

Selfmonitoring glykemie a přesnost glukometrů

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Účinný selfmonitoring glykemií je kritickým prvkem při bezpečné léčbě pacientů s diabetem. Napomáhá jim při samostatném zvládnutí diabetu (self-managementu). Lékařům pak poskytuje podklady pro hodnocení kvality léčby, umožňuje její individualizaci a signalizuje včas nutnost její úpravy. Osobní glukometry určené pro běžný selfmonitoring glykemií mají tedy u všech pacientů velký význam pro dlouhodobou kompenzaci diabetu a pro snížení rizika rozvoje diabetických komplikací. Význam přesného měření glykemie však stoupá u pacientů léčených inzulinem, především v intenzifikovaných schématech. Pacienti s diabetem 1. typu a vysokou citlivostí k inzulinu jsou pak na přesném selfmonitoringu při určování dávek inzulinu doslova vitálně závislí. Hlavním rizikem je předávkování inzulinem, které může způsobit více či méně závažnou hypoglykémii. V případě nedostatečné dávky inzulinu se naopak rozvíjí hyperglykemie, která má dlouhodobý dopad po stránce rizika rozvoje pozdních komplikací diabetu. Je proto správné, že se v poslední době otevírá diskuze nad otázkou přesnosti měření glykemie pomocí osobních glukometrů a vůbec nad procedurami vedoucími ke schválení zdravotnických přístrojů pro používání v Evropské unii. Toto téma je nyní častěji zkoumáno, vychází nové srovnávací publikace a své stanovisko k celé problematice vydala i Evropská asociace pro studium diabetu (EASD). Cílem tohoto článku je přispět k diskusi o přesnosti glukometrů v České republice.

Klíčová slova: selfmonitoring glykemie, glukometry, přesnost měření, norma ISO 15197.

Self-monitoring at blood glucose and accuracy at blood glucose meters

Self-monitoring of blood glucose is an essential component of a safe diabetes treatment and helps patients with diabetes to manage their diabetes efficiently. It also provides valuable data about the diabetes control for both patients and healthcare professionals. Analysis of glucose profiles can support decision making and choosing appropriate treatment strategies. Personal blood glucose meters opened a way for reaching and keeping good diabetes control effectively and for cutting down the risk of late diabetes complications. In patients with type 1 diabetes, the precision of blood glucose meters is critical. These patients are usually very sensitive to insulin and need precise insuling dosing that is based on accurate glucose measurements. Inaccurate blood glucose readings may lead to insuling overdosing, resulting in hypoglycemia, or insufficient insulin dosing, which in turn causes hyperglycemia and increases the risk of late diabetes complications. A debate emerged recently on the accuracy of blood glucose meters and the procedures leading to the approval of medical devices for use in European Union. This topic is now frequently discussed and researched. Papers comparing many different meters were published and statement has been issued also by European Association for the Study of Diabetes (EASD). The aim of this paper is to contribute to the discussion about the precision of blood glucose meters in Czech Republic.

Key words: self-monitoring of blood glucose, blood glucose meters, accuracy of measurement, ISO 15197.

Interní Med. 2013; 15(6–7): 206–209

Klinický význam přesného měření glykemie osobními glukometry

Selfmonitoring glykemie pomocí osobních glukometrů se stal v posledních letech naprosto běžnou a samozřejmou součástí léčby diabetu ve všech rozvinutých zemích po celém světě. S rozvojem moderních technologií se přesnost měření těmito přístroji může významně zlepšovat. Ukazuje se však, že mezi jednotlivými přístroji existují v přesnosti měření významné rozdíly. Nepřesnost může u některých přístrojů dosáhnout takového stupně, že tyto přístroje nesplňují normu, která požadavky na přesnost měření u těchto přístrojů definuje.

