

Marzena Skowrońska, Barbara Marczevska

Zakład Chemii Analitycznej i Analizy Instrumentalnej, Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie

Analiza porównawcza wybranych przenośnych analizatorów glukozy w aspekcie kontroli jakości otrzymanych wyników

The comparative study of glucose determination by selected point-of-care glucose meters on the quality control viewpoint

STRESZCZENIE

WSTĘP. Od momentu pojawienia się technik analitycznych, umożliwiających pozalaboratoryjne oznaczenie stężenia glukozy we krwi, w diagnostyce i terapii cukrzycy podkreśla się ich zalety, do których należą szybkość i łatwość wykonania pomiaru oraz możliwość otrzymania wyniku natychmiast. Jednak istnieją także pewne ograniczenia oraz potencjale źródła błędów, takie jak problemy z uzyskaniem odpowiedniej precyzji i dokładności w każdym wykonanym oznaczeniu.

MATERIAŁ I METODY. Jako materiał badawczy wykorzystano modelowe roztwory wzorcowe, krew pełną oraz certyfikowane materiały odniesienia. Oznaczenie stężenia glukozy przeprowadzono za pomocą dostępnych na polskim rynku przenośnych analizatorów glukozy.

WYNIKI. Otrzymane dane poddano analizie statystycznej. Porównano możliwości poszczególnych urządzeń pod kątem precyzji, dokładności i niepewności pomiarowej.

WNIOSKI. Na podstawie badań własnych stwierdzono, że testowane urządzenia charakteryzują się sto-

sunkowo dobrą precyzją, jednak wątpliwości budzi ich dokładność pomiarowa.

Słowa kluczowe: krew, glukoza, precyzja, dokładność, niepewność

ABSTRACT

INTRODUCTION. The main advantage of the point-of-care glucose analyzers applied in diagnosis and therapy of diabetes mellitus is easy and quick analysis in real time. The main limitation and potential sources of errors are problems with precision and accuracy.

MATERIAL AND METHODS. Model standard solutions, standard reference materials and real samples were analyzed by selected point-of-care glucose meters. **RESULTS.** Received analytical data were statistically analyzed on the precision, accuracy and uncertainty viewpoint.

CONCLUSIONS. It was stated that examined point-of-care glucose analyzers are described by very good precision but doubtful accuracy.

Key words: blood, glucose, precision, accuracy, uncertainty

Wstęp

Od momentu pojawienia się w latach 70. XX wieku technik analitycznych, umożliwiających samodzielną kontrolę stężenia glukozy we krwi (w warunkach pozalaboratoryjnych), w diagnostyce i terapii

Adres do korespondencji: Marzena Skowrońska
Zakład Chemii Analitycznej i Analizy Instrumentalnej,
Wydział Chemii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej
pl. Marii Curie-Skłodowskiej 3, 20-031 Lublin
e-mail: marzena-skowronska@wp.pl
Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 4, 173-176
Copyright © 2005 Via Medica
Nadesłano: 22.06.2005 Przyjęto do druku: 21.07.2005

cukrzyca podkreśla się ich zalety, do których należą szybkość i łatwość wykonania pomiaru oraz możliwość uzyskania wyniku natychmiast. Jednak na przestrzeni lat, oprócz zalet, pojawiły się pewne ograniczenia oraz potencjalne źródła błędów, takie jak problemy z uzyskaniem odpowiedniej precyzji i dokładności w każdym wykonanym oznaczeniu [1–2].

Mimo problemów, wynikających przede wszystkim z ograniczeń samych technik pomiarowych wykorzystywanych w samodzielnym oznaczaniu glukozy we krwi przez chorego na cukrzycę (system oparty głównie na analizie paskowej), postępowanie to zdobyło i wciąż zdobywa wielu zwolenników, zarówno wśród lekarzy diabetologów, jak i ich pacjentów. Towarzystwa diabetologiczne wręcz zalecają stosowanie podręcznych, przenośnych analizatorów glukozy (glukometrów) do samokontroli glikemii w warunkach domowych oraz kontrolowania jej w warunkach szpitalnych, gdy niezbędne jest uzyskanie szybkiej informacji i szybka reakcja [3–4].

