

II *point-of-care testing* in diabetologia

Elena Matteucci¹, Ottavio Giampietro¹

Abstract

In diabetic patients glucose, haemoglobin A1c, ketones, lipids, and urinary albumin monitoring allows prevention, early detection, and treatment of diabetes-related acute and chronic complications. The point-of-care testing (PoCT) technology offers convenient aspects, as long as pre-analytical, analytical, and post-analytical errors are minimised. The overview summarises the current state-of-the-art of PoCT in diabetes care.

Keywords: Point-of-care systems; Diabetes mellitus; Blood glucose; HbA1c; Ketones; Lipids; Urinary albumin

The point-of-care testing in diabetology
CMI 2011; 5(3): 107-112

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

INTRODUZIONE

Nella popolazione diabetica il monitoraggio di glucosio, emoglobina A1c, chetoni, lipidi e albuminuria favorisce la prevenzione, la diagnosi precoce e la terapia delle complicanze acute e croniche della malattia diabetica e ha un impatto positivo sul processo terapeutico. La tecnologia del *Point-of-care testing* (PoCT) offre alcuni indubbi vantaggi (immediatezza del risultato, decisioni cliniche rapide, minima quantità di campione biologico, uso del sangue capillare) purché sussista un requisito indispensabile: gli errori pre-analitico, analitico e post-analitico devono essere ridotti al minimo.

Poiché la predizione richiede strumenti di provata precisione, accuratezza, validità e affidabilità, i produttori devono validare i risultati PoCT confrontandoli con quelli di laboratori di riferimento. Sono attualmente disponibili sul mercato numerosi strumenti PoCT per eseguire in tempo reale screening, diagnosi e monitoraggio in ambito diabetologico.

POINT-OF-CARE TESTING: OSSERVAZIONI PRELIMINARI

Il termine PoCT si riferisce a qualunque test possa essere eseguito vicino al paziente e fornisca risultati immediati mediante i quali stabilire rapidamente la diagnosi e/o l'intervento clinico [1]. I test diagnostici rapidi possono trovare impiego in ambito ospedaliero, nell'assistenza territoriale, nell'auto-controllo domiciliare o in farmacia. In tali contesti, la prevenzione dell'errore è fondamentale per evitare cure inappropriate: i test dovrebbero essere accurati, semplici, economici, di facile interpretazione e stabili in condizioni ambientali di conservazione variabili. La frequenza dell'errore pre-analitico, analitico e post-analitico nell'ambito del PoCT non è nota ma, negli Stati Uniti, la sorveglianza della qualità è affidata ai *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) attraverso i *Clinical Laboratory Improvement Amendments*, CLIA (<http://www.cms.hhs.gov/clia>): essi hanno stabilito tre categorie di test in base alla complessità metodologica, che può essere elevata o moderata (test

Corresponding author
 Dott.ssa Elena Matteucci
elena.matteucci@med.unipi.it

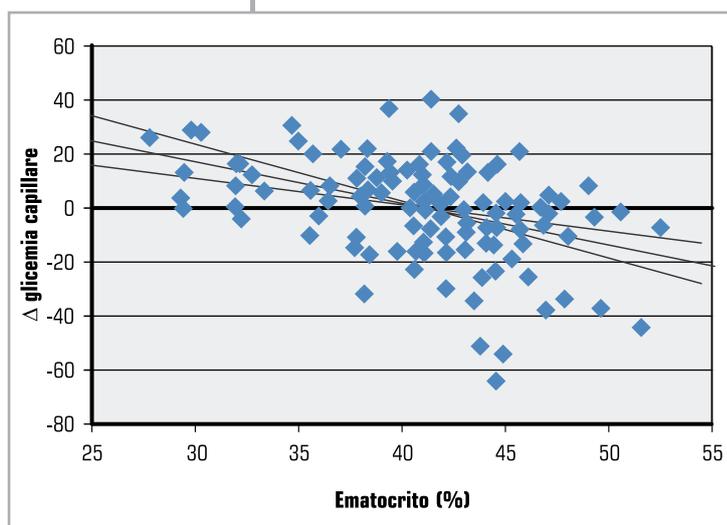


Figura 1
Influenza dell'ematocrito sulla differenza assoluta fra glicemia capillare e glicemia di riferimento [19-23]

non-waived) o bassa (*test waived*). Questi ultimi sono considerati semplici, accurati, utilizzabili ovunque senza bisogno di personale specializzato o controllo di qualità. Gli unici requisiti richiesti sono:

- registrazione al programma CLIA;
- pagamento delle tasse;
- esecuzione secondo le istruzioni della ditta produttrice.