Z klinického hlediska má nepřesnost měření glykemie dopad na zdravotní stav pacientů a v krajních případech je může i ohrozit na životě. Pro větší názornost je možno význam přesného měření glykemie ukázat u pacientů s diabetem 1. typu. Tito pacienti jsou většinou dobře citliví k inzulinu. Přesné dávkování inzulinu jim

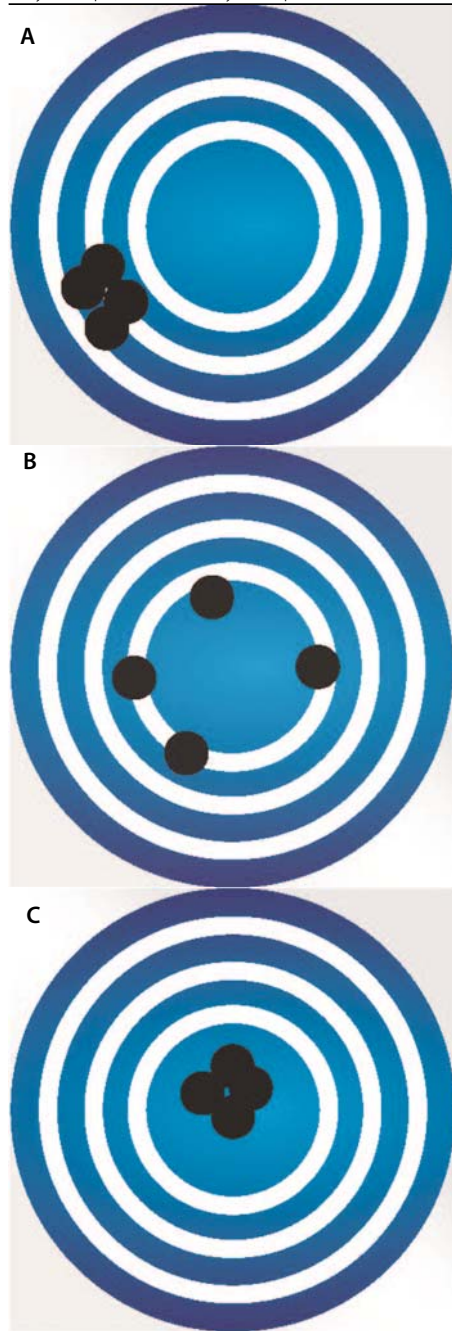
zajišťují inzulinové aplikátory (inzulinová pera) nebo inzulinové pumpy, které poskytují dávkování inzulinu až v krocích po 0,05 j. **Základním momentem pro určení správné dávky inzulinu by však vždy měla být aktuální hodnota glykemie.** V případě, že se dávka inzulinu stanoví na základě nepřesného měření glykemie, hrozí buď akutně riziko hypoglykemie, nebo naopak při hyperglykémii zvýšené riziko rozvoje pozdních komplikací diabetu.

I u pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou léčeni inzulinem (přibližně 20 % pacientů), a zejména u těch, kteří využívají intenzifikované inzulinové režimy (ze všech pacientů léčených inzulinem to je dnes již přes 50 % osob), je vhodné dávkovat inzulin na základě znalosti aktuální glykemie. U těchto i u ostatních pacientů je pak selfmonitoring glykemie vodítkem k hodnocení kompenzace diabetu a rozhodování o dalším vedení léčby. Celkem inzulin v České republice užívá a přesný self-

monitoring v menší či větší míře potřebuje přes 200 000 pacientů (1). Význam přesného měření glykemie je u nich zdůrazněn dvěma hlavními fakty: **inzulin je antidiabetikum s nejvyšším rizikem iatrogenní hypoglykemie a hypoglykemie je nejspíše příčinou 6–10 % všech úmrtí pacientů s diabetem 1. typu** (2). I u ostatních pacientů s diabetem je však nutné provádět selfmonitoring v doporučeném individualizovaném rozsahu nalačno i postprandiálně k hodnocení kompenzace diabetu a k usnadnění rozhodování o dalším vedení léčby.

