



Revista Hipocrate România ★ Noiembrie 2012

Hipocrate

Ediție specială



Hipocrate iPad
Descărcați această ediție gratuit în
aplicația Hipocrate iPad din Appstore

„Sistemele de măsurare a glicemiei care poartă marca CE nu au în mod necesar aceeași calitate și în consecință nu trebuie schimbate între ele fără a lua în considerare aspecte suplimentare, cum ar fi evaluarea preciziei măsurătorii“

Comisia Europeană: dispozitive medicale mai sigure, mai eficiente și mai inovatoare

NU TOATE GLUCOMETRELE SUNT LA FEL!

Evaluarea preciziei sistemului la evaluarea a 43 de sisteme de măsurare a glicemiei pentru automonitorizarea glucozei sangvine în conformitate cu DIN EN ISO 15197

Variabilitatea de la un lot la altul a benzilor de testare și evaluarea preciziei sistemelor pentru automonitorizarea glucozei sangvine în conformitate cu ISO 15197

Mediul adecvat pentru toți,

Partener pentru România



Diabetul: să ne protejăm viitorul



Ziua Mondială a Diabetului
14 Noiembrie



International
Diabetes
Federation



World Health
Organization

www.worlddiabetesday.org



Nu toate glucometrele sunt la fel!



Dr. Marius Geantă
marius.geanta@kolmedia.ro

Și nici toate benzile de testare a glicemiei! Aveți grijă ce le recomandați pacienților dumneavoastră

Dacă medicamentele pe care le prescrieți pacienților dumneavoastră ajung pe piață în urma unui proces riguros controlat de Agenția Europeană a Medicamentului, nu același lucru se poate spune despre dispozitivele medicale. Fie că vorbim despre seringi, despre aparatura de radiologie sau despre glucometre și benzile de testare a glicemiei.

În cazul dispozitivelor medicale, standardele de calitate sunt stabilite de fiecare producător în parte, fără a exista, la acest moment, un instrument prin care să se evalueze calitatea acestora, prin comparație, la nivel comunitar european.

Studiile pe care le publicăm în această ediție specială, despre diferențele pe alocuri incredibile dintre diversele tipuri de glucometre, confirmă pe deplin intenția Comisiei Europene de a reglementa în cel mai scurt timp domeniul dispozitivelor medicale.

Nu toate glucometrele sunt la fel! De aceea trebuie să aveți mare grijă ce le recomandați pacienților.

O mică abatere de la standard a aparatului reprezintă în realitate un risc uriaș pentru bolnav.

SUMAR

4 COMISIA EUROPEANĂ: dispozitive medicale mai sigure, mai eficiente și mai inovatoare



6 Evaluarea preciziei sistemului la evaluarea a 43 de sisteme de măsurare a glicemiei pentru automonitorizarea glucozei sangvine în conformitate cu DIN EN ISO 15197

14 Variabilitatea de la un lot la altul a benzilor de testare și evaluarea preciziei sistemelor pentru automonitorizarea glucozei sangvine în conformitate cu ISO 15197

KOL Medical Media
Innovation. Science. Communication.

General manager

Dr. Marius Geantă

Editorial team

Dr. Roxana Călin, consumer health editor

Dr. Maximilian Constantinescu, primary care editor

Dr. Dan Dumitrașcu, senior medical editor

Art Director

Mugurel Frincu

DTP

Dragoș Cimpeanu

Web developer

Valentin Văleanu

Telefon

0740.048.009

Adresa de corespondență:

OP 44, CP 85, București

Email: office@kolmedia.ro

Echipa editorială a revistei

Hipocrate:

dr. Roxana Călin, dr. Maximilian Constantinescu, dr. Dan Dumitrașcu, dr. Marius Geantă

Contact și abonamente:

hipocrate@kolmedia.ro

Drepturile de autor pentru articolele și fotografiile publicate aparțin exclusiv KOL MEDICAL

MEDIA. Reproducerea totală sau parțială, și sub orice formă, tipărită sau electronică, sau distribuția materialelor publicate se face numai cu acordul scris al KOL MEDICAL MEDIA

Copyright 2012

ISSN 1842 – 0192
ISSN-L 1842 – 0192

Hipocrate
Revista de medicina

Comisia Europeană: dispozitive medicale mai sigure, mai eficiente și mai inovatoare

De la simplii plasturi adezivi până la cele mai sofisticate aparate de sprijinire a funcțiilor vitale, dispozitivele medicale și dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro sunt esențiale pentru sănătatea și pentru calitatea vieții noastre



Pentru a se asigura că aceste dispozitive deserveșc necesitățile cetățenilor europeni în condiții de siguranță, Comisia Europeană a propus, în urmă cu o lună, două regulamente, adecvate cerințelor actuale, fiind mai transparente și mai bine adaptate la progresul științific și tehnologic. Noile norme urmăresc să asigure că pacienții, consumatorii și cadrele medicale pot beneficia de avantajele utilizării unor dispozitive medicale sigure, eficiente și inovatoare. Sectorul dispozitivelor medicale este caracterizat printr-un nivel mare de inovare, în special în Europa, valoarea estimată a pieței fiind de aproximativ 95 miliarde de euro.

Comisarul pentru sănătate și consumatori

de la acel moment, John Dalli, a declarat: „Doar cu câteva luni în urmă, toată lumea a fost șocată de scandalul implanturilor mamare frauduloase, care au afectat zeci de mii de femei din Europa și din întreaga lume. În calitatea noastră de factori de decizie, trebuie să facem tot posibilul pentru ca așa ceva să nu se mai întâmple nicio dată. Acest scandal a afectat încrederea pacienților, a consumatorilor și a cadrelor medicale în siguranța dispozitivelor, pe care ei se bazează în fiecare zi. Propunerile adoptate înăspresc semnificativ controalele, pentru a se asigura că doar dispozitivele sigure sunt introduse pe piața Uniunii Europene, favorizând în același timp inovarea și contribuind la menținerea competitivității în sectorul dispozitivelor medicale.”

Cine vor fi beneficiarii?

● **Pacienții și consumatorii**, întrucât toate dispozitivele vor trebui să facă obiectul unor evaluări detaliate privind siguranța și performanțele înainte de a putea fi vândute pe piața europeană. Procesele de control sunt radical înăsprite, dar continuă să asigure un acces rapid al pacienților și consumatorilor europeni la dispozitive inovatoare și eficiente din punct de vedere al costurilor.

● **Cadrelle medicale** vor fi mai bine informate cu privire la beneficiile pentru pacienți, riscurile reziduale și raportul general risc/beneficiu, ajutându-le să utilizeze cât mai avantajos echipamentele medicale în tratamentul și îngrijirea pacienților.

● **Producătorii** vor beneficia de norme mai clare, de comercializare mai ușoară între țările UE și de condiții de concurență echitabile care îi exclud pe cei care nu respectă legislația. Noile norme sprijină inovarea în beneficiul pacienților

și țin cont în mod special de necesitățile specifice ale numărului mare de producători mici și mijlocii din acest sector.

NOI REGLEMENTĂRI

Cadrul de reglementare revizuit pentru dispozitivele medicale este alcătuit din următoarele:

- O propunere de Regulament privind dispozitivele medicale (care înlocuiește: Directiva 90/385/CEE privind dispozitivele medicale implantabile active și Directiva 93/42/CEE privind dispozitivele medicale);
- O propunere de Regulament privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro (care înlocuiește Directiva 98/79/CE privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro).

PRINCIPALELE ELEMENTE ALE PROPUNERILOR INCLUD:

● Sferă de cuprindere mai mare și mai clară a legislației UE, extinsă pentru a include, de exemplu, implanturi în scop estetic și clarificată, de exemplu, în ceea ce privește software-ul medical. Aceasta va garanta că siguranța și performanțele acestor produse sunt corect evaluate înainte ca acestea să fie introduse pe piața europeană;

● Supraveghere mai strictă a organismelor de evaluare independente de către autoritățile naționale;

● Mai multe competențe și obligații pentru organisme de evaluare, pentru a asigura testarea minuțioasă și controale regulate ale activității producătorilor, incluzând inspecții neanunțate în fabrică și verificări prin sondaj;

● Drepturi și responsabilități mai clare pentru producători, importatori și distribuitori, aplicate și serviciilor de diagnosticare și vânzărilor prin internet;

● Baze de date cuprinzătoare conținând dispozitive medicale, cu informații cuprinzătoare și de interes public cu privire la produsele disponibile pe piața UE. Pacienții, cadrele medicale și

publicul general vor avea acces la datele esențiale ale dispozitivelor medicale disponibile în Europa, permițându-le să ia decizii în cunoștință de cauză mai bune;

● O mai bună trasabilitate a dispozitivelor pe tot parcursul lanțului de aprovizionare, care să permită un răspuns rapid și eficace la evenimente care privesc siguranța. Va fi introdus un sistem de identificare unică a unui dispozitiv pentru a spori siguranța dispozitivelor medicale ulterior introducerii pe piață, pentru a contribui la reducerea erorilor medicale și pentru a combate contrafacerea;

● Cerințe mai stricte pentru

dovezi clinice, pentru a asigura siguranța pacienților și a consumatorilor;

● Adaptarea normelor la progresul tehnologic și științific, de exemplu, adaptarea cerințelor privind siguranța și performanțele aplicabile noilor tehnologii medicale, cum ar fi software-ul sau nanomaterialele utilizate în domeniul asistenței medicale;

● O mai bună coordonare între autoritățile de supraveghere naționale, pentru a se asigura că doar dispozitivele sigure sunt disponibile pe piața europeană;

● Alinierea la ghidurile internaționale, pentru a facilita comerțul internațional.



Variabilitatea de la un lot la altul a benzilor de testare și evaluarea preciziei sistemelor pentru automonitorizarea glucozei sangvine în conformitate cu ISO 15197

Annette Baumstark, Ph.D., Stefan Pleus, M.S., Christina Schmid, Ph.D., Manuela Link, M.E., Cornelia Haug, M.D., and Guido Freckmann, M.D.

Introducere

Automonitorizarea glucozei sangvine (AMGS) este un instrument acceptat pe scară largă în managementul modern al diabetului, care permite asigurarea unui control strict al glucozei sangvine (GS) la pacienții diabetici. Astfel, AMGS este recomandată pentru toți pacienții cu diabet, în special pentru cei care își ajustează dozele de insulină pe baza rezultatelor măsurătorilor GS.

Precizia unei măsurători a GS, de ex. conform definiției standardului internațional DIN EN ISO 15197:2003, este imperativă pentru fiabilitatea rezultatelor și pentru utilitatea pentru controlul GS. Conformitatea cu DIN EN ISO 15197:2003 este una dintre etapele procesului de marcarea pentru Conformitate Europeană (CE). Marcarea CE este o condiție prealabilă necesară pentru toate dispozitivele, inclusiv pentru glucometre, care sunt distribuite pe piețele Uniunii Europene. Odată cu aplicarea marcajului CE pe un glucometru, producătorul declară faptul că dispozitivul îndeplinește cerințele Uniunii Europene și că au fost efectuate toate procedurile necesare pentru evaluarea de conformitate, în colaborare cu un organism notificat acreditat de la nivel național. Acest proces de aprobare pentru dispozitivele din Europa este diferit de procesul de aprobare a medicamentelor de către Agenția Europeană a Medicamentelor sau de procesul de aprobare pentru dispozitive medicale de către Administrația pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite.

Rezultatele măsurătorilor obținute cu un anumit glucometru pot varia atunci când sunt utilizate loturi diferite de benzi de testare. Această variabilitate de la un lot la altul este abordată în revizia curentă în proiect a Organizației Internaționale de Standardizare 15197 (ISO/DIS 15197, așteptată a fi publicată în 2012), care solicită evaluarea a trei loturi diferite de benzi de testare pentru fiecare sistem GS; fiecare lot în parte trebuie să îndeplinească cerințele acestui standard.

Variabilitatea de la un lot la altul a fost evaluată în unele studii, însă doar câteva dintre acestea au investigat în mod intensiv acest subiect.

Pentru a evalua impactul variabilității de la un lot la altul pentru cinci sisteme GS diferite, acest studiu a investigat (i) predilecția dintre patru loturi de benzi de testare ale aceluiași sistem GS și (ii) precizia sistemului pentru fiecare lot de benzi de testare (adică, în total, precizia sistemului pentru 20 de loturi de benzi de testare), utilizând datele obținute după procedurile standardizate ale DIN EN ISO 15197:2003, asigurând comparabilitatea rezultatelor.

Materiale și metode

Acest studiu a fost realizat între 2010 și 2011 la Institut für Diabetes-Technologie GmbH din Ulm, Germania, în conformitate cu Actul German pentru Dispozitive Medicale. Comitetul de etică al Universității Ulm a analizat și a aprobat protocolul de studiu, iar autoritatea competentă a fost notificată. Formulare semnate de consimțământ informat au fost obținute de la toți participanții. Procedurile de studiu sunt identice cu cele utilizate în alt studiu realizat în același centru (Freckmann și colab.) și sunt descrise în detaliu în DIN EN ISO 15197:2003. Deviațiile față de aceste proceduri sunt descrise aici.

Sistemele de control al glicemiei

În contextul acestui studiu, un sistem GS constă dintr-un tip de glucometru și benzile de testare etichetate pentru utilizarea cu glucometrul respectiv. Cele cinci sisteme GS evaluate și cele patru loturi de benzi de testare folosite cu același sistem GS sunt enumerate în Tabelul 1. Acestea sunt toate sisteme GS curente, care poartă marca CE. Primul lot de benzi de testare pentru fiecare sistem GS a fost de asemenea evaluat în alt studiu din același centru de cercetare, fiind focalizat asupra preciziei unei game largi de sisteme GS (a se vedea Freckmann și colab.). Cele cinci sisteme au fost selectate pentru a compara multiple loturi de benzi de testare ale sistemelor aparținând unor producători cunoscuți, dar și noi. Unul dintre criterii a fost constituit de disponibilitatea pe piață a patru loturi. De asemenea, disponibilitatea unui marcaj CE și disponibilitatea glucometrelor și a benzilor de tes-

tare în cantitățile necesare, precum și disponibilitatea câtorva loturi într-un cadru de timp definit pentru o evaluare ISO au constituit condițiile prealabile cheie.

Pentru ca un sistem GS să fie inclus în evaluare, acesta a trebuit să fie etichetat pentru utilizare în AMGS. Ca deviație față de DIN EN ISO 15197:2003, benzile de testare au fost luate din cel puțin 8 (în loc de 10) pachete sau flacoane diferite, care au fost schimbate după aproximativ 10 subiecți.

Subiecți și procedură de testare

Au fost incluși subiecți (≥ 18 ani) cu diabet zaharat de tip 1 și de tip 2, precum și subiecții fără diabet. Criteriile de excludere și cele de întrerupere a studiului pentru subiecți sunt identice celor descrise de Freckmann și colab. Pentru fiecare lot de benzi de testare ale sistemului GS evaluat, au fost utilizate mostre de sânge de la cel puțin 100 de subiecți. Au fost utilizate două glucometre individuale pentru fiecare lot de benzi de testare, în conformitate cu secțiunea 7.3.2 a DIN EN ISO 15197:2003. În cazul defectării, glucometrele au fost înlocuite.

Măsurătorile au fost efectuate la cel puțin 10 zile pentru fiecare lot de benzi de testare și au fost realizate proceduri de control adecvate înainte de procedura de testare. Testele au fost efectuate de personal clinic bine instruit în privința manipulării sistemelor GS, a etichetării produselor, a practicilor de siguranță și a protocolului de testare.

Procedurile de testare au fost efectuate într-un mediu de laborator cu temperatură (23 ± 5 °C) și umiditate controlate (în conformitate cu specificațiile producătorului).

