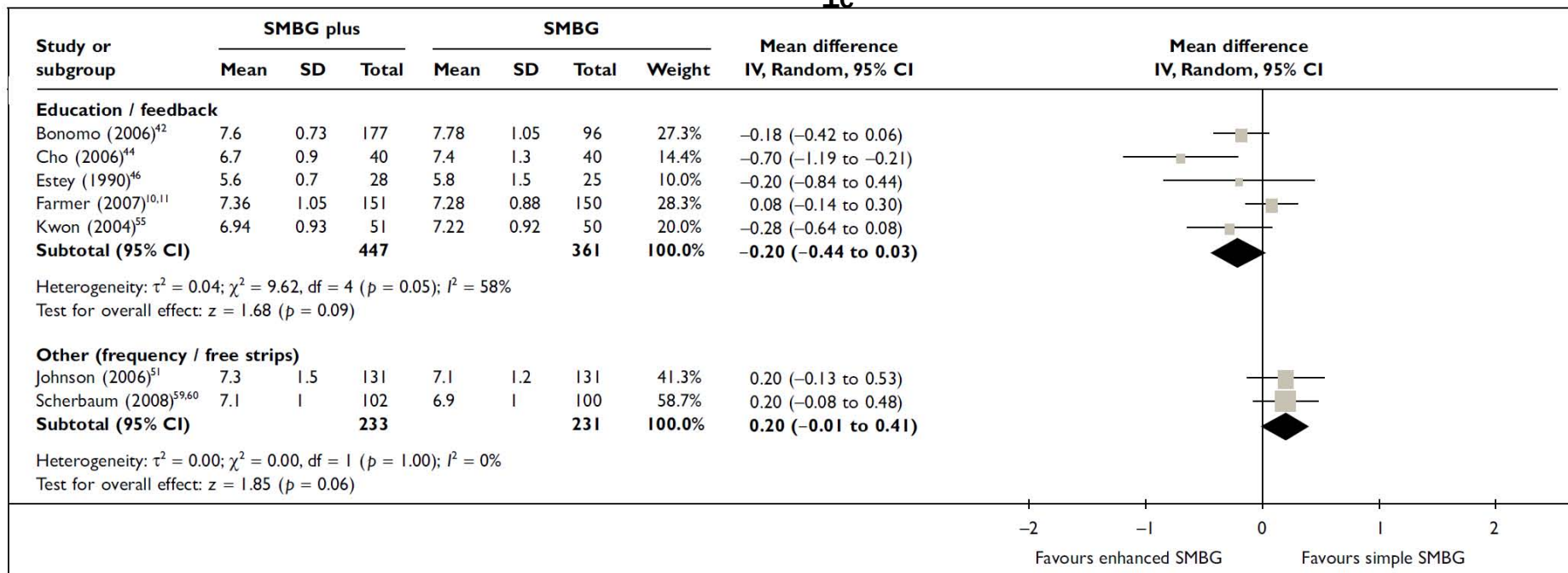
**No significant difference overall**  
 (-0.06%, 95% CI -0.69 to 0.56, no significant heterogeneity).

Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12).



# HTA: SMBG «potenziato» vs «semplice» (5 RCT), più frequente vs. meno frequente (2 RCT)

## Hb A<sub>1c</sub>



- SMBG with an educational/feedback component vs. 'simple' SMBG :  
-0.2% (95% CI -0.44 to 0.03;  $p = 0.09$ )
- no significant effect of providing free strips on HbA<sub>1c</sub>,
- or of decreasing the frequency of monitoring.