Zvláštní problematiku pak tvoří používání systémů pro kontinuální monitoraci glykemie, které pacientům poskytují dynamické informace o vývoji glykemie a umožňují bezpečnější dosažení lepší kompenzace diabetu. Tyto systémy v současné době vyžadují **denně kalibraci pomocí osobního glukometru.** Nepřesná kalibrační hodnota může ovlivnit přesnost kontinuální

Obrázek 1. Přesnost měření: A – vysoká reproducibilita, nízká pravdivost; B – vysoká pravdivost, nízká reproducibilita; C – vysoká reproducibilita a vysoká pravdivost = vysoká přesnost

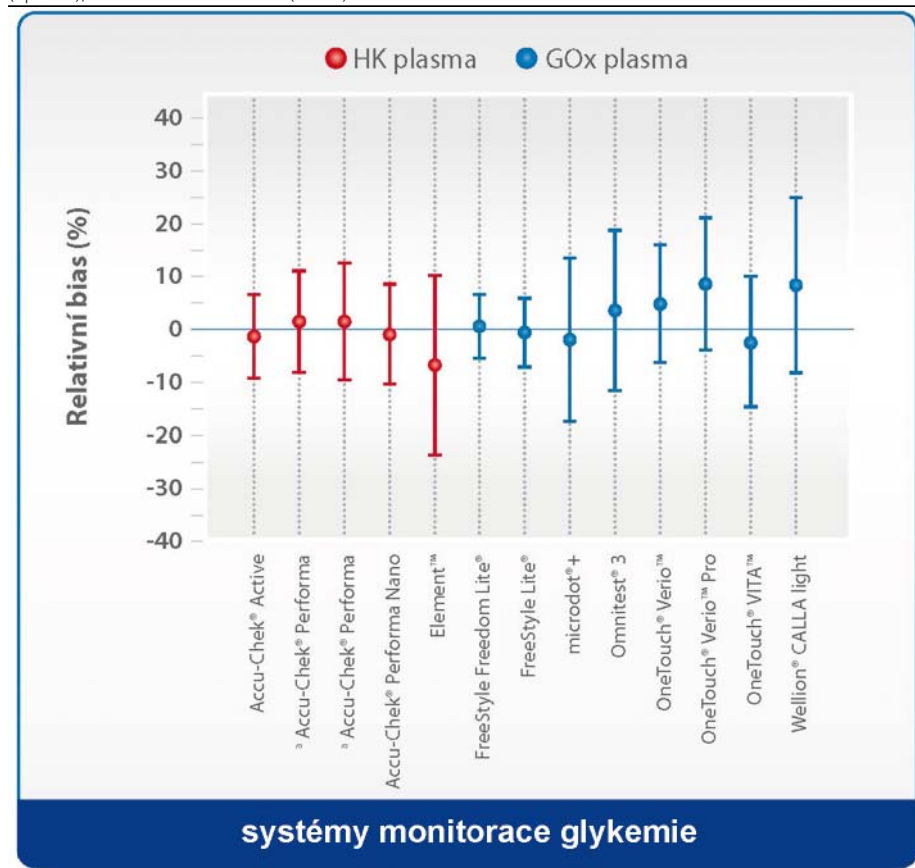


monitorace na dalších několik hodin (v maximálním intervalu kalibrace až na 12 hodin). V případě kriticky nízké nebo kriticky vysoké hodnoty glykemie zobrazené kontinuálním monitorem by si pak pacient vždy měl ověřit hodnotu glykemie pomocí glukometru a až podle ní se pak rozhodovat např. ohledně dávky inzulínu nebo příjmu potravy.

Faktory ovlivňující přesnost měření osobními glukometry

Referenční metodou pro stanovení glykemie je její stanovení ze žilní krve za pomoci tzv. mokré chemie. Nejčastěji se jedná o glukózooxidázou

Obrázek 2. Srovnání systematické chyby u vybraných glukometrů hrazených ze zdravotního pojištění v ČR podle Freckmanna et al. (2012). Chybové úsečky představují 95% limity shody ($\approx 1,96 \times \text{SD}$). a: Accu-Chek® Performa byl testován proužky s rozdílnými testovacími postupy: závislé na maltóze (vpravo), nezávislé na maltóze (vlevo)