Măsurătoarea de referință

Măsurătorile de referință au fost realizate cu următoarele două metode pentru toate sistemele GS: glucozo-oxidază (GOx) [analizor glucoză YSI 2300 STAT Plus™, YSI Life Sciences, Yellow Springs, OH; măsurătorile au fost efectuate în centrul de studiu] și hexokinază (HK) [Hitachi 917 (între martie 2010 și august 2010)/cobas® 6000 c501 (din august 2010), Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germania; măsurătorile au fost efectuate într-un laborator de calibrare al Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germania, acreditat de Deutsche Akkreditierungsstelle].

Măsurătorile interne și externe de control al calității au fost efectuate în modul descris de Freckmann și colab. Rezultatele măsurătorilor pentru fiecare lot de benzi de testare au fost comparate cu rezultatele de măsurare prin procedura de măsurare a producătorului, adică metoda de referință specificată în prospectul dispozitivului.

Glucometrele au afișat valori ale GS echivalente în plasmă, exprimate în mg/dl sau mmol/litru. Măsurătorile de referință au fost efectuate din sânge integral, care a fost hemolizat și deproteinizat pentru metoda HK. Ambele proceduri pentru măsurători de referință au indicat valorile GS din sânge integral exprimate în mg/dl, pen-

Tabelul 1. Sisteme pentru glicemie (enumerate alfabetic) și loturi de benzi de testare evaluate*

Sistem GS	Producător	Metodă de referință	Calibrare	Reacție enzimatică bandă de testare	Data studiu	Lot bandă de testare	Număr de lot bandă de testare	Data de expirare (bandă de testare)
Accu-Chek® Aviva(sistem A)	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasma	GDH	11/2010-02/2011	A1	490018	11/2011
					04/2011-05/2011	A2	490101	04/2012
					09/2011	A3	490270	09/2012
					09/2011	A4	490310	10/2012
FreeStyle Lite® (sistem B)	Abbott Diabetes Care Inc., USA	GOx	Plasma	GDH	06/2010-07/2010	B1	1055813	08/2011
					06/2010-07/2010	B2	1008533	09/2011
					0/2011-11/2011	B3	1073832	02/2012
					0/2011-11/2011	B4	1170870	01/2013
GlucoCheck XL(sistem C)	aktivmed GmbH, Germania	GOx	Plasma	GDH	04/2011-05/2011	C1	TD10J114-B0E	04/2012
					04/2011-05/2011	C2	TD10K109-B0E	05/2012
					04/2011-05/2011	C3	TD10K309-B0E	05/2012
					04/2011-05/2011	C4	TD10K109-B0D	05/2012
Pura/mylife Pura(sistem D)	Bionime Corporation, Taiwan	HK	Plasma	GOx	03/2010	D1	1196232	05/2011
					09/2011	D2	1199184	09/2011
					09/2011	D3	1103298	03/2012
					10/2011-11/2011	D4	1106012	05/2012
OneTouch® Verio™ Pro(sistem E)	LifeScan Europe, Elveția	GOx	Plasma	GDH	02/2011-03/2011	E1	3078405	01/2012
					04/2011-05/2011	E2	3083731	01/2012
					04/2011-05/2011	E3	3083133	01/2012
					04/2011-05/2011	E4	3083136	01/2012

* Metodele de referință (GOx sau HK), calibrarea (plasmă sau sânge integral) și enzima benzii de test (glucozo-dehidrogenază sau GOx) în conformitate cu prospectul producătorului. GDH, glucozo-dehidrogenază.

tru care au fost calculate valori echivalente în plasmă pentru comparație cu rezultatele loturilor de benzi de testare. Rezultatele măsurătorilor obținute prin metoda GOx au fost convertite din valori ale GS în sânge integral în valori GS echivalente în plasmă, după cum urmează:

● valoare GS echivalentă în plasmă (în mg/dl) = valoare GS în sânge integral (în mg/dl) / [1 - (0,0024 × valoare hematocrit [în %])].

Rezultatele obținute prin metoda HK au fost convertite utilizând un factor de conversie constant:

● valoare GS echivalentă în plasmă (în mg/dl) = 1,11 × valoare GS în sânge integral (în mg/dl).

Protocolul de testare

DIN EN ISO 15197:2003 specifică distribuirea mostrelor de sânge în categorii de concentrație diferite (Tabelul 2). Limitele acestor categorii au fost ușor modificate deoarece acestea nu sunt în mod clar definite și diferă între versiunea britanică și cea germană a standardului. În plus, distribuția mostrelor de sânge este bazată pe valorile medii ale GS obținute prin metoda de referință, deviind astfel față de standard, care solicită ca distribuția să fie bazată pe rezultatele determinate cu sistemul GS. Revizia curentă în proiect a ISO 15197 solicită distribuția bazată pe valorile GS de referință.

Pentru concentrații ale GS între 50 și 400 mg/dl, au fost utilizate numai mostre de sân-

Tabelul 2. Distribuția concentrației glucozei în conformitate cu EN ISO 15197 cu mici modificări

Procentul de mostre	Concentrație de glucoză mmol/litru (mg/dl)
5	<2,8 (≈ <50)
15	≥2,8 - <4,35 (≈ ≥50 - <80)
20	≥4,35 - <6,7 (≈ ≥80 - <120)
30	≥6,7 - <11,15 (≈ ≥120 - <200)
15	≥11,15 - <16,65 (≈ ≥200 - <300)
10	≥16,65 - <22,2 (≈ ≥300 - <400)
5	≥22,2 (≈ ≥400)

ge integral native, nemodificate. Dacă numerele de mostre de sânge nemodificate cu concentrații ale GS <50 și >400 mg/dl au fost insuficiente, au fost preparate mostre de sânge modificate, fie prin glicoliză, fie prin suplimentare de glucoză. O descriere detaliată este disponibilă de la Freckmann și colab.

Aceste proceduri de preparare nu au asigurat concentrații constante de oxigen ale mostrelor de sânge, fapt care poate afecta sistemele de GS cu compoziție chimică a benzii de testare bazată pe GOx.

Singurul sistem GS cu compoziție chimică a benzii de testare bazată pe GOx evaluat în acest studiu este Pura™/mylife™ Pura. Nu au fost efectuate corecții sau excluderi ale mostrelor de sânge modificat deoarece interferența oxigenului nu este menționată în prospectul producătorului.

Mostre proaspete de sânge integral capilar au fost colectate de la cel puțin 100 de subiecți prin puncționarea degetelor. Valorile hematocritului acestor mostre au trebuit să se încadreze între 30% și 55%. Pentru determinarea hematocritului, sângele integral capilar a fost colectat în capilare heparinizate (test dublu). După centrifugare, hematocritul a fost citit pe o diagramă de aliniere.

Etapele secvenței de prelevare au fost următoarele (etapele mai detaliate sunt descrise de Freckmann și colab):

1. Colectarea mostrei pentru cele două proceduri de măsurare de referință.
2. Măsurătorile GS cu două loturi de benzi de testare pentru același sau pentru sisteme GS diferite, două glucometre per sistem.
3. Colectarea mostrelor pentru cele două proceduri de măsurare de referință.

Înainte de măsurătorile cu fiecare lot de benzi de testare și înainte de colectarea fiecărei mostre pentru fiecare procedură de măsurătoare de referință, sângele rezidual a fost șters de pe deget. În mod normal, aceeași picătură de sânge a fost folosită pentru măsurători cu cele două glucometre ale sistemului GS respectiv. Diferența dintre primul și al doilea rezultat al măsurătorii de referință nu trebuie să depășească 4 mg/dl la concentrații ale GS ≤100 mg/dl sau 4% la concentrații ale GS >100 mg/dl.

În total au fost excluse 8 rezultate ale măsurătorilor ca urmare a deviației față de protocolul de testare, iar o secvență de prelevare a fost repetată ca urmare a unei erori tehnice.

Analiza statistică a fiecărui lot de benzi de testare pentru fiecare sistem GS a inclus 200 de rezultate de la 100 de subiecți, care au fost comparați cu rezultatul măsurătorii de referință.

Analizele statistice

Toate analizele statistice au fost efectuate în centrul de studiu. Calculele au fost efectuate în mmol/litru cu o unitate de conversie după cum urmează:

valoarea GS în mmol/litru = 1/18,02 × valoarea GS în mg/dl.

Predilecția relativă (%) a rezultatelor măsurătorilor pentru fiecare lot de benzi de testare a fost calculată în conformitate cu Bland și Altman, utilizând formula:

$$1 - \frac{\sum_{n=1}^n 2x}{n} \frac{(GS - \text{referință})}{(GS + \text{referință})} \times 100,$$

unde GS este rezultatul unei măsurători unice obținut cu un anumit lot de benzi de testare, referința este valoarea medie a măsurătorilor de referință înainte și după măsurătoarea GS cu acest lot de benzi de testare, iar n este numărul tuturor rezultatelor măsurătorilor GS obținute cu acest lot de benzi de testare. Pentru calcularea fiecărei predilecții relative a fiecărui lot de benzi de testare, au fost analizate toate rezultatele măsurătorilor incluse. Predilecția relativă este indicată cu limite de 95% ale concordanței ($\approx 1,96 \times$ deviația standard).

Rezultatele preciziei fiecăruia dintre cele 20 de loturi de benzi de testare (patru loturi de benzi de testare din cinci sisteme de GS) au fost evaluate prin comparație cu valoarea medie respectivă a rezultatelor măsurătorii de referință (metoda GOx sau metoda HK) obținute imediat înainte și după măsurătorile cu lotul de benzi de testare. În conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003, la concentrații ale GS <75 mg/dl, au fost calculate numărul relativ al rezultatelor loturilor de benzi de testare încadrându-se în marja de ± 15 , ± 10 și ± 5 mg/dl și, la concentrații ale GS ≥ 75 mg/dl, numărul relativ al rezultatelor loturilor de benzi de testare încadrându-se în marja de $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ și $\pm 5\%$ față de referință. Pentru a evalua precizia generală a unui anumit lot de benzi de testare, numărul rezultatelor acestui lot de benzi de testare încadrându-se în marja de ± 15 mg/dl la concentrații ale GS <75 mg/dl, a fost adăugat la numărul rezultatelor încadrându-se în $\pm 20\%$ la concentrații ale GS ≥ 75 mg/dl și apoi s-a împărțit la numărul tuturor rezultatelor măsurătorilor obținute cu acest lot de benzi de testare.

În plus, precizia celor 20 de rezultate ale loturilor benzilor de testare a fost evaluată utilizând limitele reviziei curente în proiect a ISO 15197. La concentrații ale GS <100 mg/dl, au fost calculate numărul relativ de rezultate ale sistemului încadrându-se în ± 15 , ± 10 și ± 5 mg/dl și, la concentrații ale GS ≥ 100 mg/dl, numărul relativ al rezultatelor sistemului încadrându-se în $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ și $\pm 5\%$ din măsurătoarea de referință. În mod similar evaluării în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003, numărul acestor rezultate ale loturilor benzilor de testare încadrându-se în ± 15 mg/dl la concentrații ale GS <100 mg/dl a fost adăugat la numărul rezultatelor încadrându-se în $\pm 15\%$ la concentrații ale GS ≥ 100 mg/dl și s-a împărțit la numărul tuturor rezultatelor de măsurare obținute cu acest lot de benzi de testare.

Pentru a ilustra precizia fiecărui lot de benzi de testare în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003, concordanța dintre fiecare rezultat

de măsurare și rezultatul de referință mediu al procedurii de măsurare a producătorului a fost reprezentată ca puncte de diferență în mod separat pentru fiecare lot de benzi de testare.

Punctul de diferență indică deviația rezultatelor măsurătorilor unice ale lotului respectiv de benzi de testare față de rezultatul real (valoarea de referință). Acesta indică atât deviațiile aleatorii cât și pe cele sistematice, fapt care reflectă eroarea de măsurare totală a lotului de benzi de testare.

Rezultate

Tabelul 3 prezintă predilecția relativă și limitele concordanței pentru fiecare lot de benzi de testare în mod separat, precum și predilecția relativă medie a celor patru loturi de benzi de testare cu fiecare sistem GS.

Tabelul 3. Predilecția relativă și limitele de concordanță în conformitate cu Bland și Altman *

Sistem SG	Metodă de referință	Predilecție relativă medie (%)	Lot benzi de testare	Predilecție relativă (%)	Limită inferioară de concordanță (%)	Limită superioară de concordanță (%)
Accu-Chek Aviva (sistem A)	HK	-0,4	A1	-0,7	-11,8	10,5
			A2	1,1	-8,3	10,5
			A3	-1,0	-10,5	8,5
			A4	-0,9	-10,0	8,3
FreeStyle Lite (sistem B)	GOx	-4,0	B1	-0,8	-7,6	5,9
			B2	-6,0	-22,0	10,1
			B3	-1,4	-11,8	9,0
			B4	-7,7	-20,2	4,8
GlucoCheck XL (sistem C)	GOx	2,8	C1	4,6	-13,3	22,4
			C2	2,7	-16,9	22,4
			C3	2,3	-20,8	25,4
			C4	1,5	-17,7	20,6
Pura/mylife Pura (sistem D)	HK	-9,0	D1	-6,7	-19,5	6,1
			D2	17,3	-33,9	-0,7
			D3	-4,3	-16,4	7,8
			D4	-7,6	-19,2	4,0
OneTouch Verio Pro (sistem E)	GOx	8,8	E1	8,5	-4,2	21,2
			E2	9,5	-4,0	22,9
			E3	8,7	-3,0	20,4
			E4	8,5	-5,0	22,0

* Metodele de referință (GOx sau HK), în conformitate cu prospectul producătorului. Pentru calculul predilecției relative a fiecărui lot de benzi de testare, au fost incluse datele de la 200 de mostre de sânge (concentrații ale GS < 50 și > 400 mg/dl). predilecția relativă medie a unui sistem GS este valoarea medie a celor patru predilecții relative ale loturilor de benzi de testare corespunzătoare.

Predilecția relativă a loturilor unice de benzi de testare a variat de la -17,3% la +9,5% (Figura 1). Diferența maximă în ceea ce privește predilecția relativă dintre oricare două din cele patru loturi de benzi de testare a unui sistem GS a fost 1,0% pentru sistemul E, 2,1% pentru sistemul A, 3,1% pentru sistemul C, 6,9% pentru sistemul B și 13,0% pentru sistemul D. Ponderată pentru toate cele patru loturi de benzi de testare, cea mai mică predilecție relativă a fost obținută de sistemul A, cu o predilecție relativă de -0,4%, urmat

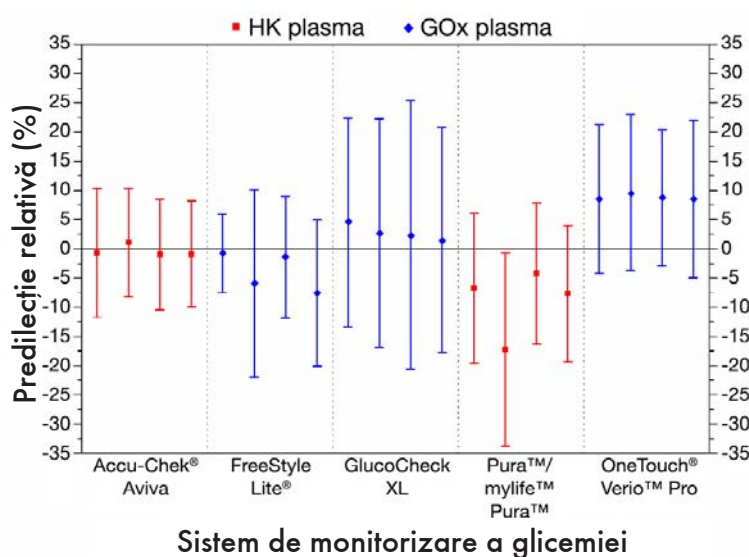


Figura 1. Predilecția relativă în conformitate cu Bland și Altman pentru cinci sisteme GS, patru loturi de benzi de testare per sistem.

de sistemul C (+2,8%), sistemul B (-4,0%), sistemul E (+8,8%) și sistemul D (-9,0%).

