

Valutazione delle performance di alcuni glucometri in uso presso l'ASUR Marche Area vasta 2, sede Senigallia



S. Manfrini¹, S. Rilli¹, G. Tinti¹, G. Carta², L. Petrolati², S. Barocci²

silvana.manfrini@sanita.marche.it

¹ U.O. Diabetologia e Nutrizione Clinica, Asur Marche Area Vasta 2, Senigallia; ² U.O. Patologia Clinica, Asur Marche Area Vasta 2, Senigallia

Parole chiave: Autocontrollo, Glucometri, Precisione, Accuratezza

Key words: Self monitoring, Gluco-meters, Precision, Accuracy

Il Giornale di AMD, 2013;16:420-424

Riassunto

L'autocontrollo domiciliare della glicemia è parte integrante della terapia del diabete. Presupposto di quanto sopra è che il glucometro sia accurato e preciso.

Obiettivi. Obiettivo del nostro studio è stato valutare la performance di alcuni dei glucometri di ultima generazione disponibili sul mercato.

Metodologia. La popolazione oggetto dello studio comprende 50 pazienti scelti casualmente presso il nostro ambulatorio di Diabetologia. A ciascun paziente è stata determinata contemporaneamente la glicemia plasmatica e capillare.

Sono stati testati 6 glucometri delle aziende Sanofi-Aventis, Bayer, Roche, Lifescan e Menarini, posti a confronto con il sistema VITROS 5600 (Ortho-Clinical Diagnostics), utilizzato come metodo di riferimento. Sono state eseguite le analisi di regressione non parametrica di Passing-Bablok e quella di Bland-Altman per confrontare i dati ottenuti dai 6 glucometri in studio ed il sistema VITROS.

Risultati. L'analisi di Passing-Bablok ha evidenziato un errore sistematico costante nei reflattometri M. 1, M. 3 e M. 6, che potrebbe essere dovuto alla differente matrice utilizzata (sangue intero vs siero), effetto che invece non è rilevante nei glucometri M. 2, M. 4 e M 5.

L'analisi di Bland-Altman ha evidenziato una buona performance di tutti i glucometri. Tutti hanno un valore negativo della media delle differenze, rispetto al saggio di riferimento, ad indicare che tutti i sistemi sovrastimano. La sovrastima massima è risultata quella di M 4.

Considerazioni conclusive. Tutti gli strumenti testati hanno una buona performance ed esibiscono le caratteristiche analitiche conformi alla norma ISO 15197: 2003 rev 2011 ed una variabilità non superiore al 5%.

Summary

Self monitoring of blood glucose (SMBG) is used in therapeutic decision making of diabetic patients so this is critical that SMBG systems provide accurate results.

Aims. Aim of our study was to evaluate the performance of 6 recently introduced blood glucose monitoring devices.

Methods. Capillary blood and venous samples were collected from 50 patients referring to our diabetic center.

The devices we selected were from Roche (Accu-Check Aviva, M1), LifeScan (One Touch VerioPro, M2), Menarini (Glucomen Plus, M3; Glucocard G-sensor, M5), Sanofi-Aventis (BG-Star, M4), Bayer (Contour XT, M6), compared with VITROS 5600 (Ortho-Clinical Diagnostics).

Results. Passing-Bablok analysis showed a constant systematic error in M1, M3 and M6, which could be due to different matrix used (whole blood vs serum), an effect that is not relevant in M. 2, M4 and M5.

Bland-Altman plot showed a good performance of all meters. Everyone has a negative value of the average of the differences compared to the reference assay, indicating that all systems overestimate. The maximum overestimation of glucometers was found to be that M4.

Conclusions. All instruments tested have a good performance and exhibit analytical characteristics conform to ISO 15197:2003 rev 2011, and a variation not exceeding 5%.

Introduzione

I glucometri sono diffusamente utilizzati negli ospedali, negli ambulatori medici, nelle situazioni di emergenza e dai pazienti diabetici al proprio domicilio per l'autocontrollo della glicemia.

