

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

M. Montagnana<sup>a</sup>, M. Caputo<sup>b</sup>, D. Giavarina<sup>c</sup>, R. Testa<sup>d</sup>, A. Mosca<sup>e</sup>, G. Lippi<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup>Sezione di Chimica Clinica, Dip. di Scienze Morfologico-Biomediche, Università degli Studi di Verona

<sup>b</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera, Bussolengo (VR)

<sup>c</sup>Laboratorio di Chimica Clinica ed Ematologia, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

<sup>d</sup>U.O. di Ricerca Diabetologica, INRCA-IRCCS, Ancona

<sup>e</sup>Dip. di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Milano

## Riassunto

L'auto-monitoraggio 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. In accordo, le attuali raccomandazioni dell'ADA per l'utilizzo del POC nel monitoraggio della glicemia include i seguenti punti: (a) raggiungere e mantenere il controllo glicemico, (b) prevenire ed identificare episodi di ipoglicemia, (c) prevenire iperglicemie severe, (d) aggiustare cambiamenti dello stile di vita, (e) determinare il bisogno di iniziare la terapia con insulina nel diabete mellito gestazionale. Tuttavia, i risultati ottenuti con i glucometri non sono accurati come quelli ottenuti con metodiche di laboratorio dal momento che diversi fattori potrebbero inficiare i risultati ottenuti con questi strumenti: errori dell'utilizzatore, errori di calibrazione e dei controlli di qualità ed interferenze biologiche od analitiche.

Queste raccomandazioni hanno lo scopo di fornire le indicazioni cliniche all'SMBG e di identificare i requisiti e gli obiettivi essenziali per una corretta gestione, valutazione ed utilizzo dei glucometri in ambito domiciliare.

## Summary

**Recommendations for the management, the evaluation and the use of glucometers in the extra-hospital setting**

Self-monitoring of blood glucose (SMBG) performed by instruments of type "point-of-care" (POC) in diabetic patients is now universally considered as an integral part of home management of this disease. Accordingly, the current ADA's recommendations for the use of POC in glucose monitoring include the following points: (a) to achieve and maintain glycemic control, (b) to prevent and detect the episodes of hypoglycemia, (c) to prevent the severe hyperglycemia, (d) to adjust lifestyle changes, (e) to determine the need to begin treatment with insulin in gestational diabetes mellitus. However, the results from glucose meters are not as accurate as those from laboratory methods since several factors could affect the results achieved by these instruments: user errors, incorrect calibration and quality control or biological and analytical interferences.

The current recommendations aim to review the clinical indications for SMGB and to identify the requirements and the goals essential for proper management, evaluation and use of glucometer at home.

*Key-words:* self monitoring blood glucose, glucometer, glycemia, recommendations, point-of-care.

*Tali Raccomandazioni sono state pubblicate nella medesima forma sulla rivista Biochimica Clinica, in quanto documento ufficialmente prodotto dal Gruppo di Studio intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete mellito e dal Gruppo di Studio intersocietario SIBioC-SIMeL-CISMEL sulla Variabilità extra-analitica del dato di laboratorio.*

## Premesse

L'auto-monitoraggio 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 adattamenti alla dieta, all'attività fisica e alla terapia farmacologica, onde ottenere il miglior controllo glicemico possibile<sup>1</sup>. Molte evidenze cliniche, soprattutto nei diabetici in trattamento insulinico, attribuiscono a SMBG un ruolo determinante per prevenire le complicazioni a breve, medio e lungo termine. Le attuali raccomandazioni dell'ADA per l'utilizzo dei POC per il monitoraggio glicemico comprendono i seguenti punti: (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) stabilire la necessità di iniziare il trattamento con insulina nel diabete mellito gestazionale<sup>2</sup>.

## Campo di applicazione

Queste raccomandazioni rappresentano uno strumento professionale rivolto ai Professionisti di laboratorio, ai Diabetologi, 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 (Tab. I). 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. Tali temi saranno oggetto di un successivo documento.

