

Raccomandazioni per la gestione, la valutazione e l'utilizzo dei glucometri in ambito extra-ospedaliero

Martina Montagnana¹, Marco Caputo², Davide Giavarina³, Roberto Testa⁴, Andrea Mosca⁵, Giuseppe Lippi¹
per il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete mellito e per il Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIMeL-CISMeL sulla Variabilità extra-analitica del dato di laboratorio

¹Sezione di Chimica Clinica, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università degli Studi di Verona

²Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera, Bussolengo (VR)

³Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

⁴U.O. di Ricerca Diabetologica, INRCA-IRCCS, Ancona

⁵Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Milano

ABSTRACT

Recommendations for management, evaluation and use of glucometers in the extra-hospital setting. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) performed by point-of-care (POC) instruments in diabetic patients is considered as an integral part of home management of this disease. Accordingly, the current recommendations by the American Diabetes Association for the use of POC in glucose monitoring include the following: (a) to achieve and maintain glycemic control, (b) to prevent and detect hypoglycemia, (c) to prevent severe hyperglycemia, (d) to adjust lifestyle changes, and (e) to determine the need to begin treatment with insulin in gestational diabetes mellitus. However, the results from glucometers are not as accurate as those from laboratory methods, since several factors could affect them: user errors, incorrect calibration and quality control or biological and analytical interferences. These recommendations aim to review the clinical indications for SMBG and to identify essential requirements and goals for proper management, evaluation and use of glucometers at home.

PREMESSE

L'automonitoraggio della glicemia ("self monitoring blood glucose", SMBG) effettuato mediante strumentazioni di tipo "point-of-care" (POC) da parte dei pazienti diabetici è oggi universalmente ritenuto parte integrante della gestione domiciliare di questa patologia. I risultati del monitoraggio sono utilizzati per valutare l'efficacia della terapia e per apportare eventuali modifiche alla dieta, all'attività fisica e alla terapia farmacologica, onde ottenere il miglior controllo glicemico possibile (1). Molte evidenze cliniche, soprattutto nei diabetici in trattamento insulinico, attribuiscono al SMBG un ruolo determinante per prevenire le complicazioni a breve, medio e lungo termine. Le attuali raccomandazioni dell'"American Diabetes Association" (ADA) per l'utilizzo dei POC per il monitoraggio glicemico ne suggeriscono l'uso per (a) ottenere e mantenere il controllo glicemico, (b) prevenire e individuare episodi d'ipoglicemia, (c) evitare la comparsa d'iperglicemia severa, (d) aggiustare cambiamenti dello stile di vita, e (e) stabilire la necessità di iniziare il trattamento con insulina nel diabete mellito gestazionale (2).

CAMPO DI APPLICAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Queste raccomandazioni rappresentano uno strumento professionale rivolto sia ai diabetologi, che agli altri specialisti ed ai medici di medicina generale, identificando requisiti ed obiettivi indispensabili per una corretta

gestione, valutazione ed utilizzo dei glucometri in ambito domiciliare. In tale documento non saranno prese in esame le problematiche relative all'impiego ospedaliero di tali dispositivi, alla formazione del personale ed ai sistemi di connettività oggi disponibili nelle strutture sanitarie.

PRESUPPOSTI ALL'AUTOMONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

- Nelle raccomandazioni dell'ADA è riportato che (2):
- nei pazienti in terapia insulinica intensiva, il SMBG deve essere effettuato almeno 3 volte al giorno;
 - nei pazienti in terapia insulinica non intensiva o che utilizzano ipoglicemizzanti orali o trattati con sola terapia dietetica, il SMBG può essere utile nel raggiungimento degli obiettivi glicemici;
 - per raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali può essere appropriato il SMBG postprandiale;
 - è necessario istruire il paziente al SMBG e valutare periodicamente la tecnica utilizzata dal paziente e la sua capacità nell'utilizzare i dati ottenuti per modificare la terapia.

Analogamente, la Società Italiana di Diabetologia (SID) e l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) hanno emanato le seguenti raccomandazioni (3):

- il SMBG, condiviso con il team diabetologico, è una componente indispensabile della autogestione 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);

- il SMBG quotidiano (almeno 3-4 controlli/die) è indispensabile nell'individuo con diabete tipo 1 in terapia insulinica intensiva (livello della prova II, forza della raccomandazione A);
- il SMBG continuativo, con frequenza e modalità diverse, è utile nell'individuo con diabete tipo 2 insulino-trattato (livello della prova III, forza della raccomandazione B);
- il SMBG non continuativo è potenzialmente utile nell'individuo 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);
- per ottenere un buon controllo glicemico e raggiungere gli obiettivi glicemici post-prandiali può essere utile il SMBG post-prandiale (livello della prova VI, forza della raccomandazione B).

SID e AMD suddividono inoltre i pazienti diabetici in quattro classi in base al trattamento (classe 1: pazienti in terapia insulinica intensiva; classe 2: pazienti in terapia insulinica convenzionale o mista; classe 3: pazienti in terapia ipoglicemizzante orale con farmaci secretagoghi; classe 4: pazienti in terapia dietetica e/o con farmaci insulinosensibilizzanti) e per ciascuna classe emanano ulteriori raccomandazioni.

Classe 1:

- a) di regola devono essere eseguiti 4 controlli/die in condizioni di buon controllo glicemico;
- b) un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati fino alla risoluzione del fatto.

Classe 2:

- a) eseguire un numero di controlli quotidiani pari al numero d'iniezioni di insulina, cui va aggiunto un 20% in più come controlli in routine;
- b) un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati fino alla risoluzione del fatto.

Classe 3:

- a) eseguire un numero di controlli pari a un profilo settimanale su 4 punti;
- b) fino a 2 controlli/die in presenza di rischio elevato di ipoglicemia o conseguenze potenzialmente gravi dell'ipoglicemia (coronaropatia, vasculopatia cerebrale, retinopatia proliferante);
- c) un numero illimitato di controlli in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati fino alla risoluzione del fatto.