Jednak, choć główną zaletą tego typu analiz jest bardzo szybki pomiar, a zatem — równie szybkie uzyskanie wyniku analitycznego, wciąż wiele kontrowersji budzi precyzja i dokładność tego rodzaju oznaczeń oraz związana z tym wątpliwa wiarygodność analityczno-diagnostyczna otrzymywanych wyników. Ponadto, mimo że zasięg tego rodzaju analityki jest coraz szerszy (geograficznie i kulturowo), nie ma jednoznacznych międzynarodowych procedur kontroli zgodności i standaryzacji takich analiz, zarówno w aspekcie ściśle analitycznym, jak i diagnostycznym i terapeutycznym (samokontrola) [5–6].

American Diabetes Association (ADA) rekomenduje dopuszczalny błąd pomiarowy nie większy niż 10% w zakresie zawartości glukozy we krwi 30–400 mg/dl. W praktyce jednak bardzo trudno jest

zrealizować ten cel. Wiele analizatorów glukozy wykorzystywanych w laboratoriach analitycznych istotnie charakteryzuje się bardzo wysoką precyzją i dokładnością. Jednak należy podkreślić, że analizy wykonuje wykwalifikowany personel w kontrolowanych warunkach. Precyzja i dokładność wyników pogarsza się znacznie w warunkach rzeczywistych, gdy samodzielnego pomiaru dokonują chorzy na cukrzycę [7–8].

Celem prezentowanej pracy było porównanie wybranych przenośnych analizatorów glukozy (glukometrów) w aspekcie kontroli jakości otrzymanych wyników analitycznych, związanej z ich precyzją, dokładnością i niepewnością pomiarową, a także próba przeprowadzenia walidacji wyników otrzymanych dla poszczególnych analizatorów.

Materiał i metody

Jako materiał badawczy zaproponowano modelowe roztwory wzorcowe do analiz klinicznych metodami chemii suchej *Glucotrol Low*, *Normal* i *High* (Euro Trol, UE) oraz próbki krwi pełnej. W celu walidacji otrzymanych danych wykorzystano certyfikowany materiał odniesienia do analiz klinicznych NIST 965 (Stany Zjednoczone), sporządzany na bazie glukozy zawartej w ludzkim osoczu (jako tzw. czysta matryca). Charakterystykę analityczną materiału badawczego przedstawiono w tabeli 1.

Do testów wybrano popularne, dostępne na polskim rynku, przenośne analizatory glukozy (glukometry): *Glucotrend* (Roche®), *One Touch* (Life Scan®) i *Accu Chek Active* (Roche®) — glukometry enzymatyczne oraz *Precision QID* (Medi Sense®) i *Optium* (Medi Sense®) — glukometry enzymatyczno-elektrochemiczne. Jako punkt odniesienia zaproponowano analizę za pomocą automatycznego analizatora laboratoryjnego *Cobas Bio*.

Tabela 1. Charakterystyka materiału badawczego

Rodzaj materiału	Zawartość glukozy [mg/dl]	Zawartość glukozy [mmol/l]
Modelowe roztwory wzorcowe		
GC Low	52,0 ± 9,0	3,0 ± 0,5
GC Normal	135 ± 20	7,5 ± 1,0
GC High	314 ± 36	17,0 ± 2,0
Certyfikowane materiały odniesienia		
NIST 965/Poziom 1	102,25 ± 11,5	5,7 ± 0,6
NIST 965/Poziom 2	199,75 ± 15,0	11,0 ± 0,8
NIST 965/Poziom 3	294,35 ± 17,5	16,3 ± 1,0
Roztwory rzeczywiste		
Krew pełna	100,0	5,5