## Presupposti clinici all'auto-monitoraggio della glicemia

Da quanto si evince dalle più recenti raccomandazioni dell'ADA<sup>2</sup>:

- Nei pazienti in terapia insulinica intensiva l'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, l'SMBG può essere utile nel raggiungimento degli obiettivi glicemici.
- Per raggiungere gli obiettivi glicemici postprandiali può essere appropriato l'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)<sup>3</sup> hanno emanato una serie di raccomandazioni:

- L'autocontrollo glicemico, condiviso con il team diabetologico, è una componente indispensabile dell'au-

to 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).

- 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).
- L'autocontrollo glicemico continuativo, con frequenza e modalità diverse, è utile per la persona con diabete tipo 2 insulino-trattato. (Livello della prova III, 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).
- 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).

SID ed 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 4 controlli/die in condizioni di buon controllo glicemico;
  - b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto.
- Classe 2
  - a) numero di controlli quotidiani pari al numero d'iniezioni, cui va aggiunto un 20% in più di controlli in routine;
  - b) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto.
- Classe 3
  - a) 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) numero illimitato in condizioni di squilibrio glicemico o malattie intercorrenti, per periodi limitati alla risoluzione del fatto.
- Classe 4

L'efficacia dell'autocontrollo della glicemia in questa classe di pazienti non è a tutt'oggi dimostrata.

La National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) aveva già inserito il Diabete Mellito nelle Linee guida pratiche di Medicina di Laboratorio basate

**Tabella I. Raccomandazioni.****Educazione del paziente**

Informare il paziente sull'importanza dell'SMBG

Educare il paziente ad un uso appropriato dell'SMBG

Il paziente deve essere educato mediante corsi pratici sul POC, 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 al 10% per glicemia compresa tra 1.7 e 22.1 mmol/L (30-400 mg/dL)

Il limite tollerabile deve essere di  $\pm 20\%$  per glicemia  $>5.5$  mmol/L (100 mg/dL) e  $\pm 0.83$  mmol/L ( $\pm 15$  mg/dL) per glicemia  $<5.5$  mmol/L (100 mg/dL)

L'errore analitico tollerabile deve essere  $<5\%$

Meno del 5% dei campioni devono manifestare variazioni  $\pm 0.83$  mmol/L ( $\pm 15$  mg/dL) o  $\pm 20\%$  per glicemia misurata con metodo di riferimento, rispettivamente sotto o sopra 4.1 mmol/L (75 mg/dL)

L'errore deve essere inferiore al 20% per concentrazioni di glucosio comprese tra 1.7 e 22.1 mmol/L (30-400 mg/dL)

Almeno il 95% delle misurazioni dei dispositivi portatili deve cadere entro  $\pm 0.83$  mmol/L ( $\pm 15$  mg/dL) rispetto alla misura ottenuta con il 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 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, sia ad intervalli regolari, che le misurazioni siano allineate con quelle fornite da un laboratorio di riferimento

Il laboratorio di riferimento deve utilizzare l'esochinasi come metodo per la determinazione della glicemia plasmatica

**Considerazioni sull'uso**

Il glucometro deve essere mantenuto perfettamente pulito e deve essere utilizzato sempre con batterie cariche

Accertarsi che la striscia sia quella effettivamente dedicata allo strumento

Verificare la data di scadenza delle strisce e mai utilizzare strisce reattive scadute

Verificare che la striscia reattiva sia dello stesso lotto con cui lo strumento è 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 invece 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'alcool non è necessario)
- asciugare accuratamente la parte bagnata
- eliminare gli anelli dal dito prescelto per la misurazione
- 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

sull'evidenza<sup>4</sup>. Nel 2007 è apparso un aggiornamento delle precedenti raccomandazioni, nel quale sono stati aggiornati alcuni riferimenti e si tiene inoltre conto delle recenti implementazioni dell'ADA. Il documento è ancora in versione di bozza, anche se si è già chiusa la fase di raccolta dei suggerimenti. E' 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:

- L'SMBG è raccomandato nei paziente insulino-dipendenti. Per il tipo 1, se ne raccomanda l'utilizzo per almeno 3 volte al giorno. SMBG è consigliato in pazienti in trattamento con agenti 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 i dati per suggerire un conseguente miglioramento di outcome sono insufficienti.
- 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 dell'SMBG per il raggiungimento e mantenimento degli obiettivi terapeutici è stata chiaramente dimostrata da studi clinici nei quali la maggiore frequenza dell'auto-monitoraggio è associata ad un migliore controllo glico-metabolico, come dimostrato dalla diminuzione dei valori di emoglobina glicata (HbA1c)<sup>5-8</sup>. La frequenza e l'orario a cui effettuare l'SMBG può variare in rapporto agli obiettivi del singolo paziente, ma per la maggior parte dei diabetici di tipo 1, l'ADA raccomanda almeno 3 determinazioni della glicemia al giorno<sup>2</sup>. 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<sup>9</sup>.

