

Dopis redakci

Soudobé metody a problémy sledování glukózy u diabetiků

Friedecký B., Kratochvíla J.

Pravidelné sledování koncentrace glukózy v krvi je dlouhodobě nezbytnou součástí terapie diabetiků. Při něm se uplatňují dominantním způsobem kromě „klasických“ měření koncentrace glukózy v klinických laboratorních metody POCT, selfmonitoring pacientů pomocí glukometrů (selfmonitoring blood glucose - SMBG) a stále častěji i kontinuální sledování glukózy (continuous glucose monitoring - CGM). Požadavky na analytickou kvalitu měření glukometrů při selfmonitoringu (celková chyba TE nepřesahující 15 %) a při sledování inzulínové terapie na jednotkách intenzivní péče (celková chyba TE nepřesahující 10 %) jsou uvedeny v normě ISO 15197 a v aktuálních požadavcích FDA - Food and Drug Administration 2018 [1]. Kritickým dlouhodobým problémem u sledovaných diabetiků je zejména nerozpoznaná hypoglykémie. Aktuální doporučení péče o diabetiky ADA (American Diabetes Association) v roce 2018 [3] i jiné zdroje definují hodnoty koncentrace glukózy $c < 3,9$ mmol/l jako varovné a hodnoty $c < 3,0$ mmol/l jako již signifikantní hypoglykémie [2, 3].

V aktualizované verzi standardu péče o diabetiky ADA - 2018 [3] je SMBG považován v případě diabetu mellitu (DM) za významný pracovní postup u pacientů s DM typu 1, osob léčených inzulínem a u diabetických dětí, zatímco u DM typu 2, léčeném orálními antidiabetiky zůstává kontroverzní a nezaložený na EBM (evidence based medicine). Výrazně se nyní zdůrazňuje i souvislost efektivity SMBG s poklesem hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} [3]. Aktualizovaná verze doporučení ADA také reflektuje stále rostoucí význam CGM značným rozšířením příslušného textu.

Kvalita měření koncentrace glukózy pomocí glukometrů byla řadu let problematická, avšak poslední léta přinesla její významné zlepšení. K demonstraci mohou být použity nově uveřejněné práce ulmského diabetologického centra (Institut für Diabetes – Technologie Forschungs und Entwicklungsgesellschaft) [4, 5]. Aktuálně testovaný glukometr Roche Accu-Chek Mobile-System vykázal u tří testovaných šarží reagentů (tak, jak to vyžaduje testování podle normy ISO 15197) 100 % výsledků s celkovou chybou TE < 15 % a 98 až 100 % výsledků s celkovou chybou u jednotlivých tří šarží TE < 10 %. A dokonce, pokud byl zpřísněn požadavek maxima celkové chyby na TE ≤ 5 %, stále mu vyhovělo u testovaných šarží 84 až 91 % výsledků měření glukózy tímto glukometrem. To je úspěšnost, o jaké se nám mohlo před pár lety jen snít, zvláště při uvážení, že měření prováděli a provádějí samostatně (poučení a edukování) pacienti [4]. Při obdobném testování šesti vybraných glukometrů předních výrobců, pět vyhovělo požadavku ISO 15197 a dosáhlo u tří testovaných šarží proužků 95 až 100% úspěšnosti. Jednalo se o tři systémy Roche (Performa, Mobile, Nano), systém

Bayer Contour a jeden systém Abbott (FreeStyle Lite). Pouze systém Onetouch LifeScan vykázal sníženou úspěšnost s hodnotou pod 95 % úspěšnosti výsledků měření. Chyby v dávkování inzulínu byly logicky závislé na analytické kvalitě použitých glukometrů. Chybu nad 1,5 U v dávkování inzulínu zaznamenali jen u 3,2 % výsledků FreeStyle (viz nižší úspěšnost hodnocení celkové chyby), u ostatních pěti glukometrů dosahovaly chyby dávkování maximálně 0,5 U inzulínu [5]. Nezbytnou podmínkou testování je vyhodnocení celkové chyby srovnáním s akreditovanou a validovanou laboratorní metodou jako referenční.

Hlavním problémem měření glukometrů je jejich nespolehlivost v oblasti měření nízkých koncentrací glukózy – hypoglykémie [6 – 8]. V současnosti nejsou ještě výsledky měření dosažené glukometry považovány u hypoglykémii za dostatečně analyticky kvalitní z hlediska klinických požadavků [6]. Úroveň jednotlivých systémů je při jejich vzájemných srovnáních velmi odlišná. Například hodnota bias systému Radiometer ABL 800 byla prakticky pro koncentrační rozsah glukózy 1 až 3 mmol/l nulová, hodnota bias u systému StatStrip NOVA již byla významná ($b = -0,32$ mmol/l) [7]. Závěry různých prací si navíc vzájemně dost odporují. Systém StatStrip se v jedné práci jeví být zatížen významnou hodnotou bias [7], v jiné naopak jako faktor výrazně zlepšující díky nízké hodnotě bias kvalitu měření hypoglykemických vzorků u novorozenců [8].