*Współczynnik przeliczeniowy dla glukozy: 1 mmol/l — 18 mg/dl

Wyniki

Dane eksperymentalne, uzyskane w wyniku analizy roztworów modelowych i rzeczywistych, poddano analizie statystycznej, której wyniki przedstawiono w tabeli 2. Wyznaczono następujące parametry: średnią wartość z populacji wyników $n = 15$, odchylenie standardowe (SD), wartość minimalną (min) i maksymalną (maks.) oraz błąd oznaczenia dla poszczególnych urządzeń [9].

Walidację otrzymanych danych przeprowadzono, wykorzystując certyfikowany materiał odniesienia NIST 965 (Stany Zjednoczone). W tabeli 3 zestawiono certyfikowaną zawartość glukozy dla poszczególnych roztworów materiału odniesienia (1–3), zawartość oznaczoną eksperymentalnie, w funkcji średnia \pm SD oraz min — maks. (rozrzut). Dodatkowo, wyznaczono błąd oznaczenia dla poszczególnych analizatorów [10].

Dyskusja

Pomiar stężenia glukozy we krwi chorego na cukrzycę jest jednym z podstawowych kryteriów diagnozowania i monitorowania tego schorzenia. Jednak podstawą diagnozowania cukrzycy jest wiele badań testowych, wykonywanych w ściśle kontrolowanych warunkach laboratoryjnych (przez wykwalifikowany personel w laboratoriach akredytowanych), natomiast sam proces monitorowania i samokontroli opiera się najczęściej na oznaczaniu stężenia glukozy za pomocą różnego rodzaju przenośnych analizatorów (typu glukometr), często w warunkach domowych, przez osoby bez przygotowania analitycznego [11].

Przeniesienie ciężaru jakościowego z analizy laboratoryjnej (w kontrolowanych warunkach) na analizę pozalaboratoryjną (w warunkach przypadkowych) wiąże się z koniecznością zabezpieczenia wiarygodności analityczno-diagnostycznej oznaczeń wykonywanych w warunkach pozalaboratoryjnych. Podstawową kwestią jest uzyskanie precyzji (zgodności między wynikami uzyskanymi w tych samych warunkach) i dokładności (zdolności do wykrywania wartości prawdziwych w danych warunkach) na odpowiednim poziomie ufności w każdym wykonanym oznaczeniu. Założenia takie nie są trudne do uzyskania w warunkach klinicznych, natomiast problemem jest ich utrzymanie w warunkach pozaklinicznych. Znaczenia nabierają trudności z szeroko rozumianym zapewnieniem i utrzymaniem jakości, zarówno na poziomie analitycznym, jak i diagnostycznym [12].

Dane eksperymentalne, uzyskane w badaniach własnych (tab. 2) sugerują, że dostępne na polskim rynku analizatory glukozy (glukometry) charakteryzują się stosunkowo dobrą precyzją, natomiast problematyczna wydaje się ich dokładność. Z testowanych urządzeń w warunkach rzeczywistych tylko glukometr *Accu Chek Active* wykazuje się błędem pomiarowym $< 10\%$, glukometry *Glukotrend* i *One Touch* mieszczą się w zakresie 10–20%, natomiast *Precision QID* i *Optium* w różnym stopniu przekraczają granicę 20%. Należy także podkreślić, że wszystkie testowane urządzenia wykazują tendencję do zawyżania wyników poszczególnych oznaczeń, zarówno w warunkach modelowych, jak i rzeczywistych [13].