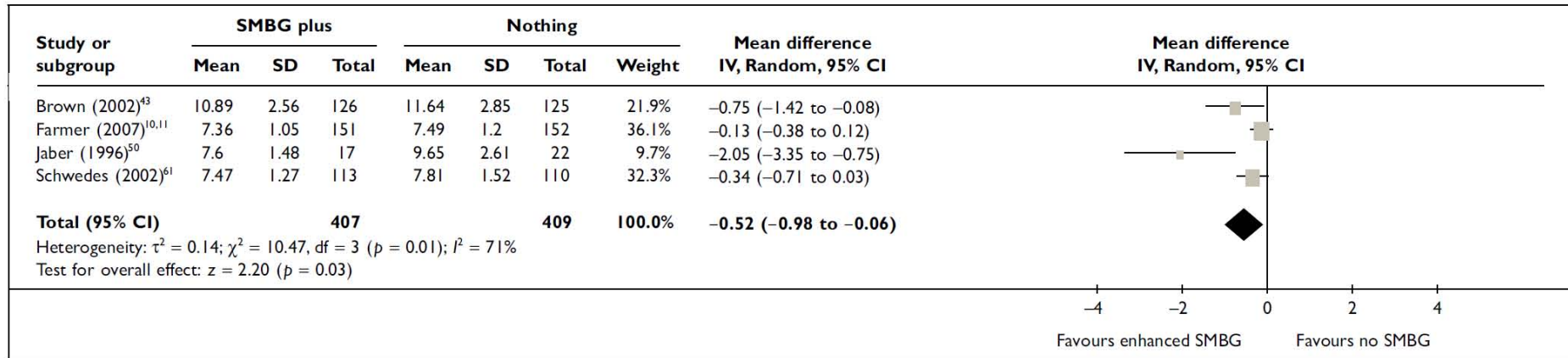
Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12).