Procentul rezultatelor măsurătorilor GS din cadrul diferitelor intervale de deviație în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003 și în conformitate cu revizia curentă în proiect a ISO 15197 sunt prezentate în Tabelul 4. În plus față de aceste procente, sunt prezentate evaluările preciziei generale, inclusiv toate rezultatele măsurătorilor GS.

Figurile 2–4 prezintă concordanța dintre rezultatele măsurătorilor GS și rezultatul de referință.

rință mediu dintre rezultatele măsurătorii GS și rezultatul de referință mediu (procedura de măsurare a producătorului) pentru fiecare lot de benzi de testare ale fiecărui sistem GS în punctele de diferență.

Graficele liniare ilustrează limitele de 95% ale concordanței. Pentru calcularea predilecției relative a fiecărui sistem, au fost incluse datele privitoare la 200 de mostre de sânge (concentrații ale GS <50 până la >400 mg/dl).

Luând în considerare loturi unice de benzi de testare, numai sistemele A și B au îndeplinit cerințele menționate în DIN EN ISO 15197:2003, din toate cele patru loturi de benzi de testare: 100,0% din măsurătorile cu sistemul A s-au încadrat în limitele 2003 și 99,0% - 100,0% în limitele de proiect, iar sistemul B a avut 99,5% - 100,0% din măsurători în limitele 2003 și 89,5% - 100,0% în limitele de proiect. Pentru sistemul C, două din cele patru loturi de testare s-au încadrat în limitele cerințelor din 2003 (93,5% - 95,5%) și 88,5% - 91,5% din măsurători s-au încadrat în limitele de proiect. Loturile de benzi de testare D au avut 87,0% - 100,0% din măsurători în limitele de precizie ale standardului din 2003, astfel trei din cele patru loturi de benzi de testare îndeplinind cerințele; 52,5% - 100,0% din măsurători s-au încadrat în limitele de proiect. Pentru sistemul E, trei din cele patru loturi de benzi de testare au îndeplinit cerințele din 2003 (94,0% - 96,5%), cu 83,5% - 93,0% din măsurători în limitele reviziei curente în proiect a ISO 15197.

Tabelul 4. Rezultatele privitoare la precizia sistemelor cu limite de precizie în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003 și revizia curentă în proiect a ISO 15197

Sistem GS	Metodă de referință*	Lot bandă de testare	DIN EN ISO 15197:2003										Revizie curentă în proiect a ISO 15197							
			În limitele de precizie (±15 mg/dl și ±20%)		Concentrație GS <75 mg/dl			Concentrație GS ≥75 mg/dl				În limitele de precizie (±15 mg/dl și ±15%)		Concentrație GS <100 mg/dl			Concentrație GS ≥100 mg/dl			
					±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	±20%	±15%	±10%	±5%			±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	
n	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	n	%	%	%	%	%	%	%		
Accu-Chek Aviva (sistem A)	HK	A1	(200/200)	100,0	100	100	87	100	99	91	64	(198/200)	99,0	100	97	80	99	91	64	
		A2	(200/200)	100,0	100	98	83	100	100	96	68	(200/200)	100,0	100	98	78	100	96	68	
		A3	(200/200)	100,0	100	100	97	100	100	96	68	(200/200)	100,0	100	100	95	100	96	64	
		A4	(200/200)	100,0	100	100	92	100	100	99	71	(200/200)	100,0	100	100	92	100	99	68	
FreeStyle Lite (sistem B)	GOx	B1	(200/200)	100,0	100	100	95	100	100	100	86	(200/200)	100,0	100	100	93	100	100	86	
		B2	(199/200)	99,5	100	84	58	99	86	66	45	(179/200)	89,5	100	86	59	85	63	43	
		B3	(200/200)	100,0	100	100	80	100	100	94	62	(200/200)	100,0	100	100	71	100	94	64	
		B4	(200/200)	100,0	100	88	65	100	98	80	34	(196/200)	98,0	100	91	66	97	78	31	
GlucoCheck XL (sistem C)	GOx	C1	(191/200)	95,5	98	95	63	95	89	67	40	(182/200)	91,0	97	92	58	88	65	40	
		C2	(191/200)	95,5	93	80	60	96	91	77	46	(183/200)	91,5	92	77	52	91	78	47	
		C3	(187/200)	93,5	93	88	68	94	88	77	38	(177/200)	88,5	90	87	61	88	75	38	
		C4	(189/200)	94,5	88	83	58	96	91	80	52	(182/200)	91,0	90	85	53	91	80	53	
Pura/mylife Pura (sistem D)	HK	D1	(200/200)	100,0	100	92	55	100	100	75	30	(200/200)	100,0	100	95	48	100	74	30	
		D2	(174/200)	87,0	82	29	0	88	43	19	10	(105/200)	52,5	77	21	0	44	21	11	
		D3	(199/200)	99,5	100	97	79	99	98	83	40	(197/200)	98,5	100	98	79	98	81	37	
		D4	(199/200)	99,5	100	100	78	99	89	64	29	(183/200)	91,5	100	100	72	88	61	27	
OneTouch Verio Pro (sistem E)	GOx	E1	(193/200)	96,5	93	63	20	98	90	70	38	(183/200)	91,5	88	53	21	93	75	40	
		E2	(188/200)	94,0	85	53	18	96	80	63	32	(167/200)	83,5	79	41	14	85	68	35	
		E3	(193/200)	96,5	95	68	28	97	91	62	28	(186/200)	93,0	89	55	20	94	66	31	
		E4	(190/200)	95,0	85	63	18	98	87	66	38	(175/200)	87,5	84	52	13	89	71	42	

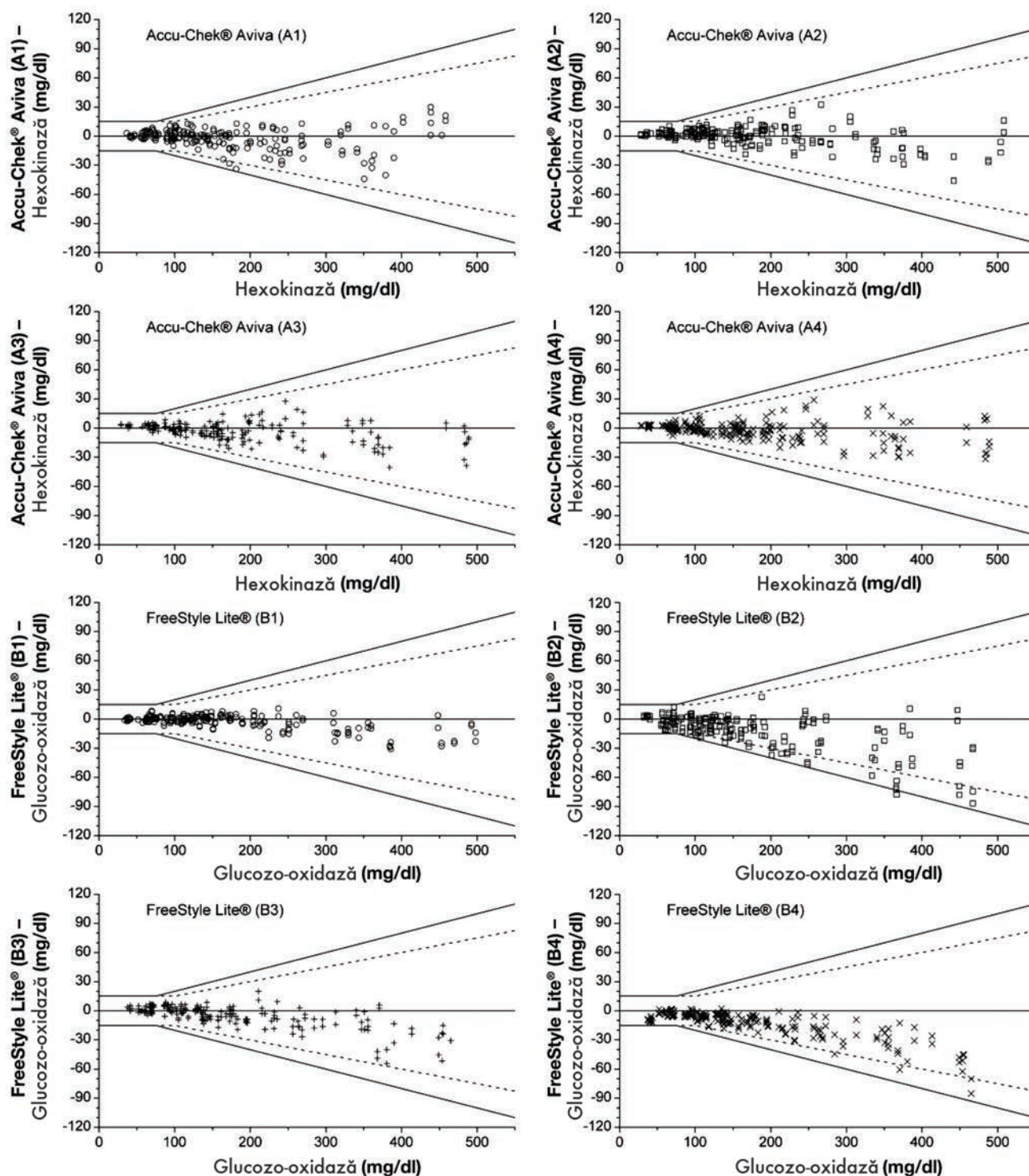


Figura 2. Punctele de diferență pentru sistemele de GS FreeStyle Lite® și Accu-Chek® Aviva, patru loturi de benzi de testare per sistem. Liniile continue ilustrează linia de zero și limitele de precizie a sistemului ale EN ISO 15197. Liniile punctate indică limitele de precizie a sistemului în conformitate cu revizia curentă în proiect a ISO 15197. ○, lotul 1 de benzi de testare; □, lotul 2 de benzi de testare; +, lotul 3 de benzi de testare; ×, lotul 4 de benzi de testare.

Discuție

Un aspect important al preciziei măsurătorilor în constituie variabilitatea de la un lot la altul între multiplele loturi de benzi de testare utilizate cu un sistem GS. În consecință, datele generate într-o analiză a preciziei în conformitate cu EN ISO 15197 și incluzând astfel rezultatele măsurătorilor variind de la <50 la >400 mg/dl au fost utilizate cu scopul de

a investiga variabilitatea de la un lot la altul pentru cinci sisteme GS, fiecare cu patru loturi de benzi de testare. Cerințele DIN EN ISO 15197:2003 au fost îndeplinite separat de toate loturile de benzi de testare evaluate, pentru doar două din sistemele GS testate. Un singur sistem a avut 95% dintre măsurători încadrându-se în limitele de precizie mai stricte ale reviziei curente în proiect a ISO 15197 pentru fie-

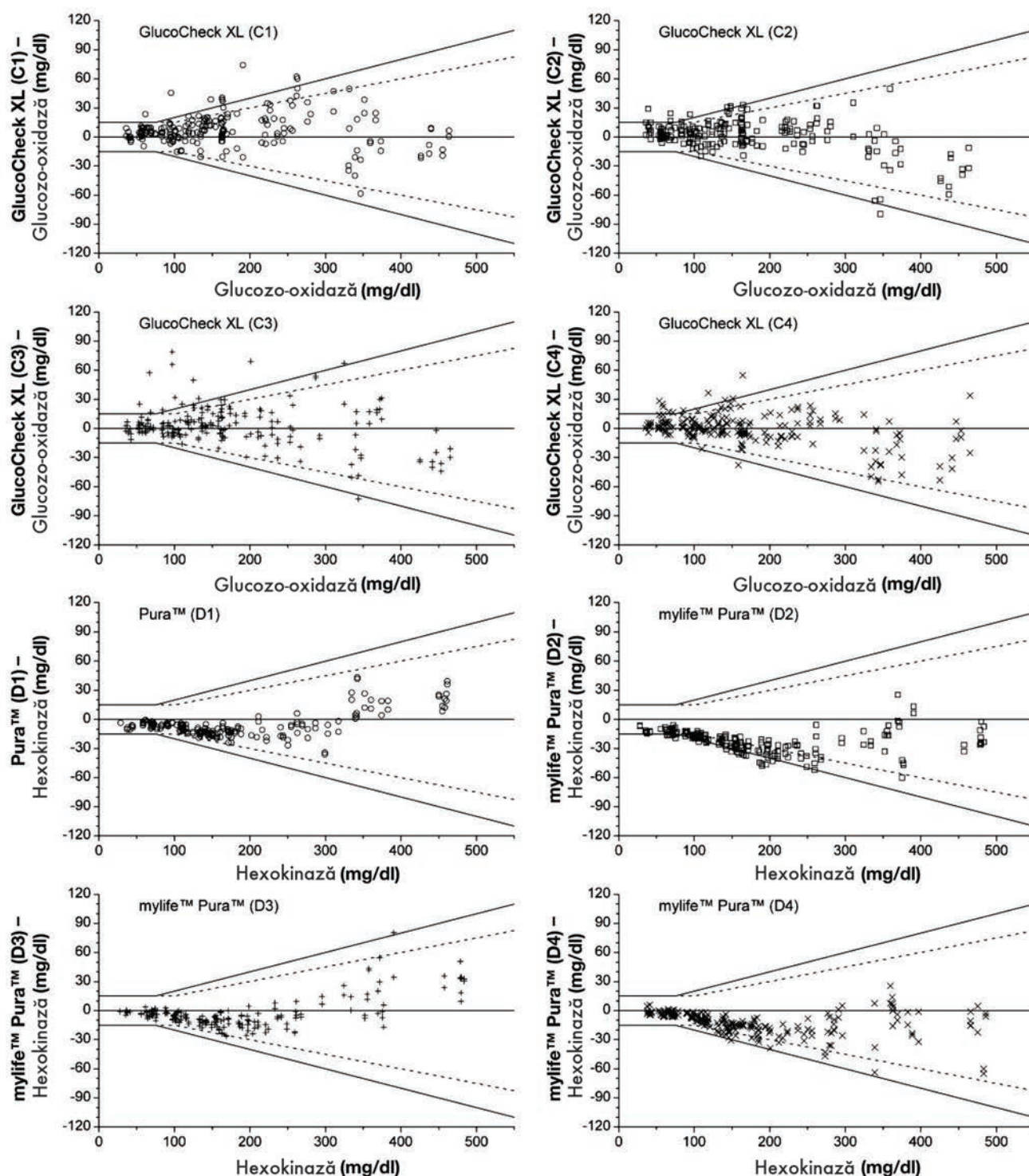


Figura 3. Punctele de diferență pentru sistemele de GS mylife™ Pura™ și GlucoCheck XL, patru loturi de benzi de testare per sistem. Liniile continue ilustrează linia de zero și limitele de precizie a sistemului ale EN ISO 15197. Liniile punctate indică limitele de precizie a sistemului în conformitate cu revizia curentă în proiect a ISO 15197. ○, lotul 1 de benzi de testare; □, lotul 2 de benzi de testare; +, lotul 3 de benzi de testare; ×, lotul 4 de benzi de testare.

care lot de benzi de testare. În acest studiu, pentru evaluarea preciziei de măsurare, pe lângă analiza preciziei sistemului în conformitate cu ISO 15197, a fost luată în considerare predilecția relativă conform lui Bland și Altman. O predilecție variabilă în mod considerabil (>5%) între loturile de benzi de testare evaluate a fost identificată pentru două din

cele cinci sisteme GS. Acest rezultat este comparabil cu rezultatele altor studii care au investigat variațiile dintre loturi și care au identificat de asemenea o variabilitate marcată de la un lot la altul pentru unele sisteme GS. O predilecție constantă pentru multiple loturi de benzi de testare poate să nu fie în mod necesar o problemă, deoarece pacienții

