

Harmonizace kontinuálního sledování glukózy (CGM)

Friedecký B.^{1,2}, Kratochvíla J.²

¹ ÚKBD Fakultní nemocnice Hradec Králové,

² SEKK spol. s.r.o., Pardubice

SOUHRN

Stručný přehled popisuje momentální stav analytické kvality a srovnatelnosti různých systémů kontinuálního sledování glukózy (CGM). Je uveden přehled sedmi základních parametrů CGM, určených k hodnocení výsledků monitoringu, demonstruje se analytická variabilita měření, stav požadavků na kvalitu CGM, stav standardizace, možnosti jejího vývoje a zásadní meze její realizace. Výsledky CGM jsou závislé na typu senzoru více, než by bylo potřebné pro sledování pacientů. Postupně se sice analytické parametry systémů CGM zlepšují, avšak k zásadnímu zlepšení stavu srovnatelnosti je nezbytná standardizace a dosažení metrologické návaznosti kalibrace k referenčnímu systému měření. Klíčovým problémem je používání intersticiální tekutiny jako matrice vzorků (ISF) a neexistence příslušné referenční metody měření glukózy v ní. Aktuálně utvořená pracovní skupina pro CGM (IFCC WG-CGM) má v plánu řešit: (1) problémy této standardizace, (2) vytvořit kritéria akceptovatelné analytické kvality a (3) vytvořit mezinárodní doporučení pro měření CGM. *Klíčová slova:* rt-CGM, isCGM, MARD, srovnatelnost, metrologická návaznost.

SUMMARY

Friedecký B., Kratochvíla J.: Harmonization of Continuous Glucose Monitoring (CGM)

This brief note describes current state of analytical quality and comparability of various systems for continuous glucose monitoring (CGM). An overview of seven basic CGM parameters targeted to evaluation of monitoring results is given. Analytical variability of measurement, state of requirements for CGM, state of standardization, outlooks of its further development, and basic limits of its implementation are presented. CGM results depend of sensor type more than what would be desirable for patients monitoring. Despite the fact that analytical parameters of CGM systems are gradually improving, standardization and metrological traceability of calibration to a reference measurement system are still needed. A key problem is the use of interstitial fluid (ISF) as a sample matrix as well as absence of reference method of glucose measurement in it. Current working group for CGM (IFCC-CGM) intends to deal with: (1) problems of this standardization, (2) establishing criteria for acceptable analytical quality, and (3) producing an international recommendation for CGM measurement.

Keywords: rt-CGM, isCGM, MARD, comparability, metrological traceability.

Úvod

Minireview základních poznatků CGM (continuous glucose monitoring) byla již v tomto časopise uvedena [1]. Toto sdělení na ni navazuje. Vzestup používání CGM při terapii diabetu prvního typu (T1D) je v ČR enormní a rychlý, aktuálně shrnutý formou doporučení České diabetologické společnosti [2, 3]. Klinická interpretace výsledků CGM formou široce akceptovaného mezinárodního doporučení, vypracovaného rozsáhlým kolektivem uznávaných expertů byla publikována v roce 2019 [4] a je páteří těchto doporučení. Nicméně informace o analytických aspektech CGM jsou obecně malé. Toto sdělení je vedeno snahou tuto situaci zlepšit a přispět k edukaci a orientaci laboratorních pracovníků.

Parametry klinické interpretace CGM

Jsou uvedeny v Tabulce 1, jejíž data shrnují aktuální poznatky zásadních prací [4, 5]. Hodnoty TBR (time below range), TIR (time in range) a TAR (time above range) jsou velikosti časových intervalů dob ve specifikovaných intervalech hodnot glukózy (viz Tabulka 1.). Výraz

GMI znamená "glucose management indicator" a je vyjadřován hodnotou glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} [6]. Doba sledování CGM senzory na trhu se pohybuje podle jejich typu mezi 7 až 14 dny.

Table 1. Parameters and target values of CGM in diabetes (1 and 2 type).