Tali strumenti consentono di effettuare in pochi secondi la determinazione della glicemia capillare e di identificare situazioni di ipo o iperglicemia con l'obiettivo di riportare i valori glicemici nel range stabilito per ciascun paziente.

La storia dei glucometri inizia nel 1963 quando Ernie Adams inventò il Dextrostix, una striscia di carta trattata chimicamente che sviluppava un colore blu la cui intensità era proporzionale alla concentrazione di

glucosio e poteva essere visivamente confrontata con una scala di concentrazione di colore per definire il valore della glicemia con una buona approssimazione.

Nel 1970 Anton H. Clemens sviluppò il primo glucometro, Ames Reflectance Meter (ARM), in grado di determinare i valori glicemici mediante luce riflessa dal Dextrostix.

Da allora molta strada è stata fatta per arrivare agli attuali glucometri e consentirne il più ampio impiego.

L'autocontrollo domiciliare della glicemia è ormai considerato parte integrante della cura del diabete. Questo vale certamente per i diabetici tipo 1 ed insulino-trattati, ma anche per i diabetici tipo 2, sebbene per questo tipo di pazienti i dati della letteratura siano ancora discordanti.

Proprio perché la determinazione della glicemia capillare a domicilio viene utilizzata per modificare/correggere la terapia ipoglicemizzante è importante che la misurazione della glicemia mediante i glucometri sia accurata e precisa.

È noto che i valori ottenuti possono essere influenzati sia da errori legati all'operatore (errore pre-analitico) (Tabella 1) che da errori attribuibili allo strumento (errore analitico) (Tabella 2).

Obiettivo del nostro studio è stato valutare le performance di glucometri di ultima generazione disponibili sul mercato forniti ai pazienti afferenti all'U.O. di Diabetologia dell'Area Vasta 2 di Senigallia.

Tabella 1. Errori pre-analitici.

Manualità
- errori di tecnica
- errori di taratura
- deposizione del campione
- formazione campione (es. squeezing)
- adeguata quantità di sangue
Manutenzione e pulizia del glucometro e delle strisce
Igiene delle mani

Tabella 2. Errori analitici.

Striscia
Glucometro
Temperatura
Umidità
Altitudine
Interferenti chimici (farmaci, xilosio, galattosio, ac. ascorbico)

Materiali e metodi

La popolazione in studio è stata scelta in maniera casuale tra i pazienti diabetici che nel mese di giugno 2012 si sono presentati presso il nostro Ambulatorio di Diabetologia in occasione del periodico controllo, fino a rag-

giungere il n° di 50. Previo consenso informato, ciascun paziente, digiuno, è stato sottoposto a prelievo di sangue venoso e prelievo capillare mediante digitopuntura per la determinazione rispettivamente della glicemia plasmatica e capillare mediante i glucometri selezionati.

I campioni di sangue venoso, in provette con catalizzatore per accelerare la coagulazione, sono stati portati al laboratorio per essere analizzati entro un'ora dal prelievo.

Era prevista l'esclusione dallo studio di pazienti che assumevano farmaci in grado di interferire con i sistemi di determinazione della glicemia e dei soggetti con insufficienza renale. Valori estremi di ematocrito avrebbero escluso il campione dallo studio così come l'eventuale emolisi.

Sono stati presi in considerazione nello studio n. 6 glucometri delle seguenti aziende: Roche (Accu-Check Aviva, M1), LifeScan (One Touch VerioPro, M2), Menarini (Glucomen Plus, M3; Glucocard G-sensor, M5), Sanofi-Aventis (BG-Star, M4), Bayer (Contour XT, M6). Il metodo utilizzato come confronto è il sistema VITROS 5600 (Ortho-Clinical Diagnostics), impiegato presso il laboratorio centrale della nostra struttura ospedaliera.

