

Aktualita. Metrologická návaznost kontinuálního sledování glukózy -CGM. Proč není a kdy bude?

B. Friedecký, J. Kratochvíla

Kontinuální sledování glukózy v reálném čase (rt-CGM), mnohdy ve spojení s insulinovými pumpami, je aktuální, mezinárodními doporučeními popsáný přístup sledování stavu diabetu typu 1 zejména na odděleních intenzivní péče. Je uveden i v Doporučení ČSKB+ČDS o laboratorní diagnostice diabetu (1), ve standardu péče o diabetiky 2020 Americké asociace diabetu ADA (2) i jinde (3). Interpretace výsledků CGM je prováděna vyhodnocováním požadovaných a skutečných hodnot časových intervalů. Tři základní parametry, popisující efektivitu CGM jsou:

- **TIR** – „Time in Range“ je čas, po který jsou výsledky měření koncentrace glukózy pacienta v intervalu 3,9 až 10 mmol/L
- **TAR** – „Time above Range“ je čas, po který jsou výsledky měření koncentrace glukózy nad 10 mmol/L
- **TBR** – „Time below Range“ je čas, po který jsou výsledky nižší než 3,9 mmol/L. Přitom interval TBR je shodný s pojetím definice hypoglykémie.

Tyto tři časové parametry CGM poskytují základ klinického hodnocení, vytvářeného počítačovou grafikou („ambulance glucose profile - AGP“). Toto mezinárodním konsensem harmonizované doporučení bylo publikované v roce 2019 (4, 5).

Vedle systému rt-CGM prodělává velký rozvoj intermitentní stanovení is-CGM (intermittent scanning) se zobrazením hodnot glukózy jen po přiložení senzoru k paži (označované často jako flash-FGM). Jde o méně invazivní postup, **bez potřeby použití glukometrů**, s významnými výhodami (pohodlnost, možnost okamžité informace, eliminace obtěžujících vpichů do prstu). To představuje i možnou revoluci v péči i o diabetiky s typem 2. Výrobci FGM systémů jsou hodně propagovaní, ale uvádí se jen málo informací o problémech a mezích, které jsou postupům CGM/FGM vlastní. **Zejména problémy standardizace a vypracování postupů efektivní kontroly kvality výsledků měření jsou**

nedořešené. Vysoký stupeň konektivity zařízení CGM, možnost širokého uplatnění telemedicíny a používání alarmů k snížení patientského rizika by bylo velmi potřebné doplnit i **zásadním vyřešením standardizace měření CGM.**

V odborné literatuře existují popisy mnoha příkladů rozdílů výsledků CGM od jiných metod měření, rozdílů mezi různými systémy CGM, a dokonce i rozdíly při nezbytných výměnách podkožních senzorů glukózy v intersticiální tekutině u stejných měřících systémů. Za všechny lze jako příklad uvést práci ukazující signifikantní rozdíly výsledků měření mezi systémem FGM FreeStyle Libre a glukometrem (asi 7 % rozdíly u hodnot glukózy a zcela odlišné počty detekovaných hypoglykemií) u 134 nemocničních pacientů (6). Značný podíl na těchto diferencích lze připsat nedostatečné standardizaci měření CGM. Protože, jak bývá často obvyklé, nebyla standardizace při vývoji produktů různých výrobců CGM preferována před atraktivnějšími faktory prodeje, dochází k jejímu celosvětovému řešení až dodatečně. V souladu s tím byla k řešení standardizace CGM v roce 2019 ustanovena pracovní skupina IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine): IFCC WG-CGM.

Personální složení pracovní skupiny (WG CGM) a cíle práce jsou uvedeny na webových stránkách (<https://www.ifcc.org/ifcc-scientific-division>). Jde zejména o:

- Zajištění metrologické návaznosti výsledků měření CGM
- Parametry posouzení analytické kvality CGM a pravdivosti měření koncentrace glukózy
- Příprava ISO normy kvality CGM, jako analog k normě ISO 15197 pro sledování kvality glukometru (7).

Aktuálně (v lednu 2021) publikovala skupina širěji pojatý souhrn stavu a problémů standardizace a kontroly kvality CGM (8). Tato práce je napsána známými autory, její téma je extrémně aktuální, její závěry lze však shrnout poměrně jednoduše. **Standardizace CGM je nutná, ale velmi obtížná a její proces je na samém počátku.**