Parameter	Target
Glucose average (mmol/L)	< 8.5
CV - Correlation coefficient (%)	< 36
TBR (%) <3.9 mmol/L	< 4
TBRN (%) <3 mmol/L	< 1
TIR (%) 3.9 – 10.0 mmol/L	>70
TAR (%) 10.0 – 13.9 mmol/L	<25
TAR V (%) >13.9 mmol/L	<5
GMI (HbA _{1c} mmol/mol)	<53

Variabilita a správnost měření CGM

Pro monitorování diabetiků je podstatné, nakolik jsou data Tabulky 1 srovnatelná při použití různých sys-

témů CGM, kterých je dle různých výrobců používána celá řada. Ať to jsou systémy pracující v reálném čase (rt-CGM), v přerušovaném režimu (isCGM, resp. FGM). V současnosti je k dispozici již řada dat, která umožňují stav srovnatelnosti posoudit.

Měnící se trend hodnot MARD (mean absolute relative difference), běžně používaných jako indikátory analytické kvality CGM během let používání sledovali Bailey a Alva [7]. V první fázi na rozhraní devadesátých let a 21 století hodnoty MARD překračovaly i 20 %, kolem roku 2010 poklesly k 16 % a od roku 2016 se objevují systémy již s MARD pod 10 %. Trendem je zlepšování kvality a zvyšování počtu systémů, který se v současnosti blíží patnácti. Systémy kombinace senzorů CGM s inzulínovými pumpami jsou v tomto sdělení zatím ponechány stranou, nicméně jde o stejné typy. Galindo a spol. [8] srovnávali u souboru nemocničních pacientů s diabetem 2. typu, léčených inzulínem, výsledky Free Libre FGM s výsledky, dosaženými glukometry (Nova Stat Strip, Roche Accucheck Inform II). Hodnoty FGM vykazaly o asi 7 % nižší hodnoty průměru koncentrace glukózy. Závažnější je, že diagnostikovaly hypoglykémii několikanásobně častěji (a tím spouštěly zařízení pro alarm), než při paralelním hodnocení pomocí glukometrů včetně časté detekce nočních hypoglykemií, které nebyly v případě glukometrů prokázány.

Podobná studie, srovnávající systém rt-CGM Dexcom D6 s POCT glukometry (Nova, Roche Accucheck Inform II, Abbott) ukázala výrazně příznivější srovnatelnost. 81 % výsledků bylo zobrazeno v zóně A Clarkovy mířky a 98 % v zónách A, B [9].

Testování systémů CGM paralelně ve stejném čase u totožných 23 jedinců s diabetem prvního stupně, tedy v situaci s napojením obou systémů najednou (head-to-head), provedené Jařim a spol. [10] ukázaly různé hodnoty MARD. Od 14,8 % u systému Eversense přes 16,3 % u Dexcom G5 až po 18 % u FreeStyle.

Požadavky na správnost výsledků měření point of care (POCT) v kapilární krvi při SBGM (self monitoring glucose measurement) jsou již dobře zpracované v normě ISO 15197, což velmi přispělo k výraznému zlepšení kvality glukometrů omezením produkce a eliminací užívání této normy nevyhovujících produktů. Požadavky na správnost CGM se dosud velmi obtížně hodnotí (není ustanoven referenční systém) a jsou kontroverzně (klinické požadavky málo zohledňující) formulované. Jsou sice vypracované a publikované (jako „FDA iCGM“, požadavky), ale jejich znění je velmi diskutabilní. Freckmann a spol. to demonstrují pomocí Tabulky 2 [11], ve které jsou uvedeny dvě hodnoty požadavků na výsledky CGM, jeden přísnější (ISO 15197) a druhý velmi mírný (FDA). Problémy jsou dány rozdíly mezi dobře definovanou metrologickou návazností u glukometrů a zatím neexistující metrologickou návazností u CGM. To je zase dáno matriční rozdílností měřených vzorků. U glukometrů (SBGM) je to kapilární krev, u CGM jde o vzorky intersticiálního tkáňového moku (ISF). Zatímco hodnoty pro glukometry jsou v praxi dobře ověřeny, číselné hodnoty pro požadavky u CGM v Tabulce 2 budí již na pohled rozpaky. Zejména pak četnost výsledků CGM, vyhovujících kritériím ISO 15197 (15 % nebo 0,83 mmol/L), tedy srovnatelné s glukometry, jsou vý-