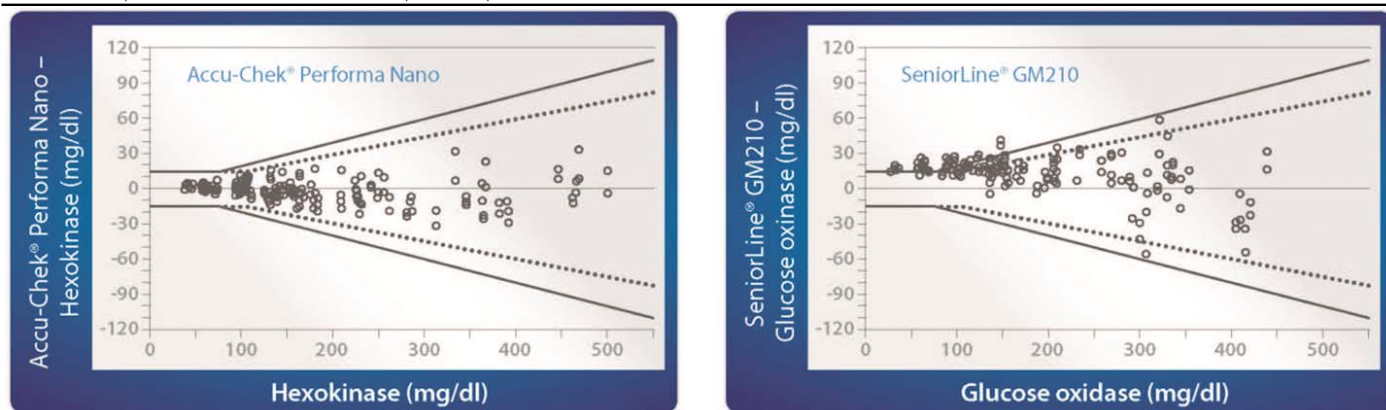
vou nebo hexokinázovou metodu prováděnou v akreditované laboratoři. Tato metoda by také jako jediná měla být používána pro diagnostiku diabetu. Není však vhodná pro rutinní sledování glykemie pacientem. K tomu je v glukometrech používána tzv. suchá chemie. Cenou za vyšší flexibilitu, rychlost a dostupnost měření glykemie pomocí testovacích proužků v každodenním životě pacienta je její menší přesnost a interference s jinými látkami. Chyba při měření může nastat na několika úrovních.

Preanalytickou chybu mohou u pacientů způsobit změny hodnot hematokritu, vysoké koncentrace triglyceridů, hypoxie a hypotenze nebo použití vzorku krve s obsahem glykolytického inhibitoru. Výsledky mohou ovlivnit i rozdíly ve zdroji použité krve. Měření glykemie z tepenné krve (nebo „arterializované“ krve z prstu) poskytuje o 0,3 mmol/l vyšší hodnoty než ze žíly nalačno a až o 2,5 mmol/l po jídle (spotřeba glukózy se zvyšuje po jídle a je zde vyšší extrakční rozdíl mezi tepennou a žilní krví). Pokud je stanovována glykemie v plné krvi, získáme o 14% nižší glykemie než v plazmě. Je to dáno odlišnou koncentrací glukózy v erytrocytech. Všechny glukometry v ČR jsou dnes kalibrovány na výsledek glykemie v plazmě.

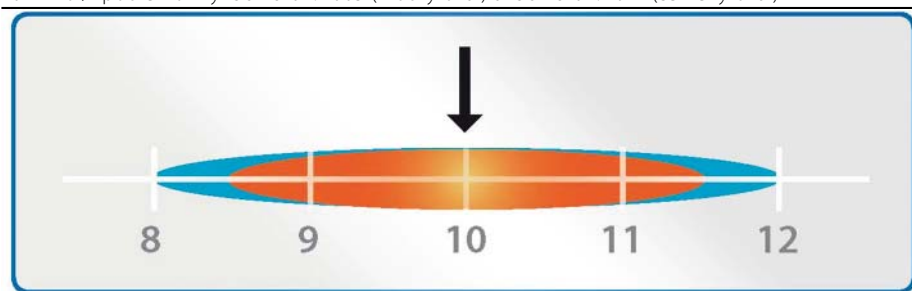
Zdrojem **analytické chyby** je nejčastěji interference použité metody s jinými cukry v krvi než pouze s glukózou (např. maltózou, galaktózou, fruktózou a dalšími), s běžnými interferujícími látkami, jako je kyselina močová a kyselina askorbová, a dále s některými léky, např. paracetamolem nebo roztoky pro peritoneální dialýzu. Přesnost měření a možné chyby závisí i na použité metodě, závislosti na vzdušném kyslíku, reagentech, konstrukci proužku, elektronice, napájení glukometru, ale i na použitém software a algoritmu výpočtu. Měření mohou ovlivnit i vnější podmínky – hlavně teplota a vlhkost. Odlišnosti při měření mohou být způsobeny i rozdíly v **kvalitě různých šarží reagentních prvků** (proužků, cartridge). Velký problém může způsobit nevhodné zacházení s testovacími proužky ze strany pacientů. Pokud jsou testovací proužky vystaveny vzdušné vlhkosti a vyšší teplotě, mohou se znehodnotit. Pacienty je nutno v tomto ohledu při vydávání glukometru poučit.