Accu-check Aviva, Contour XT, One Touch Verio Pro utilizzano un sistema di analisi enzimatica elettrochimica statica basata sulla reazione della glucosio deidrogenasi (GDH). Glucomen Plus e Glucocard G-sensor utilizzano un sistema di analisi enzimatica elettrochimica statica basata sulla reazione della glucosio ossidasi (GOx). Infine il BG-Star utilizza un sistema di analisi enzimatica elettrochimica dinamica basata sulla reazione della glucosio ossidasi (GOx).

Il sistema integrato VITROS 5600 consente una misura quantitativa della concentrazione di glucosio nel siero, nel plasma, nelle urine e nel fluido cerebrospinale. Il sistema utilizza la lastrina Vitros-Glu sulla quale viene depositata una goccia del campione da analizzare. La glucosio ossidasi catalizza l'ossidazione del glucosio con formazione di perossido di idrogeno e gluconato, a questa reazione segue l'accoppiamento ossidativo catalizzato dalla perossidasi in presenza di precursori cromogeni con formazione del colorante la cui intensità viene misurata mediante luce riflessa (sistema enzimatico).

Sui dati ottenuti dai glucometri, rispetto al metodo VITROS, sono state eseguite le analisi di regressione non parametrica di Passing-Bablok e quella di Bland-Altman.

L'analisi di regressione secondo Passing e Bablok è una procedura statistica che permette di eseguire una stima accurata dell'accordo fra metodi analitici e la determinazione di possibili errori sistematici tra loro. È un metodo di analisi che non prevede particolari assunti, è robusto e non è sensibile alla distribuzione degli errori e ai dati aberranti (outliers). Si usa quando si confronta una nuova metodica con una di riferimento, che non corrisponde al gold standard. I risultati sono presentati in un diagramma scatter con linea di regressione, della quale vengono calcolati l'intercetta e la pendenza, che rappresentano, rispettivamente, gli errori costanti e proporzionali. Per determinare

l'esistenza o meno di uno o entrambi questi tipi di errori devono essere calcolati gli intervalli di confidenza (CI) del 95% dell'intercetta e della pendenza. Se il CI dell'intercetta comprende il valore zero, non esistono errori costanti. Se il CI della pendenza comprende il valore uno, non esistono errori proporzionali.

Il Bland-Altman plot serve per confrontare due misure della stessa natura; è un diagramma di dispersione in cui sulle ordinate viene riportata la differenza delle due misure dell'analita e sulle ascisse la misura di riferimento, ottenuta come media aritmetica delle due misure. Le linee orizzontali rappresentano la media delle differenze, e la media delle differenze $\pm 1.96 \times SD$. La media delle differenze permette di stimare se una delle due metodiche sottostima o sovrastima l'indice rispetto all'altra, mentre le altre due righe contengono il 95% delle differenze. Se i punti del grafico sono all'interno delle due linee si considera che le due metodiche forniscano risultati congruenti, mentre i punti fuori dalle due linee sono casi in cui i due metodi non sono congruenti tra loro. In particolare, si può verificare che la distribuzione delle differenze è gaussiana se il 95% dei dati cade nell'area indicata.

Risultati

I campioni ematici inviati al laboratorio sono risultati idonei pertanto tutte le analisi effettuate si riferiscono ai 50 soggetti reclutati.

L'analisi di Passing-Bablok ha evidenziato un errore sistematico costante nei glucometri M. 1 (intercetta 12.8; LL95% 3.38-UL95% 21.31), M. 3 (intercetta 19.6; LL95% 6.05-UL95% 29.7) e M. 6 (intercetta 15.11; LL95% 6.46-UL95% 23.3), che potrebbe essere dovuto alla differente matrice utilizzata (sangue intero vs siero), effetto che invece non è rilevante nei glucometri M. 2, M. 4 e M. 5.