razně nižší (70-80 %). Eichenlaub a spol. testovali difference mezi SBGM a CGM podrobněji [12]. Míra shody mezi CGM a SBGM byla pro limit $\pm 0,83$ mmol/L odpovídající normě ISO 15197) 69 %, pro benevolentnější limit $\pm 1,11$ mmol/L 80 %. Průměrná hodnota MARD (pro 24 typy senzorů) byla 13,6 % při manuální kalibraci pomocí glukometru a 12,3 % pro kalibrační faktor výrobce. Data potvrzují potřebu výrazného zlepšení správnosti a variability CGM výsledků.

Metody, které by umožnily přímé srovnání glukometrů a CGM zatím nejsou k dispozici. Nová formulace efektivních požadavků na analytickou kvalitu a její kontrolu je u CGM velmi naléhavá.

Table 2. Requirements for accuracy of blood glucometers and CGM instrumentation.

Document	Glucose (mmol/L)	Difference	Frequency of results (%)
Glucometer (ISO 15197)	<3.9	± 0.83 mmol/L	≥ 95
	≥ 3.9	± 15 %	≥ 95
CGM (FDA USA)	<3.9	0.83 mmol/L	≥ 85
	≥ 3.9	2.2 mmol/L	≥ 99
	3.9 – 10.0	± 15 %	≥ 70
		± 40 %	≥ 99
	>10.0	± 15 %	≥ 80
		± 40 %	≥ 99

Parametry hodnocení CGM a srovnatelnost senzorů měření

Míru srovnatelnosti klinických parametrů CGM při použití různých typů měřících senzorů lze demonstrovat na dvou pracích z Institutu diabetu a technologie v Ulmu (Německo). Předmětem prací je vyhodnocování všech používaných parametrů [4, 5] pomocí dvou různých senzorů (Dexcom G5 a FreeStyle Libre). V první práci [12] je statisticky vyhodnocen soubor 20 pacientů. V druhé [13] se autoři zaměřují na konkrétního pacienta sledovaného paralelně aplikovanými dvěma výše uvedenými senzory. V obou případech jsou pozorovány zejména signifikantní rozdíly v hodnotách TBR (hypoglykémie). V práci [14] je prezentována výrazná difference mezi senzory u TBR s hodnotou 54 min/den u Dexcom G5 a výrazně vyšší hodnotou 111 min/den u FreeStyle, takže v určení pravděpodobnosti výskytu hypoglykémie se oba senzory významně liší.

Často je diskutován vztah hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a TIR. Úzká korelace obou hodnot byla opakovaně potvrzena v řadě publikací. V textu Americké diabetologické asociace (ADA) z roku 2022 [5] je významnost rolí obou veličin respektována. TIR je zde považován za odhad hodnoty HbA_{1c} , samotný glykovaný hemoglobin HbA_{1c} je zde ztotožněn s hodnotou faktoru GMI (glucose management indicator). Jednoznačná stanoviska o kontroverzi a preferenci obou veličin se zdají být předčasná a zbytečná.

V práci rozsáhlého kolektivu autorů [15] bylo použito multiregresní clusterové (PCA) analýzy sedmi prv-

