

Aggiornamenti in tema di auto-monitoraggio glicemico nei pazienti diabetici

Martina Montagnana, Giuseppe Lippi

Laboratorio di Biochimica Clinica ed Ematologia, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università degli Studi di Verona

Il diabete mellito è una malattia cronica complessa, causata da deficit di produzione insulinica o alterazioni del suo utilizzo periferico. Il deficit insulinico comporta un aumento della glicemia che può generare gravi complicanze, soprattutto insufficienza renale, neuropatia e retinopatia diabetica, disordini vascolari periferici, infezioni, malattie cardio e cerebro-vascolari (1). In accordo all'attuale posizione dell'American Diabetes Association (ADA), l'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) è considerato un aspetto essenziale nella gestione del paziente diabetico, soprattutto nel controllo del rischio di complicanze, ed è quindi consigliato a tutti i pazienti insulinotrattati (2,3). Le attuali raccomandazioni dell'ADA per l'utilizzo dei dispositivi portatili per il monitoraggio glicemico (PGM) comprendono i seguenti punti: (a) ottenere e mantenere il controllo glicemico, (b) prevenire ed individuare episodi d'ipoglicemia, (c) evitare la comparsa d'iperglicemia severa, (d) aggiustare cambiamenti dello stile di vita, (e) stabilire la necessità di iniziare il trattamento con insulina nel diabete mellito gestazionale (4).

La SMBG si realizza tramite apparecchi elettronici sofisticati, di minimo ingombro (alcuni formato card), facile utilizzo e manutenzione. I vari tipi di strumenti in commercio prevedono d'effettuare un piccolo prelievo di sangue tramite puntura superficiale della cute. La goccia di sangue è deposta su uno strip inserito nell'apposita feritoia ed in pochi secondi compare sul display il valore della glicemia capillare. Unica operazione quasi sempre richiesta, è l'impostazione di un codice per la calibrazione al cambio del lotto di strip. Le caratteristiche che guidano la scelta sono chiarezza del display, semplicità d'impiego, ergonomia, tempo di reazione, precisione, linearità (normalmente compresa tra 40 e 500 mg/dl), costo della macchina e delle strip.

A seguito dell'introduzione dei "test strip", è stata introdotta la prima generazione di strumenti dedicati. Basati su un sistema ottico di minimo ingombro (un riflettometro) ed una striscia reattiva (test strip), essi registravano il colore prodotto da una reazione chimica tra glucosio e reattivo, fornendo la concentrazione del glucosio nel campione in esame. Alla fine degli anni '80 apparve la seconda generazione di strumenti. La principale innovazione fu la migliorata applicazione e gestione dello strumento. Contestualmente, apparvero i primi sensori elettrochimici: la lettura non era più affidata ad una reazione colorimetrica, ma piuttosto alla quantificazione del numero di elettroni generati dalla reazione stessa.

Negli ultimi anni, lo sviluppo e l'entrata in commercio di questi nuovi dispositivi hanno rivoluzionato la gestione a medio e lungo termine del paziente diabetico. I dispositivi sono oggi ancor più piccoli, veloci ed accurati ed i pazienti sono correttamente istruiti alla gestione, compreso il controllo di qualità. Nondimeno, l'eterogeneità dei dispositivi, delle modalità d'impiego e delle tecniche analitiche solleva dubbi sull'effettiva standardizzazione ed accuratezza delle misure. Inoltre, alcune variabili analitiche (interferenza da agenti ossidanti, matrice proteica, volume della cellule ematiche, umidità e temperatura), suggeriscono che non tutte le strumentazioni disponibili abbiano raggiunto il medesimo standard qualitativo.

Malgrado i PGM siano tradizionalmente vincolati a norme analitiche meno rigorose rispetto ai test routinari, esistono linee guida ben definite che identificano target analitici. Un gruppo di lavoro dell'IFCC ha recentemente raccomandato che i PGM dovrebbero fornire risultati sovrapponibili a quelli della glicemia determinata su sangue venoso con i comuni test di laboratorio, indipendentemente dalla matrice e dalla tecnologia (5,6). Di concerto, nel 1994 l'ADA ha prodotto le prime indicazioni sulle performance analitiche, indicando una soglia d'errore massimo (sistema + utilizzatore) inferiore al 10% per glicemia compresa tra 1.6 e 22.2 mmol/l (3). Nello stesso anno, l'US National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ha identificato un limite tollerabile di $\pm 20\%$ per glicemia > 5.5 mmol/l e ± 0.83 mmol/l per glicemia < 5.5 mmol/l (7). Un target analitico rivisto dall'ADA nel 1996 indica un errore analitico $< 5\%$ (8). Le linee guida NCCLS riviste nel 2002 e successivamente implementate dalle norme ISO (International Organization for Standardization), raccomandano che meno del 5% dei campioni manifestino variazioni ± 0.83 mmol/l o $\pm 20\%$ per glicemia misurata con metodo di riferimento, rispettivamente sotto o sopra 4.2 mmol/l. (9). Secondo le raccomandazioni della Food and Drug Administration

(FDA), i dispositivi portatili per il SBGM devono avere un errore inferiore al 20% per concentrazioni di glucosio comprese tra 1.65 e 22 mmol/l (10). Un criterio di tolleranza proposto da Kost prevede che almeno il 95% delle misurazioni dei dispositivi portatili cada entro ± 0.0825 mmol/l rispetto alla misura ottenuta con il metodo di riferimento (11). Uno gruppo di lavoro dell'IFCC ha inoltre raccomandato l'utilizzo di un fattore di conversione costante, pari a 1,11, per convertire la concentrazione della glicemia su sangue intero nella equivalente concentrazione plasmatica, onde riportare, come raccomandato, esclusivamente quest' ultimo valore (12).

