

# Standardizace a harmonizace kontinuálního sledování glukózy (CGM) v současnosti

**Friedecký B.**

V roce 2019 byla ustanovena pracovní skupina IFCC (WG-CGM) pro kontinuální sledování glukózy v krvi. Výsledky její aktivní činnosti za poslední léta (2021-2023), upřeshňující a doplňující v tomto časopise již uveřejněné práce [1,2], jsou obsahem této aktuality. Konkrétně jde o informace o stavu kalibrace, standardizace, analytických znaků, srovnatelnosti senzorů a systémů CGM.

## Standardizace, návaznost a kalibrace

Rutinní kalibrace se provádí vložením hodnot, získaných glukometry z kalibrátoru nebo použitím kalibračních faktorů výrobců systémů. Doby kalibrace a vhodné kalibrační vzorky jsou při vkládání hodnot z glukometrů uvedeny v návodech výrobců. Systémy CGM, pracující na principu FCGM (flash) vyžadují z principu vždy práci s kalibračním faktorem, pro systémy rtCGM může být volen jeden z nich. Podle názoru autorů IFCC WG-CGM [3,4] je informací o kalibrátorech/kalibračních faktorech nedostatek.

Aplikace certifikovaných referenčních materiálů k rekalibraci systémů CGM by významně (několikanásobně) snižovala bias měření, ale není výrobcí měřících systémů využívána, ani dokumentována a data metrologické návaznosti nebývají výrobcí vůbec zmiňována [5].

Metrologická návaznost měření CGM má ještě další závažný problém. Senzory CGM měří obvykle koncentraci glukózy v intersticiální tekutině (ISF) a výsledek měření je překalkulován na hodnotu v krvi. Potřebná referenční metoda měření ISF není k dispozici (není materiál ISF). Pro převod hodnot z ISF na krev je zapotřebí určitého času, označovaného jako lag time. Hodnoty lag time jsou u různých systémů CGM nestejně a pohybují se v intervalu cca 10-20 minut. To je třeba respektovat například při kalibraci systému glukometrem.

## Indikátory analytické kvality [3]

### MARD % (mean absolute relative differences)

Nejčastěji používaný indikátor analytické kvality kvantifikuje diferenci (%) hodnot mezi senzorem CGM a srovnávacím měřením v krvi. Častým komparátorem bývá glukometr YSI. Pracovní skupina IFCC WG-CVGM uvádí, že za 20 let (2002-2023) se agregovaná hodnota MARD výsledků hodnocení 129 studií zlepšila z hodnoty 18 % na hodnotu 10,5 %. Rozsah hodnoty MARD mezi jednotlivými typy senzorů však zůstává značný, běžně 7-20 % [3].

## Clarkovy mřížky

Tyto grafy, zobrazující diference mezi senzory a referenčními hodnotami glukózy v krvi, hodnotí procenta shodnosti pomocí zón mřížky. Akceptovatelně srovnatelné jsou výsledky senzorů, ležící v zónách s označením A a B. Za dobrou srovnatelnost je považována hodnota shody v zónách A a B 98 % a vyšší.

## % akceptovatelných diferencí od referenčního měření

Diference jsou definovány na podkladě normy ISO 15197 a FDA 2018 a vykazují mezi sebou značné rozdíly

glukóza (mmol/L)	< 3.9	3.9 – 10.0	> 10.0
Limit ISO 15197			
Hodnota	0.83 mmol/L	15 %	15 %
četnost výsledků (%)	> 85	> 70	> 80
Limit FDA 2018			
Hodnota	2.2 mmol/L	40 %	40 %
četnost výsledků (%)	98	99	99

Rozdíl mezi hodnotami akceptovatelnosti podle ISO 15197 a FDA 2018 je velmi nápadný.