Classe 4:

- a) l'efficacia del SMBG in questa classe di pazienti non è a tutt'oggi dimostrata.

La "National Academy of Clinical Biochemistry" (NACB) aveva già preparato nel 2002 linee guida pratiche per il diabete mellito (4). Nel 2007, è apparso un aggiornamento nel quale si tiene conto delle recenti implementazioni da parte dell'ADA. Il documento è ancora in versione di bozza, anche se si è già chiusa la fase di raccolta dei commenti. È tuttora in corso di elaborazione un nuovo "grading" che sostituirà la vecchia classificazione. Di conseguenza, alle raccomandazioni non

viene abbinato un livello di evidenza. Rispetto all'argomento dei glucometri portatili, questa è la sintesi delle raccomandazioni contenute nel documento:

- il SMBG è raccomandato nei pazienti insulino-dipendenti. Per il diabete tipo 1, se ne raccomanda l'utilizzo per almeno 3 volte al giorno. SMBG è consigliato in pazienti in trattamento con antidiabetici orali e in tutti i pazienti fuori "target" terapeutico;
- in pazienti con diabete tipo 2, SMBG può aiutare a conseguire un miglior controllo, specialmente all'inizio della terapia o in seguito a sue variazioni, ma dati che dimostrino un conseguente miglioramento di "outcome" sono carenti;
- il ruolo di SMBG in pazienti con diabete tipo 2 stabilizzato, in controllo con la sola dieta, non è noto.

Secondo le raccomandazioni dell'ADA, della SID-AMD e della NACB, lo SMBG è quindi indicato in tutti i pazienti diabetici in terapia insulinica. In questi pazienti, l'efficacia del SMBG per il raggiungimento e mantenimento degli obiettivi terapeutici è stata chiaramente dimostrata da studi clinici nei quali la maggiore frequenza del SMBG è associata ad un migliore controllo glicometabolico, come dimostrato dalla diminuzione dei valori di emoglobina glicata (HbA_{1c}) (5-8). La frequenza e l'orario a cui effettuare lo SMBG può variare in rapporto agli obiettivi nel singolo paziente, ma per la maggior parte dei diabetici di tipo 1, l'ADA raccomanda almeno 3 determinazioni della glicemia al giorno (2). Il numero dei controlli deve essere aumentato in particolari condizioni, come ad esempio durante la messa a punto o la modifica della terapia, in condizione di squilibrio glicemico, in caso di malattie concomitanti o in gravidanza. Non vengono invece fornite indicazioni riguardo gli orari a cui effettuare le determinazioni (9).

Per la classe di pazienti affetti da diabete tipo 2, non insulino-trattati, non c'è consenso sull'effettiva utilità del SMBG (10-18). Una possibile spiegazione di tale divergenza di opinioni è legata al fatto che spesso il SMBG è valutato come un intervento clinico e non in quanto procedura diagnostica. In questo senso, gli studi clinici confrontano diversi tipi d'intervento verso degli "outcome" ben definiti e non è valutato lo stesso protocollo di trattamento in soggetti che si sottopongono o meno a SMBG. L'interpretazione dei risultati appare pertanto complessa e viziata dall'eterogeneità delle casistiche.

UTILIZZO PRATICO DELL'AUTOMONITORAGGIO DELLA GLICEMIA

Innanzitutto, il paziente diabetico deve essere informato su cosa sia il SMBG e della sua importanza per il controllo a medio-lungo termine delle complicanze della malattia. A causa delle potenziali ricadute negative, sia in termini clinici, che in termini economici, il paziente deve essere educato ad un uso appropriato del SMBG mediante corsi pratici, volti soprattutto a spiegarne con precisione l'utilità nelle diverse situazioni (alto vs. basso introito calorico, attività fisica, ecc.) (20). Al paziente deve poi essere chiara la relazione esistente tra le singole misure della glicemia eseguite con la strumentazio-

ne POC ed il controllo glicometabolico complessivo (21). Pertanto, l'uso appropriato ed efficace del POC presuppone l'educazione del paziente alla corretta interpretazione dei risultati (21).

È fondamentale che il paziente sia messo al corrente del fatto che il glucometro misura la glicemia su sangue intero capillare e non su plasma venoso, come i sistemi di misurazione del laboratorio. In questo contesto, il paziente dovrebbe anche essere informato che la misurazione della glicemia su sangue capillare mediante POC, che non prevede formule di correzione, può risultare inferiore di circa 11% rispetto a quella plasmatica. Si rammenta, a tale proposito, che un gruppo di lavoro dell'IFCC ha raccomandato l'utilizzo di un fattore di conversione costante, pari a 1,11, per convertire la concentrazione della glicemia misurata su sangue intero nell'equivalente concentrazione plasmatica, onde riportare, come raccomandato, esclusivamente quest'ultimo valore (22). Esistono in commercio delle strumentazioni POC che forniscono dei risultati espressi come "equivalenti plasmatici", mediante l'applicazione di algoritmi di calcolo, nonostante la misurazione venga effettuata su sangue intero capillare. Questo può aiutare il paziente nell'interpretazione del risultato e nella comparazione dei dati ottenuti in laboratorio e mediante POC. È quindi fondamentale che il paziente conosca la strumentazione in proprio possesso e conosca la modalità con cui gli vengono forniti i risultati ("equivalenti su sangue intero" o "equivalenti plasmatici"). Si sottolinea comunque l'importanza che i produttori di tali strumentazioni indichino in modo chiaro il tipo di misurazione effettuata e le modalità di espressione e/o conversione dei risultati.