Per la classe di pazienti affetti da diabete tipo 2, non insulino-trattati, non c'è consenso sull'effettiva utilità dell'SMBG<sup>10-18</sup>. Una possibile spiegazione di tale divergenza di opinioni è legata al fatto che spesso l'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'SMBG

Innanzitutto, il paziente diabetico deve essere infor-

mato su cosa sia l'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, sia in termini economici, il paziente deve essere educato ad un uso appropriato dell'SMBG mediante corsi pratici, soprattutto volti ad indicarne con precisione l'utilità nelle diverse situazioni (alto vs. basso introito calorico, attività fisica...)<sup>19</sup>. Al paziente deve poi essere chiara la relazione esistente tra le singole letture della glicemia eseguite con la strumentazione POC ed il controllo gluco-metabolico complessivo<sup>20</sup>. Pertanto, l'uso appropriato ed efficace del POC presuppone l'educazione del paziente alla corretta interpretazione dei risultati<sup>20</sup>.

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 prevedono formule di correzione può risultare inferiore dell'11% rispetto a quella plasmatica. Si rammenta, a tale proposito, che un gruppo di lavoro dell'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) ha raccomandato l'utilizzo di un fattore di conversione costante, pari a 1,11, per convertire la concentrazione della glicemia su sangue intero nell'equivalente concentrazione plasmatica, onde riportare, come raccomandato, esclusivamente quest'ultimo valore<sup>21</sup>.

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'auto-monitoraggio

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<sup>4</sup>. 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, il collegamento informatico tra i reparti ed il 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 come enzima. 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 (conduttività elettrica del sangue indotta dalla corrente elettrica generata dall'ossidazione del glucosio).

Oltre a strumentazioni basate sulla reazione della glucosio-ossidasi, esistono in commercio strumentazioni che impiegano la reazione della glucosio-deidrogenasi, enzima che catalizza la formazione di glucono-d-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 riporta un range che va da 1,7-33,1 mmol/L (30-600 mg/dL)<sup>4</sup>. La strumentazione disponibile in commercio viene elencata annualmente dall'"ADA's Buyer's Guide to Diabetes Products"<sup>22</sup>. 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 (PGM) siano tradizionalmente vincolati a norme analitiche meno rigorose rispetto ai test routinari, esistono linee guida ben definite che ne identificano target analitici. Un gruppo di lavoro dell'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) ha recentemente raccomandato che i glucometri dovrebbero fornire risultati sovrapponibili a quelli della glicemia determinata su sangue venoso con i comuni test di laboratorio, indipendentemente dalla matrice e dalla tecnologia<sup>23,24</sup>. Di concerto, nel 1994 l'ADA ha prodotto le prime indicazioni sulle performance 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)<sup>25</sup>. 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 ( $\pm 15$  mg/dL) per glicemia  $< 5.5$  mmol/L (100 mg/dL)<sup>26</sup>. Un target analitico rivisto dall'ADA nel 1996 indica un errore analitico  $< 5\%$ <sup>27</sup>. Le linee guida NCCLS riviste nel 2002 e successivamente implementate dalle norme ISO (International Organization for Standardization), raccomandano che meno del 5% dei campioni manifestino variazioni  $\pm 0.83$  mmol/L ( $\pm 15$  mg/dL) o  $\pm 20\%$  per glicemia misurata con metodo di riferimento, rispettivamente sotto o sopra 4.1 mmol/L (75 mg/dL)<sup>28,29</sup>. Secondo le raccomandazioni della Food and Drug Administration (FDA), i dispositivi portatili per l'SMBG devono avere un errore inferiore al 20% per concentrazioni di glucosio comprese tra 1.7 e 22.1 mmol/L (30-400 mg/dL)<sup>30</sup>. Un criterio di tolleranza proposto da Kost prevede che almeno il 95% delle misurazioni dei dispositivi portatili cada entro  $\pm 0.83$  mmol/L ( $\pm 15$  mg/dL) rispetto alla misura ottenuta con il metodo di riferimento<sup>31</sup>. 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 dall'IFCC sembra quella più consona ("produzione di risultati sovrapponibili a quelli della glicemia determinata su sangue venoso con i comuni test di laboratorio"). In alternativa, l'utilizzo di un dato quantitativo corrispondente all'errore totale (TE) massimo accettabile può essere utile per una verifica più precisa (per la glicemia esso è riassumibile in uno scostamento superiore al 6.9% rispetto al target stabilito sulla base di un controllo fornito dal produttore o di un confronto con la glicemia plasmatica).