Tabela 2. Wyniki oznaczania stężenia glukozy w modelowych roztworach wzorcowych oraz we krwi pełnej za pomocą testowanych przenośnych analizatorów glukozy oraz metody referencyjnej

Parametr	Glucotrend	One Touch	Accu Chek	Optium	Precision	Cobas Bio
GC Low [52,0 \pm 9,0 mg/dl glukozy]						
Średnia \pm SD	62 \pm 1,75	65 \pm 1,55	55 \pm 1,50	63 \pm 1,30	59 \pm 1,20	54 \pm 1,20
Min — maks.	(60–65)	(62–68)	(52–57)	(60–65)	(56–60)	(52–56)
Błąd oznaczenia (%)	15,7	20,2	5,0	16,9	11,2	4,0
GC Normal [135 \pm 20 mg/dl glukozy]						
Średnia \pm SD	162 \pm 1,60	170 \pm 1,85	143 \pm 1,50	165 \pm 1,45	157 \pm 1,50	139 \pm 1,40
Min — maks.	(160–164)	(167–173)	(140–145)	(162–167)	(154–160)	(136–141)
Błąd oznaczenia (%)	16,5	20,6	5,5	18,0	14,0	2,8
GC High [314 \pm 36 mg/dl glukozy]						
Średnia \pm SD	357 \pm 1,90	373 \pm 2,00	328 \pm 1,70	373 \pm 1,60	357 \pm 1,65	321 \pm 1,00
Min — maks.	(354–360)	(369–377)	(325–331)	(370–375)	(353–358)	(320–323)
Błąd oznaczenia (%)	12,0	16,0	4,0	16,0	12,0	2,0
Krew pełna [100 mg/dl glukozy]						
Średnia \pm SD	114 \pm 6,0	120 \pm 7,0	108 \pm 3,0	124 \pm 3,0	132 \pm 3,0	102 \pm 2,0
Min — maks.	(100–119)	(100–129)	(100–111)	(120–130)	(125–135)	(99,0–105)
Błąd oznaczenia (%)	12,0	18,0	7,0	20,0	24,0	2,0

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe

Tabela 3. Walidacja uzyskanych danych eksperymentalnych za pomocą certyfikowanego materiału odniesienia NIST 965

Wartość oznaczona [mg/dl]	Glucotrend	One Touch	Accu Chek	Optium	Precision	Cobas Bio
NIST 965 — stężenie I (102,25 mg/dl glukozy)						
Średnia ± SD	117 ± 1,50	123 ± 3,40	114 ± 2,80	128 ± 3,00	131 ± 3,45	101 ± 1,55
Min — maks.	(114–119)	(119–128)	(110–119)	(123–134)	(125–138)	(98–103)
Błąd oznaczenia (%)	12,5	17,0	10,5	20,0	22,0	1,60
NIST 965 — stężenie II (199,75 mg/dl glukozy)						
Średnia ± SD	232 ± 3,00	244 ± 4,50	224 ± 2,30	256 ± 5,00	267 ± 3,50	198 ± 3,80
Min — maks.	(228–238)	(237–251)	(220–228)	(250–267)	(260–271)	(190–203)
Błąd oznaczenia (%)	14,0	18,0	11,0	22,0	25,0	1,50
NIST 965 — stężenie III (294,35 mg/dl glukozy)						
Średnia ± SD	345 ± 3,30	364 ± 3,35	332 ± 4,00	371 ± 4,00	382 ± 5,00	297 ± 2,9
Min — maks.	(338–349)	(360–369)	(325–339)	(365–379)	(370–389)	(292–302)
Błąd oznaczenia (%)	15,0	19,0	11,0	21,0	23,0	2,00

Wyniki otrzymane za pomocą testowanych przenośnych analizatorów glukozy z oczywistych względów charakteryzują się gorszą precyzją i dokładnością oraz szerszym zakresem niepewności niż wyniki otrzymane w kontrolnej analizie laboratoryjnej. Wiąże się to prawdopodobnie z faktem, że testowane urządzenia charakteryzują się gorszą selektywnością — większą podatnością na obecne w badanej próbce składniki inne niż glukoza, które wpływają na ostateczny wynik analityczny. W większym stopniu są też podatne na wpływ czynników zewnętrznych, dając w efekcie odczyty fałszywie dodatnie [14].