# HTA

## SMBG potenziata vs. non SMBG (4 RCT)

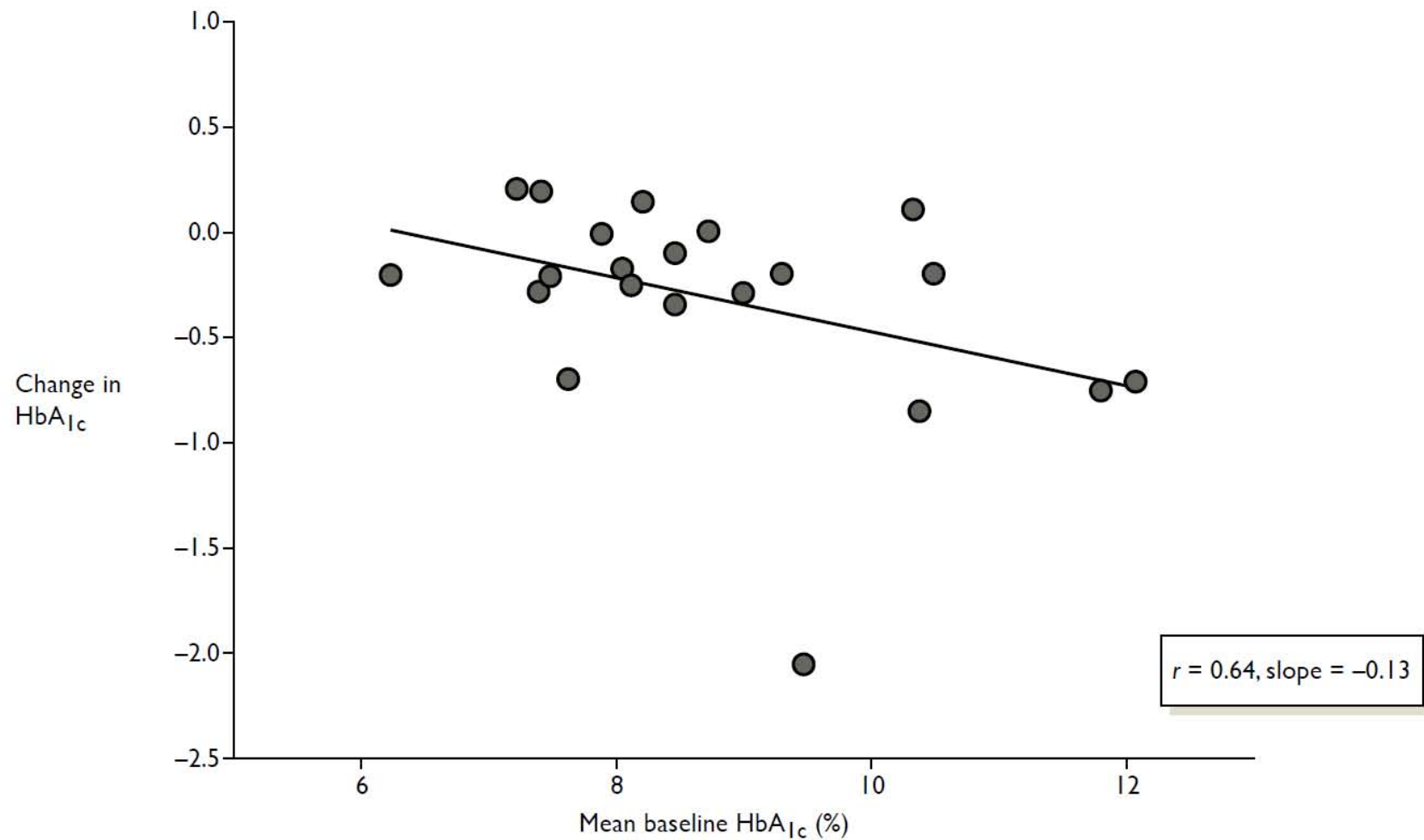
### Hb A<sub>1c</sub>



**Significant difference in favour of enhanced SMBG**  
**-0.52% (95% CI -0.98 to -0.06; p = 0.03)**

*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

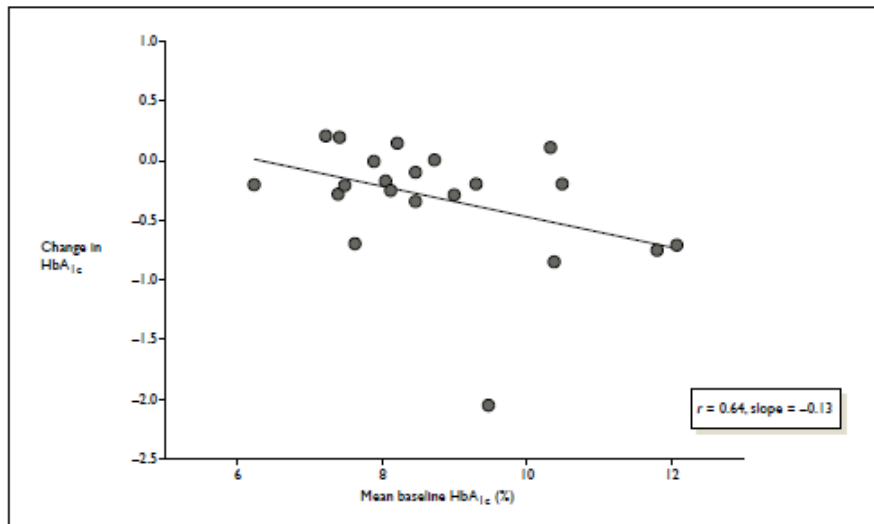
# HTA: Variazione della Hb A<sub>1c</sub> in funzione della Hb A<sub>1c</sub> basale



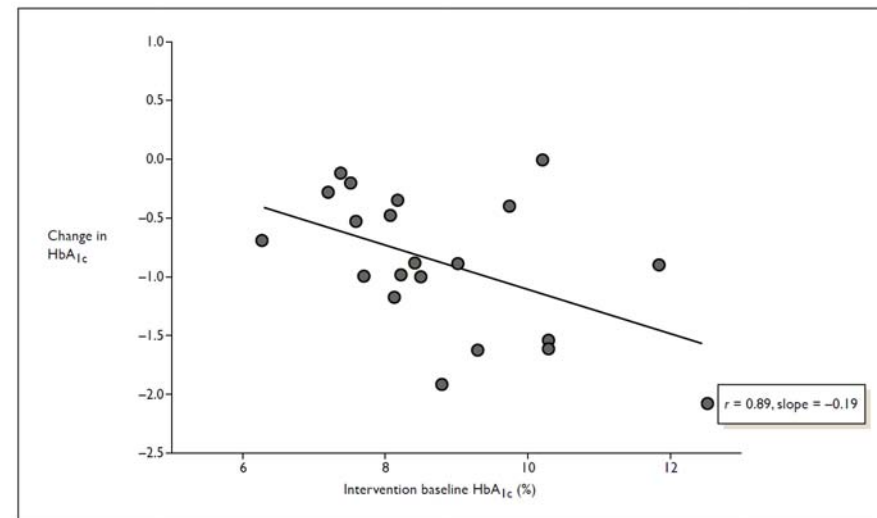
Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12).