STRUMENTAZIONE PER L'AUTOMONITORAGGIO

I POC per la determinazione della glicemia sono attualmente utilizzati in tre principali contesti: (a) in strutture d'assistenza acuta e cronica (cliniche od ospedali), (b) negli ambulatori di medicina generale e (c) dai pazienti stessi in ambiente extra-ospedaliero (4). Come precedentemente sottolineato, in queste raccomandazioni non verrà trattato l'utilizzo ospedaliero di tali dispositivi, che richiede l'approfondimento di numerosi specifici aspetti, quali ad esempio la formazione del personale, la tracciabilità del dato ed il collegamento informatico tra reparti e laboratorio.

Il principio su cui si basa il funzionamento dei più comuni glucometri consiste nella quantificazione di una reazione enzimatica, l'ossidazione del glucosio, che risulta proporzionale alla sua concentrazione nel sangue. La reazione avviene ponendo un campione di sangue su una striscia contenente glucosio-ossidasi. La misura può essere ottenuta con metodo riflettometrico (misura della luce riflessa dalla striscia reattiva colorata, a causa della reazione cromogenica glucosio-ossidasi-perossidasi, e conversione del segnale in concentrazione di glucosio) o impedenziometrico (conducibilità elettrica del sangue indotta dalla corrente elettrica generata dall'ossidazione del glucosio). Oltre a strumentazioni basate sulla reazione catalizzata dalla glucosio-ossidasi,

esistono in commercio strumentazioni che impiegano la reazione della glucosio-deidrogenasi, enzima che catalizza la formazione di glucono- δ -lattone e di NADH. Tali dispositivi non risentono di eventuali variazioni della concentrazione dell'ossigeno (altitudine e stati di ipossiemia).

La maggior parte dei glucometri in uso lavora in un intervallo di concentrazioni tra 1,7-33,1 mmol/L (30-600 mg/dL) (4). Le strumentazioni disponibili in commercio vengono elencate annualmente dall'"ADA's Buyer's Guide to Diabetes Products" (23). I misuratori fotometrici utilizzano strisce che presentano sulla superficie una membrana porosa per separare gli elementi corpuscolari del sangue (soprattutto globuli rossi) dal plasma. Il plasma diffonde nello strato di reazione in cui avviene l'ossidazione del glucosio da parte della glucosio-ossidasi. Vengono quindi prodotti acido gluconico e perossido di idrogeno. Quest'ultimo, grazie alla perossidasi, ossida il colorante sulla striscia reattiva che produce una reazione colorimetrica. L'intensità della colorazione sviluppata è proporzionale alla concentrazione di glucosio nel sangue ed è convertita in una lettura di concentrazione di glucosio da parte del misuratore. La misurazione quantitativa della glicemia per mezzo di biosensori elettrochimici inizia quando la goccia di sangue viene posizionata sopra, all'estremità oppure sul lato della striscia. Il plasma del campione di sangue intero diffonde all'interno e si mescola allo strato di reagente che contiene glucosio-ossidasi o glucosio-deidrogenasi e gli elettrodi. Viene così catalizzata la conversione del glucosio rispettivamente ad acido gluconico o a glucono-lattone. Gli elettroni prodotti dalla reazione formano una corrente che viene calibrata per misurare la concentrazione di glucosio contenuta nel sangue intero.

Esistono oggi sul mercato glucometri dotati di sistemi di connettività in grado di memorizzare i risultati ottenuti. Alcuni di essi memorizzano migliaia di valori glicemici con data e ora e forniscono il valore minimo, massimo e la media delle glicemie degli ultimi 7 e 14 giorni. Attraverso una pratica porta ad infrarossi sono poi in grado di trasferire i dati raccolti ad un personal computer, per poi organizzarli in diverse tipologie di "report" grazie ad uno specifico "software".

Obiettivi analitici

Malgrado i dispositivi portatili per il monitoraggio glicemico siano tradizionalmente vincolati a norme analitiche meno rigorose rispetto agli analizzatori di laboratorio, esistono linee guida ben definite che ne identificano i "target" analitici. Un gruppo di lavoro dell'IFCC ha recentemente raccomandato che i glucometri dovrebbero fornire risultati sovrapponibili a quelli della glicemia determinata su sangue venoso con i comuni analizzatori di laboratorio, indipendentemente dalla matrice del campione biologico e dalla tecnologia impiegata (24,25). Di concerto, nel 1994 l'ADA ha prodotto le prime indicazioni sulle prestazioni analitiche, indicando una soglia d'errore massimo (errore analitico + errore operatore dipendente) inferiore al 10% per glicemia compresa tra

1,7 e 22,1 mmol/L (30-400 mg/dL) (26). Nello stesso anno, l'US "National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) ha identificato un limite tollerabile di $\pm 20\%$ per glicemia $> 5,5$ mmol/L (100 mg/dL) e $\pm 0,83$ mmol/L (± 15 mg/dL) per glicemia $< 5,5$ mmol/L (100 mg/dL) (27). Un "target" analitico rivisto dall'ADA nel 1996 indica un errore analitico $< 5\%$ (28). Le linee guida NCCLS riviste nel 2002 e successivamente implementate dall'ISO (International Organization for Standardization) raccomandano che meno del 5% dei campioni manifestino variazioni maggiori di $\pm 0,83$ mmol/L (± 15 mg/dL) o $\pm 20\%$ rispetto alla glicemia misurata con metodo di riferimento, rispettivamente sotto o sopra 4,1 mmol/L (75 mg/dL) (29,30). Secondo le raccomandazioni della "Food and Drug Administration" (FDA), i dispositivi portatili per il SMBG devono produrre un errore inferiore al 20% per concentrazioni di glucosio comprese tra 1,7 e 22,1 mmol/L (30-400 mg/dL) (31). Un criterio di tolleranza proposto da Kost et al. prevede che almeno il 95% delle misurazioni dei dispositivi portatili cada entro $\pm 0,83$ mmol/L (± 15 mg/dL) rispetto alla misura ottenuta con il metodo di riferimento (32).