La concordanza (accuratezza) tra la glicemia misurata dal glucometro e quella determinata con metodiche di laboratorio convenzionali è mediamente buona, ma risulta variabile in rapporto alla glicemia: la concordanza è elevata nel range 2.8-13.8 mmol/L (50-250 mg/dL), mentre diminuisce per valori glicemici superiori o inferiori, pur risultando accettabile nel range 2.2-

27.7 mmol/L (40-500 mg/dL)<sup>32</sup>.

In linea generale, la scelta del dispositivo è dettata da una serie di considerazioni di natura pratica (facilità di utilizzo, dimensioni del display, dimensioni 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 lo stato 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 da utilizzare in ambiente ospedaliero 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 e 500 mg/dL).

#### **Calibrazione del misuratore e suo stato di manutenzione**

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<sup>33</sup>. Prima di utilizzare il POC per l'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 esempio in altitudine), potrebbe essere necessario eseguire più calibrazioni. Alcune strumentazioni possiedono un sistema di calibrazione interna automatica. All'apertura di ogni nuova confezione 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<sup>33</sup>, rappresenta una tappa fondamentale nell'utilizzo dei sistemi per l'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 (vedi paragrafo precedente) costituisce una modalità per definire le specifiche di qualità di una misurazione<sup>33</sup>. Se l'errore fornito dal metodo supera l'ET accettabile la qualità analitica del metodo deve essere considerata insufficiente<sup>33</sup>. 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<sup>4</sup>, è comunque importante controllare, sia in fase iniziale, sia a intervalli regolari di tempo, che le misurazioni siano allineate con quelle fornite da un laboratorio di riferimento, in cui la glicemia plasmatica sia determinata mediante esochinasi, metodo che fornisce 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 plasmatica) ogni qualvolta si sospetti un malfunzionamento, al cambio di lotto delle strisce reattive o comunque entro e non oltre un trimestre di utilizzo.

#### **Considerazioni sull'uso**

Ovviamente, il glucometro deve essere mantenuto perfettamente pulito e deve essere utilizzato sempre con batterie cariche. Poiché sono oggi disponibili in commercio vari dispositivi, equipaggiati con strisce reattive altamente specifiche, è necessario accertarsi sempre che (i) la striscia sia quella effettivamente dedicata allo strumento e (ii) sia dello stesso lotto con cui lo strumento è calibrato. L'operatore deve sempre accertarsi che le strisce reattive non siano scadute, giacché esse non sono più 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 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<sup>34</sup>.

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, (iv) a due ore o più da attività fisica intensa. L'SMBG deve essere utilizzato se vi è motivo di sospettare una ipo o iperglicemia e non deve essere utilizzato qualora si sospetti un malfunzionamento del dispositivo.

Il punto preferito per la 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 (i) lavarsi le mani con acqua tiepida (l'alcool non è ne-

cessario), (ii) asciugare accuratamente la parte bagnata, (iii) eliminare gli anelli dal dito prescelto per la misurazione onde evitare un'eccessiva perdita di sangue, (iv) 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 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<sup>35</sup>. E' necessario astenersi dal toccare con le dita l'area della striscia impregnata di reagente.