W celu obiektywnej oceny testowanych urządzeń przeprowadzono walidację otrzymanych wyników na podstawie analizy certyfikowanego materiału odniesienia NIST 965 (tab. 3). Na jej podstawie potwierdzono tezę, że obecne na polskim rynku przenośne analizatory glukozy różnią się między sobą w stopniu statystycznie znamiennej, w kwestii zarówno precyzji odczytu danych, jak i ich dokładności i niepewności pomiarowej. Wiąże się to prawdopodobnie z ograniczeniami samych technik pomiarowych i reakcji chemicznych, wykorzystanych w poszczególnych analizatorach [15].

Wnioski

1. Dostępne obecnie na polskim rynku przenośne urządzenia do pozalaboratoryjnego oznaczania stężenia glukozy we krwi charakteryzują się bardzo dobrą precyzją, przy stosunkowo gorszej dokładności otrzymywanych wyników. Wszystkie testowane urządzenia cechuje ponadto tendencja do zawyżania uzyskanych wyników w każdym oznaczeniu.
2. W badaniach własnych wykazano, że w warunkach pozalaboratoryjnych jest niezmiernie trudno uzyskać wyniki, które w oczywisty sposób nie będą

przekraczać dopuszczalnej granicy błędu wynoszącej 10%, bez względu na rodzaj wykorzystanego urządzenia oraz w każdym pomiarze.

3. Należy podkreślić, że przenośne urządzenia do oznaczania stężenia glukozy we krwi nie powinny być wykorzystywane jako narzędzia diagnostyczne. Mogą być natomiast z powodzeniem stosowane w samokontroli, w ściśle kontrolowanych warunkach.

PIŚMIENNICTWO

1. Sonntag O.: Dry Chemistry. Elsevier. Amsterdam, 1995.
2. Wilkins E., Atanasov P.: Glucose monitoring. State of the art and future possibilities. *Med. Eng. Phys.* 1996; 18: 273–288.
3. Holstein A., Kuhne D., Elsing H.G. i wsp.: Practicality and accuracy of pre-hospital rapid venous blood glucose determination. *Am. J. Emerg. Med.* 2000; 18: 690–694.
4. Bennett B.D. Blood glucose determination: point-of-care testing. *Southern Med. J.* 1997; 90: 678–680.
5. Sacks D.B., Bruns D.E., Goldstein D.E. i wsp.: Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Clin. Chem.* 2002; 48: 436–472.
6. Amelin V.G.: Chemical test methods for determining components of liquids. *J. Anal. Chem.* 2000; 55: 808–836.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: 32–42.
8. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2000; 20: 1183–1197.
9. Hyk W., Stojek Z.: Analiza statystyczna w laboratorium analitycznym. Komitet Chemii Analitycznej PAN. Warszawa 2000.
10. Hulanicki A.: Współczesna chemia analityczna, wybrane zagadnienia. Wydawnictwo Naukowe PWN. Warszawa 2001.
11. Colwell J.A.: Cukrzyca — nowe ujęcie diagnostyki i leczenia 2004. Urban & Partner. Wrocław 2004.
12. Petersen P.H., Sandberg S., Fraser C.G. A model for setting analytical quality specifications and design of control for measurements on the ordinary scale. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38: 545–551.
13. Skowrońska M., Marczevska B., Marczewski K.: Porównanie precyzji i dokładności wybranych komercyjnie dostępnych glukometrów. *Diabetol. Pol.* 2002; 9 (2): 92–95.
14. Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W. Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Urban & Partner. Wrocław 2002.
15. Skowrońska M., Marczevska B., Marczewski K.: Porównanie precyzji i dokładności instrumentalnej wybranych glukometrów fotometrycznych i elektrochemicznych. *Med. Metabol.* 2002; 6 (4): 22–25.