Na druhou stranu je nutno podotknout, že u předních výrobců glukometrů byly již některé z dřívějších zdrojů chyb (např. špatné dávkování vzorku do měřicího prostoru, špatné časování reakce nebo nevhodný způsob odstraňování přebytku vzorku) prakticky eliminovány.

Obrázek 3. Ukázka výsledků měření glykemie přesným glukometrem, který vyhověl vyšším nárokům na přesnost podle normy ISO 15197:2012 (A) a přístrojem, který nevyhověl současné normě normy ISO 15197:2003 (B). Přijatelné rozmezí přesnosti pro normu ISO 15197:2003 – plná čára, pro normu ISO 15197:2012 – přerušovaná čára. Převzato a upraveno podle (4)



Obrázek 4. Grafické znázornění povoleného rozsahu nepřesnosti při teoretickém stanovení glykemie 10 mmol/l podle normy ISO 15197:2003 (modrý ovál) a ISO 15197:2012 (červený ovál)



Přesnost glukometrů

Jak jsou tedy dnes vlastně glukometry přesné? Nejprve je nutné shrnout principy hodnocení přesnosti měření (nejen pro glukometry, ale i pro další přístroje, jejichž výsledky lze srovnávat s výsledky získanými pomocí referenční metody). Z hlediska **přesnosti** (precision) glukometrů je třeba se soustředit na dva základní parametry. Je to tzv. **reproducibilita** měření (accuracy), která ukazuje, jak se od sebe liší výsledky opakovaného měření jednoho stejného vzorku, a dále **pravdivost** (trueness), která určuje, jak se výsledky opakovaného měření jednoho stejného vzorku blíží skutečné hodnotě stanovené na základě referenční metody. Odlišnosti mezi těmito pojmy jsou znázorněny na obrázku 1.

Nároky na přesnost měření glukometry jsou definovány v mezinárodní normě ISO 15197. Dosud byla používána revize normy z roku 2003, která definuje nároky na přesnost glukometrů následujícím způsobem: při glykemii < 4,2 mmol/l je povolena odchylka maximálně $\pm 0,8$ mmol/l od referenční hodnoty a při glykemii $\geq 4,2$ mmol/l je povolena odchylka maximálně $\pm 20\%$ od referenčního měření. Výsledky v tomto povoleném rozsahu musí glukometr zobrazit v 95 % případech.

Nové technologické postupy při výrobě testovacích proužků do glukometrů (kovové materiály, enzymy a prostorové uspořádání reagenčního prostoru) a nové algoritmy zpraco-

vání signálu glukometrem (intenzity a dynamiky elektrického proudu vznikajícího při elektrochemické reakci na testovacím proužku) dnes umožňují dosahovat vyšší přesnosti měření než dříve. V roce 2012 byla proto navržena nová revize normy ISO 15197, která zvyšuje nároky na přesnost glukometrů zejména v horním rozsahu měření a měla by vstoupit v platnost v roce 2014: povolená celková chyba měření nesmí v 95 % případů překročit $\pm 0,8$ mmol/l při glykemiích < 5,6 mmol/l a $\pm 15\%$ v rozsahu glykemií $\geq 5,6$ mmol/l. Česká diabetologická společnost přijala v roce 2012 Doporučený postup pro testování přesnosti glukometrů, ve kterém jsou požadavky na celkovou přesnost glukometrů definovány již podle výše uvedeného návrhu normy ISO 15197:2012 (3). Reprodukovatelnost měření musí být s odchylkou maximálně do 5 % a stejně tak odchylka pravdivosti měření nesmí přesahovat 5 %. Všechny glukometry by se pak měly 2x ročně účastnit testování kvality měření v akreditované laboratoři, která vydá příslušný atest.