ků. Jednalo se o TIR, TAR, TAR V (>13,9 mmol/L), TBR (<3,9 mmol/L), TBRN (<3 mmol/L), hodnoty průměru koncentrace glukózy a CV hodnotu. Analyzovány byly výsledky 14denní monitorace 22 dospělých pacientů, léčených inzulínem. Klinické supervize se účastnilo 330 lékařů (z toho 95 % endokrinologů a diabetologů). Výsledky zpracovalo 85 autorů z řady zemí. Byly prezentovány formou hodnot GRI (glykemických rizikových indexů). Bylo použito prakticky všech dostupných druhů měřících senzorů. K posouzení hodnot GRI byly výsledky graficky vizualizovány v chybové (Clarkově) mřížce. Tabulka 3 ukazuje dosažené hodnoty mediánu a interkvartilového intervalu hodnot všech sedmi hodnocených prvků a poskytuje představu o klinické efektivitě a kvalitě současných CGM senzorů. Rozptyly hodnot jsou významné. Charakter této práce může být předzvěstí postupů strojového učení (machine learning), který se zdá být možnou budoucností monitorování hypo a hyperglykemií. Výsledky také ukazují nezbytnost standardizace k dosažení vyššího stupně srovnatelnosti mezi senzory a pumpami.

Table 3. Summary of 225 values for 14 day testing of GCM in 225 patients

Parameter CGM	Median (%)	25 – 75 percentile interval (%)
TIR	59	42 – 80
TAR (10 – 13.9 mmol/L)	23	14 – 32
TAR (>13.9 mmol/L)	10	2 – 21
TBR (<3.9 mmol/L)	2	0 – 4
TBR (<3.0 mmol/L)	0	0 – 1
Glucose mean (mmol/L)	8.9	7.8 – 9.7
CV (%)	0.33	0.29 – 0.40

Standardizace CGM

Obsáhlé doporučení o diabetu typu 2, publikované jako konsensus ADA a EASD (European Association for the Study of Diabetes) a formulované jako personalizovaný komplexní přístup k chorobě, sociálních aspektů, životnímu stylu a terapii z roku 2022 počítá také s použitím CGM a vyhodnocením výsledků podle doporučení [4, 5] a zdá se být připravené k aplikaci "machine learning". Proti je intenzivní snaha o harmonizaci a standardizaci zcela na místě.

Referenční metoda ID-MS je určena pro měření glukózy v plasmě. Certifikované referenční materiály SRM-NIST jsou obecně známé a dostupné. Matrice vzorků při rt-CGM a is-CGM (FGM) je intersticiální tekutina - ISF. Referenční metoda stanovení glukózy v ISF však dosud není známa. Kalibrace CGM se provádí pomocí SMBG (glukometrů). Buď „in vivo“ nebo vhodněji pomocí kalibračních faktorů výrobců. U FGM (isCGM) je z technických důvodů použitelná jen kalibrace faktorem. Mezi ISF a krví jsou jasné fyziologické rozdíly. Ty jsou příčinou „lag fáz“ v procesu a záznamech průběhů monitorování a řeší se matematickou korekcí (automatickým přepočtem) a respektováním při interpretaci, kalibraci a kontrole.

Pracovní skupina IFCC-WG-CGM

Byla ustanovena v roce 2021. Její personální složení, cíle a dokumentace jsou uváděny na webových stránkách IFCC -SD Working Groups-WG-CGM [\[odkaz\]](#)

Cíle její činnosti:

- Metrologická návaznost kalibrace k referenční metodě a certifikovanému referenčnímu materiálu.
- Definice analytických kritérií kvality, potřebné pro terapii pacientů s diabetem.
- Minimální požadavky na výkonnostní kritéria.
- Mezinárodní doporučení k aplikaci CGM formou ISO normy (analogie s ISO 15197 pro SMBG).