Sono state identificate alcune sorgenti di errore analitico [2]. In uno studio che prevedeva ispezioni *in loco*, i CSM hanno riscontrato che:

- il 32% dei laboratori non aveva le istruzioni della ditta produttrice;
- il 32% non eseguiva il controllo di qualità consigliato;
- il 16% non seguiva le istruzioni (*CSM fact sheet, Visiting CLIA, Certificate of Waiver Laboratories*).

Sono state elaborate strategie per la prevenzione dell'errore [2] e linee guida sull'uso degli strumenti PoCT [3] che, se correttamente utilizzati, possono influire sulla durata della permanenza nel dipartimento d'emergenza [4,5].

Pochi studi hanno analizzato sistematicamente il rapporto costo/efficacia del PoCT e con risultati contrastanti, forse perché tale rapporto varia con la patologia e il tipo di test [4,6-8]; inoltre, le condizioni di conservazione e le differenze fra lotti influenzano la qualità analitica [9,10]. In conclusione, la letteratura non conferma molti dei presunti vantaggi del PoCT, anche se gli attribuisce un ruolo nel migliorare il controllo glicemico, l'assetto lipidico e la sicurezza della terapia anticoagulante [4,6,11-14]. Il PoCT

è efficace nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie metaboliche e delle loro complicanze acute e croniche mediante il monitoraggio dei livelli ematici e/o urinari di glucosio, chetoni, HbA1c, lipidi e albumina [15]; l'immediatezza dei risultati ha un impatto positivo sul processo terapeutico promuovendo la comunicazione tra paziente e operatore sanitario e rinforzando l'apprendimento [16].

DISPOSITIVI PORTATILI PER LA DETERMINAZIONE DI GLICEMIA E HBA1C

Uno degli obiettivi della terapia del diabete mellito è il mantenimento di un adeguato controllo glicemico [17]. L'autocontrollo domiciliare della glicemia e la periodica verifica dei livelli di HbA1c permettono di valutare l'efficacia della terapia adottata. La misurazione della glicemia capillare ha sostituito la determinazione semiquantitativa del glucosio urinario [18]. Gli obiettivi glicemici raccomandati nei diabetici adulti dall'*American Diabetes Association (ADA)* sono: glicemia capillare preprandiale 70-130 mg/dl e postprandiale < 180 mg/dl [17]. L'imprecisione dei glucometri e la modesta riproducibilità precludono il loro impiego nella diagnosi di diabete mellito [18]. Comunque, anche se strumento- e operatore-dipendente [18], l'automonitoraggio glicemico è considerato un vero strumento terapeutico, in particolare nei pazienti trattati con insulina. La maggior parte dei glucometri in commercio usa un metodo elettrochimico: l'enzima glucosio ossidasi catalizza l'ossidazione del β -D-glucosio a D-glucono-1,5-lattone in presenza di flavina adenina dinucleotide con produzione finale di perossido d'idrogeno. Molti fattori possono interferire con la determinazione glicemica: trattamento dialitico, insufficienza circolatoria, disidratazione, ossigenazione ematica, sostanze riducenti, iperbilirubinemia, dislipidemia, estremi di ematocrito (Figura 1), errori di esecuzione, temperatura e umidità ambiente e differenze fra lotti di strisce reattive [19-23]. L'errore totale < 5% raccomandato dall'ADA è difficilmente ottenibile [20], specie quando lo strumento non è utilizzato da personale tecnico [23].

La misurazione periodica dei livelli di HbA1c riflette l'andamento del controllo glicemico nei 120 giorni precedenti e deve essere eseguita solo da laboratori che usano

metodi di dosaggio certificati dal *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP) e partecipano a programmi di valutazione esterna della qualità [18]. Alcuni strumenti PoCT per la determinazione dell'HbA1c mediante il principio dell'immunodosaggio hanno ottenuto la certificazione NGSP e dispongono di materiali di controllo esterno di qualità [24] (Figura 2). La disponibilità della determinazione PoCT dell'HbA1c migliora il controllo metabolico del paziente diabetico a breve e lungo termine [12,13].