Osservando i dati statistici i glucometri con performance migliore risultano il M. 5 ed il M. 2, sebbene le

differenze con gli altri devices non sembrerebbero clinicamente significative. (Figura 3 1,2,3,4,5,6)

L'analisi di Bland-Altman ha evidenziato una buona performance di tutti i glucometri, nonostante tutti abbiano un valore negativo della media delle differenze, rispetto al saggio di riferimento, ad indicare che tutti i sistemi sovrastimano. Nei plot si evidenzia, comunque, come il 95% dei risultati rientrino nella zona di accettabilità. (Figura 1-6), ad indicare che tutti gli strumenti rispettano le linee ISO.

Discussione

L'autocontrollo glicemico è da intendersi un vero e proprio strumento terapeutico da prescrivere secondo precise indicazioni e modalità valutate dal team di cura. In base alla tipologia di paziente che ne farà uso si dovranno valutare la facilità di utilizzo, la possibilità di scaricare i dati al PC, la grandezza del display per pazienti con difficoltà visive.

È indispensabile un percorso di educazione terapeutica all'uso che preveda il far comprendere al paziente l'utilità dell'autocontrollo, la necessità di seguire procedure corrette (pulizia delle mani, disinfezione, correttezza della digito puntura...) e la modalità con cui utilizzare il dato ottenuto per raggiungere il target glicemico personalizzato.

Nello studio abbiamo escluso l'errore pre-analitico in quanto la digito puntura ed il prelievo capillare sono stati eseguiti da personale specializzato, secondo procedure standardizzate.

Tutti gli strumenti testati esibiscono le caratteristiche analitiche (soprattutto imprecisione ed inesattezza) conformi alla norma ISO 15197: 2003 rev 2011 ed una variabilità non superiore al 5%.

Nel nostro studio abbiamo rilevato errori costanti che potrebbero essere attribuiti alla differenza tra sangue capillare e sangue venoso. Si evidenziano anche

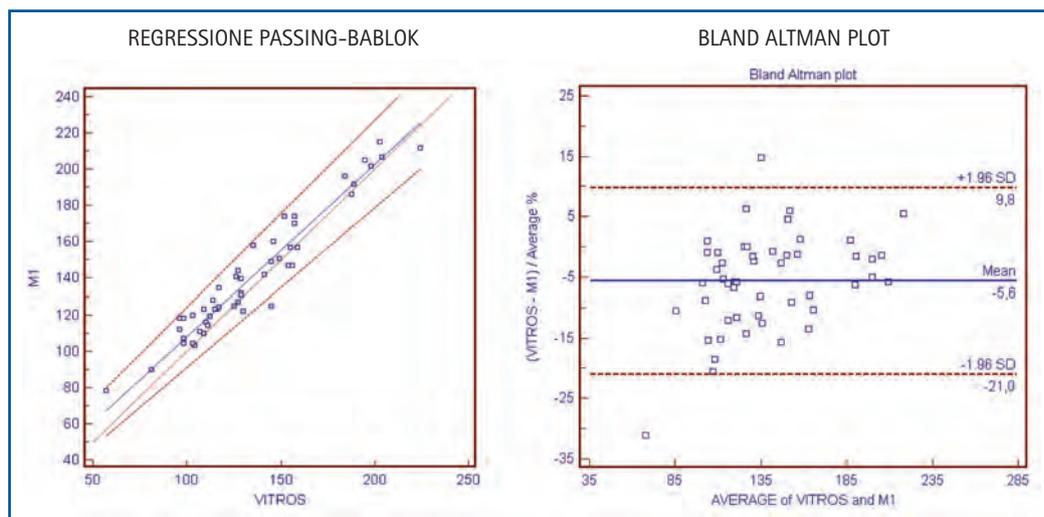


Figura 1. Vitros vs M1: Intercetta: 12.8, Slope 0.95: in questo caso c'è un'errore di tipo costante ma non di tipo proporzionale.