**Variazione della Hb A<sub>1c</sub> in funzione della Hb A<sub>1c</sub> basale: confronto controllo / intervento**

**Change from baseline as a function of baseline HbA<sub>1c</sub> (control group).**



**Change from baseline as a function of baseline HbA<sub>1c</sub> (intervention group).**



*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

## HTA: Altri risultati degli studi randomizzati controllati

- ❑ Nessuna differenza nelle **ipoglicemie**
- ❑ Nessuna differenza nell'**indice di massa corporea**
- ❑ Nessun incremento nei **cambi di terapia** (*possibile spiegazione del mancato miglioramento della Hb A<sub>1c</sub>*)
- ❑ Pochi dati sulla **qualità di vita**: in due studi aumento ansietà e/o depressione

Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12).

## HTA: studi osservazionali (n. 36)

### Limiti

- ❑ Bias e fattori di confondimento
- ❑ Associazione non significa necessariamente causa

### Risultati

- ❑ 18/ 36: nessuna differenza in Hb A<sub>1c</sub>
- ❑ 12/ 36: riduzione ( spesso piccola) di Hb A<sub>1c</sub>
- ❑ Altri aumento ( SMBG iniziato dopo compenso scadente)

*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

## HTA: Studi qualitativi (n. 6)

### Educazione e feed- back

- ❑ Carenza di educazione su interpretazione ed uso dei dati del SMBG
- ❑ Carenza di interesse nei risultati del SMBG da parte dei professionisti
- ❑ Insufficiente intervento sui risultati dei dati

### Aspetti psicologici

- ❑ Ansia
- ❑ Depressione
- ❑ Auto- punizione
- ❑ Strumento di:
  - rassicurazione per la valutazione degli effetti del comportamento
  - empowerment

*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

## HTA: Analisi costo efficacia (n. 4+ 1 abstract)

### Tipi di studi

- ❑ Sui costi
- ❑ Sui possibili risparmi
- ❑ Sul rapporto costo/ efficacia
- ❑ Studi sostenuti dall'industria dei diagnostici (in genere più favorevoli)
- ❑ Studi a finanziamento pubblico (DIGEM)

### Risultati

- ❑ Costo annuale del SMBG nel Regno Unito:
  - per persona € 35.3 ( € 11.77- € 304.9)
  - totale 193 mil €
- ❑ DIGEM (RCT): **negativa**
- ❑ ROSSO osservazionale con end points clinici): **positiva**

Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12).

# Conclusioni



# Diabete tipo 1

- Nessun dubbio
- Ottimizzazione della raccolta ed ottimizzazione dei dati del SMBG
- Nuove tecnologie
- Possibile assimilazione al tipo 1 dei pazienti tipo 2 in trattamento intensivo

## Diabete tipo 2: dubbi scientifici

- Dati ancora insufficienti su efficacia clinica e rapporto costo- efficacia in pazienti in terapia dietetica o orale o insulinica non intensiva
- Mancano studi ad hoc in sottogruppi specifici di pazienti
- Mancano dati ad hoc sui mediatori e modulatori dell'efficacia del SMBG (motivazione, educazione)

*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

## Diabete tipo 2: necessità di ulteriore ricerca

- Efficacia in tempi lunghi sul compenso glicemico
- Effetti su altri parametri:
  - Ricoveri
  - Qualità della vita
- Rapporto costo- beneficio
- Tipi di educazione e feed-back più efficaci
- Caratteristiche dei pazienti che possono avere i maggiori vantaggi da SMBG
- Tempi e frequenza ottimali del SMBG
- Circostanze in cui SMBG causa ansia o depressione

*Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010;14(12).*

## Diabete tipo 2: prospettive cliniche EBM attuali

- ❑ Efficacia maggiore di SBMG in presenza di:
  - Appropriata **educazione** alla risposta ai dati del SMBG da parte del personale sanitario
  - Educazione dei pazienti alle modificazioni della terapia
- ❑ L'intervento appare più efficace:
  - Per Hb A<sub>1c</sub> più elevate
  - In tempi brevi- medi

# Livelli di evidenza in crescita?

Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12).





Grazie per l'attenzione