



Heeft de frequentie van glykemiezelfcontrole invloed op het gemiddelde glykemische evenwicht van niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten?

Referentie

Xu Y, Tan DH, Lee JY. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2019;73:e13357. DOI: 10.1111/ijcp.13357

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Groupe d'épistémologie appliquée et de clinique rationnelle des Hôpitaux publics du Pays de Charleroi, CHU de Charleroi ; Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

In 2013 analyseerden we in Minerva de rol van glykemiezelfcontrole bij patiënten met type 2-diabetes die niet werden behandeld met insuline (1). In de meta-analyse van gerandomiseerde klinische studies (RCT's) die destijds werd besproken, bleek het instellen van glykemiezelfcontrole geassocieerd met een statistisch significante daling van HbA1c met 0,25% (2). Omdat het waargenomen verschil de drempel van klinische relevantie van 0,5% niet bereikte, konden we het routinematige voorschrijven van de glykemiezelfcontrole bij deze patiënten niet aanbevelen. Nochtans kan glykemiezelfcontrole op geleide van de behoeften van een individuele patiënt wel aangewezen zijn. In 2002 toonde een RCT dat glykemiezelfcontrole bij de maaltijden als onderdeel van een gestructureerd counselingprogramma het glykemische evenwicht verbeterde bij de meeste niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten (3). Deze resultaten werden ook teruggevonden in een studie van 2003 (4). Volgens deze 2 studies was het niet uitgesloten dat bepaalde subgroepen van patiënten meer baat zouden kunnen hebben bij zelfcontrole op het vlak van HbA1c-daling of levenskwaliteit (3,4). In 2018 besprak Minerva een pragmatische RCT die het mogelijke voordeel van glykemiezelfcontrole bij patiënten met type 2-diabetes wilde aantonen (5,6). De resultaten lieten geen verschil zien tussen afwezigheid van zelfcontrole, glykemiecontrole eenmaal daags en glykemiecontrole eenmaal daags samen met het geven van aanbevelingen via het uitleesapparaat, noch op de HbA1c-waarde, noch op de kwaliteit van leven.

Een in 2018 gepubliceerde meta-analyse, met een selectie van RCT's zonder rekening te houden met de frequentie van zelfcontrole, stelde een minimale winst vast in HbA1c na 3 maanden en na 6 maanden, maar niet na een jaar (7). Na stratificatie voor het aantal uitgevoerde tests was er geen effect, maar wel na stratificatie voor de HbA1c-basiswaarde (bij inclusie van de patiënten), met een groter effect bij een HbA1c-basiswaarde hoger dan 8. De hier besproken meta-analyse wil de impact nagaan van de frequentie van zelfcontrole op het glykemische evenwicht bij patiënten die geen insuline gebruiken (8).

Twee onafhankelijke onderzoekers selecteerden 12 RCT's op een totaal van 1 557 studies uit 4 databanken (PubMed, Web of Science, Cochrane Library en ClinicalTrials.gov), met een totaal van 3 350 niet-insulineafhankelijke diabetespatiënten. Het risico van bias van de studies werd beoordeeld volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration. Er werden 4 subgroepen gedefinieerd: intensieve zelfcontrole (meer dan 8 strips per week) of 'standaardcontrole' (minder dan 8 strips per week), gedurende 6 maanden of 12 maanden. Er werd geen significant verschil waargenomen in daling van de HbA1c-waarde na 6 of 12 maanden wanneer men minder dan 8 glykemiecontroles per week gebruikte. Bij een gebruik tussen 8 en 14 glykemiecontroles per week was er wel een verschil na 6 maanden (gemiddeld verschil (MD) van -0,46% met 95% BI van -0,54 tot -0,39) en na 12 maanden (MD van -0,20% met 95% BI van -0,29 tot -0,11). Er werd echter een significante heterogeniteit vastgesteld na 6 maanden in de twee subgroepen (I^2 van 73% en 67%).

De auteurs concluderen dat 8 tot 14 glykemiecontroles per week gedurende maximaal één jaar geassocieerd zijn met een verbeterde glykemiecontrole bij niet-insulineafhankelijke type 2-diabetespatiënten, hetgeen niet wordt waargenomen bij minder dan 8 controles per week.

Deze meta-analyse vergelijkt op een indirecte manier intensieve zelfcontrole met 'standaard' zelfcontrole. De controlearm van de RCT's bestond immers uit 'geen zelfcontrole'. Geen enkele gerandomiseerde studie vergeleek rechtstreeks beide interventies. Als gevolg daarvan vertoont deze meta-analyse een groot risico van bias, dat door de auteurs niet wordt besproken: de studies geïnccludeerd in de groep met 8-14 controles per week zijn niet dezelfde als de studies geïnccludeerd in de groep met 1-7 controles, waardoor de kenmerken van patiënten kunnen verschillen.

Aangezien een verbeterde glykemiecontrole bij dit type patiënten gewoonlijk gecorreleerd is met de HbA1c-basiswaarde, moet men ten minste kunnen garanderen dat de HbA1c-basiswaarde in de twee studiegroepen vergelijkbaar is (6). In de studie met 6 maanden opvolging verschilde de HbA1c-basiswaarde echter significant tussen de twee groepen (6 versus 3 studies; $p=0,038$; *berekeningen door duider*), en was de correlatie tussen HbA1c-basiswaarde en waargenomen winst significant voor de 9 studies ($r=-0,68$; $p=0,044$; *berekeningen door duider*). Dat verklaart wellicht de vastgestelde heterogeniteit na 6 maanden. Na 12 maanden laat het aantal geïncludeerde studies geen statistische berekening toe.