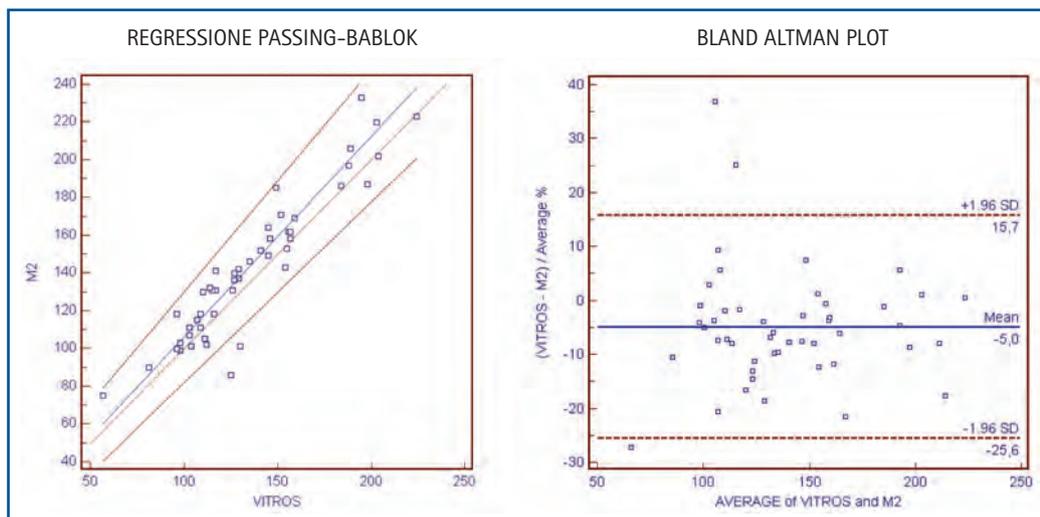


Figura 2. Vitros vs M2: Intercetta: -0,3, Slope: 1.06 in questo caso non ci sono né errori di tipo costante né di tipo proporzionale.

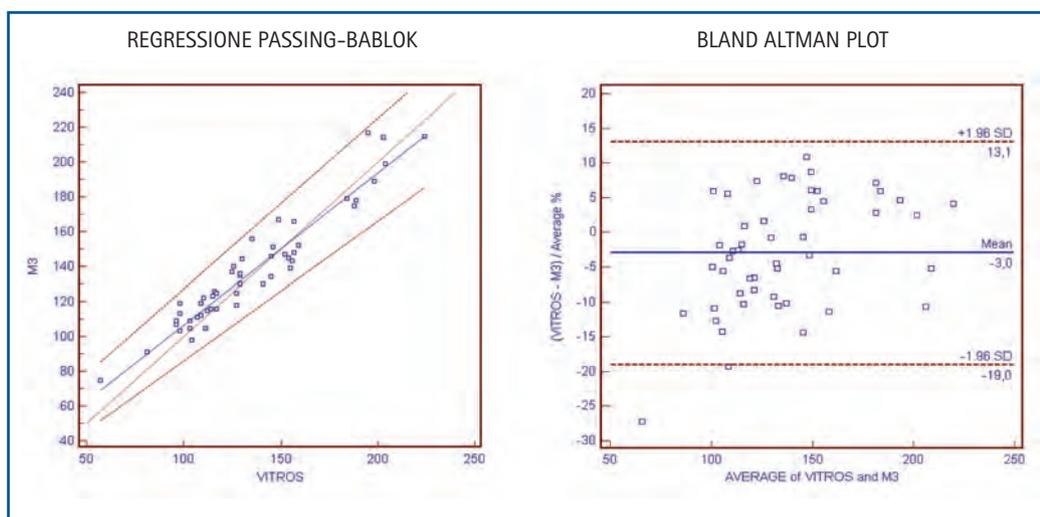


Figura 3. Vitros vs M3: Intercetta: 19,6, Slope: 0,87 in questo caso c'è un errore sia tipo costante che di tipo proporzionale.