Referenční měřicí postup pro stanovení glukózy je obecně známý. Jde o metodu ID-GC/MS. Ta poskytuje referenční hodnoty certifikovaným referenčním materiálům (SRM NIST 917, SRM-NIST 965 b) a od nich by se měly odvozovat přímým přenosem hodnoty kalibrátorů rutinních metod měření, a to včetně CGM. Zdánlivě tedy problém standardizace vypadá jednoduše, ale není tomu tak. Výsledky CGM jsou založeny na stanovení **glukózy v intersticiální tekutině** a na hodnoty v plasmě se pouze empiricky přepočítávají. Podobný problém je při měření glukózy glukometry, kdy se výsledky v krvi rovněž přepočítávají na

výsledky v plasmě, které jsou pak používány. Velké, fyziologicky dané rozdíly mezi koncentracemi glukózy v krvi, plasmě a intersticiální tekutině a vliv postprandiálních podmínek, dělají ze standardizace CGM velmi těžko řešitelný problém. Ideální by bylo přímé měření intersticiální tekutiny referenční metodou a použití těchto hodnot ke kalibraci a kontrole CGM. Tento způsob je však v praxi nedostupný. Nejobecněji přijímaným nástrojem hodnocení kvality měření je dosud hodnota **MARD** (Mean of Absolute Relative Difference), vycházející z průměru ARD (absolute relative deviation) a popsaná důkladně německými autory, ale i jinde (9, 10). Představuje průměr diferencí párů výsledků CGM měření a naměřených hodnot srovnávací metody, vyjadřuje se v % a měla by mít u kvalitních systémů CGM hodnotu **MARD** ≤ 10 %. Existence referenční metody stanovení glukózy v intersticiální tekutině by velmi zvýšila validitu hodnot **MARD** jako indikátorů kvality měření. Zatím plní roli pouze srovnávací metody obvyklé stanovení glukózy měřením glukometry. S programy externího hodnocení kvality nejsou doposud žádné zkušenosti. Chybí i představy, jak by měly vypadat, zejména pak u FGM. **Lze říci, že zatímco harmonizace při prezentaci výsledků CGM je v pokročilém stádiu, tak v případě samotného procesu měření nikoliv.** Proces standardizace vlastního měření glukózy (viz publikace IFCC-WG-CGM) zatím problémy lépe popisuje, než řeší. Navíc ani výrobci nepokládají záležitost standardizace za prioritní, což je **pravidelně se opakující scénář při aplikaci nových metod a systémů.**

Chronickým problémům s kvalitou a srovnatelností výsledků měření glukometry velmi pomohla harmonizace požadavků na jejich kvalitu prostřednictvím normy ISO 15197. Ta formuluje požadavky na maximálně tolerovatelné chyby a přesnost měření a ustanovila je závaznými. Pracovní skupina IFCC-WG-CGM právem usuzuje, že podobná norma k formulaci požadavků na CGM by byla velmi efektivní a že její tvorba je nezbytná. Organizace FDA (Food and Drug Administration USA) už publikovala (dokument FDA CGM P160030) prozatímní požadavek, aby hodnoty MARD nepřesahovaly u 87 % výsledků měření chybu ± 20 % (11). Pro srovnání podle normy ISO 15197 platí požadavek, že ≥ 95 % výsledků nemá překročit velikost chyby ± 15 % a i to je velmi mírný požadavek.

Literatura

1. Diabetes mellitus - laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Doporučení České společnosti klinické biochemie a České diabetologické společnosti 2020. Přístupné na: https://www.cskb.cz/wp-content/uploads/2020/11/DM_doporuceni-revize-2020.pdf.

2. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. 7. Diabetes Technology - Standards of medical care in diabetes - 2020, 43:Suppl1. Přístupné na: <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>.
3. Bailey CJ, Garin JR.: Flash continuous glucose monitoring: A Summary review of recent rewal-world evidence. Diabetes Care 2021. Přístupné na: <https://doi.org/10.2337/dc20-0076>.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R. a spol.: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretative recommendations from the international consensus on time in range. Diabetes Care 2019, 42:1593-1603.
5. Friedecký B, Kratochvíla J.: Současný stav kontinuálního sledování glukózy. Minireview. Klin Biochem Metab 2020, 28/3:117-120.
6. Gallindo RJ, Migdal AI, Davis GM, Urrutia MA, Albury B. a spol.: Comparison in the FreStyle Libre Pro Flash Continuous Glucose Monitoring (CGM) system and Point-of-Care capillary glucose testing hospitalized patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin regimen. Diabetes Care 2020,43:2730-2735.
7. EN ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneve 2013.
8. Freckmann G, Nichols J, Hinzmann R, Klonoff DC, Ju Y. a spol.: Standardization process of continuous glucose monitoring: Traceability and performance. Clin Chim Acta 2021, 515:5-12.
9. Reiterer F, Polterauer P, Schoemacher NM, Schmelzeisen-Redecker G, Freckmann G. a spol.: Significance and reliability of MARD for the accuracy of CGM systems. J Diabetes Sci Technol 2017, 11:59-67.
10. Friedecký B, Kratochvíla J, Springer D.: Kvalita, kontrola a validace glukometrů a CGM systémů. Přehled stavu. Klin Biochem Metab 2016, 24/2:75-81.
11. Freckmann G, Pleus S, Grady H, Setford S, Levy B. a spol.: Measures of accuracy for continuous glucose monitoring and blood glucose device. J Diabetes Sci Technol 2019, 13:575-583.