Literatura

1. **Friedecký, B., Kratochvíla, J.** Současný stav kontinuálního sledování glukózy. *Klin. Biochem. Metab.*, 2020, 28(3), s. 117-120. [\[odkaz\]](#)
2. **Prázný, M., Rušavý, Z., Šumník, Z., Šoupal, J., Petruželková, L.** Použití inzulínové pumpy a glukózových senzorů u pacientů s diabetem léčených inzulínem. *DMEV Tigris*, 2019, 22(4), s. 152-169. [\[odkaz\]](#)
3. **Šumník, Z., Prázný, M., Pelikánová, T., Škrha, J.** Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP 2022. Dostupné na: [\[odkaz\]](#)
4. **Battelino, T., Danne, T., Bergenstal, R. M., Amiel, S. A., Beck, R.** Clinical target for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabet. Care*, 2019, 42(8), s. 1593-1603. [\[odkaz\]](#)
5. **American Diabetes Association Professional Practice Committee.** Standards of Medical Care in Diabetes: Glycemic Targets. *Diabet. Care*, 2022, 45(Suppl 1), S83-S96. [\[odkaz\]](#)
6. **Bergenstal, R. M., Beck, R. W., Close, K. L., Grunberger, G., Sacks, D. B. et al.** Glucose Management Indicator (GMI): A New term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabet. Care*, 2018, 41, s. 2275-2280. [\[odkaz\]](#)
7. **Bailey, T., Alva, S.** Landscape of continuous glucose monitoring (CGM) and integrated CGM. Accuracy considerations. *Diabet. Technol. Ther.*, 2021, 23(Suppl 3), S5-S11. [\[odkaz\]](#)
8. **Galindo, R. J., Migdal, A. J., Davis, G. M., Urrutia, M. A., Albury, B.** Comparison of the Free Style Libre Pro Flash continuous glucose monitoring (CGM) system and Point-of-Care capillary glucose testing in hospitalized patients with Type 2 Diabetes treated with basal-bolus inzulín regimen. *Diabet. Care*, 2020, 43(11), s. 2730-2735. [\[odkaz\]](#)
9. **Davis, G. M., Spanakis, E. K., Migdal, A. L., Singh, L. G., Albury, B.** Accuracy of Dexcom G6 continuous glucose monitoring in non-critically ill hospitalized patients with diabetes. *Diabet. Care*, 2021, 44(7), s. 1641-1646. [\[odkaz\]](#)
10. **Jafri, R. Z., Balliro, C. A., El Khatib, F., Maheno, M. M., Hillard, M. A.** A Three-Way accuracy comparison of Dexcom G5, Abbott FreeStyle Libre Pro and Senseonics Eversense continuous glucose monitoring device in home-use study of subjects with Type 1 Diabetes. *Diabet. Technol. Ther.*, 2020, 22(11), s. 846-852. [\[odkaz\]](#)
11. **Freckmann, G., Pleus, S., Grady, M., Setford, S., Levy, B.** Measures of accuracy for continuous glucose

- monitoring and blood glucose monitoring devices. *J Diabet. Sci. Technol.*, 2019, 13(3), s. 575-583. [\[odkaz\]](#)
12. **Eichenlaub, M., Stephan, P., Waldenmaier, D., Pleus, S., Rothenbühler M., et al.** Continuous Glucose Deviation Interval and Variability Analysis (CG-DIVA): A Novel Approach for the Statistical Accuracy Assessment of Continuous Glucose Monitoring Systems. *J. Diabet. Sci. Technol.*, 2022, 19322968221134639. [\[odkaz\]](#)
 13. **Pleus, S., Kamecke, V., Waldenmaier, D., Link, M., Zschornack, E.** Time in specific glucose ranges, glucose management indicator and glycemc variability: Impact of continuous glucose monitoring (CGM) system on CGM metric. *J Diabet. Sci. Technol.*, 2021,15(5), s. 1104-1110. [\[odkaz\]](#)
 14. **Freckmann, G., Nichols, J. H., Hinzmann, R., Klonoff, D. C., Ju, Y.** Standardization process of continuous glucose monitoring: Traceability and performance. *Clin. Chim. Acta*, 2021, 515, s. 5-12. [\[odkaz\]](#)
 15. **Klonoff, D., Wang, J., Rodbard, D., Kohn, M. A., Li, Ch.** A Glycemia Risk Index (GRI) of hypoglycemia and hyperglycemia for continuous glucose monitoring validated by clinical ratings. *J Diabet. Sci. Technol.*, 2022, 19322968221085273. [\[odkaz\]](#)

Autoři prohlašují, že nejsou ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 16. 11. 2022

Adresa pro korespondenci
RNDr. Bedřich Friedecký, Ph.D.
Střelná 1680
182 00 Praha 9
e-mail: friedecky@sekk.cz