### Interferenze

E' descritto che una serie di variabili possono influenzare l'attendibilità dei risultati dei glucometri; queste comprendono variazioni di ematocrito, ipossiemia, ipotensione, ipertrigliceridemia, altitudine, temperatura e umidità ambientali<sup>36</sup>. 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 inficiare sensibilmente l'accuratezza delle misurazioni eseguite mediante POC<sup>37,38</sup>. Anche se il meccanismo non è del tutto noto, l'aumento 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<sup>39</sup>. Come conseguenza, elevati valori di ematocrito determinano una sottostima della glicemia; al contrario, valori bassi generano tradizionalmente una sovrastima<sup>39-41</sup>. Variabilità significativa nella misurazione della glicemia a causa dell'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 questo *bias*, associando i valori di ematocrito e la differenza relativa rispetto alle misurazioni ottenute in laboratorio<sup>42</sup>. Esistono peraltro 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<sup>38</sup>.

#### • Maltosio, icodextrina, galattosio e xilosio

Alcuni sistemi di auto-monitoraggio, nello specifico quelli che utilizzano strisce reattive contenenti glucosio deidrogenasi-pyrroloquinolinechinone o glucosio ossidoreduttasi, possono essere soggetti ad interferenze da maltosio, icodextrina (un polimero utilizzato come agente osmotico nella dialisi peritoneale), galattosio, o

xilosio<sup>43</sup>. 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 (accuratezza) 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 con biosensori elettrochimici<sup>44</sup>. In caso di sospetta intossicazione da Paracetamolo si deve procedere al dosaggio della glicemia in laboratorio. Al contrario, l'influenza dei farmaci assunti alle comuni dosi terapeutiche è generalmente del tutto trascurabile; non è necessario quindi eseguire la determinazione della glicemia in laboratorio.

#### • Acido urico

Alterate concentrazioni sieriche di acido urico possono interferire con la misurazione della glicemia eseguita mediante glucometro. Nello specifico, è stato riportato che concentrazioni sieriche superiori a 10 mg/dL possono portare a risultati falsamente elevati rispetto a misurazioni eseguite con il metodo di riferimento. 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 livelli di 1-2 mg/dl non determinano interferenza.

#### • Bilirubina

Elevate concentrazioni di bilirubina possono creare un'interferenza se si utilizzano glucometri con il 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 pO<sub>2</sub>, di comune riscontro nei neonati o in soggetti ad elevate altitudini, si possono invece associare a letture falsamente elevate.

### Stato dell'arte (presente e futuro)

Per ridurre il dolore e disagi connessi all'automonitoraggio mediante POC, sono attualmente in fase di sviluppo alcuni sistemi di determinazione minimamente invasivi. Queste tecnologie comprendono la trasmissione o riflettanza attraverso i tessuti corporei di radiazioni prossime all'infrarosso; ionoforesi 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; cambiamenti della polarizzazione dei fluidi

oculari. Queste tecniche sono state ampiamente esaminate in diversi studi<sup>45-48</sup> e mostrano risultati più o meno incoraggianti. A tali nuove tecnologie si affiancano esperienze sia a livello internazionale sia in ambito italiano di Telemedicina.

### Monitoraggio continuo

Negli ultimi anni, sono stati sviluppati i metodi di dosaggio del glucosio nel liquido interstiziale (che è correlato con quello nel sangue)<sup>49</sup> in modo continuo e poco invasivo. La maggior parte dei sistemi di microdialisi sono inseriti per via sottocutanea, mentre un sistema sviluppato più recentemente utilizza "ionoforesi 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 con le letture SMBG e una riduzione del tempo medio trascorso in ipo e iperglicemia<sup>50</sup>. 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.

Molti dispositivi di misurazione in continuo della glicemia (CGM) hanno ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA)<sup>51,52</sup>. Due strumentazioni, il GlucoWatch G2 Biographer (GW2B; Cygnus, Redwood City, CA), che fornisce 6 letture della glicemia all'ora, e il Continuous Glucose Monitoring System (CGMS; Medtronic Minimed, Northridge, CA), hanno ottenuto l'approvazione FDA per l'utilizzo insieme all'SMBG. Dal 2001 è disponibile anche il Glucoday della Menarini Diagnostics. In questo caso le misurazioni sono fatte ogni secondo, con media ogni 3 minuti, per un totale di 480 misurazioni al giorno, questo per due giorni. L'accuratezza degli attuali dispositivi è inferiore a quella dei glucometri comunemente utilizzati<sup>53,54</sup>, ma potrebbero essere in grado di fornire benefici clinici<sup>55,56</sup>. Nello sforzo di trovare un sistema di misurazione del glucosio 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 (ISF), con un tempo mediano di raccolta tra i 4 e 5 s<sup>57</sup>. Il glucosio nel liquido interstiziale in campioni raccolti con questa metodica riflette strettamente l'ambiente glicemico<sup>58</sup> e non vi è alcuna differenza clinica di glucosio tra comparto interstiziale e venoso in soggetti le cui concentrazioni di glucosio stanno cambiando rapidamente<sup>59</sup>. 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, viene comunque raccomandato di confermare il dato ottenuto con un glucometro standard<sup>56</sup>. Si sottolinea inoltre la necessità, analogamente ai comuni POC, di met-