DETERMINAZIONE DEI CORPI CHETONICI

La chetonemia normale non supera i 0,5 mMol/l; β -idrossibutirrato (β HBA) e acido acetoacetico (AcAc) sono presenti in quantità equimolari, l'acetone volatile è presente in piccole quantità. Per prevenire la chetoacidosi, i soggetti affetti da diabete di tipo 1 sanno di dover controllare i chetoni urinari o plasmatici in caso di iperglicemia prima di iniziare un'attività fisica intensa e in corso di malattia intercorrente [17]. Un paziente con glicemia > 250 mg/dl e chetonemia > 0,5 mMol/l necessita di intervento terapeutico specifico; con chetonemia > 3,0 mMol/l, è indicato il ricovero [25]. In ospedale, è opportuno misurare i chetoni quando una condizione clinica acuta è associata a iperglicemia; la loro misurazione serve alla diagnosi e al monitoraggio dello stato chetoacidotico [26]. Le strisce che usano la reazione con il nitroprusside eseguono una stima semi-quantitativa di AcAc, ma non di β HBA. Gli strumenti che misurano il β HBA sfruttando la conversione del β HBA ad AcAc catalizzata dalla β -idrossibutirrato deidrogenasi in presenza di NAD⁺, forniscono risultati accurati e precisi [27], ma hanno un costo elevato e il loro uso è limitato ai soggetti con un rischio elevato di episodi di chetoacidosi.

VALUTAZIONE DELL'ASSETTO LIPIDICO

Il *National Cholesterol Education Program* (NCEP) raccomanda che tutti gli adulti oltre i 20 anni di età eseguano una misurazione dei lipidi plasmatici almeno ogni 5 anni (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>). Il rischio di malattia

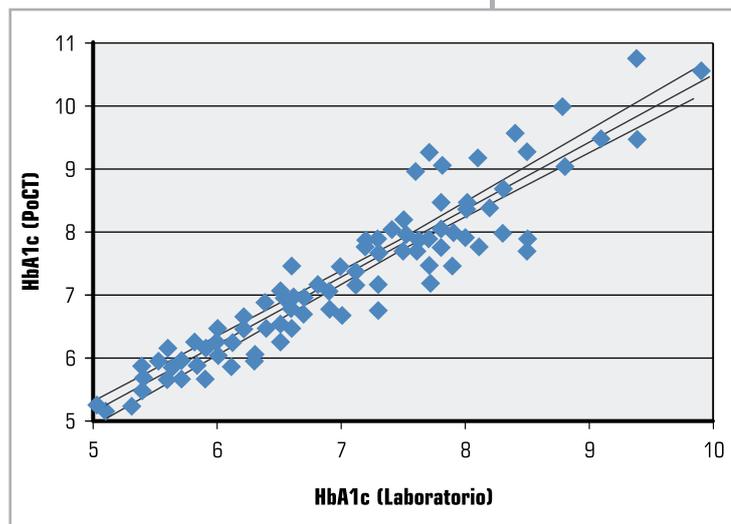


Figura 2
Confronto fra le percentuali di HbA1c dosate con PoCT (metodica di tipo immunologico) o con il metodo di riferimento (cromatografia a scambio ionico) [24]

cardiovascolare è particolarmente elevato nella popolazione diabetica che dovrebbe controllare il profilo lipidico completo almeno annualmente o ogni 2 anni in caso di rischio modesto (colesterolo LDL < 100 mg/dl, HDL > 50 mg/dl e trigliceridi < 150 mg/dl) [17]. Il *Cholesterol Reference Method Laboratory Network* (CRMLN) certifica i prodotti diagnostici per la misurazione dei lipidi plasmatici secondo le linee guida NCEP [28]. L'errore totale (somma del bias + 1,96 coefficiente di variazione o CV, dove il bias è la differenza media fra valore misurato e valore di riferimento espresso come percentuale del valore di riferimento, e il CV totale comprende la variabilità intra- e inter-dosaggio) dovrebbe essere $\leq 8,9\%$ per il colesterolo totale, $\leq 12\%$ per il colesterolo LDL, $\leq 13\%$ per il colesterolo HDL e $\leq 15\%$ per i trigliceridi.

La tecnologia PoCT sta diventando popolare per la determinazione dei lipidi plasmatici. Dopo idrolisi degli esteri del colesterolo l'enzima colesterolo-ossidasi catalizza l'ossidazione del colesterolo a colesterolo-4-ene-3-one e perossido d'idrogeno [29]; una reazione perossidasi-mediata converte un cromogeno e l'intensità del colore è letta fotometricamente. In alternativa, un biosensore amperometrico misura l'intensità di corrente. La stessa reazione misura anche il colesterolo HDL previa precipitazione delle lipoproteine non-HDL [30]; il colesterolo LDL è quindi calcolato con la formula di Friedewald (colesterolo LDL = colesterolo totale - colesterolo HDL - trigliceridi/5). Esistono in commercio strisce reattive per la determinazione quantitativa diretta del colesterolo LDL su sangue intero, che sfruttano la diversa densità di carica superficiale delle