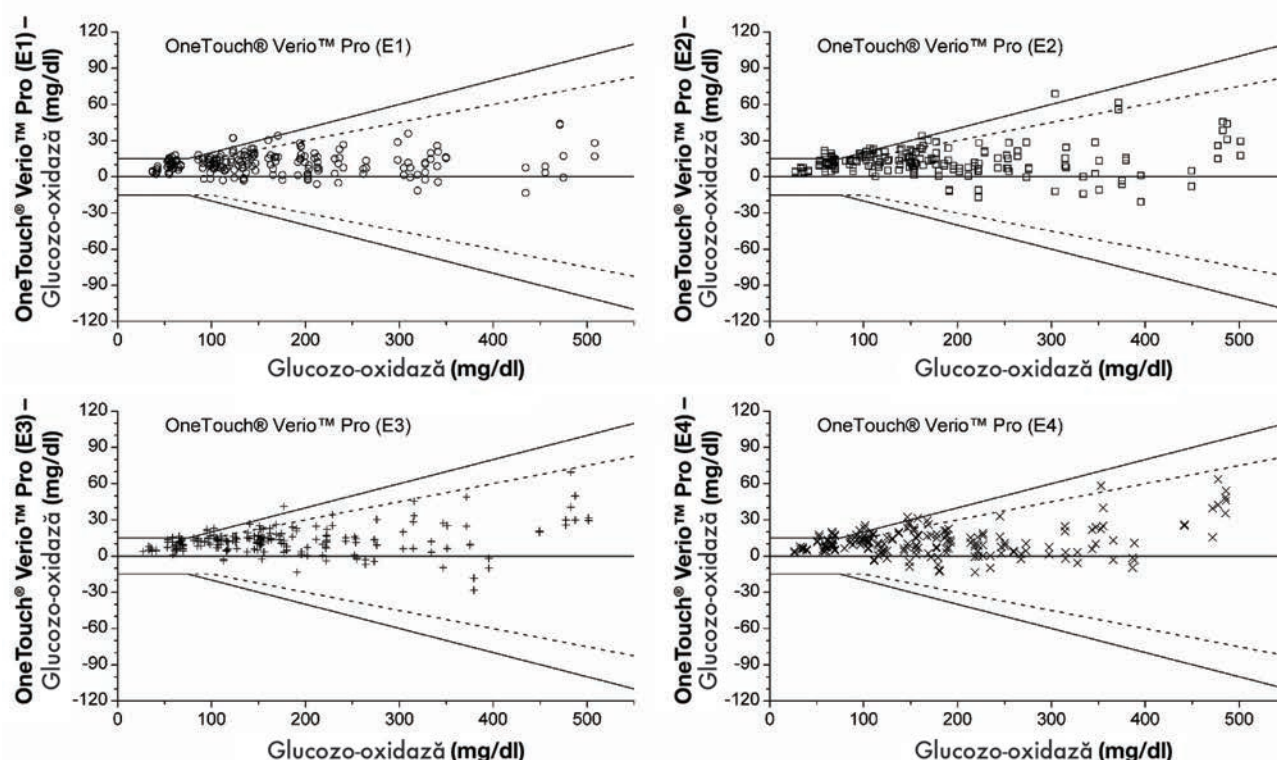


Figura 4. Punctele de diferență pentru sistemul de GS OneTouch® Verio Pro, patru loturi de benzi de testare per sistem. Liniile continue ilustrează linia de zero și limitele de precizie a sistemului ale EN ISO 15197. Liniile punctate indică limitele de precizie a sistemului în conformitate cu revizia curentă în proiect a ISO 15197. ○, lotul 1 de benzi de testare; □, lotul 2 de benzi de testare; +, lotul 3 de benzi de testare; ×, lotul 4 de benzi de testare.

pot, în timp, să se obișnuiască cu o predilecție dată stabilă, în timp ce o predilecție puternic variabilă ar putea avea un efect negativ asupra controlului GS, în condițiile în care obișnuirea nu este posibilă.

Această cercetare a luat în considerare un interval de concentrație a GS între <50 și >400 mg/dl, fără separare în intervale de concentrație relevante clinic, adică hipoglicemic, euglicemic și hiperglicemic, precum și intervale specifice pentru anumite tipuri de terapie pentru diabet. În consecință, impactul clinic al direcției unei predilecții de măsurare în intervale diferite, de ex. predilecție negativă la concentrații hipoglicemice comparativ cu predilecție pozitivă la concentrații hipoglicemice, nu a fost examinat.

Variabilitatea de la un lot la altul se adaugă altor surse de imprecizie ale unui anumit sistem GS. Aceste surse includ diferențele dintre procedurile de măsurare ale producătorilor, factorii de conversie pentru plasmă specifici pentru fiecare producător și de asemenea modul de gestionare a erorilor de către utilizatori. O altă sursă posibilă de imprecizie a fost observată în variabilitatea dintre diferitele flacoane cu benzi de testare din interiorul unui lot. Câteva studii au arătat că precizia unei măsurători GS variază în mare măsură între diferite sisteme de GS.

Merită menționat faptul că amploarea unei variabilități între loturi observată în acest studiu a fost comparabilă cu variațiile observate între dife-

ritele sisteme GS. Aceste variații interferă cu obținerea unor scopuri glicemice stricte, de ex. cum este necesar la pacienții cu diabet de tip 1 sau la cele cu diabet gestațional, deoarece nici pacienții și nici specialiștii din domeniul sanitar nu cunosc amploarea sau măcar existența acestor variații.

Rezumând, acest studiu a arătat că există diferențe considerabile în ceea ce privește calitatea măsurătorilor între diferite loturi de benzi de testare ale unui aceluiași sistem GS. Aceste diferențe au probabil un impact asupra fiabilității măsurătorilor GS și, consecutiv, asupra deciziilor terapeutice. Impactul clinic al diferențelor de la un lot la altul între benzile de testare nu a fost până acum studiat în mod complet. Înainte de a fi introduse pe piață, sistemele GS trebuie să fie testate în cadrul unei proceduri de aprobare de pre-comercializare, adică urmărindu-se dacă îndeplinesc anumite cerințe. Totuși, odată devenite disponibile în comerț, pentru acestea nu există teste obligatorii, de ex. pentru evaluarea preciziei loturilor de benzi de testare ale producției de rutină.

Deoarece sistemele GS imprecise implică riscul de decizii terapeutice eronate din partea pacientului și/sau a specialistului din domeniul sanitar și posibilele influențe negative ulterioare asupra sănătății, variabilitatea de la un lot la altul a benzilor de testare trebuie evaluată de producători sau de către o instituție specializată independentă.

BIBLIOGRAFIE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
2. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 9A):20S-6S.
3. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23(6):579-93.
4. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Jovanovic LG, Levy P, Mechanick JL, Zangeneh F; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13 Suppl 1:1-68.
5. Bergenstal RM, Gavin JR 3rd; Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 9A):1S-6S.
6. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*. 2006;49(2):271-8.
7. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelskovsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262-7.

8. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. DIN EN ISO 15197:2003.
9. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. (Draft) ISO/DIS 15197:2011.
10. Albertson C, Davis C, Ellison J, Chu C. Clinical evaluation of a new, miniaturized biosensor for self-monitoring of blood glucose. *Clin Chem*. 1998;44(9):2056-7.
11. Skeie S, Thue G, Nerhus K, Sandberg S. Instruments for self-monitoring of blood glucose: comparisons of testing quality achieved by patients and a technician. *Clin Chem*. 2002;48(7):994-1003.
12. Kimberly MM, Vesper HW, Caudill SP, Ethridge SF, Archibald E, Porter KH, Myers GL. Variability among five over-the-counter blood glucose monitors. *Clin Chim Acta*. 2006;364(1-2):292-7.
13. Kristensen GB, Monsen G, Skeie S, Sandberg S. Standardized evaluation of nine instruments for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(6):467-77.
14. Kristensen GB, Christensen NG, Thue G, Sandberg S. Between-lot variation in external quality assessment of glucose: clinical importance and effect on participant performance evaluation. *Clin Chem*. 2005;51(9):1632-6.
15. Harrison B, Markes R, Bradley P, Ismail IA. A comparison of statistical techniques to evaluate the performance of the Glucometer Elite blood glucose meter. *Clin Biochem*. 1996;29(6):521-7.
16. Freckmann G, Schmid C, Baumstark A, Pleus S, Link M, Haug C. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1060-75.
17. Astles JR, Sedor FA, Toffaletti JG. Evaluation of the YSI 2300

- glucose analyzer: algorithm-corrected results are accurate and specific. *Clin Biochem*. 1996;29(1):27-31.
18. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
19. Twomey PJ. Plasma glucose measurement with the Yellow Springs Glucose 2300 STAT and the Olympus AU640. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):752-4.
20. Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):903-13.
21. Nerhus K, Rustad P, Sandberg S. Effect of ambient temperature on analytical performance of self-monitoring blood glucose systems. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(9):883-92.
22. Hortensius J, Slingerland RJ, Kleefstra N, Logtenberg SJ, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ. Self-monitoring of blood glucose: the use of the first or the second drop of blood. *Diabetes Care*. 2011;34(3):556-60.
23. Hirose T, Mita T, Fujitani Y, Kawamori R, Watada H. Glucose monitoring after fruit peeling: pseudohyperglycemia when neglecting hand washing before fingertip blood sampling: wash your hands with tap water before you check blood glucose level. *Diabetes Care*. 2011;34(3):596-7.
24. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, Heister F, Haug C. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(3):221-31.
25. Kuo CY, Hsu CT, Ho CS, Su TE, Wu MH, Wang CJ. Accuracy and precision evaluation of seven self-monitoring blood glucose systems. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):596-600.
26. Essack Y, Hoffman M, Rensburg M, Van Wyk J, Meyer CS, Erasmus R. A comparison of five glucometers in South Africa. *JEMDSA*. 2009;14(2):102-5.



Evaluarea preciziei sistemului la evaluarea a 43 de sisteme de măsurare a glicemiei pentru automonitorizarea glucozei sangvine în conformitate cu DIN EN ISO 15197

Guido Freckmann, M.D., Christina Schmid, Ph.D., Annette Baumstark, Ph.D., Stefan Pleus, M.S., Manuela Link, M.E., and Cornelia Haug, M.D.

Introducere

Automonitorizarea glucozei sangvine (AMGS) cu ajutorul sistemelor de măsurare a glicemiei este recunoscută pe scară largă drept o componentă integrală a managementului adecvat al diabetului zaharat care permite pacienților să-și controleze eficient nivelurile glucozei sangvine (GS). Câteva studii au demonstrat că un control strict al GS este esențial pentru pacienții diabetici cu scopul de a evita complicațiile tardive. Beneficiile clinice ale AMGS la pacienții diabetici sunt acceptate pe scară largă, iar în prezent AMGS este recomandată pentru toate persoanele cu diabet și în mod special pentru ajustarea insulinei la pacienții care fac injecții zilnice multiple.

Pe piață există disponibile numeroase sisteme de AMGS. Un număr din ce în ce mai mare de sisteme a fost introdus. Medicii și pacienții caută îndrumare atunci când trebuie să aleagă între sisteme din diferite game de prețuri, atât sisteme încetățenite, cât și sisteme complet noi, de

ex. sisteme care oferă noi tehnologii.

Acuratețea unei măsurători de AMGS este imperativă pentru fiabilitatea rezultatelor și, în cele din urmă, pentru rezultatul medical în terapia diabetului. DIN EN ISO 15197:200314 este un standard acceptat la nivel internațional care definește cerințele de performanță pentru sistemele de GS pentru AMGS, de ex. în ceea ce privește precizia. Standardul stipulează ca $\geq 95\%$ dintre rezultatele de măsurare ale sistemului GS să se încadreze în marja de ± 15 mg/dl față de rezultatele procedurii de măsurare a producătorului la concentrații ale glucozei < 75 mg/dl și în intervalul $\pm 20\%$ la concentrații ale glucozei ≥ 75 mg/dl. O versiune revizuită a standardului ISO (International Organization for Standardization – Organizația Internațională pentru Standardizare), așteptată a fi publicată în 2012, include criterii mai stricte privitoare la precizia minimă a sistemelor GS. Versiunea curentă brută a ISO 15197 stipulează ca $\geq 95\%$ dintre re-

zultatele măsurătorilor sistemului să se încadreze în marja de ± 15 mg/dl a rezultatelor procedurii de măsurare a producătorului la concentrații ale glucozei < 100 mg/dl și în $\pm 15\%$ la concentrații ale glucozei ≥ 100 mg/dl.

În Europa, producătorii sistemelor GS trebuie să furnizeze dovezi ale conformității cu standardul ISO standard pentru a obține marca de Conformitate Europeană (CE) pentru produsele lor. Cu toate acestea, un studiu de evaluare publicat în 2010 a arătat că peste 40% dintre sistemele investigate nu au îndeplinit criteriile minime de precizie ale standardului ISO.

Scopul acestui studiu a fost de a evalua standardul de calitate la măsurare pentru o gamă largă de sisteme GS disponibile pe piață, adică purtătoare ale mărcii CE. În total, 43 de sisteme GS aparținând unui număr de 19 producători au fost evaluate în conformitate cu cerințele de precizie solicitate de DIN EN ISO 15197:2003.

Materiale și metode

Studiul s-a desfășurat între 2009 și 2011 în conformitate cu Actul German pentru Dispozitive Medicale la Institut für Diabetes-Technologie GmbH din Ulm, Germania. Protocolul de studiu a fost aprobat de comitetul de etică al Universității Ulm, iar autoritatea competentă a fost notificată. Toți participanții au semnat formulare de consimțământ informat. Procedura de evaluare a preciziei sistemului aplicată în acest studiu este descrisă în detaliu în DIN EN ISO 15197:2003. Deviațiile de la acest standard sunt descrise aici.

Subiecți și procedură de testare

Au fost incluși pacienți adulți (≥ 18 ani) cu diabet de tip 1 și diabet de tip 2, precum și subiecți fără diabet. Criteriile de excludere au fost următoarele: perioadă de sarcină sau lactație pentru subiecții de sex feminin, boală acută severă și boală cronică severă care pune subiectul în pericol ca urmare a studiului. Criteriile de întrerupere pentru subiecții individuali au fost retragerea consimțământului informat și in-

cidente sau evenimente adverse interferând cu continuarea studiului. Pentru fiecare sistem testat au fost incluși cel puțin 100 de subiecți. Pentru fiecare sistem GS (glucometru cu benzi de testare), au fost utilizate două glucometre individuale. Glucometrele au fost înlocuite în cazul defectării. Pentru fiecare sistem au fost efectuate măsurători la cel puțin 10 zile. Procedurile de control adecvate au fost efectuate zilnic înainte procedurii de testare. Testele au fost realizate de personal clinic bine instruit din punct de vedere al limitărilor sistemului GS, al etichetării dispozitivului de către producător, al practicilor de siguranță și al protocolului de testare. Testele au fost efectuate într-un mediu de laborator cu temperatură controlată a camerei (23 ± 5 °C) și umiditate controlate ale camerei (în conformitate cu specificațiile producătorului).

Sistemele de automonitorizare a glicemiei

Cele 43 de sisteme GS evaluate sunt enumerate în Tabelul 1. Acestea au fost selectate pentru a oferi o imagine generală comprehensivă a sistemelor purtătoare ale mărcii CE. Următoarele două criterii au fost definite drept obligatorii: produsul trebuie să poarte marcajul CE iar glucometrele și benzile de testare trebuie să fie disponibile în cantitățile necesare pentru o evaluare ISO. În plus, investigatorul a încercat să asigure o prezentare generală reprezentativă din perspectivă internațională. Selecția a trebuit de asemenea să ofere detalii privitoare atât la precizia sistemelor GS existente (atât a celor aparținând producătorilor cunoscuți, cât și a celor noi) cât și a sistemelor GS care afirmă implicarea de tehnologii noi. Acesta este motivul pentru care au fost luate în considerare produse din diferite țări, care îndeplineau aceste condiții prealabile.

Niciunul din cele 43 de sisteme GS nu au fost evaluate anterior în studiul publicat în 2010. Sistemul Accu-Chek® Active era o versiune mai veche, iar pentru Accu-Chek Aviva și FreeStyle Lite® au fost folosite benzi de testare cu altă compoziție chimică.