tere in atto un programma di educazione all'utilizzo di tali dispositivi<sup>56</sup>.

### Telemedicina

La Telemedicina, nell'ambito della patologia diabetica, consta nella trasmissione al medico da parte del paziente dei valori ottenuti mediante monitoraggio della glicemia con glucometro e successiva gestione terapeutica da parte del medico del paziente. Un esempio di servizio di Telemedicina applicata alla patologia diabetica è il sistema DIANET, sviluppato dall'azienda italiana TECSAS. Il sistema Telediabete è basato su un piccolo terminale portatile chiamato "Romeo", che all'interno contiene un mini computer assai potente, in grado di immagazzinare una grande quantità di dati. Romeo così memorizza, man mano che passa il 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 da Romeo al Centro specialistico ove il diabetologo analizzerà e vedrà in formato grafico, numerico e statistico tutti i dati ricevuti correlati tra loro, attraverso il programma denominato HOMER2. Attraverso questo programma, il medico potrà definire una nuova terapia o semplicemente modificare quella precedentemente inserita.

Un altro esempio pratico di questa forma di Telemedicina basata sul Web, il sistema DIABTel, integra un sistema di *whole communication system* (glucometro, pompa insulinica, wireless hand-held assistant) *for medical remote advice*. 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 disponibili 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 dei pazienti<sup>60</sup>. Al contrario, Montori e colleghi riportano che questo sistema avrebbe un impatto limitato sul controllo glicemico, valutato con dosaggi dell'emoglobina glicata<sup>61</sup>.

### Conclusioni

L'utilizzo dei glucosimetri per la determinazione della glicemia è ormai consolidato, sia in ambito ospedaliero, sia in quello domiciliare. Chiare indicazioni attestano tuttavia che la qualità nell'utilizzo dei dispositivi e dei loro risultati sia migliorabile<sup>62</sup>. L'auspicio del GdS intersocietario Diabete mellito e del GdS intersocietario sulla variabilità extra-analitica del dato di laboratorio è che queste raccomandazioni possano essere di utilità nel migliorare la gestione del paziente diabetico in ambito domiciliare. Esse hanno quindi come principali destinatari tutti gli operatori sanitari coinvolti nel-



l'educazione del paziente all'utilizzo dei dispositivi POC per l'SMBG.

## Ringraziamenti

- *Componenti del GdS intersocietario SIBioC-SIMeL Diabete mellito:*

*Componenti SIBioC:* Andrea Mosca (Milano) (coordinatore), Graziella Bonetti (Brescia), Anna Caldini (Firenze), Ferruccio Ceriotti (Milano), Franco Ghiara (Genova), Maristella Graziani (Verona), Annunziata Lapolla (Padova), Agostino Ognibene (Firenze), Renata Paleari (Milano), Cristina Pellegrini (Arco di Trento), Alessandro Terreni (Firenze).

*Componenti SIMeL:* Roberto Testa (Ancona) (coordinatore), Mariarosla Carta (Vicenza) (vice-coordinatore), Paolo Andreani (Terni), Antonio Ceriello (Birmingham), Alberto Falorni (Perugia), Grazia Ferrai (Treviso), Daniela Foti (Cosenza), Gabriella Lavallo (Roma), Giuseppe Lippi (Verona), Claudia Lo Cascio (Verona), Italiano Maccaroni (Recanati), Lucia Malloggi (Pisa), Maurizio Marra (Ancona), Massimo Massi Benedetti (Kuwait), Martina Montagnana (Verona), Cristina Peirone (Perugia), Maria Letizia Tomassoni (Terni), Marina Vitillo (Roma).