## Srovnatelnost senzorů a systémů

Existují programy, umožňující rychlé simultánní vyhodnocení shody dvou systémů CGM a současně většího množství konkrétně použitých senzorů obou systémů a jejich přehlednou vizualizaci. Založené jsou na vztahu hodnot MARD a tolerovaných % diferencí ISO 15177 a/nebo FDA 2018.

Práce, popisující tuto metodu, označovanou jako CG-DIVA simultánně hodnotila 64 senzorů dvou systémů (jednoho rtCGM s manuální kalibrací glukometrem, druhého FCGM s firemní kalibrací). Agregované hodnoty MARD byly 13,2 % pro manuální kalibraci a 12,3 % pro firemní kalibraci (6). Hodnoty MARD a % shody byly vizualizovány podle oblastí TBR (pod 3,9 mmol/L), TIR (3,9-10,0 mmol/L) a TAR nad 10,0 mmol/L.

## Head-to-head srovnávání systémů CGM [7]

Nejúčinnější metoda srovnání dvou systémů CGM s použitím srovnávaných systémů simultánně přímo

na těle pacienta je zde prezentována studii srovnávající dva nejfrekventovanější systémy (Dexcom G7 rtCGM a FreeStyle 2 FCGM). Rozdíly jsou významné, zejména pro oblast TBR (pod 3,9 mmol/L).

	<b>Dexcom G7</b>	<b>FreeStyle</b>
Metoda	rtCGM	is (F) CGM
Doba, šarže	14 dní, 2 šarže	14 dní, 2 šarže
MARD agregovaný	13.6 %	8.9 %
MARD $\pm$ 15 %	64.5 %	91 %
MARD (< 3.9 mmol/L)	54 %	38 %

Největší rozdíly různých systémů CGM jsou pravidelně nacházeny u hodnot TBR (time before limits, čas pod doporučeným limitem (< 3,9 mmol/L)).

Nejaktuálnější cestou k dosažení lepší shody mezi systémy CGM je dosažení vyšší úrovně kalibrace systémů rutinního CGM s použitím certifikovaných referenčních materiálů, zajišťujících minimální, nule blízké hodnoty bias kalibrátorů a kalibračních faktorů.

## Poznámka k terminologii

Metoda CGM se podle očekávání stala mimořádně efektivní u lékařů a oblíbenou u pacientů. U lidí, pohybujících se v PR a reklamě se zdravotnickými prostředky

to vede k častému a chybnému označování CGM jako neinvazivnímu. Dalším důsledkem tohoto označení je (v důsledku nízké úrovně jejich znalostí) časté zaměňování senzorů CGM za neinvazivní glukometry. Ve skutečnosti jsou metody CGM považovány za nízko invazivní.

## Literatura

1. **Friedecký, B., Kratochvíla, J.** Current state of continuous glucose monitoring. Minireview. *Klin. Biochem. Metab.* 28 (49), 2020, 117-120. [\[odkaz\]](#)
2. **Friedecký, B., Kratochvíla, J.** *Klin. Biochem. Metab.* 31 (52), 2023, 5-8 [\[odkaz\]](#)
3. **Freckmann, Q. et al.** Clinical performance evaluation of continuous glucose monitoring systems: a scoping review and recommendations for reporting. *JDST*, Nov 2023, 6, 17, 1506-1526. [\[odkaz\]](#)
4. **Pleus, S. et al.** Improving the bias of comparator methods in analytical performance assessments through recalibration. *JDST*, Oct 2022, 0(0) [\[odkaz\]](#)
5. **Freckman, Q. et al.** Standardization process of continuous glucose monitoring: Traceability and performance. *Clin. Chim. Acta*, 2021, 515, 5-12 [\[odkaz\]](#)
6. **Eichenlaub, 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. *JDST*, 2022, 0(0). [\[odkaz\]](#)
7. **Hanson, K. et al.** Comparison of Point Accuracy Between Two Widely Used Continuous Glucose Monitoring Systems., *JDST*, 2024, 0(0). [\[odkaz\]](#)