Tabelul 1. 43 de sisteme pentru glucoză sangvină testate (enumerate alfabetic)^a

Sistem GS	Producător	Metodă de referință	Calibrare	Enzimă bandă de test	Data studiu	Lot bandă de test	Data de expirare (bandă de test)	Dependență de O ₂ în prospect
Accu-Chek Active	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	04/2011-05/2011	23433231	05/2012	Nu
Accu-Chek Aviva	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	11/2010-02/2011	490018	11/2011	Nu
Accu-Chek Aviva Nano	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	04/2011-05/2011	490068	03/2012	Nu
Accu-Chek Compact Plus	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	01/2009	20684541	10/2009	Nu
Accu-Chek Go	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Sânge integral	GDH	01/2009	22472532	11/2009	Nu
Accu-Chek Mobile ^b	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	11/2010-02/2011	27705231	09/2011	Nu

Accu-Chek Mobile ^b	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	05/2011-06/2011	27802741	09/2012	Nu
Accu-Chek Performa ^b	Roche Diagnostics, GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	01/2009	320137	12/2009	Nu
Accu-Chek Performa ^b	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	02/2011-03/2011	470049	12/2011	Nu
Accu-Chek Performa Nano	Roche Diagnostics GmbH, Germania	HK	Plasmă	GDH	05/2011-06/2011	470137	05/2012	Nu
Bayer Contour® usb	Bayer Consumer Care AG, Elveția	GOx	Sânge integral	GDH	03/2010	9FC3A02	06/2011	Nu
Beurer GL32	Beurer GmbH, Germania	GOx	Plasmă	GOx	04/2011-05/2011	V43/4	10/2012	Nu
Beurer GL40	Beurer GmbH, Germania	GOx	Plasmă	GOx	03/2010	U13/001	12/2010	Nu
BGStar™	AgaMatrix Inc., SUA	GOx	Plasmă	GOx	07/2011-08/2011	HD14WB26C	10/2012	Da
Biocheck TD-4225	TaiDoc Technology Corporation, Taiwan	GOx	Plasmă	GOx	07/2009-10/2009	TD08J123-B06	04/2010	Nu
Element™	Infopia Co. Ltd., Coreea	HK	Plasmă	GOx	06/2010-07/2010	S4ND09L14	12/2011	Da
FreeStyle Freedom Lite®	Abbott Diabetes Care Inc., SUA	GOx	Plasmă	GDH	05/2011-06/2011	1067212	12/2011	Nu
FreeStyle Lite	Abbott Diabetes Care Inc., SUA	GOx	Plasmă	GDH	06/2010-07/2010	1055813	08/2011	Nu
Futura Monometer®	TaiDoc Technology Corporation, Taiwan	GOx	Sânge integral	GOx	06/2010-07/2010	TD09C117-B02	12/2010	Nu
GlukoCheck Classic	TaiDoc Technology Corporation, Taiwan	GOxc	Plasmă	GOx	05/2011-06/2011	TD10C129-B04	12/2011	Nu
GlukoCheck Comfort	aktivmed GmbH, Germania	HK	Plasmă	GOx	11/2010-02/2011	S3FC10E27	05/2012	Da
GlukoCheck XL	aktivmed GmbH, Germania	GOx	Plasmă	GDH	04/2011-05/2011	TD10J114-B0E	04/2012	Nu
GlukoHexal® II ^d	Med-WatchDoc GmbH & Co. KG, Germania	GOx	Plasmă	GDH	03/2010	E09D012577	11/2010	Nu
GlukoRx (TD-4230)	TaiDoc Technology Corporation, Taiwan	GOxc	Plasmă	GOx	02/2011-04/2011	TD09L109-B85	09/2011	Nu
GlukoSmart® Swing	MSP bodmann GmbH, Germania	GOx	Sânge integral	GDH	03/2010	A09F05222	01/2011	Nu
GlukoTel	BodyTel Europe GmbH, Germania	GOx	Plasmă	GDH	07/2009-10/2009	7121403	12/2009	Nu
Gluko-test Plus+ TD-4230	TaiDoc Technology Corporation, Taiwan	GOx	Plasmă	GOx	07/2009-10/2009	TD08E114-E06	11/2009	Nu
iBGStar™	AgaMatrix Inc., SUA	GOx	Plasmă	GOx	07/2011-08/2011	HS01WZ34B	07/2012	Da
iDia™	IME-DC GmbH, Germania	GOxc	Plasmă	GDH	09/2010-10/2010	GS005A	12/2011	Nu
IME-DC Fidelity	IME-DC GmbH, Germania	GOxc	Sânge integral*	GOx	07/2009-10/2009	DS159A2	02/2010	Nu
iXell	Genexo Sp. zo.o., Polonia	GOxf	Plasmă ^f	GOx	05/2011-06/2011	TD10K112-B0C	08/2012	Nu
iXell OLED	Genexo Sp. zo.o., Polonia	GOxf	Plasmă ^f	GOx	04/2011-05/2011	TD10K112-B0C	08/2012	Nu
microdot®+	Cambridge Sensors Limited, Marea Britanie	GOx	Plasmă	GDH	07/2011-08/2011	0060802	06/2012	Nu
Omnitest® 3	B. Braun Melsungen AG, Germania	GOx	Plasmă	GOx	07/2011-08/2011	G5K114	09/2012	Da
OneTouch® Verio™	LifeScan Inc., SUA	GOx	Plasmă	GDH	03/2010	2993603	12/2010	Nu
OneTouch Verio Pro	LifeScan Europe, Elveția	GOx	Plasmă	GDH	02/2011-03/2011	3078405	01/2012	Nu
OneTouch VITA™	LifeScan Inc., SUA	GOx	Plasmă	GOx	01/2009	2841992	12/2009	Da
Pura™	Bionime Corporation, Taiwan	HK	Plasmă	GOx	03/2010	1196232	05/2011	Nu
SeniorLine GM210	Bionime Corporation, Taiwan	GOx	Sânge integral	GOx	07/2009-10/2009	1186235	05/2010	Nu
smartLAB® genie	HMM Diagnostics GmbH, Germania	GOxc	Plasmăe	GOx	07/2009-10/2009	022081101	11/2009	Da
smartLAB global	HMM Diagnostics GmbH, Germania	GOxc	Plasmăe	GOx	06/2010-07/2010	045100303	10/2011	Da
Jazz™	AgaMatrix Inc., SUA	GOx	Plasmă	GOx	11/2010-02/2011	HJ29WT32C	11/2011	Da
Wellion® CALLA light	MED TRUST HandelsGes.m.b.H., Austria	GOx	Plasmă	GOx	07/2011-08/2011	TJS002L	11/2011	Nu

^a Metodele de referință (GOx sau HK), calibrarea (plasmă sau sânge integral) și enzima benzii de test (glucozo-dehidrogenază sau GOx) în conformitate cu prospectul producătorului. GDH, glucozo-dehidrogenază.

^b Accu-Chek Mobile și Accu-Chek Performa au fost ambele testate cu diferite compoziții ale benzii de test. Compoziția chimică a benzii de test a fost fie dependentă de maltoză (benzile de test evaluate primele) sau independentă de maltoză (benzile de test evaluate ulterior).

^c Informații clare referitoare la metoda de referință nu au fost disponibile în prospectul producătorului; au fost emise solicitări pentru a se furniza informații.

^d Lotul de benzi de test pentru GlukoHexal a fost retras de pe piață în iunie 2010, după disponibilitate de cel puțin 11 luni.

^e Informații clare referitoare la calibrare nu au fost disponibile în prospectul producătorului; au fost emise solicitări pentru a se furniza informații.

^f Informațiile nu au fost disponibile; solicitările repetate nu au primit răspuns până în momentul depunerii manuscrisului.

Criteriile de includere pentru evaluarea sistemelor GS: au fost incluse numai sistemele etichetate pentru AMGS. Pentru fiecare sistem a fost evaluat un lot de benzi de testare. Benzile de testare au fost luate din cel puțin șapte pachete sau flacoane diferite. Pachetele sau flacoanele au fost înlocuite după aproximativ 10 subiecți. Pentru sistemul Accu-Chek Mobile fără benzi, care încorporează 50 de teste într-o casetă, pentru fiecare subiect a fost utilizată o casetă de testare nouă.

Măsurătoarea de referință

Măsurătorile de referință au fost efectuate prin următoarele două metode pentru toate sistemele GS: glucozo-oxidază (GOx) (analizor de glucoză YSI 2300 STAT Plus™, YSI Life Sciences, Yellow Springs, OH; măsurătorile au fost efectuate în sediul de studiu) și hexokinază (HK) [Hitachi 917 (din ianuarie 2009 până în august 2010)/cobas® 6000 c501 (din august 2010), Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germania; măsurătorile au fost efectuate la un laborator de calibrare al Roche Diagnostics GmbH, acreditat de Deutsche Akkreditierungsstelle].

Precizia metodei GOx a fost verificată măsurând Standardele NERL pentru Glucoză (NERL Glucoză Standards) (Thermo Fisher Scientific, East Providence, RI), verificare realizată având ca reper materialul de referință al Institutului Național al Standardelor și Tehnologiei (NIST - National Institute of Standards and Technology) (Gaithersburg, MD). Precizia metodei HK a fost verificată măsurând Materialul de Referință Standard al NIST 965a (din ianuarie 2009 până în februarie 2011) sau 965b (din februarie 2011). În plus, pentru ambele sisteme au fost efectuate măsurători interne și externe de control al calității, conform cerințelor standardului național german.

Precizia rezultatelor de măsurare pentru fiecare sistem GS a fost evaluată în comparație cu rezultatele măsurătorii de referință specificate de producător (procedura de măsurare a producătorului).

Glucometrele au afișat fie valorile GS din sângele integral, fie valorile GS echivalente din plasmă, exprimate în mg/dl sau mmol/litru (calibrare, Tabelul 1). Măsurătorile de referință prin metoda GOx au fost efectuate din mostre de sânge integral capilar; măsurătorile de referință prin metoda HK au fost efectuate din mostre de sânge integral hemolizate și deproteinizate. Ambele metode de măsurare de referință au furnizat valori ale GS din sânge integral, exprimate în mg/dl.

Pentru sistemele calibrate pentru plasmă, valorile GS din sânge integral au fost convertite la valori echivalente în plasmă, iar aceste rezultate au fost utilizate pentru comparație cu rezulta-

tele sistemului GS. Rezultatele măsurătorilor prin metoda GOx au fost convertite din valorile GS din sânge integral la valori GS echivalente pentru plasmă după cum urmează: valoare GS echivalentă în plasmă (în mg/dl) = valoare GS în sânge integral (în mg/dl) / [1 - (0,0024 × valoare hematocrit [în %])]. Rezultatele obținute prin metoda HK au fost convertite din valorile GS din sânge integral la valori GS echivalente pentru plasmă după cum urmează: valoare GS echivalentă în plasmă (în mg/dl) = 1,11 × valoare GS în sânge integral (în mg/dl). Pentru sistemul GlucoTel™, în manualul producătorului a fost descris un factor de conversie care a fost utilizat: valoare echivalentă în plasmă (în mg/dl) = 1,12 × valoare GS în sânge integral (în mg/dl).

Tabelul 2. Distribuția concentrației glucozei în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003 cu mici modificări

Procentul de mostre	Concentrație de glucoză mmol/litru (mg/dl)
5	<2,8 (≈ <50)
15	≥2,8 - <4,35 (≈ ≥50 - <80)
20	≥4,35 - <6,7 (≈ ≥80 - <120)
30	≥6,7 - <11,15 (≈ ≥120 - <200)
15	≥11,15 - <16,65 (≈ ≥200 - <300)
10	≥16,65 - <22,2 (≈ ≥300 - <400)
5	≥22,2 (≈ ≥400)

Pentru 8 sisteme, în prospectele producătorilor nu au fost documentate informații complete sau clare referitoare la procedura de măsurare și/sau la calibrare, necesare pentru evaluarea preciziei sistemului în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003. Chiar și în condițiile unor solicitări repetate, pentru 2 sisteme (iXell® și iXell OLED), nu au fost furnizate informații referitoare la procedura de măsurare de referință și nici informații despre calibrare (Tabelul 1). Pentru evaluarea iXell și a iXell OLED, am utilizat metoda GOx drept procedură de măsurare de referință și am folosit valori echivalente în plasmă, deoarece majoritatea sistemelor GS disponibile sunt calibrate pentru plasmă.

Protocolul de testare

DIN EN ISO 15197:2003 specifică distribuția mostrelor de sânge în categorii de concentrație diferite. În această evaluare am utilizat limite ușor modificate ale acestor categorii de concentrație, deoarece limitele nu sunt definite în mod clar și diferă între versiunea britanică și cea germană a standardului (Tabelul 2). În de viere față de standardul curent (însă în conformitate cu proiectul din 2011 a noului standard ISO), mostrele de sânge sunt distribuite în diferite categorii de concentrație, pe baza rezultatelor de referință medii ale procedurii de măsurare a producătorului și nu pe valorile GS determinate cu ajutorul sistemelor.

Mostrele native de sânge capilar au fost utilizate la concentrații ale GS de 50 - 400 mg/dl.

Dacă nu au fost disponibile în număr suficient mostre native cu concentrații ale GS <50 mg/dl, au fost preparate mostre suplimentare după cum urmează: mostrele de sânge au fost colectate în tuburi de litiu-heparină, incubate la temperatura camerei pentru a permite glicoliza și ușor amestecate înainte de testare. Dacă nu au fost disponibile în număr suficient mostre native cu concentrații ale GS ≥400 mg/dl, au fost preparate mostre suplimentare după cum urmează: mostrele de sânge au fost colectate în tuburi de litiu-heparină, suplimentate cu soluție de glucoză concentrată (40% glucoză în 0,9% NaCl) și ușor amestecate înainte de testare. Au fost colectate cel puțin 100 de mostre proaspete de sânge capilar, provenind de la 100 de subiecți (distribuția concentrațiilor de GS conform descrierii anterioare). Pentru fiecare subiect, valoarea hematocritului a fost verificată a se încadra între 30% și 55%. Pentru determinarea hematocritului, sângele capilar integral a fost colectat în capilare heparinizate (test dublu). După centrifugare, hematocritul a fost citit pe o diagramă de aliniere. Mostrele au fost colectate din deget, prin puncție cutanată. Etapele secvenței de eșantionare pentru sistemele GS au fost următoarele:

1. Colectarea mostrei pentru cele două proceduri de măsurare de referință: (a) o mostră (100 μl) pentru metoda GOx a fost colectată folosind un tub cu litiu-heparină, iar concentrația GS a fost măsurată în duplicat; (b) o mostră (20 μl) pentru metoda HK a fost hemolizată și deproteinizată în tuburi conținând 400 μl din 0,33 mmol/litru acid percloric — aceste tuburi au fost centrifugate, iar supernanantele au fost transferate în tuburi noi și depozitate la -20 °C pentru testare ulterioară cu repetare triplă.

2. Măsurătorile GS cu până la trei sisteme GS (glucometru 1 și respectiv glucometru 2).

3. Prelevarea de mostre pentru cele două proceduri de măsurare de referință (colectarea mostrei și măsurarea conform descrierii de mai jos).

Măsurătorile cu glucometrul 1 și glucometrul 2 ale sistemului respectiv au fost efectuate în mod normal din aceeași picătură de sânge, cu excepția sistemelor cu câmpuri de testare (sistem Accu-Chek Active și sistem Accu-Chek Mobile), unde sângele a fost șters înainte de măsurătoarea cu glucometrul.

Întreaga evaluare a datelor a fost realizată în centrul de studiu. Datele au fost excluse din analiza statistică în cazurile în care a survenit o eroare de manipulare, dacă nu a existat o valoare de referință, dacă a fost documentată o eroare tehnică, dacă setul de date nu a fost complet, dacă valoarea hematocritului a fost în afara intervalului definit (30% - 55%), dacă numărul maxim de mostre dintr-o categorie dată de concentrații ale GS a fost deja atins, sau dacă deviația dintre pri-

ma și a două măsurătoare de referință a fost >4 mg/dl la concentrații ale GS ≤100 mg/dl sau >4% la concentrații ale GS >100 mg/dl.