- *Delegati AMD:* Carlo Giorda (Torino), Augusto Lovagnini Scher (Monza).

- *Delegati SID:* Mauro Cignarelli (Foggia), Paola Fiorretto (Padova).

- *Componenti del GdS intersocietario SIBioC-SIMeL-CISMEL sulla variabilità extra-analitica del dato di laboratorio:* Giuseppe Lippi (Verona), Marco Caputo (Bussolengo), Giuseppe Banfi (Milano), Mauro Buttarello (Padova), Ferruccio Ceriotti (Milano), Massimo Daves (Bolzano), Alberto Dolci (Milano), Martina Montagnana (Verona), Andrea Mosca (Milano), Valentino Miconi (Vicenza), Bruno Milanesi (Brescia), Margherita Morandini (Pordenone), Elisa Piva (Padova), Gian Luca Salvagno (Verona), Davide Giarvarina (Vicenza).

## Bibliografia

1. Renard E. Monitoring glycemic control: the importance of self-monitoring of blood glucose. *Am J Med* 2005; 118:12-9.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008; 31:12-54.
3. [http://www.diabeteitalia.it/pdf/AMD\\_SID.pdf](http://www.diabeteitalia.it/pdf/AMD_SID.pdf). (data di consultazione: 15.12.2008).
4. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48:436-72.
5. 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.
6. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, 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.
7. Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Stevenson RJ, Morris AD. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observation study with diabetes database. *Br Med J* 1999; 319:83-6.
8. Murata GH, Shah JH, Hoffman RM, Wendel CS, Adam KD, Solvas PA, et al. Intensified blood glucose monitoring improves glycaemic control in stable, insulin-treated veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1759-63.
9. Ferrai G, Paleari R. Razionale e frequenza dell'automonitoraggio glicemico nei pazienti diabetici. *Biochimica Clinica* 2007; 31:553-7.
10. 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.
11. Consensus statement on self-monitoring in diabetes: Institute of Health Economics, Alberta, Canada. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23:146-51.
12. Reynolds RM, Strachan MWJ. Home blood glucose monitoring in type 2 diabetes. *BMJ* 2004; 326:754-5.
13. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, 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.
14. Meier JL, Swislocki LM, Lopez JR, Noth RH, Bartlebaugh P, Siegel D. 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.
15. 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.
16. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, Grava MB. 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.
17. Schütt M, Kern W, Krause U, Busch P, Dapps A, Grziwotz R, 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.
18. Johnson JA, Majumdar SR, Bowker SL, Toth EL, Edwards A. Self monitoring in type 2 diabetes: a randomized trial of reimbursement policy. *Diabet Med* 2006; 23: 1247-51.
19. Kempf K, Neukirchen W, Martin S, Kolb H. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a new look at published trials. *Diabetologia* 2008; 51:686-8.
20. Peel E, Douglas M, Lawton J. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: longitudinal qualitative study of patients' perspectives. *BMJ* 2007; 335:493.
21. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, 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.
22. American Diabetes Association buyer's guide. *Diabetes*