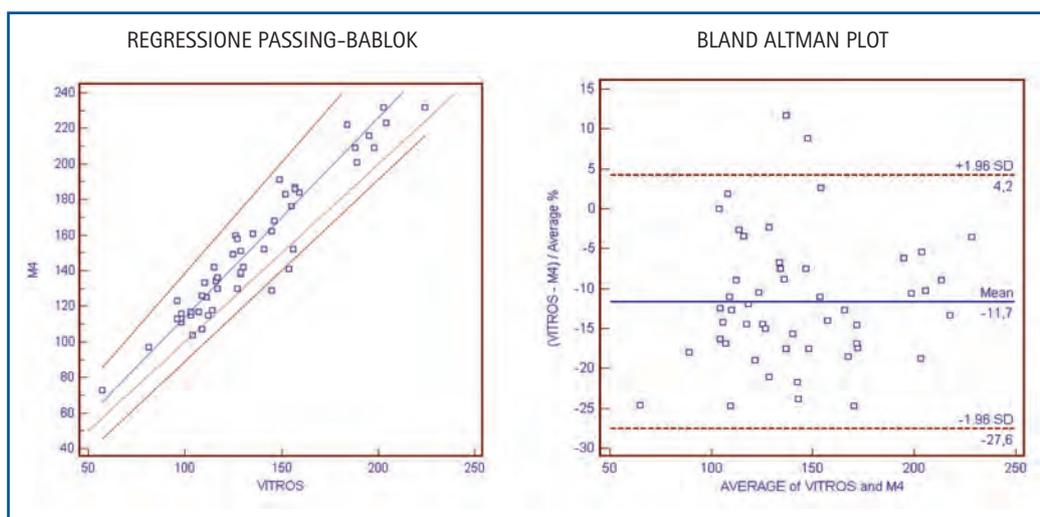


Figura 4. Vitros vs M4: Intercetta: 2, Slope: 1.1 in questo caso non ci sono errori di tipo costante ma c'è un errore di tipo proporzionale.

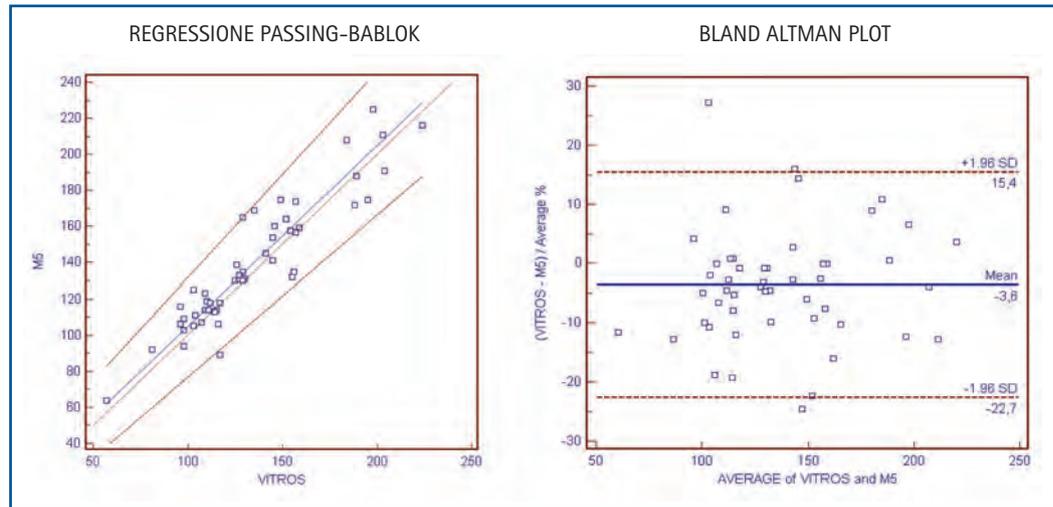


Figura 5. Vitros vs M5: Intercetta: 5, Slope: 1 in questo caso non ci sono né errori di tipo costante né di tipo proporzionale.