Datele provenind de la 100 de subiecți au fost incluse în evaluarea preciziei sistemului, pentru fiecare sistem, în conformitate cu standardul ISO 15197. Calculele au fost efectuate în mmol/litru, cu un factor de conversie de 18,02. Precizia fiecăruia dintre cele 43 de rezultate ale sistemelor AMGS a fost evaluată prin comparație cu rezultatul mediu respectiv al măsurătorii de referință, obținut imediat înainte și după măsurătorile efectuate cu sistemul.

În conformitate cu standardul ISO, la concentrații ale GS <75 mg/dl, s-a calculat numărul relativ de rezultate ale sistemului încadrându-se în marjele de ±15, ±10 și ±5 mg/dl, precum și la concentrații ale GS ≥75 mg/dl, numărul relativ de rezultate ale sistemului încadrându-se în marjele de ±20%, ±15%, ±10% și ±5% față de măsurătoarea de referință. Pentru evaluarea preciziei generale a unui sistem, numărul de rezultate ale acestuia încadrându-se în marja de ±15 mg/dl la concentrații ale GS <75 mg/dl a fost adăugat la numărul de rezultate ale sistemului încadrându-se în marja de ±20% la concentrații ale GS ≥75 mg/dl.

În acest studiu, procedura de pregătire a mostrelor de sânge modificat cu concentrații ale GS <50 și ≥400 mg/dl (după cum a fost descris mai sus) nu a asigurat concentrații constante de oxigen ale mostrelor de sânge. Acest fapt ar putea produce pe sistemele GS modificări sistematice predilecte ale măsurătorilor, cu o dependență față de oxigen (conform mențiunii din prospectul producătorului, Tabelul 1). În consecință, datele mostrelor de sânge modificate (concentrație GS <50 și ≥400 mg/dl) au fost excluse din calcularea preciziei generale pentru aceste 9 sisteme (Tabelul 1). În aceste cazuri nu s-au realizat evaluarea preciziei complete a sistemului și nici determinarea caracterului acceptabil al acestuia, în conformitate cu standardul ISO.

Pentru a ilustra precizia celor 43 de sisteme în conformitate cu standardul ISO, concordanța dintre fiecare sistem GS și rezultatul de referință mediu a fost reprezentată ca punct într-un grafic de puncte de diferență. Acesta indică deviația rezultatelor măsurătorilor unice ale unui sistem GS față de măsurătoarea de referință. Aceasta arată atât deviațiile aleatorii cât și pe cele sistematice, care reflectă eroarea totală de măsurare a unui sistem. Predilecția medie (%) a rezultatelor fiecărui sistem GS a fost calculată în conformitate cu Bland și Altman, utilizând formula:

$$1 - \frac{\sum_{n=1}^n 2 \times \frac{(\text{GS} - \text{referință})}{(\text{GS} + \text{referință})}}{n} \times 100,$$

unde GS este rezultatul unei măsurători unice, referința este valoarea medie a măsurătorilor de referință înainte și după măsurătoarea cu sistemul GS, iar n este numărul rezultatelor sistemului GS. Pentru calcularea predilecției medii a fiecărui sistem, au fost luate în considerare doar 180 de seturi de date de mostre de sânge nativ cu concentrații ale GS ≥ 50 și < 400 mg/dl. Predilecția medie este indicată cu limite de 95% ale concordanței ($\approx 1,96 \times$ deviația standard).

În plus, precizia fiecărui sistem GS a fost evaluată în conformitate cu proiectul curent de revizie a ISO 15197 cu un prag al concentrației GS de 100 mg/dl (anterior 75 mg/dl). Mostrele de sânge au fost distribuite în categorii de concentrație diferite, după cum s-a menționat anterior, în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003 cu mici modificări. La concentrații ale GS < 100 mg/dl s-a calculat numărul relativ al rezultatelor sistemului încadrându-se în marjele de ± 15 , ± 10 și ± 5 mg/

Tabelul 3. Rezultatele privitoare la precizie ale celor 34 din 43 de sisteme pentru glucoză sangvină complet evaluabile^a

Sistem GS	Metodă de referință	DIN EN ISO 15197:2003										Revizie curentă în proiect a ISO 15197							
		În limitele de precizie (±15 mg/dl și ±20%)		Concentrație GS <75 mg/dl			Concentrație GS ≥75 mg/dl				În limitele de precizie (±15 mg/dl și ±15%)		Concentrație GS <100 mg/dl			Concentrație GS ≥100 mg/dl			
				±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	±20%	±15%	±10%	±5%			±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	
		n	%	%	%	%	%	%	%	%	%	n	%	%	%	%	%	%	
Accu-Chek Active	HK	(200/200)	100,0	100	100	61	100	100	100	81	(200/200)	100,0	100	100	72	100	100	79	
Accu-Chek Aviva	HK	(200/200)	100,0	100	100	87	100	99	91	64	(198/200)	99,0	100	97	80	99	91	64	
Accu-Chek Aviva Nano	HK	(200/200)	100,0	100	100	84	100	99	94	65	(199/200)	99,5	100	96	80	99	95	65	
Accu-Chek Compact Plus	HK	(200/200)	100,0	100	88	23	100	100	91	63	(200/200)	100,0	100	86	27	100	94	69	
Accu-Chek Go	HK	(200/200)	100,0	100	100	97	100	100	97	78	(200/200)	100,0	100	100	94	100	96	79	
Accu-Chek Mobile ^b	HK	(199/200)	99,5	98	98	75	100	100	97	67	(199/200)	99,5	98	98	73	100	96	66	
Accu-Chek Mobile ^b	HK	(200/200)	100,0	100	100	78	100	100	93	64	(200/200)	100,0	100	98	71	100	94	66	
Accu-Chek Performa ^b	HK	(199/200)	99,5	100	100	79	99	99	93	67	(199/200)	99,5	100	95	72	99	94	68	
Accu-Chek Performa ^b	HK	(198/200)	99,0	100	98	75	99	98	93	68	(196/200)	98,0	98	97	78	98	92	66	
Accu-Chek Performa Nano	HK	(200/200)	100,0	100	100	93	100	100	96	66	(200/200)	100,0	100	98	87	100	96	64	
Bayer Contour usb	GOx	(194/200)	97,0	100	84	61	96	88	63	31	(182/200)	91,0	90	69	45	91	68	34	
Beurer GL32	GOx	(192/200)	96,0	80	48	30	100	98	90	56	(189/200)	94,5	85	62	40	99	91	56	
Beurer GL40	GOx	(198/200)	99,0	97	95	53	99	94	78	43	(192/200)	96,0	98	90	52	95	78	42	
Biocheck TD-4225	GOx	(187/200)	93,5	73	40	13	99	96	81	48	(183/200)	91,5	76	52	22	97	80	49	
FreeStyle Freedom Lite	GOx	(200/200)	100,0	100	100	98	100	100	98	91	(200/200)	100,0	100	100	98	100	98	90	
FreeStyle Lite	GOx	(200/200)	100,0	100	100	95	100	100	100	86	(200/200)	100,0	100	100	93	100	100	86	
Futura Monometer	GOx	(182/200)	91,0	93	75	23	91	78	59	28	(165/200)	82,5	90	68	27	79	59	26	
GlucoCheck Classic	GOx	(191/200)	95,5	100	93	60	94	86	66	38	(177/200)	88,5	97	84	55	85	66	38	
GlucoCheck XL	GOx	(191/200)	95,5	98	95	63	95	89	67	40	(182/200)	91,0	97	92	58	88	65	40	
Glucohexal II ^c	GOx	(162/200)	81,0	61	24	8	86	74	57	28	(143/200)	71,5	50	21	7	80	64	32	
GlucoRx (TD-4230)	GOx	(170/200)	85,0	98	45	13	82	63	38	14	(141/200)	70,5	83	41	14	65	40	14	
GlucoSmart Swing	GOx	(193/200)	96,5	95	63	24	97	88	60	28	(182/200)	91,0	84	53	15	94	67	33	
GlucoTel	GOx	(190/200)	95,0	87	71	37	97	93	70	40	(183/200)	91,5	89	70	33	92	72	41	
Gluco-test Plus+TD-4230	GOx	(198/200)	99,0	100	98	75	99	94	80	45	(190/200)	95,0	96	94	76	95	79	42	
iDia	GOx	(191/200)	95,5	100	85	50	94	90	70	41	(184/200)	92,0	96	80	47	90	71	40	
IME-DC Fidelity	GOx	(183/200)	91,5	80	48	18	94	88	78	44	(175/200)	87,5	72	43	18	94	85	48	
iXell	GOx ^d	(199/200)	99,5	100	100	70	99	91	77	42	(185/200)	92,5	100	98	68	89	75	38	
iXell OLED	GOx ^d	(198/200)	99,0	95	78	45	100	98	81	42	(194/200)	97,0	97	85	52	97	79	39	
microdot+	GOx	(198/200)	99,0	97	97	71	99	94	81	43	(190/200)	95,0	98	95	62	94	83	43	
OneTouch Verio	GOx	(199/200)	99,5	100	87	34	99	96	90	62	(198/200)	99,0	97	78	40	100	95	64	
OneTouch Verio Pro	GOx	(193/200)	96,5	93	63	20	98	90	70	38	(183/200)	91,5	88	53	21	93	75	40	
Pura	HK	(200/200)	100,0	100	92	55	100	100	75	30	(200/200)	100,0	100	95	48	100	74	30	
SeniorLine GM210	GOx	(144/200)	72,0	10	0	0	88	72	48	26	(120/200)	60,0	15	0	0	79	55	29	
Wellion CALLA light	GOx	(182/200)	91,0	68	33	10	97	85	68	48	(165/200)	82,5	68	33	13	89	73	52	

^a Au fost evaluate 200 de rezultate de la 100 de subiecți.

^b Accu-Chek Mobile și Accu-Chek Performa au fost ambele testate cu diferite compoziții chimice ale benzii de test. Compoziția chimică a benzii de test a fost fie dependentă de maltoză (benzile de test evaluate primele) sau independentă de maltoză (benzile de test evaluate ulterior).

^c Lotul de benzi de test pentru GlucoHexal a fost retras de pe piață în iunie 2010, după disponibilitate de cel puțin 11 luni.

^d Informațiile nu au fost disponibile.

Tabelul 4. Rezultatele privitoare la precizie ale celor nouă sisteme pentru glucoză sanguină cu dependență de oxigen la rezultatele de măsurare (conform mențiunilor din prospectul producătorului)^a

Sistem GS	Metodă de referință	DIN EN ISO 15197:2003								Revizie curentă în proiect a ISO 15197						
		În limitele de precizie (±15 mg/dl și ±20%)	Concentrație GS <75 mg/dl			Concentrație GS ≥75 mg/dl				În limitele de precizie (±15 mg/dl și ±15%)	Concentrație GS <100 mg/dl			Concentrație GS ≥100 mg/dl		
			±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	±20%	±15%	±10%	±5%		±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl	±15 mg/dl	±10 mg/dl	±5 mg/dl
			n	%	%	%	%	%	%		%	n	%	%	%	%
BGStar	GOx	(179/180)	100	93	83	99	96	87	62	(175/180)	98	92	80	97	87	62
Element	HK	(172/180)	97	90	53	95	83	63	29	(153/180)	90	79	48	83	64	30
GlucoCheck Comfort	HK	(178/180)	97	87	60	99	95	75	42	(171/180)	96	86	56	95	74	41
iBGStar	GOx	(173/180)	100	93	57	95	90	74	36	(165/180)	96	90	52	90	72	35
Omnitest 3	GOx	(172/180)	97	90	70	95	91	79	48	(165/180)	94	86	64	91	79	48
OneTouch VITA	GOx	(180/180)	100	100	83	100	99	85	51	(178/180)	98	93	72	99	87	50
smartLAB genie	GOx	(172/180)	75	36	11	99	98	86	56	(170/180)	84	52	23	98	87	57
smartLAB global	GOx	(173/180)	86	75	43	98	94	80	51	(167/180)	91	85	57	93	79	48
WaveSense Jazz	GOx	(178/180)	100	75	39	99	94	78	45	(173/180)	100	75	38	95	80	47

a Au fost evaluate 200 de rezultate de la 100 de subiecți. Datele mostrelor de sânge preparate (concentrație GS <50 și ≥ 400 mg/dl) au fost excluse. GOx, glucozo-oxidază; HK, hexokinază.

dl față de măsurătoarea de referință și, la concentrații ale GS ≥ 100 mg/dl, s-a calculat numărul relativ al rezultatelor sistemului încadrându-se în marjele de ± 15 , ± 10 și ± 5 mg/dl.

Pentru evaluarea preciziei generale a unui sistem, numărul rezultatelor sistemului încadrându-se în ± 15 mg/dl la concentrații ale GS <100 mg/dl a fost adăugat la numărul rezultatelor sistemului încadrându-se în $\pm 15\%$ la concentrații ale GS ≥ 100 mg/dl.

Rezultate

Procentul rezultatelor sistemelor GS din diferite game de deviație este indicat în Tabele 3 și 4. În conformitate cu standardul ISO curent, sunt calculate rezultatele sistemelor din gama ± 15 , ± 10 și ± 5 mg/dl a acestor rezultate de referință la concentrații ale GS <75 mg/dl și rezultatele sistemelor din gama $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$ și $\pm 5\%$ a rezultatelor de referință la concentrații ale GS ≥ 75 mg/dl (Tabele 3 și 4). Pentru caracterul complet evaluabil al celor 34 din 43 de sisteme GS, evaluarea preciziei generale și conformitatea sistemului în concordanță cu standardul ISO sunt prezentate în Tabelul 3. Pentru aceste 34 de sisteme, toate cele 200 de rezultate obținute per sistem de la 100 de subiecți au putut fi comparate cu rezultatele de referință (Tabelul 3). Pentru 9 sisteme cu dependență de oxigen (etichetarea producătorului), au fost calculate numai 180 de rezultate de la 90 de subiecți, iar evaluarea completă a preciziei sistemului nu a fost realizată (Tabelul 4).

27 (79,4%) din cele 34 care au putut fi evaluate complet au îndeplinit cerințele minime de

precizie ale standardului ISO (Tabelul 3). În conformitate cu revizia în proiect a ISO 15197, numai 18 (52,9%) din cele 34 de sisteme au îndeplinit cerințele minime de precizie: $\geq 95\%$ din rezultatele sistemelor GS se încadrează în intervalul de ± 15 mg/dl al rezultatelor măsurătorilor de referință la concentrații ale glucozei <100 mg/dl și în intervalul de $\pm 15\%$ la concentrații ale glucozei ≥ 100 mg/dl.

Pentru toate cele 43 de sisteme GS evaluate, concordanța dintre rezultatele sistemelor GS și rezultatele diferenței medii conform DIN EN ISO 15197:2003 sunt ilustrate în Figurile 1A-1C. Pentru fiecare sistem, sunt prezentate toate cele 200 de rezultate obținute (concentrație GS <50 până la ≥ 400 mg/dl) (Figurile 1A-1C).

Predilecția conform lui Bland și Altman cu limite de concordanță ale tuturor sistemelor investigate este prezentată în Figura 2 pentru cele 43 de sisteme GS evaluate. Pentru calcularea predilecției au fost luate în considerare numai datele mostrelor native (concentrație a GS ≥ 50 și <400 mg/dl). Predilecția a variat de la -14,1% (GlucoRx [TD-4230]) la +12,4% (SeniorLine® GM210; Figura 2).

Predilecția a fost cea mai mică pentru sistemul Accu-Chek Aviva Nano (predilecție, -0,1% cu $\pm 10,3\%$ limite ale concordanței) și cea mai mare pentru GlucoRx (TD-4230; predilecție, -14,1% cu $\pm 20,4\%$ limite ale concordanței).