- Forecast 2001; 54:46-110.
23. Burnett RW, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, Kuwa K, Kulpman WR, Larsson L, et al. IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chim Acta* 2001; 307:205-9.
  24. Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, et al. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. *Clin Chem* 2004; 50:1068-71.
  25. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM; American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:91-3.
  26. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Ancillary (bedside) blood glucose testing acute and chronic care facilities; approved guidelines. NCCLS Villanova, PA 1994; 14: C30A.
  27. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996; 19:62-6.
  28. 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, Switzerland: ISO, 2003.
  29. Kost GJ, Louie R, Veerasamy N, Aleman K, Tran NK, Tang Z. Meeting the challenge of the International Standard ISO 15197 for capillary glucose accuracy. *Clin Chem* 2005; 51:A255.
  30. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Point-of-care blood-glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline, 2nd ed. NCCLS document C30-A2 2002 NCCLS Wayne, PA.
  31. Kost GJ, Vu HT, Lee JH, Bourgeois P, Kiechle FL, Martin C, 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.
  32. Lewandowski K, Cheek R, Nathan DM, Godine JE, Hurxthal K, Eschenbach K, et al. Implementation of capillary blood glucose monitoring in a teaching hospital and determination of program requirements to maintain quality testing. *Am J Med* 1992; 93:419-26.
  33. Ottomano C, Ceriotti F, Galeazzi M, Iandolo P, Romano C, Tocchini M, et al. Linee guida per gestione dei programmi di Controllo di Qualità Interno. *Biochimica Clinica* 2008; 32:102-21.
  34. Bamberg R, Schulman K, MacKenzie M, Moore J, Olchisky S. Effect of adverse storage conditions on performance of glucometer test strips. *Clin Lab Sci* 2005; 18:203-9.
  35. Wiener K. Potential for error from underfilling Glucometer Elite test strips. *Diabet Med* 2000; 17:555-6.
  36. American Diabetes Association. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1994; 17:81-6.
  37. Barreau PB, BATTERY JE. Effect of hematocrit concentration on blood glucose value determined on Glucometer II. *Diabetes Care* 1988; 11:116-8.
  38. Rao LV, Jakubiak F, Sidwell JS, Winkelman JW, Snyder ML. Accuracy evaluation of a new glucometer with automated hematocrit measurement and correction. *Clin Chim Acta* 2005; 356:178-83.
  39. Tang Z, Lee JH, Louie RF, Kost GJ. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point of care testing. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1135-40.
  40. Kaplan M, Blondheim O, Alon I. Screening for hypoglycemia with plasma in neonatal blood of high hematocrit value. *Crit Care Med* 1989; 17:279-82.
  41. 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.
  42. Mann EA, Salinas J, Pidcoke HF, Wolf SE, Holcomb JB, Wade CE. Error rates resulting from anemia can be corrected in multiple commonly used point-of-care glucometers. *J Trauma* 2008; 64:15-20.
  43. Schleis TG. Interference of maltose, icodextrin, galactose, or xylose with some blood glucose monitoring systems. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1313-21.
  44. Cartier LJ, Leclerc P, Pouliot M, Nadeau L, Turcotte G, Fruteau-de-Laclos B. Toxic levels of acetaminophen produce a major positive interference on Glucometer Elite and Accu-chek Advantage glucose meters. *Clin Chem* 1998; 44:893-4.
  45. Khalil OS. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements. *Clin Chem* 1999; 45:165-77.
  46. Roe JN, Smoller BR. Bloodless glucose measurement. *Crit Rev Ther Drug Carrier Sys* 1998; 15:199-241.
  47. Ginsberg BH. An overview of minimally invasive technologies. *Clin Chem* 1992; 38:1596-600.
  48. Kaufman F. Glucose sensors in the mid-1990s. *Diabetes Annu* 1996; 10:251-7.
  49. Rebrin K, Steil G. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther* 2000; 2:461-72.
  50. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50.
  51. Chase HP, Roberts MD, Wightman C, Klingensmith GJ, Garg SK, Van Wyhe M, et al. Use of the GlucoWatch Biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2003; 111:790-4.
  52. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, et al. Performance evaluation of the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2:49-56.
  53. 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.
  54. 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.
  55. Klonoff D. The importance of continuous glucose monitoring in diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2000; 1:1-4.
  56. Hirsch IB, Armstrong D, Bergenstal RM, Buckingham B, Childs BP, Clarke WL, 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.
  57. Collison ME, Stout PJ, Glushko TS, Pokela KN, Mullins-

- Hirte DJ, Racchini JR, 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.
58. Service FJ, O'Brien PC, Wise SD, Ness S, LeBlanc SM. Dermal interstitial glucose as an indicator of ambient glycemia. *Diabetes Care* 1997; 20:1426-9.
59. Bantle JP, Thomas W. Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with dermal interstitial fluid. *J Lab Clin Med* 1997; 130:436-41.
60. Gómez EJ, Hernando ME, García A, Del Pozo F, Cermeño J, Corcoy R, et al. Telemedicine as a tool for intensive management of diabetes: the DIABTel experience. *Comput Methods Programs Biomed* 2002; 69:163-77.
61. Montori VM, Helgemo PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, et al. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis. *Diabetes Care* 2004; 27:1088-94.
62. Carraro P, Plebani M. Post-analytical errors with portable glucose meters in the hospital setting. *Clin Chim Acta* 2009 Mar 17. [Epub ahead of print].