La scelta di obiettivi analitici troppo complessi o stringenti non è realistica per l'utilizzo pratico di questi dispositivi da parte del paziente. Pertanto, per l'impiego domiciliare, l'indicazione fornita dalla IFCC sembra quella più consona ("produzione di risultati sovrapponibili a quelli della glicemia determinata su sangue venoso con i comuni metodi di laboratorio"). L'utilizzo di un dato quantitativo corrispondente all'errore totale (ET) massimo accettabile può essere utile per una verifica più accurata (per la glicemia esso è riassumibile in un scostamento pari a $\pm 6,9\%$ rispetto al "target" stabilito sulla base di un materiale di controllo fornito dal produttore o di un confronto con la glicemia plasmatica).

La concordanza tra la glicemia misurata dal glucometro e quella determinata con metodiche di laboratorio convenzionali è mediamente buona, ma risulta variabile in rapporto alla concentrazione di glicemia: la concordanza è elevata nell'intervallo 2,8-13,8 mmol/L (50-250 mg/dL), mentre diminuisce per valori glicemici superiori o inferiori, pur risultando accettabile nell'intervallo 2,2-27,7 mmol/L (40-500 mg/dL) (33).

In linea generale, la scelta del dispositivo è dettata da una serie di considerazioni di natura pratica (facilità di utilizzo, dimensioni del "display", dimensione della striscia) ed economica, che non consentono di esprimere raccomandazioni in merito. Ad esempio, un dispositivo che può essere facilmente utilizzato da un paziente giovane, può non essere compatibile con la situazione di salute di un paziente anziano (difficoltà a maneggiare certi tipi di striscia, difficoltà a leggere il "display", ecc.). Nondimeno, esistono dei requisiti analitici minimi che devono essere soddisfatti. Pertanto, prima di acquisire un dispositivo o di raccomandarne l'acquisto ai pazienti, la struttura sanitaria dovrebbe valutarne le prestazioni analitiche, utilizzando uno o più dei criteri descritti. Al fine di prevenire e/o diagnosticare ipo- ed iperglicemie, è inoltre preferibile utilizzare dispositivi con linearità molto ampia, in genere compresa tra 1,4-27,6 mmol/L (25-500 mg/dL).

Calibrazione del misuratore

Si intende per calibrazione un procedimento mediante il quale si mette in rapporto il segnale fornito dallo strumento (lettura strumentale) con la grandezza che si intende misurare (34). Prima di utilizzare il POC per il SMBG, occorre tradizionalmente procedere alla calibrazione mediante inserimento di un codice, "chip" o striscia calibrante, diversi da strumento a strumento. Poiché le modalità di calibrazione del dispositivo variano in funzione delle caratteristiche dello stesso, si raccomanda di attenersi fedelmente alle istruzioni fornite dalla ditta produttrice. Nel dubbio, o in particolari circostanze ambientali in cui il funzionamento del dispositivo potrebbe variare (ad es. altitudine), potrebbe essere necessario eseguire più calibrazioni. Alcune strumentazioni possiedono un sistema di calibrazione interna automatica. All'apertura di ogni nuova confezione di reagenti o strisce reattive è necessario tarare l'apparecchio con un'apposita striscia di controllo; la taratura è valida solo per quella confezione.

Controllo di qualità

Il controllo di qualità, cioè l'insieme di tutte le procedure che consentono di garantire la qualità dell'aspetto tecnico del prodotto "analisi di laboratorio" (34), rappresenta una tappa fondamentale nell'utilizzo dei sistemi per il SMBG. La specifica di qualità di un esame può essere definita come la massima variazione accettabile nelle prestazioni di un metodo che non comprometta l'interpretazione clinica del dato. L'ET massimo accettabile costituisce una modalità per definire le specifiche di qualità di una misura (34). Se l'errore fornito dal metodo supera l'ET accettabile la qualità analitica del metodo deve essere considerata insufficiente (34).

Per quanto concerne i POC per la misurazione della glicemia, oltre alla calibrazione estemporanea, è necessario verificare periodicamente la taratura utilizzando i controlli specifici (se previsti) secondo tempi e modalità definiti dal produttore o anche più frequentemente, qualora si sospetti un malfunzionamento del dispositivo. Poiché l'accuratezza delle misurazioni dei POC dipende strettamente dalle caratteristiche dello strumento e dalla capacità d'utilizzarlo correttamente da parte del paziente, è comunque importante controllare, sia in fase iniziale, sia a intervalli regolari di tempo, che i risultati delle misurazioni siano allineati con quelli forniti da un laboratorio, in cui la glicemia sia determinata mediante un metodo che impieghi l'enzima esochinasi, in grado a sua volta di fornire risultati tracciabili a quelli ottenuti con metodo di riferimento. Malgrado non esistano indicazioni definitive in merito alla frequenza dei controlli del dispositivo, sembra ragionevole suggerire di verificarne il funzionamento secondo le modalità espresse in precedenza (utilizzare i controlli del produttore o verificare l'allineamento delle misure con la glicemia misurata in un laboratorio centralizzato) ogni qualvolta si sospetti un malfunzionamento, al cambio di lotto delle strisce reattive o comunque non oltre un trimestre di utilizzo.

Considerazioni sull'uso

Il glucometro deve essere mantenuto perfettamente pulito e utilizzato sempre con batterie cariche. Poiché sono oggi disponibili in commercio vari dispositivi, equipaggiati con strisce reattive dedicate, è necessario sempre accertarsi che la striscia utilizzata sia del tipo effettivamente dedicato allo strumento e che sia dello stesso lotto per cui lo strumento è in quel momento calibrato. L'operatore deve sempre accertarsi che le strisce reattive non siano scadute, perché esse forniscono risultati non affidabili dopo la data di scadenza. Le strisce devono essere conservate in modo corretto, seguendo le istruzioni riportate sulla confezione; in particolare, è importante richiudere immediatamente il contenitore dopo il prelievo della striscia necessaria per evitare che l'umidità deteriori i reagenti. Non deve esserci l'esposizione a fonti di calore e il tasso di umidità nel luogo di conservazione non deve essere troppo elevato (35).