Discuție

Evaluarea preciziei generale a sistemului și determinarea conformității cu DIN EN ISO 15197:2003 au fost realizate pentru 43 de sisteme.

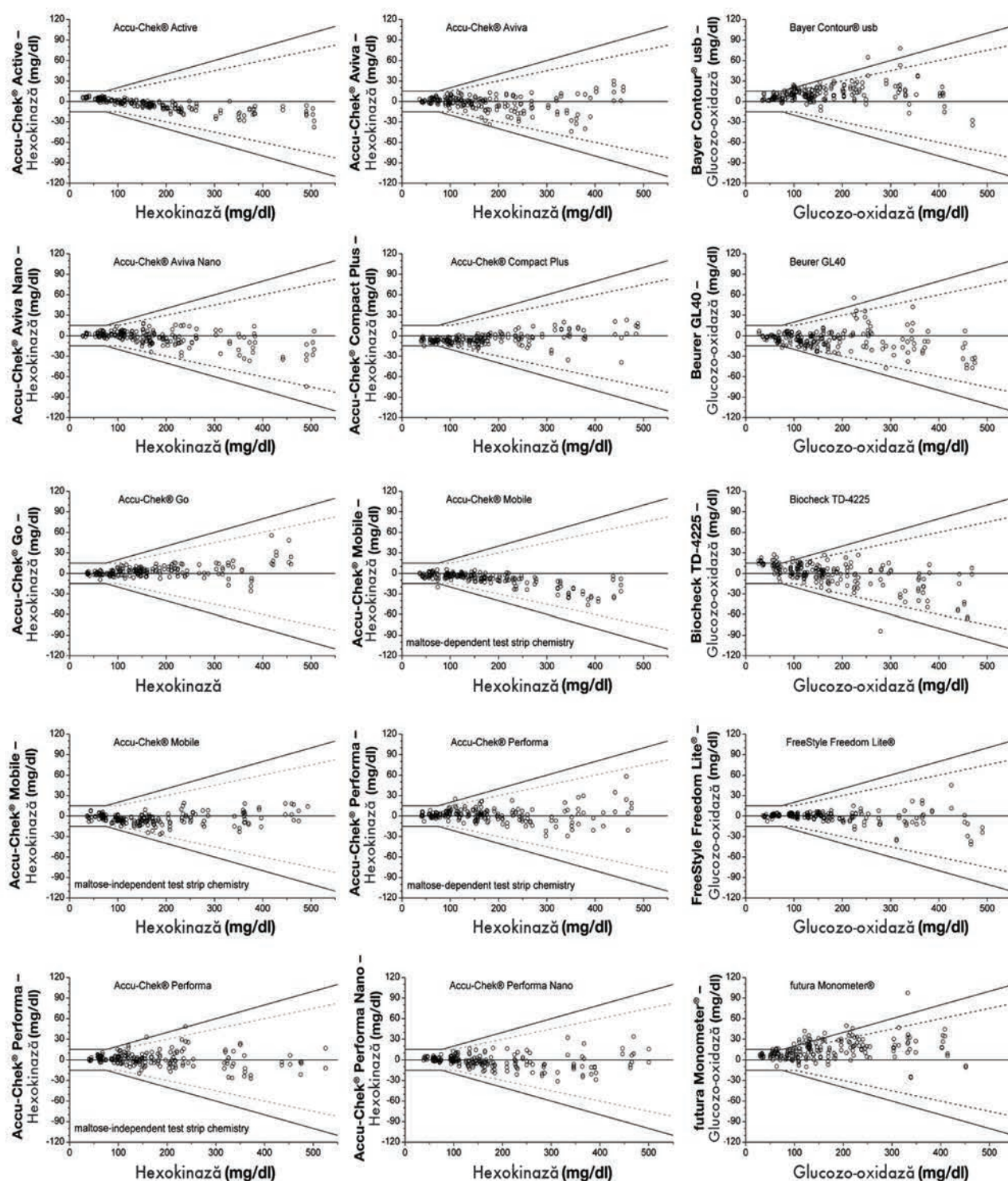


Figura 1A. Punctele de diferență ale celor 43 de sisteme de GS. Liniile negre, precizia sistemului în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003; liniile punctate, determinarea preciziei generale a sistemului în conformitate cu revizia curentă în proiect a ISO 15197. Pentru 9 sisteme de GS cu dependență de oxigen (conform mențiunilor din prospectul producătorului), datele mostrelor de sânge modificate au fost excluse din evaluarea generală a preciziei sistemului. Pentru aceste 9 sisteme, limitele categoriilor de concentrație, inclusiv mostre de sânge doar nepreparat (concentrație GS ≥ 50 și < 400 mg/dl) și categoriile care pot include mostre de sânge preparat (concentrație GS < 50 și ≥ 400 mg/dl), sunt marcate de linii punctate perpendiculare.

Dintre aceste 34 de sisteme, pentru care poate fi efectuată o evaluare completă a preciziei sistemului, 27 (79,4%) au îndeplinit cerințele minime de precizie ale standardului. Luând în considerare criteriile mai stricte ale reviziei curente în re-

zumat a ISO 15197, numai 18 (52,9%) dintre aceste 34 de sisteme au îndeplinit aceste cerințe minime privitoare la precizie. Pentru 9 din cele 43 de sisteme evaluate, evaluarea completă a preciziei sistemului nu a fost realizată ca urmare a

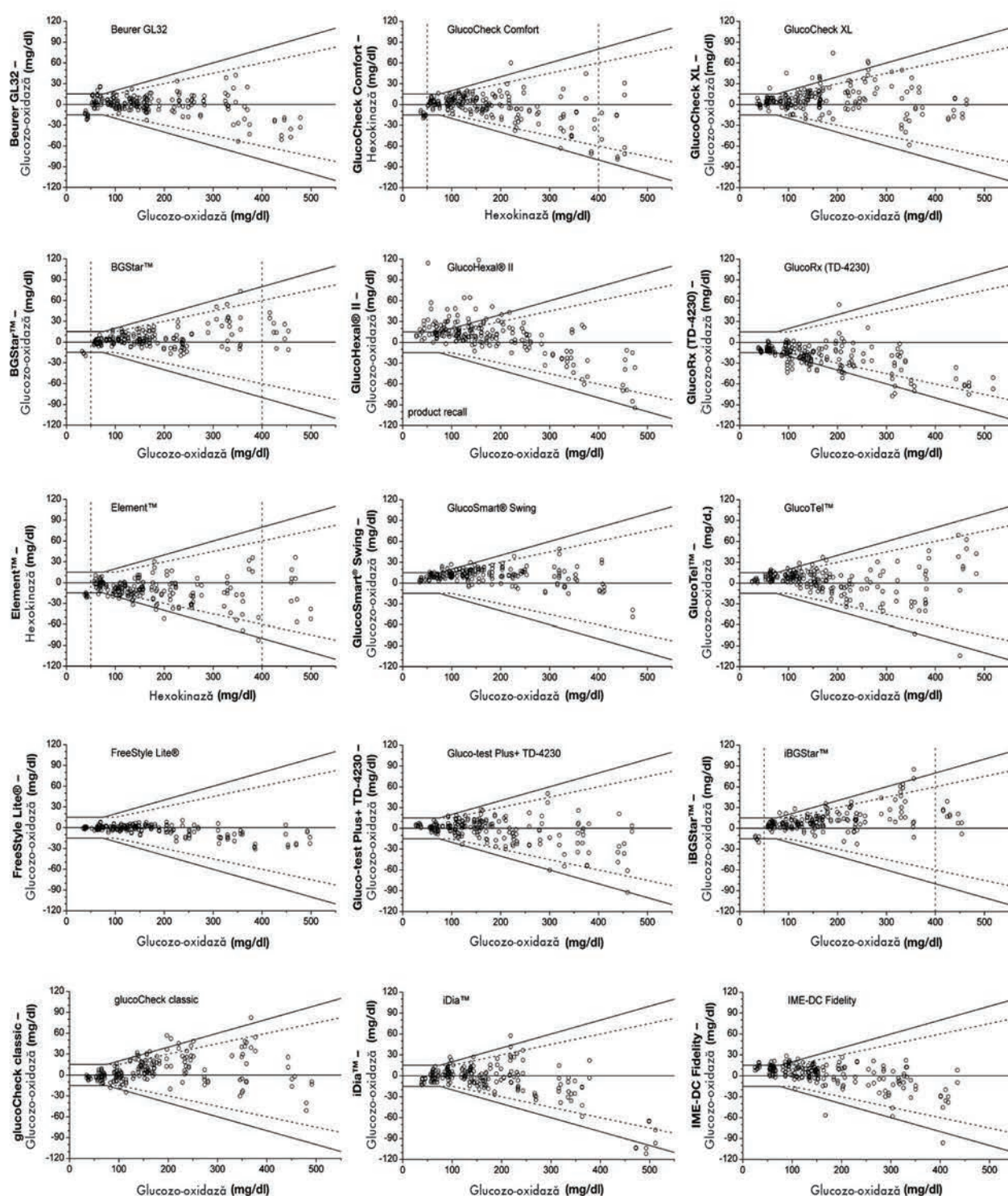


Figura 1B. Punctele de diferență ale celor 43 de sisteme de GS. Liniile negre, precizia sistemului în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003; liniile punctate, determinarea preciziei generale a sistemului în conformitate cu revizia curentă în proiect a ISO 15197. Pentru 9 sisteme de GS cu dependență de oxigen (conform mențiunilor din prospectul producătorului), datele mostrelor de sânge modificate au fost excluse din evaluarea generală a preciziei sistemului. Pentru aceste 9 sisteme, limitele categoriilor de concentrație, inclusiv mostre de sânge doar nepreparat (concentrație GS ≥ 50 și < 400 mg/dl) și categoriile care pot include mostre de sânge preparat (concentrație GS < 50 și ≥ 400 mg/dl), sunt marcate de linii punctate perpendiculare.

unei dependențe de oxigen specificate în prospect.

Studiul de față este focalizat asupra preciziei analitice a sistemelor GS în condiții de laborator și nu reprezintă precizia lor globală de sis-

tem, în condițiile utilizării de către pacienți. Cu toate acestea, studiul oferă o privire de ansamblu privitoare la calitatea măsurătorilor pentru gamă largă de produse cu marca CE disponibile pe piață. Într-un studiu publicat în 2010, 59%

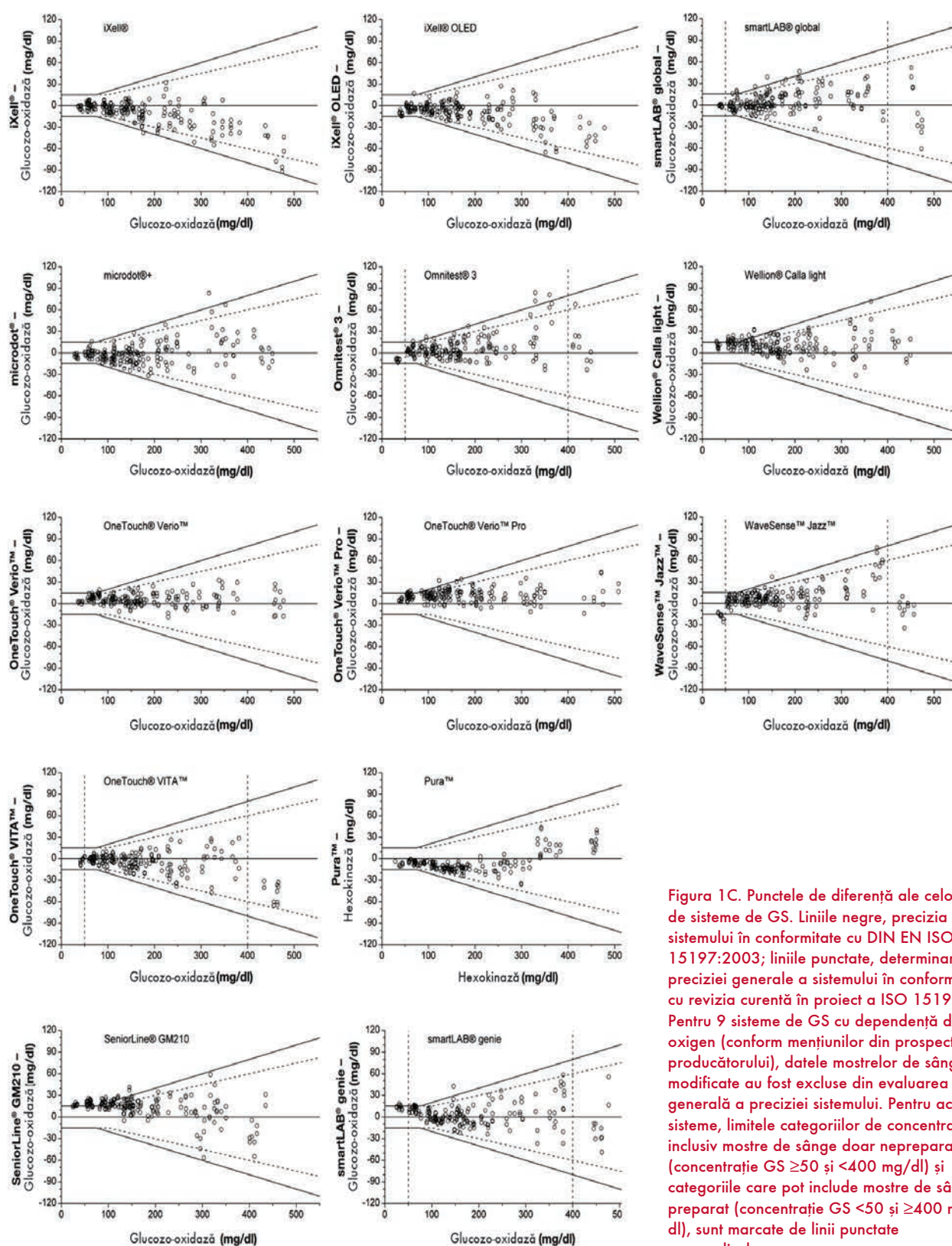


Figura 1C. Punctele de diferență ale celor 43 de sisteme de GS. Liniile negre, precizia sistemului în conformitate cu DIN EN ISO 15197:2003; liniile punctate, determinarea preciziei generale a sistemului în conformitate cu revizia curentă în proiect a ISO 15197. Pentru 9 sisteme de GS cu dependență de oxigen (conform mențiunilor din prospectul producătorului), datele mostrelor de sânge modificate au fost excluse din evaluarea generală a preciziei sistemului. Pentru aceste 9 sisteme, limitele categoriilor de concentrație, inclusiv mostre de sânge doar nepreparat (concentrație GS ≥ 50 și < 400 mg/dl) și categoriile care pot include mostre de sânge preparat (concentrație GS < 50 și ≥ 400 mg/dl), sunt marcate de linii punctate perpendiculare.

din cele 27 de sisteme GS investigate au îndeplinit cerințele minime de precizie impuse de standardul ISO. Ambele studii demonstrează că marca CE a unui sistem nu oferă certitudinea că sunt îndeplinite în toate cazurile criteriile minime de

precizie cerute. O problemă importantă în acest context o constituie tendința companiilor de asigurări de sănătate și a asociațiilor farmaceutice (de ex. în Germania) de a solicita pentru pacienții cu diabet furnizarea de sisteme de AMGS