lipoproteine [31]. I trigliceridi sono idrolizzati dalla lipoproteinlipasi a glicerolo e acidi grassi; l'enzima glicerolochinasi catalizza il trasferimento di un fosfato dall'ATP al glicerolo formando glicerolo-3-fosfato che è poi convertito dalla glicerofosfato ossidasi a diossiacetonefosfato e perossido d'idrogeno. Nonostante l'evoluzione tecnica, gli strumenti PoCT per la determinazione del pannello lipidico non sempre hanno soddisfatto le linee guida NCEP [11,32-34]. L'ampiezza del bias limita l'utilità clinica della determinazione [32]. Per tali motivi, l'assetto lipidico valutato mediante PoCT non può servire a stabilire diagnosi o terapie nei singoli pazienti.

ALBUMINURIA

La nefropatia diabetica è una delle cause più comuni di insufficienza renale cronica. È segno precoce di nefropatia diabetica l'escrezione urinaria di albumina (UAER) in quantità superiori alla norma, ma ancora non dosabili con i test convenzionali. Si chiama microalbuminuria un'UAER compresa fra 20 e 200 µg/min (o un rapporto albumina/creatinina, ACR, di 30-300 µg/mg su un campione estemporaneo). A causa della variabilità dell'UAER, la diagnosi richiede che siano patologiche almeno due di tre raccolte urinarie in un periodo di 3-6 mesi. I con-

trolli andrebbero eseguiti annualmente nei soggetti con diabete di tipo 1 con durata di malattia ≥ 5 anni e nei pazienti con diabete di tipo 2 a partire dal momento della diagnosi [17]. Le linee guida raccomandano che gli screening siano eseguiti con test dotati di elevata sensibilità (positivi in > 95% dei pazienti con microalbuminuria); il risultato patologico deve essere poi confermato mediante metodo quantitativo da laboratori accreditati [18]. Gli analizzatori PoCT da banco misurano la creatinina colorimetricamente e l'albumina mediante reazione immunoturbidimetrica; la sensibilità e la specificità della diagnosi di microalbuminuria sono risultate 92 e 98%, rispettivamente [35]. Alcuni tipi di strisce hanno mostrato una sensibilità del 79% e una specificità del 81% (potere predittivo positivo 46% e potere predittivo negativo 95%) [36]. Le strisce immunoenzimatiche, che impiegano anticorpi anti-albumina coniugati con β-galattosidasi, hanno una sensibilità dell'88% e una specificità dell'80% (potere predittivo positivo 69% e potere predittivo negativo 92%) [37].

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria in merito ai temi trattati nel presente articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ehrmeyer SS, Laessig RH. Point-of-care testing, medical error, and patient safety: a 2007 assessment. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 766-73
2. Meier FA, Jones BA. Point-of-care testing error: sources and amplifiers, taxonomy, prevention strategies, and detection monitors. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1262-7
3. Nichols JH, Christenson RH, Clarke W, Gronowski A, Hammett-Stabler CA, Jacobs E et al. National Academy of Clinical Biochemistry. Executive summary. The National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideline: evidence-based practice for point-of-care testing. *Clin Chim Acta* 2007; 379: 14-28
4. Price CP. Point of care testing. *Br Med J* 2001; 322: 1285-8
5. Ryan RJ, Lindsell CJ, Hollander JE, O'Neil B, Jackson R, Schreiber D et al. A multicenter randomized controlled trial comparing central laboratory and point-of-care cardiac marker testing strategies: the Disposition Impacted by Serial Point of Care Markers in Acute Coronary Syndromes (DISPO-ACS) trial. *Ann Emerg Med* 2009; 53: 321-8
6. Grieve R, Beech R, Vincent J, Mazurkiewicz J. Near patient testing in diabetes clinics: appraising the costs and outcomes. *Health Technol Assess* 1999; 3: 1-74
7. Parry D, Fitzmaurice D, Raftery J. Anticoagulation management in primary care: a trial-based economic evaluation. *Br J Haematol* 2000; 111: 530-3
8. Laurence C, Gialamas A, Yelland L, Bubner T, Ryan P, Willson, K et al. for members of the PoCT Trial Management Committee. A pragmatic cluster randomised controlled trial to evaluate the safety, clinical effectiveness, cost effectiveness and satisfaction with point of care testing in a general practice setting - rationale, design and baseline characteristics. *Trials* 2008; 9: 50