La misurazione deve essere eseguita nei seguenti momenti: (i) a digiuno o a distanza di almeno due ore dal pasto; (ii) prima della somministrazione della terapia insulinica per stabilire la dose appropriata; (iii) a due ore o più dall'ultima somministrazione insulinica e (iv) a due ore o più da attività fisica intensa. Il SMBG deve essere utilizzato se vi è motivo di sospettare ipo- o iperglicemia e non deve essere utilizzato qualora si sospetti un mal funzionamento del dispositivo.

Il punto preferito per il prelievo di sangue tramite puntura è il polpastrello della mano non dominante; altri siti (palmo della mano, lobo dell'orecchio, tallone) sono utilizzabili solo in alternativa, in quanto risentono maggiormente di variabili extra-analitiche (dieta, esercizio fisico, stress, malattie). Prima di procedere alla misurazione, il paziente deve inoltre lavarsi le mani con acqua tiepida (l'alcol non è necessario), asciugare accuratamente la parte bagnata, eliminare gli anelli dal dito prescelto per la misurazione, onde evitare una eccessiva perdita di sangue, e massaggiare delicatamente il dito dalla base al polpastrello.

La quantità di sangue applicata alla striscia deve essere sufficiente a coprire l'area del reagente e occorre attendere il tempo prescritto prima di effettuare la lettura della glicemia. Al proposito è preferibile utilizzare dispositivi dotati di un allarme sonoro che avverta il paziente in caso di quantità insufficiente di campione (36). È necessario astenersi dal toccare con le dita l'area della striscia impregnata di reagente.

Interferenze

Una serie di variabili possono influenzare l'affidabilità dei risultati dei glucometri; queste comprendono variazioni di ematocrito, ipossiemia, ipotensione, ipertrigliceridemia, altitudine, temperatura e umidità ambientali (37). Si raccomanda pertanto che l'utilizzatore, sia esso un operatore sanitario o un paziente, sia informato sulle potenziali interferenze analitiche. Va tuttavia precisato che alcune strumentazioni oggi disponibili sono in grado di eliminare le interferenze garantendo l'affidabilità dei risultati sui campioni.

Ematocrito

I valori di ematocrito possono influire sensibilmente sull'accuratezza delle misurazioni eseguite mediante POC (38,39). Anche se il meccanismo non è del tutto noto, l'aumento del numero dei globuli rossi nel sangue intero potrebbe impedire meccanicamente la diffusione del plasma attraverso lo strato di reagente bloccando i pori nella membrana o diminuendo il volume di plasma disponibile per la diffusione (40). Come conseguenza, elevati valori di ematocrito determinano una sottostima della glicemia; al contrario, valori bassi possono generare una sovrastima (40-42). Una significativa dipendenza della misurazione della glicemia dall'ematocrito è descritta per quasi tutti i modelli di glucometri in commercio. Con una semplice formula matematica, specifica per ogni tipo di glucometro, è tuttavia possibile ovviare a questa interferenza, associando i valori di ematocrito e la differenza relativa rispetto alle misurazioni ottenute in laboratorio (43). Esistono delle strumentazioni in grado di misurare sulla goccia di sangue analizzata il valore di ematocrito ed operare successivamente una correzione al valore di glicemia ottenuto (39).

Maltosio, icodextrina, galattosio e xilosio

Alcuni sistemi per SMBG, nello specifico quelli che utilizzano strisce reattive contenenti glucosio deidrogenasi-pirrolochinolina chinone o glucosio-ossidoreduttasi, possono essere soggetti ad interferenze da maltosio, icodextrina (un polimero utilizzato come agente osmotico nella dialisi peritoneale), galattosio o xilosio (44). Nel caso si sospetti un'interferenza sulla determinazione della glicemia mediante utilizzo di glucometri da parte di tali sostanze è preferibile eseguire delle determinazioni per verificare la concordanza tra la glicemia misurata dal glucometro e quella determinata con metodiche di laboratorio convenzionali.

Paracetamolo

L'intossicazione da paracetamolo (comune farmaco antinfiammatorio non steroideo) è causa di interferenza quando vengono utilizzati alcuni glucometri a biosensori elettrochimici (45). In caso di sospetta intossicazione da paracetamolo si deve procedere al dosaggio della glicemia in laboratorio. Al contrario, l'influenza del farmaco assunto alle comuni dosi terapeutiche è generalmente trascurabile.

Acido urico

È stato riportato che concentrazioni sieriche di acido urico superiori a 10 mg/dL possono portare a risultati falsamente elevati di glicemia eseguita mediante glucometro (<http://www.fxol.org/aaccweb>). Se ossidato, l'acido urico può interferire dando letture falsamente basse.

Acido ascorbico

L'acido ascorbico può potenzialmente interferire con

le misurazioni ottenute mediante glucometro, ma in genere concentrazioni di 1-2 mg/dL non determinano interferenza.

Bilirubina

Elevate concentrazioni sieriche di bilirubina possono dare interferenza se si utilizzano glucometri basati sul metodo della glucosio-deidrogenasi.

Terapia con ossigeno

Pazienti critici sottoposti a somministrazione di ossigeno possono presentare valori di glicemia ottenuti da glucometro falsamente bassi. Valori particolarmente bassi di pO₂, di comune riscontro nei neonati o in soggetti ad elevate altitudini, si possono invece associare a letture falsamente elevate.