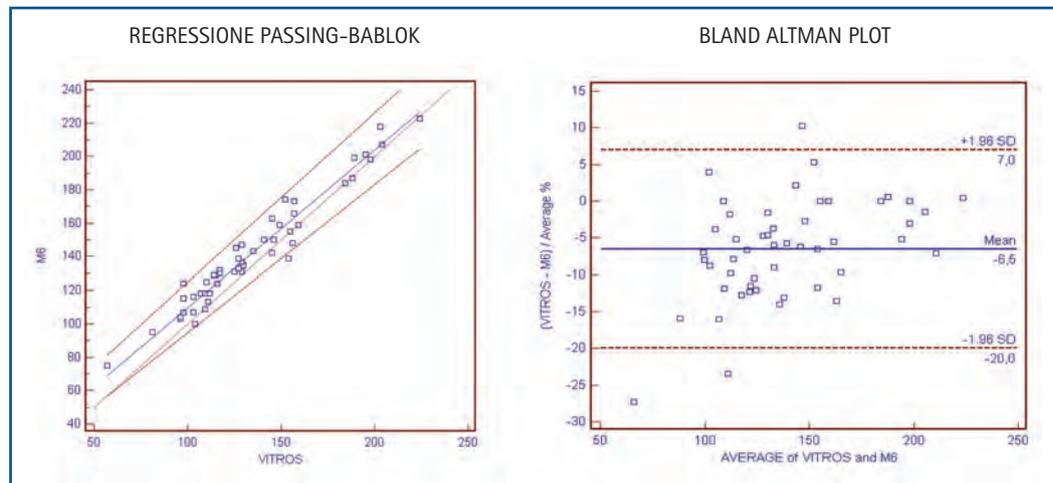


Figura 6. Vitros vs M6: Intercetta: 15, Slope: 0.94 in questo c'è un errore di tipo costante ma non c'è errore di tipo proporzionale.

errori proporzionali che per valori elevati di glicemia potrebbero indurre il paziente a modificare in modo non corretto la propria terapia. Similmente potrebbe accadere nei reparti ospedalieri in cui vengono adottati algoritmi di correzione basati sulle rilevazioni capillari.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Jensen AL, Kjølgaard-Hansen M. Dextrostix as a quantitative test for glucose in whole blood. *Can Med Assoc J.* October 21; 97(17): 1006-1011, 1967.
- Ginsberg B.H. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J.Diabetes Sci.Technol.* 3(4): 903-913, 2009.
- Tonyushkina K, Nichols J.H. Glucose meters: a review of technical challenges to obtaining accurate results. *J.Diabetes Sci.Technol.* 3(4):971-980, 2009.
- Rao A, Wiley M. et al. Individuals achieve more accurate results with meter that are codeless and employ dynamic electrochemistry. *J.Diabetes Sci.Technol.* 4(1):145-150, 2010.
- McAndrew L, Shneider S.H. et al. Does patient blood glucose monitoring improve diabetes control? *The Diabetes Educator* 33(6):991-1011, 2011.
- Backus JW, Danielson SJ, Hilborn DA. Chapter 7.14 – VITROS® Immuno-Rate and MicroTip™ Assays. In *The Immunoassay Handbook: Theory and Applications of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques.* Edit. David Wild, Elsevier Ltd. 2013.
- Bilić-Zulle L. Comparison of methods: Passing and Bablok regression. *Biochemia Medica* 21(1):49-52, 2011.
- Logan JE, Waddell LD, Krynski IA. Observations on diagnostic kits for the determination of glucose. *Clin Biochem.* 3(2):129-36. 1970.
- Jensen, Asger Lundorff and Mads JensKjelgaard-Hansen. "Method comparison in the clinical laboratory". *Veterinary Clinical Pathology.* 2006, 35(3). 276-286.cal laboratory. *Vet.Clin. Pathol.* 35(3):276-286, 2006.
- Franzini C. Confronto di metodi: accordo ed associazione tra I valori ottenuti con due metodi differenti. *Bioch. Clin.*27:200-204, 2003.
- http://www.simg.it/document/aree_cliniche/metabolica/support/Raccomandazioni_autocontrollo_glicemia_pdf.
- Farmer A, Wade A. Et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 335:132, 2007.
- Sacks DB, Arnold M. et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diab.Care* 34e61-e99, 2011.