9. Bamberg R, Schulman K, MacKenzie M, Moore J, Olchesky S. Effect of adverse storage conditions on performance of glucometer test strips. *Clin Lab Sci* 2005; 18: 203-9
10. Kristensen GBB, 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: 1632-6
11. Shephard MD, Mazzachi BC, Shephard AK, McLaughlin KJ, Denner B, Barnes G. The impact of point of care testing on diabetes services along Victoria's Mallee Track: results of a community-based diabetes risk assessment and management program. *Rural Remote Health* 2005; 5: 371
12. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diab Care* 1999; 22: 1785-9
13. Petersen JR, Finley JB, Okorodudu AO, Mohammad AA, Grady JJ, Bajaj M. Effect of point-of-care on maintenance of glycemic control as measured by A1C. *Diab Care* 2007; 30: 713-5
14. Fitzmaurice DA, Hobbs FDR, Murray ET, Holder RL, Allan TF, Rose PE. Oral anticoagulation management in primary care with the use of computerized decision support and near-patient testing: a randomized, controlled trial. *Arch Int Med* 2000; 160: 2343-8
15. Krentz AJ, Olufadi R, Byrne CD. In: Price CP, St. John A, Hicks JM. Point of care testing, second edition. Washington, DC: AACC Press, 1999; pp. 309-22
16. Brown JB, Harris SB, Webster-Bogaert S. Point-of-Care Testing in diabetes management: what role does it play? *Diab Spectrum* 2004; 17: 244-8
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2008. *Diab Care* 2008; 31: S12-S54
18. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-72
19. Solnica B, Naskalski J, Gernand W. Analytical evaluation of the Optium Xido blood glucose meter. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 143-7
20. Weitgasser R, Hofmann M, Gappmayer B, Garstenauer C. New, small, fast acting blood glucose meters--an analytical laboratory evaluation. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 536-40
21. Chen ET, Nichols JH, Duh SH, Hortin G. Performance evaluation of blood glucose monitoring devices. *Diab Technol Ther* 2003; 5: 749-68
22. Fink KS, Christensen DB, Ellsworth A. Effect of high altitude on blood glucose meter performance. *Diab Technol Ther* 2002; 4: 627-35
23. 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: 994-1003
24. Shephard MD, Gill JP. The Analytical Quality of Point-of-Care Testing in the 'QAAMS' Model for Diabetes Management in Australian Aboriginal Medical Services. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 185-90
25. Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, Bresson R, Cuperlier A, Delcroix C et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005; 31: 401-6
26. Wallace TM, Matthews TR. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *Q J Med* 2004; 97: 773-80
27. Byrne HA, Tieszen KL, Hollis S, Dornan TL, New JP. Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diab Care* 2000; 23: 500-3
28. National Cholesterol Education Program. Recommendations on lipoprotein measurement. *NIH Publication No 95-3044*, 1995
29. Singh S, Chaubey A, Malhotra BD. Amperometric cholesterol biosensor based on immobilized cholesterol esterase on conducting polypyrrole films. *Anal Chim Acta*; 2004; 502: 229-34
30. Yamada T, Nishino S, Takubo T, Hino M, Kitagawa S, Tatsumi N. Simple high-density lipoprotein cholesterol assay based on dry chemistry. *Clin Chim Acta* 2002; 320: 78-88
31. Okada M, Matsui H, Ito Y, Fujiwara A, Inano K. Low-density lipoprotein cholesterol can be chemically measured: a new superior method. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 195-201
32. Stein JH, Carlsson CM, Papcke-Benson K, Einerson JA, McBride PE, Wiebe DA. Inaccuracy of lipid measurements with the portable Cholestech L.D.X analyzer in patients with hypercholesterolemia. *Clin Chem* 2002; 48: 284-90
33. Bowden RG, Kingery PM, Long L. Precision of a dry-chemistry method of lipid screening. *Public Health* 2006; 120: 572-6

34. Shephard MD, Mazzachi BC, Shephard AK. Comparative performance of two point-of-care analysers for lipid testing. *Clin Lab* 2007; 53: 561-6
35. Sarafidis PA, Riehle J, Bogojevic Z, Basta E, Chugh A, Bakris GL. A comparative evaluation of various methods for microalbuminuria screening. *Am J Nephrol* 2008; 28: 324-9
36. Le Floch JP, Marre M, Rodier M, Passa PH. Interest of Clinitek Microalbumin in screening for microalbuminuria: results of a multicentre study in 302 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2001; 27: 36-9
37. Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R, Schrier RW. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with Micral test strips and specific gravity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1881-5