LO SCENARIO FUTURO

Per ridurre dolore e disagi connessi al SMBG mediante POC sono in fase di sviluppo alcuni sistemi di determinazione minimamente invasivi. Queste tecnologie sono basate sulla trasmissione o riflettanza attraverso i tessuti corporei di radiazioni prossime all'infrarosso, iontoforesi inversa o estrazione chimica di liquidi dal derma, uso di fluidi corporei alternativi, dispersione della luce da parte dei tessuti corporei, spettroscopia fotoacustica, spettroscopia Raman o cambiamenti della polarizzazione dei fluidi oculari. Queste tecniche sono state ampiamente esaminate in diversi studi mostrando risultati incoraggianti (46-49). A tali nuove tecnologie si affiancano esperienze di telemedicina sia a livello internazionale che in ambito italiano.

Monitoraggio continuo

Negli ultimi anni, sono stati sviluppati metodi per il dosaggio del glucosio nel liquido interstiziale (la cui concentrazione è correlata con quella nel sangue) in modo continuo e poco invasivo (50). La maggior parte dei sistemi di microdialisi sono inseriti per via sottocutanea, mentre un sistema sviluppato più recentemente utilizza "iontoforesi inversa" per spostare il glucosio attraverso la pelle. Questi sensori possiedono allarmi specifici per episodi di ipo- e iperglicemia. Piccoli studi condotti su popolazioni di pazienti selezionati hanno mostrato buona correlazione tra letture SMBG e riduzione del tempo medio trascorso in ipo- e iperglicemia (51). Anche se i risultati sono promettenti, non sono ancora stati condotti rigorosi studi clinici controllati che abbiano dimostrato miglioramenti della glicemia a lungo termine e pertanto il loro utilizzo clinico non è ancora raccomandabile.

Alcuni dispositivi di misurazione in continuo della glicemia (CGM) hanno ricevuto l'approvazione della FDA (52,53). Sfortunatamente, l'accuratezza di questi dispositivi è inferiore a quella dei glucometri comunemente utilizzati (54,55), anche se potrebbero essere in grado di fornire benefici clinici (56,57).

Nello sforzo di trovare un sistema di misurazione meno invasivo, Integ ha messo a punto un metodo per l'estrazione di fluido dal derma. Questo metodo di campionamento comporta la penetrazione di una cannula nel derma e consente la raccolta di circa 1 µL di liquido interstiziale, con un tempo mediano di raccolta tra i 4 e 5 s (58). Il glucosio nel liquido interstiziale in campioni raccolti con questa metodica riflette strettamente l'ambiente glicemico e non vi è alcuna differenza di significato clinico di glucosio tra comparto interstiziale e venoso in soggetti le cui concentrazioni di glucosio stanno cambiando rapidamente (59,60). Questi studi affermano che esiste una correlazione tra il glucosio interstiziale e quello nel plasma venoso. Tuttavia, prima di eseguire aggiustamenti della terapia basandosi su letture eseguite con CGM, è comunque raccomandato di confermare il dato ottenuto con un glucometro standard (57). Si sottolinea inoltre la necessità, analogamente ai comuni POC, di mettere in atto un programma di educazione all'utilizzo di tali dispositivi (57).

Telemedicina

Nell'ambito della patologia diabetica, la telemedicina consta nella trasmissione al medico da parte del paziente dei valori ottenuti mediante monitoraggio della glicemia con glucometro e successiva gestione terapeutica del paziente da parte del medico. Un esempio di servizio di telemedicina applicata alla patologia diabetica è il sistema DIANET, sviluppato dall'azienda italiana TEC-SAS (61). Il sistema è basato su un piccolo terminale portatile chiamato "Romeo", che all'interno contiene un minicomputer assai potente, in grado di immagazzinare una grande quantità di dati. Il "software" così memorizzato nel tempo i vari dati riguardanti il paziente diabetico, come il dosaggio di insulina, l'analisi della glicemia, l'attività fisica, la dieta. Tutto viene archiviato, insieme alla data e l'ora. In seguito, il paziente, attraverso un dispositivo di lettura connesso alla linea telefonica, trasmetterà tutti i dati memorizzati al centro specialistico dove il diabetologo analizzerà e vedrà in formato grafico, numerico e statistico i dati ricevuti, correlati tra loro, attraverso uno specifico programma denominato HOMER2. Attraverso questo programma, il medico potrà definire una nuova terapia o semplicemente modificare quella precedente.

Un altro esempio di telemedicina basata sul web, il sistema DIABTel, integra un sistema di "whole communication system" (glucometro, pompa insulinica, "wireless hand-held assistant") per la valutazione clinica remota (62). Uno studio pilota ha dimostrato l'applicabilità di questo sistema alla pratica clinica ed i potenziali benefici nella cura del soggetto diabetico: aumentare la disponibilità di informazioni per l'aggiustamento della terapia, offrire nuovi strumenti di comunicazione medico-paziente, aumentare l'educazione e la responsabilizzazione del paziente e mostrare un andamento positivo verso il miglioramento del controllo metabolico (62). Al contrario, Montori et al. hanno riportato che questo sistema avrebbe un impatto limitato sul controllo glicemico, valutato con dosaggi della HbA_{1c} (63).

CONCLUSIONI

L'utilizzo dei glucometri per il SMBG è ormai consolidato, sia in ambito ospedaliero che domiciliare. Chiare evidenze attestano tuttavia che la qualità nell'utilizzo dei dispositivi e dei loro risultati sia migliorabile (64). Il nostro auspicio è che queste raccomandazioni possano essere di utilità nel migliorare la gestione del paziente diabetico in ambito domiciliare, avendo come principali destinatari

tutti gli operatori sanitari coinvolti nell'educazione del paziente all'utilizzo dei dispositivi POC per il SMBG.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano i componenti dei Gruppi di Studio Intersocietari Diabete mellito e Variabilità extra-analitica del dato di laboratorio per il contributo alla discussione del presente lavoro.