We stellen bovendien twee ernstige fouten vast in de statistische methodologie: a) er wordt een winst in HbA1c van de 'per protocol'-analyse in rekening gebracht, terwijl het aantal patiënten van de 'intention-to-treat'-analyse behouden blijft (9); b) er wordt rekening gehouden met een 'standaardfout van het gemiddelde' (deling door \sqrt{n}) in plaats van met een 'standaardfout' (10). Deze twee fouten verhogen onterecht het gewicht van deze studies. Deze argumenten verminderen sterk de geloofwaardigheid van de conclusie van de auteurs.

De eerdere conclusies van Minerva blijven overeind, met name het ontbreken van bewijs over het nut van zelfcontrole in de preventie van complicaties van type 2-diabetes op lange termijn en over de kosten voor dit soort begeleiding (11). In België betaalt de ziekteverzekering de glykemiezelfcontrole bij patiënten met type 2-diabetes alleen terug als de patiënt met insuline- of incretinomimetica-injecties behandeld wordt (12).

Zelfcontrole kan aanleiding geven tot twee problemen: de controle te snel intensiveren om de teststrips terugbetaald te krijgen, of integendeel, zoals sommige auteurs reeds hebben aangehaald, geen actie ondernemen en de controle niet intensiveren om de patiënt te vrijwaren van zowel injecties als zelfcontrole (13).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijn van Domus Medica beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes die met meerdere insuline-injecties worden behandeld, te adviseren om zelf hun glykemie te controleren om de insulinedosis correct aan te passen (GRADE 1A), en om eventueel glykemiezelfcontrole te adviseren aan patiënten met type 2-diabetes die in bepaalde omstandigheden orale antidiabetica krijgen (GRADE 2C) (14). Er is geen wetenschappelijk bewijs om de routinematige opstart van glykemiezelfcontrole aan te bevelen bij niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten. Mogelijk zou een subgroep van patiënten baat kunnen hebben bij deze zelfcontrole, maar deze subgroep is nog steeds niet geïdentificeerd. In België garandeert het systeem van de diabeteszorgtrajecten en de diabetesconventie de terugbetaling van zelfcontrole bij patiënten met type 2-diabetes wanneer een injecteerbare behandeling wordt overwogen. Op basis van de huidige wetenschappelijk inzichten zijn de indicaties beperkt tot deze groep patiënten.

Besluit

Deze meta-analyse toont dat 8 tot 14 glykemiecontroles per week geassocieerd zijn met een verbetering van de glykemiecontrole gedurende maximaal een jaar bij niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten, dit in tegenstelling tot eerder onderzoek dat geen verschil aantoonde na stratificatie voor het aantal uitgevoerde tests (7). Deze studie vertoont een aanzienlijke methodologische bias en voegt geen enkel geloofwaardig nieuw element toe aan het probleem van de glykemiezelfcontrole bij niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten.

Referenties

1. Sunaert P. Glykemie zelfcontrole bij niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten. Minerva bondig 28/02/2013.
2. Farmer AJ, Perera R, Ward A, et al. Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. BMJ 2012;344:e486. DOI: 10.1136/bmj.e486
3. Schwedes U, Siebolds M, Mertes G; SMBG Study Group. Meal-related structured self-monitoring of blood glucose: effect on diabetes control in non-insulin-treated type 2 diabetic patients. Diabetes care 2002;25:1928-32. DOI: 10.2337/diacare.25.11.1928
4. Guerci B, Drouin P, Grangé V, et al; ASIA group. Self-monitoring of blood glucose significantly improves metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus: the Auto-Surveillance Intervention Active (ASIA) study. Diabetes Metab 2003;29:587-94. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70073-3
5. Richard T. Wat is de plaats van glykemie zelfcontrole bij niet met insuline behandelde type 2-diabetespatiënten? Minerva bondig 15/04/2018.

6. Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al; Monitor Trial Group. Glucose self-monitoring in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in primary care settings: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:920-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.1233
7. Vaz Machry R, Varvaki Rados D, Ribeiro de Gregório G, Costa Rodrigues T. Self-monitoring blood glucose improves glycemic control in type 2 diabetes without intensive treatment: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;142:173-87. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.037
8. Xu Y, Tan DH, Lee JY. Evaluating the impact of self-monitoring of blood glucose frequencies on glucose control in patients with type 2 diabetes who do not use insulin: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2019;73:e13357. DOI: 10.1111/ijcp.13357
9. Bosi E, Scavini M, Ceriallo A, et al; PRISMA Study Group. Bosi E, et al. Intensive structured self-monitoring of blood glucose and glycemic control in noninsulin-treated type 2 diabetes: the PRISMA randomized trial. *Diabetes Care* 2013;36:2887-94. DOI: 10.2337/dc13-0092
10. Harashima S, Fukushima T, Sasaki M, et al. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) improves glycaemic control in oral hypoglycaemic agent (OHA)-treated type 2 diabetes (SMBG-OHA study). *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:77-84. DOI: 10.1002/dmrr.2363
11. Simon J, Gray A, Clarke P, et al; Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008;336:1177-80. DOI: 10.1136/bmj.39526.674873.BE
12. RIZIV. Wijzigingen in de regelgeving zorgtrajecten vanaf 1 mei 2018. Url: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/Paginas/wijzigingen-regelgeving-zorgtrajecten.aspx>, website geconsulteerd op 5/12/2020.
13. Khunti K, Gomes MB, Pocock S, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:427-37. DOI: 10.1111/dom.13088
14. Koeck P, Bastiaens H, Benhalima K, et al. Diabetes mellitus type 2. *Domus Medica* 2015.