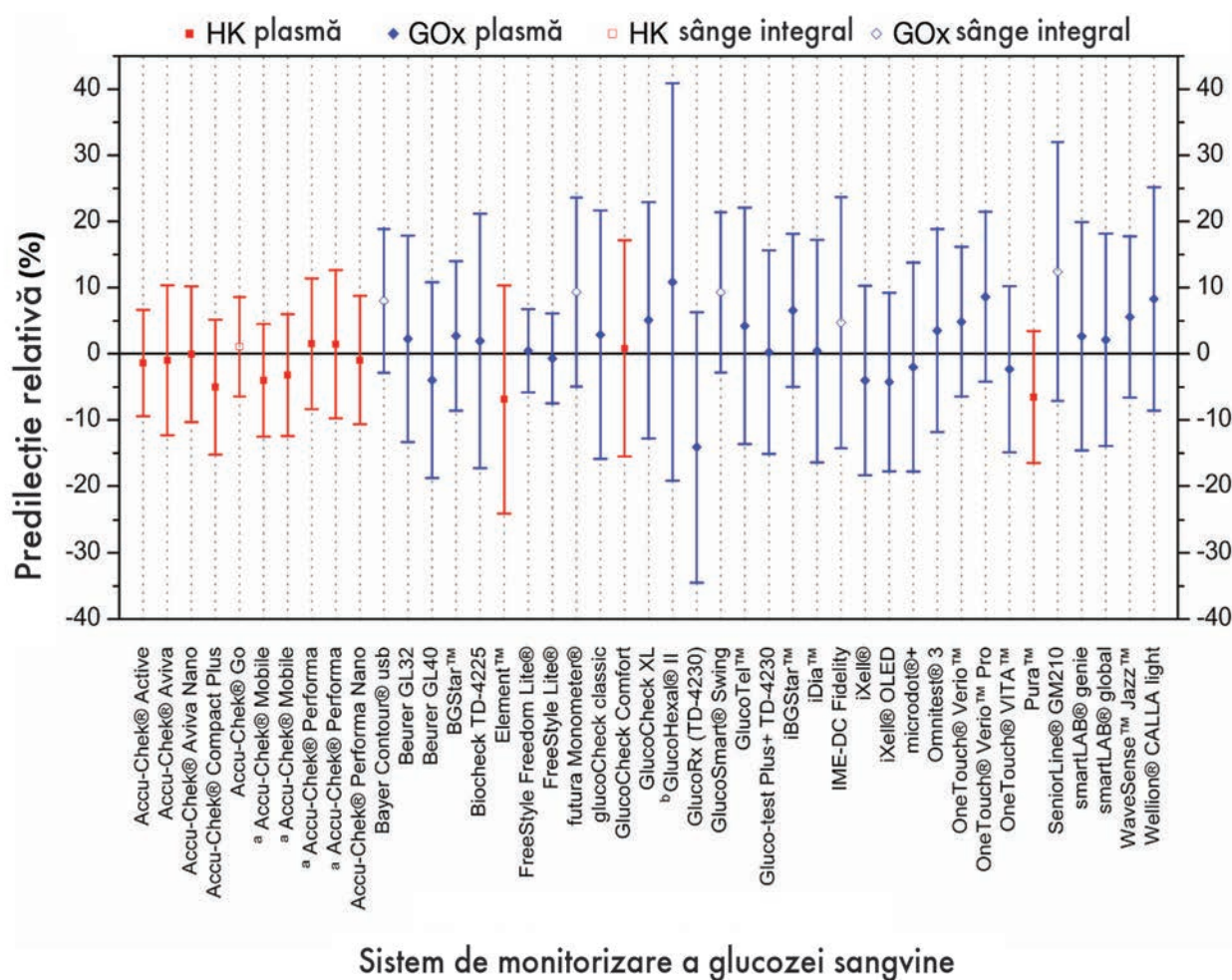


Figura 2. Predilecția conform lui Bland și Altman. Barele de eroare reprezintă limitele de concordanță de 95% ($\approx 1,96 \times$ deviația standard). Pentru calcularea predilecției fiecărui sistem, au fost incluse doar 180 de mostre de sânge nepreparate (concentrații GS ≥ 50 și < 400 mg/dl). a: Accu-Chek® Mobile și Accu-Chek® Performa au fost ambele testate cu diferite compoziții chimice ale benzilor de testare. Compoziția chimică a benzii de testare a fost fie dependentă de maltoză (stânga) sau independentă de maltoză (dreapta). b: Lotul de benzi de testare pentru GlucoHexal® a fost retras de pe piață în iunie 2010, după disponibilitate de cel puțin 11 luni.

cu preț mic cu scopul reducerii cheltuielilor de asistență de sănătate. Studiul de față arată că sistemele care poartă marca CE nu au în mod necesar aceeași calitate și în consecință nu trebuie folosite drept interșanjabile fără a lua în considerare aspecte suplimentare cum ar fi evaluarea acurateții măsurătorii.

Cerințele minime privitoare la precizie definite de standardul ISO se aplică măsurătorilor GS pentru întreaga gamă a relevanței clinice. Totuși, precizia unui sistem GS probabil că nu este constantă pentru întregul interval de valori ale GS și poate prezenta diferite calități de măsurare pentru diferite intervale ale GS. Discuțiile anterioare au menționat deja în mod separat evaluarea unui sistem din punct de vedere al diferitelor intervale clinic relevante ale GS (interval hipoglicemic, interval euglicemic și interval hiperglicemic).

Aceasta va asigura informații mai detaliate privitoare la calitatea analitică a unui sistem,

care este necesară pentru o mai bună împărțire pe categorii a acestuia cu scopul asigurării deciziilor terapeutice corecte. Categorizarea sistemelor GS în clase de calitate diferite și pentru grupuri de pacienți diferite, cu necesități specifice privitoare la precizie, este discutată frecvent.

Compararea detaliată a diferitelor sisteme de GS este dificilă și are anumite limitări. Sistemele evaluate sunt calibrate fie prin metoda GOx, fie prin cea HK.

Erorile de măsurare ale ambelor metode de referință, precum și diferențele dintre măsurători de aproximativ până la 8% dintre aceste metode contribuie la inacuratețea rezultatului general, care nu este datorată sistemelor în sine. În plus, rezultatele pot varia, depinzând dacă pentru măsurătorile de referință sunt utilizate mostrele de sânge integral sau cele de plasmă. Mai mult, factorul de conversie din valorile GS din sânge integral la valorile echivalente pentru plasmă are specificitate de producător. Nu toți producătorii

respectă întocmai recomandările Federației Internaționale de Chimie Clinică privind raportarea rezultatelor GS. Pentru a îmbunătăți comparabilitatea evaluărilor realizate de producători pentru sisteme ar fi utilă standardizarea metodei de măsurare de referință a producătorului și suplimentar completarea standardizării modului de calibrare la calibrarea pe plasmă.

Pentru nouă sisteme, compoziția chimică a benzii de testare este etichetată a fi sensibilă la variațiile de conținut în oxigen al sângelui. Pentru unele dintre aceste sisteme, rezultatele de măsurare obținute pentru mostrele de sânge cu concentrații ale glucozei <50 sau ≥ 400 mg/dl au fost remarcabil diferite față de metoda de referință.

În conformitate cu standardul ISO, mostrele de sânge cu concentrații de glucoză <50 mg/dl pot fi obținute prin incubarea mostrelor de sânge capilar pentru a permite glucozei să hidrolizeze, în timp ce concentrațiile de glucoză >400 mg/dl pot fi obținute prin suplimentarea cu glucoză. Totuși, efectele diferite cum ar fi consumul de oxigen de către celulele sangvine, precum și echilibrarea rapidă cu oxigen în aerul ambiant (de ex. de bulele de aer precum și prin difuzia prin tuburile de colectare de sânge permeabile pentru gaz), fac destul de dificilă menținerea constantă a conținutului de oxigen din aceste mostre modificate. Procedura de preparare implicată în acest studiu este posibil de asemenea să nu asigure constanța presiunii parțiale a oxigenului în mostrele modificate.

genului în mostrele modificate.

Câteva studii anterioare au raportat că unele benzi de testare, în special cele cu reacție enzimatică cu glucozo-oxidază, sunt sensibile la oxigen și că valorile crescute ale concentrației de oxigen pot conduce la rezultate ale sistemului mai mici decât cele reale.

Majoritatea studiilor publicate destinate evaluării preciziei sistemelor fie nu evaluează mostrele cu concentrații ale GS <80 și ≥ 300 mg/dl (sau nu în număr suficient), fie utilizează sânge venos. Principalele motive pentru acestea sunt cel mai probabil dificultatea conceperii unui studiu controlat pe oameni sau a unei proceduri adecvate de a obține mostre de sânge capilar în intervalele hipo- și hiperglicemic.

Concluzii

În rezumat, au fost evaluate 34 din cele 43 de sisteme de GS, iar 27 (79,4%) dintre aceste 34 de sisteme îndeplinesc cerințele minime de precizie ale standardului DIN EN ISO 15197:2003. Numai 18 (52,9%) din cele 34 au îndeplinit cerințele minime de precizie atunci când au fost luate în considerare criteriile mai stricte ale reviziei curente în proiect a ISO 15197.

Deoarece sistemele imprecise implică riscul unor decizii terapeutice false, trebuie solicitată evaluarea regulată și standardizată a glucometrelor și a benzilor de testare cu scopul asigurării respectării standardelor de calitate și de precizie.

BIBLIOGRAFIE

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
2. Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 9A):20S-6S.
3. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23(6):579-93.
4. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Jovanovic LG, Levy P, Mechanick JL, Zangeneh F. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13 Suppl 1:1-68.
5. Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(3):159-64.
6. Bergenstal RM, Gavin JR 3rd. Global Consensus Conference on Glucose Monitoring Panel. The role of self-monitoring of blood glucose in the care of people with diabetes: report of a global consensus conference. *Am J Med*. 2005;118(Suppl 9A):1S-6S.
7. Martin S, Schneider B, Heinemann L, Ludwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia*. 2006;49(2):271-8.
8. Polonsky WH, Fisher I, Schlikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelskowsky Z, Petersen B, Schweitzer M, Wagner RS. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care*. 2011;34(2):262-7.
9. Ng WY, Tiong CC, Jacob E. Maltose interference-free test strips for blood glucose testing at point-of-care: a laboratory performance evaluation. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(11):899-93.
10. Rao A, Wiley M, Iyengar S, Nadeau D, Carnevale J. Individuals achieve more accurate results with meters that are codeless and employ dynamic electrochemistry. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(1):145-50.
11. Rice MJ. Dynamic electrochemistry: a step in the right direction. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1176-8.
12. Musholt PB, Schipper C, Thomé N, Ramjak S, Schmidt M, Forst T, Pfützner A. Dynamic electrochemistry corrects for hematocrit interference on blood glucose determinations with patient self-measurement devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(5):1167-75.
13. Kempf K, Heinemann L. Dynamic electrochemistry: an innovative method for high-quality blood glucose monitoring. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2012;7(2):121-6.
14. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems - requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. DIN EN ISO 15197:2003.
15. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems - requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. (Draft.) ISO/DIS 15197:2011.
16. Freckmann G, Baumstark A, Jendrike N, Zschornack E, Kocher S, Tshiananga J, Heister F, Haug C. System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(3):221-31.
17. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dtsch Arztebl*. 2008;105(7):341-55.
18. Astles JR, Sedor FA, Toffaletti JG. Evaluation of the YSI 2300 glucose analyzer: algorithm-corrected results are accurate and specific. *Clin Biochem*. 1996;29(1):27-31.
19. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
20. Krouwer JS, Cembrowski GS. A review of standards and statistics used to describe blood glucose monitor performance. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(1):75-83.
21. Heinemann L, Ludwig V, Freckmann G. Accuracy in blood glucose measurement: what will a tightening of requirements yield? *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(2):435-43.
22. Arzneiversorgungsvertrag (gültig ab 01. Oktober 2010) zwischen den Ersatzkassen und dem Deutschen Apothekerverband e. V. http://www.vdek.com/vertragspartner/apotheken/Arzneiversorgungsvertrag_1_10_2010.pdf (accessed August 28, 2012).
23. Freckmann G, Haug C, Heinemann L. Blutzuckerselbstmessung heute: Sind alle Geräte gleich? *Diabetes Stoffwechsel Herz*. 2011;20(4):235-41.
24. Klonoff DC. The need for separate performance goals for glucose sensors in the hypoglycemic, normoglycemic, and hyperglycemic ranges. *Diabetes Care*. 2004;27(3):834-6.
25. Ginsberg BH. We need tighter regulatory standards for blood glucose monitoring, but they should be for accuracy disclosure. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(5):1265-8.
26. Walsh J, Roberts R, Vigersky RA, Schwartz F. New Criteria for Assessing the Accuracy of Blood Glucose Monitors Meeting, October 28, 2011. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(2):466-74.
27. Twomey PJ. Plasma glucose measurement with the Yellow Springs Glucose 2300 STAT and the Olympus AU640. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):752-4.
28. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, Lewenstam A, Maas AH, Mager G, Naskalski JW, Okorodu AO. 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 (abbreviated). *Clin Chem*. 2005;51(9):1573-6.
29. Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):903-13.
30. Hönes J, Müller P, Surridge N. The technology behind glucose meters: test strips. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(5):S10-26.
31. Tang Z, Louie RF, Lee JH, Lee DM, Miller EE, Kost GJ. Oxygen effects on glucose meter measurements with glucose dehydrogenase and oxidase-based test strips for point-of-care testing. *Crit Care Med*. 2001;29(5):1062-70.
32. Tang Z, Louie RF, Payes M, Chang KC, Kost GJ. Oxygen effects on glucose measurements with a reference analyzer and three handheld meters. *Diabetes Technol Ther*. 2000;2(3):349-62.
33. Kurahashi K, Maruta H, Usuda Y, Ohtsuka M. Influence of blood sample oxygen tension on blood glucose concentration measured using an enzyme-electrode method. *Crit Care Med*. 1997;25(2):231-5.
34. Kristensen GB, Monsen G, Skeie S, Sandberg S. Standardized evaluation of nine instruments for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10(6):467-77.
35. Kuo CY, Hsu CT, Ho CS, Su TE, Wu MH, Wang CJ. Accuracy and precision evaluation of seven self-monitoring blood glucose systems. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13(5):596-600.
36. Tack C, Pohlmeier H, Behnke T, Schmid V, Grenningloh M, Forst T, Pfützner A. Accuracy evaluation of five blood glucose monitoring systems obtained from the pharmacy: a european multicenter study with 453 subjects. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(4):330-7.
37. Essack Y, Hoffman M, Rensburg M, Van Wyk J, Meyer CS, Erasmus R. A comparison of five glucometers in South Africa. *JEMDSA*. 2009;14(2):102-5.
38. Harrison B, Leazenby C, Halldorsdottir S. Accuracy of the CONTOUR® blood glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):1009-13.
39. Pfützner A, Mitri M, Musholt PB, Sachsenheimer D, Borchert M, Yap A, Forst T. Clinical assessment of the accuracy of blood glucose measurement devices. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(4):525-31.

Recomandă pacienților tăi revista

Apare trimestrial și poate fi găsită
în magazinele Inmedio / Relay



NOU

A apărut
ediția
de toamnă
2012.

Special
Felicia Filip



Un produs

 **KOL Medical Media**
Innovation. Science. Communication.

www.pppp.ro

Hipocrate iPad

Din August 2012, Revista Hipocrate este la degetul tău. La propriu



Available on the
App Store

Intră în noua dimensiune a comunicării științifice medicale cu aplicația de iPad a Revistei Hipocrate. Știința medicală progresează cu o viteză uimitoare, iar știința comunicării acestor progrese ține pasul cu inovația. Am inovat încă de la început, din anul 2006. Și continuăm acum, oferindu-vă Hipocrate iPad, aplicația superpremium a Revistei Hipocrate.

Citește pe tableta iPad în fiecare lună **Revista Hipocrate** și edițiile speciale Hipocrate, în formatul similar ediției tipărite.

Trăiește experiența unică multimedia oferită de edițiile dedicate **Hipocrate iPad**, care integrează interviuri audio, fișiere video și galerii foto spectaculoase.

Intră în Europa cu ediția în limba engleză Hipocrate iPad, centrată pe marile subiecte științifice ale momentului.

Educația corectă pentru toți,

Partener pentru România

KOL Medical Media
Innovation. Science. Communication.



Diabetul:

să ne protejăm viitorul



Ziua Mondială a Diabetului
14 Noiembrie



International
Diabetes
Federation



World Health
Organization

www.worlddiabetesday.org