APPENDICE

Sinopsi delle Raccomandazioni

Educazione del paziente

Informare il paziente sull'importanza dell'automonitoraggio della glicemia (SMBG)
Educare il paziente ad un uso appropriato del SMBG mediante corsi pratici sull'uso di strumentazioni "point-of-care", soprattutto volti ad indicarne con precisione l'utilità nelle diverse circostanze
Educare il paziente alla corretta interpretazione dei risultati

Tipo di dispositivo

Prima di acquisire un dispositivo da utilizzare in ambiente ospedaliero o di raccomandarne l'acquisto ai pazienti, la struttura sanitaria deve valutarne le prestazioni analitiche
Utilizzare dispositivi con linearità molto ampia, in genere compresa tra 1,4-27,6 mmol/L (25 e 500 mg/dL)

Obiettivi analitici

La soglia di errore massimo deve essere inferiore a $\pm 20\%$ per glicemia compresa tra 1,7 e 22,1 mmol/L (30-400 mg/dL)
L'errore analitico tollerabile deve essere $\leq \pm 5\%$
Meno del 5% dei campioni devono manifestare variazioni $> \pm 20\%$ rispetto alla glicemia misurata con metodo di riferimento

Calibrazione del dispositivo

Attenersi fedelmente alle istruzioni fornite dalla ditta produttrice
Nel dubbio, o in particolari circostanze ambientali in cui il funzionamento del dispositivo potrebbe variare, è necessario eseguire più calibrazioni
All'apertura di ogni nuova confezione di strisce è necessario calibrare l'apparecchio con un'apposita striscia di controllo; la calibrazione è valida solo per quella confezione

Controllo di qualità

Controllare, sia in fase iniziale che ad intervalli regolari, che i risultati delle misurazioni siano allineati a quelli forniti da un laboratorio centralizzato che impieghi il metodo basato su esochinasi per la determinazione della glicemia

Considerazioni sull'uso

Il glucometro deve essere mantenuto perfettamente pulito e utilizzato sempre con batterie cariche
Accertarsi che la striscia sia quella effettivamente dedicata allo strumento
Verificare la data di scadenza delle strisce e non utilizzare strisce reattive scadute
Verificare che la striscia reattiva sia dello stesso lotto con cui lo strumento è in quel momento calibrato
Conservare le strisce correttamente, seguendo le istruzioni riportate sulla confezione (richiudere immediatamente il contenitore dopo il prelievo per evitare che l'umidità deteriori i reagenti)
Non esporre le strisce ad eccessivo calore ed umidità
La misurazione deve essere eseguita nei seguenti momenti:
- a digiuno e/o a distanza di due ore dal pasto
- prima della terapia insulinica
- a due ore o più dall'ultima somministrazione insulinica
- a due ore o più da attività fisica intensa
Il SMBG deve essere utilizzato se vi è motivo di sospettare una ipo- o iperglicemia
Il SMBG non deve essere utilizzato se si sospetta un malfunzionamento del dispositivo
Il punto preferito per la puntura è il polpastrello della mano non dominante
Altri siti (palmo della mano, avambraccio, lobo dell'orecchio, tallone) sono utilizzabili solo in alternativa in quanto risentono maggiormente di variabili extra-analitiche
Prima di procedere alla misurazione, il paziente deve:
- lavarsi le mani con acqua tiepida (l'alcol non è necessario)
- asciugarle accuratamente
- eliminare gli anelli dal dito prescelto per la puntura
- massaggiare delicatamente il dito dalla base al polpastrello
La quantità di sangue applicata deve essere sufficiente a coprire l'area del reagente e occorre attendere il tempo indicato prima di effettuare la lettura della glicemia
È preferibile utilizzare dispositivi dotati di un allarme sonoro che avverta il paziente in caso di quantità insufficiente di campione
Astenersi dal toccare con le dita l'area della striscia impregnata di reagente

Interferenze

L'utilizzatore deve essere informato sulle possibili interferenze analitiche

Utilizzare formule matematiche per correggere la glicemia per i valori di ematocrito (laddove disponibili)

Verificare la potenziale interferenza da maltosio, icodextrina, galattosio, xilosio, acido ascorbico, bilirubina o acido urico, esaminando la corrispondenza tra la glicemia misurata dal glucometro e quella determinata con metodiche di laboratorio convenzionali

In caso di sospetta intossicazione da paracetamolo, misurare la glicemia in laboratorio