Sono attualmente disponibili sul mercato oltre 30 tipi di glucometri, rivisti annualmente nell'ADA's Buyer's Guide to Diabetes Products (16,17). La maggior parte delle ditte produttrici ha aggiornato i prodotti esistenti, o creandone di nuovi, con particolare attenzione all'accuratezza ed alla sicurezza. Roche Diagnostics ha recentemente introdotto una gestione personalizzata del PGM Accu-Chek Inform che consente d'usare una password, oltre ad un numero di identificazione, al fine di scoraggiare l'uso improprio. HemoCue ha lanciato sul mercato l'HemoCue Glucose 201 DM system, i cui risultati non sono influenzati dall'ematocrito. Per eliminare il rischio di errori di trascrizione, l'analizzatore può essere collegato e trasferire automaticamente i risultati alla rete. L'Abbott Point of Care ha introdotto una tecnologia POC glucose-testing chiamata Coulometry che riduce del 90% la quantità di sangue necessario, minimizzando l'influenza di ematocrito ed ossigeno. Nel CGMS System Gold, Medtronic MiniMed offre un monitoraggio continuo del glucosio che consente ai medici di tracciare le escursioni della glicemia del paziente per un periodo di tre giorni. Infine, LifeScan offre il Sure-StepFlexx con un software che fornisce l'opzione d'identificazione positiva del paziente, conforme agli standard di sicurezza ospedalieri. DataLink è distribuito su un CD, consentendo agli utilizzatori di scaricare il programma su un PC del Centro che gestisce il paziente. LifeScan ha pianificato di rilasciare a breve un'unità di telemetria senza fili per il sistema.

Malgrado gli sforzi profusi, non è stata ancora stata raggiunta un'accettabile standardizzazione dei risultati tra i diversi dispositivi commerciali (13-15). Uno studio recente, che ha avuto come oggetto la valutazione di 4 PGM commerciali, ha evidenziato infatti un eccessivo numero di misurazioni inaccettabili rispetto alla metodica di riferimento (esokinasi), secondo i target analitici proposti dalle attuali linee guida per la valutazione analitica dei PGM (Tabella 1).

Tabella 1. **Performance analitiche di quattro dispositivi portatili per il SMBG, secondo gli attuali target analitici proposti da American Diabetes Association (ADA), National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)/International Organization for Standardization (ISO), e Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).** Lippi G. et al. Annals of Clinical Biochemistry 2006 (in stampa).

| Criterio per la valutazione delle prestazioni analitiche | Numero massimo consentito di misure che si discostino dal limite accettabile | Numero osservato di misure che si discostano dal limite accettabile | | | |
|--|--|---|-------------|-------------|-------------|
| | | Strumento A | Strumento B | Strumento C | Strumento D |
| Error tolerance | <5% | 15.6% | 6.7% | 4.4% | 6.7% |
| ADA | 0% | 88.9% | 62.2% | 55.6% | 57.8% |
| NCCLS/ISO | <5% | 17.8% | 2.2% | 0.0% | 0.0% |
| CLIA | <5% | 24.4% | 11.1% | 8.9% | 15.6% |

Riferimenti bibliografici

1. Bloomgarden ZT. Diabetes complications. Diabetes Care 2004;27:1506-14.
2. American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2000;24 Suppl. 1:S80-2.
3. Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM; American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. Diabetes Care 2004;27 Suppl 1:S91-3.

4. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1996. *Diabetes care* 1996;19 Suppl 1:S1-11.
5. Burnett RW, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, et al. IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chim Acta* 2001;307:205-9.
6. Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Sandberg S. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. *Clin Chem* 2004;50:1068-71.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Ancillary (bedside) blood glucose testing acute and chronic care facilities; approved guidelines. *NCCLS Villanova, PA* 1994;14:C30A.
8. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996;19 Suppl 1:S62-6.
9. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/TC 212/SC. Final Draft International Standard ISO/FDIS 15197. Geneva, Switzerland: ISO, 2003.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Point-of-care blood-glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline, 2nd ed. NCCLS document C30–A2 2002 NCCLS Wayne, PA.
11. Kost GJ, Vu HT, Lee JH, Bourgeois P, Kiechle FL, Martin C, et al. Multicenter study of oxygen-insensitive handheld glucose point-of-care testing in critical care/hospital/ambulatory patients in the United States and Canada. *Crit Care Med* 1998;26:581–90.
12. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, et al. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chem*. 2005;51:1573-6.
13. Rumley AG. Improving the quality of near-patient blood glucose measurement. *Ann Clin Biochem* 1997;34:281-6.
14. Johnson RN, Baker JR. Accuracy of devices used for self-monitoring of blood glucose. *Ann Clin Biochem* 1998;35:68-74.
15. Johnson RN, Baker JR. Analytical error of home glucose monitors: a comparison of 18 systems. *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 72-9.
16. American Diabetes Association buyer's guide. *Diabetes Forecast* 2001;54:46-110.
17. Benjamin EM. Self-monitoring of blood glucose: the basics. *Clin Diabetes* 2002;20:45-7.