Výrazný nárůst aplikace kontinuálního měření glukózy (CGM) u vybraných skupin pacientů (zejména diabetiků léčených inzulínem, pacientů s DM 1. typu, diabetických dětí) je nepochybný a základní potřebné informace je možné nalézt v publikaci, zabývající se mezinárodním konsenzem jeho použití [9]. Proč tomu tak je? „Zlatý standard“ diagnostiky a terapie diabetu, stanovení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} neregistruje okamžitý stav individuálního pacienta (hypoglykémie, hyperglykémie) a navíc, jak známo, je nespolehlivý u anémií, hemoglobinopatií, v těhotenství, při nedostatku železa a vykazuje i málo zpracované etnické rozdíly.

Také selfmonitoring SMBG poskytuje jen obraz okamžité situace, neregistruje trendy v čase, trpí závislostí na typu přístroje, nedetekuje rizikové noční a asymptomatické hypoglykémie.

U CGM je dnes již nezbytné rozeznávat důsledně mezi „rt“ CGM (real time) a nově zaváděnou iCGM (intermittentní-flash CGM). Rt CGM měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině (koncentrace glukózy je aktuálně o 15 až 20 % nižší, než v plasmě), přístroje CGM jsou kalibrovány na koncentraci glukózy stanovenou glukometry, takže analytická kvalita CGM je přímo závislá na kvalitě použitého glukometru. Jako nástroj statistické-

ho hodnocení kvality je používán MARD (mean of absolute relative deviation), získaný srovnáním s referenční metodou [1]. Ke kvalitní klinické aplikaci se vyžaduje hodnota $MARD < 10\%$. Hodnoty MARD u současných systémů CGM jsou shrnuty opět v citaci [1] a vykazují významné rozdíly. Klinické hodnocení CGM má být prováděno v úzké souvislosti s měřením glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} jako kritériem efektivity. Vychýlení sledovaných hodnot pod i nad základní pacientův stav představují pro nemocné nebezpečí a jsou detekovány alarmy. Propojení CGM s inzulinovými pumpami jsou častá a existuje minimálně 10 prověřených různých typů s dosti odlišnými provozními vlastnostmi, které mohou způsobit problémy s alarmy, zejména pak u dětí při použití nízkých průtokových rychlostí [10].

Průběžně se doporučuje sledovat následující ukazatele hodnocení výsledků při použití CGM:

- celková variabilita ($CV < 36\%$ indikuje stabilitu, $CV > 36\%$ nestabilitu pacienta)
- průměrnou koncentraci glukózy a hodnotu MARD
- čas trvání varovné hypoglykémie; koncentrace glukózy $c = 3,0$ až $3,9$ mmol/l
- čas trvání klinicky signifikantní hypoglykémie $c < 3,0$ mmol/l
- čas dosažení cílových hodnot $c = 3,9$ až $10,0$ mmol/l
- čas trvání varovné hyperglykémie $c > 10,0$ až $13,9$ mmol/l
- čas trvání klinicky významné hyperglykémie $c > 13,9$ mmol/l
- $eHbA_{1c}$ (odhad hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}).

Takový komplexní přístup může být základem personalizovaného přístupu k pacientovi. Dalším souborným zdrojem základních informací o CGM je společné stanovisko EASD (European Association for the study of Diabetes) a ADA, zabývající se souhrnem podmínek pro pořízení a rutinní používání CGM systémů [11].

Stanovisko doporučuje uživatelům CGM:

- premarketingové vyhodnocení uživatele před pořízením systému CGM
- vytvoření formátu postanalytického nálezu
- zajištění bezpečnosti a důvěrnosti dat
- systém sledování a hlášení chyb a poruch funkcí výrobcům a organizacím.

Výrobci by měli zejména:

- usilovat o standardizaci a harmonizaci systémů CGM
- dbát o aktualizace dat
- dbát o vysoký standard bezpečnosti pacientů.

Odborné společnosti a organizace kvality zdravotní péče by pak měly vytvářet a aktualizovat doporučení k CGM a vypracovat standardy výcviku a edukace.