BIBLIOGRAFIA

- Renard E. Monitoring glycemic control: the importance of self-monitoring of blood glucose. *Am J Med* 2005;118:S12-9.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31(suppl 1):S12-54.
- http://www.diabeteitalia.it/pdf/AMD_SID.pdf
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002;48:436-72.
- DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanent Diabetes Registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
- Evans JMM, Newton RW, Ruta DA, et al. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycemic control: observation study with diabetes database. *Br Med J* 1999;319:83-6.
- Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1759-63.
- Ferrai G, Paleari R. Razionale e frequenza dell'automonitoraggio glicemico nei pazienti diabetici. *Biochim Clin* 2007;31:553-7.
- Reynolds RM, Webb DJ. Recommendations and conclusions from a mini-symposium on self-blood glucose monitoring. *J R Coll Physicians Edinb* 2006;36:155-8.
- Consensus statement on self-monitoring in diabetes: institute of health economics, Alberta, Canada. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:146-51.
- Reynolds RM, Strachan MWJ. Home blood glucose monitoring in type 2 diabetes. *Br Med J* 2004;326:754-5.
- Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7.
- Meier JL, Swislocki LM, Lopez JR, et al. Reduction in self-monitoring of blood glucose in persons with type 2 diabetes results in cost savings and no change in glycemic control. *Am J Managed Care* 2002;8:557-65.
- Schwedes U, Siebolds M. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effects on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002;25:1928-32.
- Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005;21:173-83.
- Schütt M, Kern W, Krause U, et al. Is the frequency of self-monitoring of blood glucose related to long-term metabolic control? Multicenter analysis including 24500 patients from 191 centers in Germany and Austria. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:384-8.
- Johnson JA, Majumdar SR, Bowker SL, et al. Self monitoring in type 2 diabetes: a randomized trial of reimbursement policy. *Diabet Med* 2006;23:1247-51.
- Programma nazionale per le linee guida. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Istituto Superiore di Sanità, Maggio 2002. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf.
- Kempf K, Neukirchen W, Martin S, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a new look at published trials. *Diabetologia* 2008;51:686-8.
- Peel E, Douglas M, Lawton J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *Br Med J* 2007;335:493.
- D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chem* 2005;51:1573-6.
- American Diabetes Association buyer's guide. *Diabetes Forecast* 2001;54:46-110.
- Burnett RW, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, et al. IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chim Acta* 2001;307:205-9.
- Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, et al. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. *Clin Chem* 2004;50:1068-71.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, et al. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S91-3.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Ancillary (bedside) blood glucose testing acute and chronic care facilities; approved guidelines. Villanova, PA: NCCLS 1994.
- American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996;19(suppl 1):S62-6.
- International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/TC 212/SC. Final Draft International Standard ISO/FDIS 15197. Geneva: ISO, 2003.
- Kost GJ, Louie R, Veerasamy N, et al. Meeting the challenge of the International Standard ISO 15197 for capillary glucose accuracy. *Clin Chem* 2005;51:A255.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Point-of-care blood-glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline, 2nd ed. Wayne, PA: NCCLS, 2002.
- Kost GJ, Vu HT, Lee JH, et al. Multicenter study of oxygen-insensitive handheld glucose point-of-care testing in critical care/hospital/ambulatory patients in the United States and Canada. *Crit Care Med* 1998;26:581-90.
- Lewandrowski K, Cheek R, Nathan DM, et al. Implementation of capillary blood glucose monitoring in a teaching hospital and determination of program require-

- ments to maintain quality testing. *Am J Med* 1992;93:419-26.
34. Ottomano C, Ceriotti F, Galeazzi M, et al. Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. *Biochim Clin* 2008;32:102-21.
 35. Bamberg R, Schulman K, MacKenzie M, et al. Effect of adverse storage conditions on performance of glucometer test strips. *Clin Lab Sci* 2005;18:203-9.
 36. Wiener K. Potential for error from underfilling glucometer Elite test strips. *Diabet Med* 2000;17:555-6.
 37. American Diabetes Association. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994;17:81-6.
 38. Barreau PB, Buttery JE. Effect of hematocrit concentration on blood glucose value determined on Glucometer II. *Diabetes Care* 1988;11:116-8.
 39. Rao LV, Jakubiak F, Sidwell JS, et al. Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clin Chim Acta* 2005;356:178-83.
 40. Tang Z, Lee JH, Louie RF, et al. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point of care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:1135-40.
 41. Kaplan M, Blondheim O, Alon I. Screening for hypoglycaemia with plasma in neonatal blood of high hematocrit value. *Crit Care Med* 1989;17:279-82.
 42. Kilpatrick ES, Rumley AG, Myin H. The effect of variations in hematocrit, mean cell volume and red blood count on reagent strip tests for glucose. *Ann Clin Biochem* 1993;30:485-7.
 43. Mann EA, Salinas J, Pidcoke HF, et al. Error rates resulting from anemia can be corrected in multiple commonly used point-of-care glucometers. *J Trauma* 2008;64:15-20.
 44. Schleis TG. Interference of maltose, icodextrin, galactose, or xylose with some blood glucose monitoring systems. *Pharmacotherapy* 2007;27:1313-21.
 45. Cartier LJ, Leclerc P, Pouliot M, et al. Toxic levels of acetaminophen produce a major positive interference on Glucometer Elite and Accu-chek Advantage glucose meters. *Clin Chem* 1998;44:893-4.
 46. Khalil OS. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements. *Clin Chem* 1999;45:165-77.
 47. Roe JN, Smoller BR. Bloodless glucose measurement. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 1998;15:199-241.
 48. Ginsberg BH. An overview of minimally invasive technologies. *Clin Chem* 1992;38:1596-600.
 49. Kaufman F. Glucose sensors in the mid-1990s. *Diabetes Annu* 1996;10:251-7.
 50. Rebrin K, Steil G. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther* 2000;2:461-72.
 51. Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycaemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44-50.
 52. Chase HP, Roberts MD, Wightman C, et al. Use of the GlucoWatch Biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2003;111:790-4.
 53. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2000;2:49-56.
 54. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. The accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:791-800.
 55. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Research in Children Network. *Diabetes Care* 2004;27:722-6.
 56. Klonoff D. The importance of continuous glucose monitoring in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000;1:S1-4.
 57. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, et al. Clinical application of emerging sensor technologies in diabetes management: consensus guidelines for continuous glucose monitoring (CGM). *Diabetes Technol Ther* 2008;10:232-44.
 58. Collison ME, Stout PJ, Glushko TS, et al. Analytical characterization of electrochemical biosensor test strips for measurement of glucose in low-volume interstitial fluid samples. *Clin Chem* 1999;45:1665-73.
 59. Service FJ, O'Brien PC, Wise SD, et al. Dermal interstitial glucose as an indicator of ambient glycemia. *Diabetes Care* 1997;20:1426-9.
 60. Bantle JP, Thomas W. Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with dermal interstitial fluid. *J Lab Clin Med* 1997;130:436-41.
 61. Di Biase N, Napoli A, Sabbatini A, et al. Telemedicine in the treatment of diabetic pregnancy. *Ann Ist Super Sanità* 1997;33:347-51.
 62. Gómez EJ, Hernando ME, García A, et al. Telemedicine as a tool for intensive management of diabetes: the DIABTel experience. *Comput Methods Programs Biomed* 2002;69:163-77.
 63. Montori VM, Helgemoe PK, Guyatt GH, et al. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycaemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care* 2004;27:1088-94.
 64. Carraro P, Plebani M. Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. *Clin Chim Acta* 2009;404:65-7.