Srovnávací testy glukometrů

Nejznámější a nejvíce diskutovanou studií z poslední doby týkající se přesnosti glukometrů je publikace dr. Freckmanna a spoluautorů z Ulmu v Německu (4). Autoři porovnávali přesnost 43 glukometrů. Navazují na přechodí studii publikovanou v roce 2010, ve které ukázali, že ví-

ce než 40 % testovaných glukometrů nemělo požadovanou přesnost (5). V nové studii mohlo být kompletní hodnocení z technických důvodů provedeno u 34 glukometrů a autoři zjistili, že z těchto 34 přístrojů vyhovělo požadavkům na přesnost podle normy ISO 15197:2003 jen 27 (79 %) přístrojů. Pokud by se však hodnocení provádělo podle přísnější revize normy ISO 15197:2012, splnilo by požadavky na přesnost už jen 18 (53 %) přístrojů. Výsledky studie tedy ukazují alarmující zjištění, že přestože glukometry disponují označením CE (Conformité Européenne), které by mělo potvrdit shodu s ISO standardy, ve skutečnosti v řadě případů přístroje tyto normy nesplňují (obrázek 2, 3).

Stanovisko Evropské asociace pro studium diabetu (EASD)

K této problematice vydala stanovisko i Evropská asociace pro studium diabetu (6). EASD zdůrazňuje význam přesného měření glukometry pro kompenzaci diabetu a prevenci komplikací a upozorňuje na nedostatečnou regulaci schvalovacích procedur pro udělení známky CE zdravotnickým přístrojům a pomůckám v Evropské unii. Zatímco schvalovací procedury pro registraci léků a jejich postmarketingové sledování je velmi přísné, u glukometrů a dalších zdravotnických prostředků, které mají v řadě případů srovnatelný vliv na zdraví pacientů s diabetem jako léky, je dohled příslušných úřadů nedostatečný. Ve svém stanovisku to EASD dokládá nedávnými problémy s implantáty kyčelních kloubů a s prsními implantáty. EASD proto navrhuje nutnost nezávislého hodnocení glukometrů výzkumnými institucemi podle příslušných norem a zdůrazňuje nutnost testování nejen za podmínek in vitro, ale i za reálných podmínek při jejich používání. Podobné přísnější procedury pro schvalování a postmarketingové sledování je nutné připravit i pro inzulinové pumpy, systémy pro kontinuál-

ní monitoraci glykemie, jejichž použití se bude v budoucnu rozšiřovat, a uzavřené okruhy pro dávkování inzulínu, jejichž příchod netrpělivě očekáváme. Mimo jiné je možné přísnější regulací omezit proplácení nekvalitních přístrojů z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Závěr

I přes značné technologické pokroky je stále nutné uvažovat o hodnotě glykemie naměřené glukometrem jako o hodnotě s určitou mírou nepřesnosti. Spíše než o přesnou hodnotu se jedná o **interval**, ve kterém se skutečná hodnota glykemie s velkou pravděpodobností nachází (obrázek 4). V tomto smyslu je třeba pacienty

edukovat a poučit je o nutnosti brát případnou nepřesnost v úvahu při dávkování inzulínu a rozhodování o dalším postupu. Samozřejmě je výhodnější a jednodušší používat glukometry přesnější, ověřené certifikovanou institucí a poskytující spolehlivé stanovení glykemie v širokém rozsahu klinických situací.

Literatura

1. Péče o nemocné cukrovkou 2011. ÚZIS, www.uzis.cz
2. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2010.
3. <http://www.diab.cz/standardy>.
4. Freckmann, et al. System accuracy evaluation of 43 Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose according to DIN EN ISO 15197. J Sci Technol 2012; 6(5): 1060–1075.

5. Freckmann, et al. System accuracy evaluation of 43 Blood Glucose Monitoring Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose according to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technol Ther. 2010; 12(3): 221–231.

6. http://www.easd.org/index.php?option=com_content&view=article&id=93&Itemid=508.

Článek přijat redakcí: 5. 5. 2013
Článek přijat k publikaci: 30. 5. 2013

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 2, 128 01 Praha 2
mpira@cf1.cuni.cz