Dále je potřeba i úzce spolupracovat s jinými společnostmi (diabetologové, praktičtí lékaři, endokrinologové). Novinkou je intermitentní-flash (FGM) systém CGM, dostupný jako Abbott FreeStyle Libre. Jde o CGM systém pro kontinuální sledování glukózy bez alarmu a bez nutnosti kalibrace pomocí glukometru (s firemním kalibračním faktorem), k účelům krátkodobého osmihodinového monitoringu. Měří koncentraci glukózy rovněž v intersticiu. U rt CGM lze sledovat kon-

centraci glukózy sedm dní, poté je nutné vyměnit senzor. Kalibrace pomocí glukometru se obvykle provádí 2x denně v okamžicích relativní stability hodnot. FGM sleduje pacienta 8 hodin, senzor má životnost 14 dní.

Nedávno byly publikovány studie o údajně pozitivním vlivu systému FGM na zkrácení doby, v níž přetrvávají pacienti v hypoglykémii ($c < 3,9$ mmol/l). Doba přetrvávání hypoglykémie kolísala u devíti jednotlivých studií v neobvykle širokém časovém intervalu 15 až 190 min a pacienti při použití FGM byli naopak v hypoglykémii delší dobu, než při použití systému rt CGM a provedení v reálném čase [12]. Zatím je k dispozici velmi málo informací o klinických aspektech použití FGM systémů [13].

Literatura

1. **Friedecký, B., Kratochvíla, J., Springer D.** Kvalita, kontrola a validace glukometrů a CGM. *Klin. Biochem. Metab.*, 2016, 24/45, s. 75-81.
2. **Agiostratidou, G., Anhalt, H., Ball, D., Blonde, L., Gourgari, E., Harriman, K. M. et al.:** Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA_{1c} for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care*, 2017, 40, s. 1622-1630.
3. Standards of medical care in Diabetes 2018, Survey of revisions. *Diabetes Care*, 2018, 41, Supplement 1, S1-S156.
4. **Baumstark, A., Jendrike, N., Liebing, Ch., Haug, C., Freckmann, G.** System accuracy and user performance evaluation of an improved system for self-monitoring of blood glucose. *J Diabetes Sci. Technol.*, 2018, 12. DOI: 10.1177/1932296817752958.
5. **Baumstark, A., Jendrike, N., Pleus, S., Haug, C., Freckmann, G.** Evaluation of accuracy of six blood glucose monitoring systems and modelling of possibly related insulin dosing errors. *Diabetes Technol. Ther.*, 2017, 19/10, s. 580-588.
6. **Heinemann, L., Zijlstra, E., Pleus, S., Freckmann, G.** Performance of blood glucose meters in the low-glucose range: Current evaluations indicate that it is not sufficient from a clinical point of view. *Diabetes Care*, 2015, 38/9, e139-e140.
7. **Bikker, E., Grote-Koska, D., Domberg, P., Brand, K.** Validity of two POCT glucose measurement devices in hypoglycaemia - how reliable is my result? *Scand. J Clin. Lab. Invest.*, 2018, DOI: 0.1080/00365513:2017.1411971.
8. **Raizman, J. E., Stea, J., Daly, C. H., Karbasy, K., Ariadne, P., Chen, Y. et al.** Clinical impact of improved point-of-care glucose monitoring in neonatal intensive care using Nova StatStrip: Evidence for improved accuracy, better sensitivity and reduced test utilization. *Clin. Biochem.*, 2016, 49, s. 879-884.
9. **Danne, T., Nimri, R., Battelino, T., Bergenstal, R. M., Close, K. L., DeVries, H. et al.** International Consensus On Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*, 2017, 40, s. 1631-1640.
10. **Freckmann, G., Kamecke, U. M. E., Waldenmaier, D., Haug, C., Ziegler, R.** Occlusion detection time in

- insulin pumps at two different basal rates. *J Diabetes Sci. Technol.*, 2018. DOI:10.1177/1932296817750404.
11. **Petrie, J. R., Peters, A. L., Bergenstal, R. M., Holl, R. W., Fleming, G. A., Heinemann, L. et al.** Improving the clinical value and utility of CGM systems: Issues and Recommendations. A joint statement of European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care*, 2017, 40, s. 1614-1621.
 12. **Pleus, S., Heinemann, L., Freckmann, G.** Blood glucose monitoring data should be reported in detail when studies about efficacy of continuous glucose monitoring systems are published. *J Diabetes Sci. Technol.*, 2018, DOI.org/10.1177/1932296817753629.
 13. **Heinemann, L., Freckmann, G.** CGM vs FGM, or continuous glucose monitoring is not flash glucose monitoring. *J Diabetes Sci. Technol.*, 2015, 9/5, 947-950.
Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.
Do redakce došlo 15. 1. 2018

Adresa pro korespondenci
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
Střelničná 1680
182 00 Praha 8
e-mail: friedecky@sekk.cz