

从循证证据看扫描式葡萄糖监测技术的应用

刘蔚 纪立农

血糖监测在糖尿病管理中具有重要的作用。自我血糖监测(SMBG)是血糖监测的基本形式,但 SMBG 依从性较差,难以获得患者动态连续的数据,因而无法精准地指导临床决策^[1-2]。持续葡萄糖监测(CGM)已作为糖尿病管理中极为重要的一环,可连续监测患者血糖的变化,尤其能发现隐匿性高血糖、低血糖以及血糖波动大的患者,成为传统血糖监测方法的有效补充,但 CGM 仍需指尖校准,无法完全取代 SMBG。2016 年中国食品药品监督管理局批准上市的瞬感扫描式葡萄糖监测系统(flash glucose monitoring, FGM),有别于以往的 CGM,可以提供长达两周的葡萄糖动态图谱,且经过算法的改进,可不通过对指尖血糖检测获得的数值来对 CGM 的数据进行校正。本文将从循证证据的角度来阐述瞬感 FGM 的准确性及临床应用方向。

一、CGM 的发展历程

1962 年,Clark 和 Lyons^[3]首次提出了葡萄糖检测传感器的概念。1982 年 Shichiri 等^[4]将葡萄糖传感器埋植于糖尿病狗的皮下,首次实现了体内 CGM。CGM 是指通过葡萄糖传感器(探头)监测皮下组织间液的葡萄糖浓度而间接反映血糖水平的监测技术,可提供连续、全面、可靠的血糖信息^[5]。

随着 CGM 技术日益成熟,其逐渐完成由试验监测手段到临床监测工具的转变。到 2005 年,实时 CGM 系统开始应用于临床,此后 CGM 技术开始逐渐向智能化发展。实时 CGM 能够在提供即时葡萄糖信息的同时提供高、低血糖报警、预警功能,协助患者进行即时血糖调节,相关临床研究亦证实其具有较好的准确性和安全性^[6-7]。但 CGM 需要每天两次检测指尖血糖校准,一次配戴仅可提供 3 d 的动态葡萄糖数据,最新上市的 FGM 一定程度上解决了这些问题。

二、FGM 简介

FGM 是由一枚直径 35 mm、厚度 5 mm 的一次性圆形传感器(包含一根约长 5 mm 的柔性探头)和配套的扫描检测仪及软件组成。使用者只需将传感器敷贴在上臂外侧,插入皮下的探针可测量组织间液的葡萄糖。当扫描检测仪置于传感器上方时,会即刻获取当时葡萄糖数据,并提供 8 h 历史葡萄糖数据及葡萄糖变化趋势,无需采血校准,随时读取数据。传感器目前最长可连续使用 14 d,之后需要更换,扫描检测仪可储存 90 d 的葡萄糖数据,系统软件可生成相关报告和动态葡萄糖图谱^[8]。

目前我国批准的 FGM 适用范围是年龄 ≥ 18 岁人群的葡萄糖监测,可在所有日常活动(包括洗浴)中配戴,传感器在 1 m 深的水中可防水 30 min,但具有某些皮肤状况或过敏症的人可能无法配戴传感器^[9],且在进行磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)/CT/X 线时需要移除传感器。

三、FGM 的准确性

FGM 的准确性已经分别在动物和人体试验中进行了验证。Corradini 等^[10]在糖尿病犬模型中评估了 FGM 的准确性,10 只接受胰岛素治疗的糖尿病犬采用 FGM 监测 14 d,显示动物模型在低、正常和高血糖浓度时,FGM 的临床准确性分别为 93%、99% 和 99%。Bailey 等^[11]在一项前瞻性研究中,共纳入 72 例成人 1 型糖尿病(T1DM)或 2 型糖尿病(T2DM)接受胰岛素泵或注射的患者,采用 FGM 与 SMBG(≥ 8 次/d)及血浆葡萄糖浓度进行对比,与 SMBG 相比,临床准确性为 99.0%。与静脉血液样本相比,FGM 临床准确性为 98.9%,与 SMBG 和静脉样本的平均相对误差绝对值(mean absolute relative difference, MARD)分别为 11.4% 和 12.0%。

在我国开展的一项纳入 45 例 T1DM 或 T2DM 患者的多中心研究结果显示,99.9% 的毛细血管血糖配对数据落在 Clarke 误差栅格的 A 和 B 区,其中 87% 的数据落在 A 区。FGM 和 YSI (Yellow Springs

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.10.002

作者单位:100044 北京大学人民医院内分泌科

通信作者:纪立农,Email:jiln@bjmu.edu.cn

Instrument)生化仪静脉血糖结果有99.9%落在A和B区,其中82.6%在A区。FGM和毛细血管血糖及静脉YSI结果的MARD分别是10.0%和10.7%,组织间液糖与血糖之间的平均延迟时间为3.1 min(95%CI在2.54~4.29 min)^[12]。

Edge等^[13]在一项纳入89例4~17岁儿童T1DM患者的研究中发现,与SMBG相比,平均MARD为13.9%,99.4%的结果在A和B区。Aberer等^[14]在74例平均妊娠时间为26.6周的妊娠期糖尿病患者中进行的一项单臂、前瞻性研究,结果显示,与SMBG相比准确度为99.8%,MARD为11.8%。

四、FGM的临床研究

FGM有助于及时发现低血糖和高血糖,并且在不同类型患者中整体满意度高,不良事件较少。

Dover等^[15]进行的一项16周的研究,纳入T1DM患者25例,研究结束时患者的平均HbA_{1c}从基线的8.0%降至7.5%,且基线HbA_{1c}越高,降幅越大。同时低血糖(<72 mg/dl)发作次数从起始2周内17(10~20)次减少至研究结束前2周内12(8.5~16)次。另有一项纳入161例接受多次胰岛素皮下注射治疗且血糖控制良好(HbA_{1c}为6.76%±0.58%)的T1DM的研究^[16],分为FGM组(81例)与SMBG组(80例),6个月结果表明FGM组低血糖(<70 mg/dl)发生的时间显著减少,较对照组减少1.65 h/d,且严重低血糖(<40 mg/dl)时间减少65.6%,而正常血糖(2.9~10.0 mmol/L)的时间增加了0.9 h/d。T1DM合并低血糖患者新型葡萄糖检测技术评估(An Evaluation of Novel Glucose Sensing Technology on Hypoglycaemia in Type 1 Diabetes, IMPACT)研究是一项多中心、随机对照研究^[17],患者按照1:1随机分配至FGM组(120例)和SMBG组(121例),干预期2周,随访6个月,结果表明,FGM组在基线时发生低血糖的平均时间减少1.39 h/d;而SMBG组平均减少0.14 h/d,组间差异为-1.24 h/d,两组患者的HbA_{1c}无显著差异。

在T2DM患者中进行患者新型葡萄糖检测技术评估(An Evaluation of a Novel Glucose Sensing Technology in Type 2 Diabetes, REPLACE)研究是一项为期12个月的开放性、随机对照研究^[18-19]。共纳入接受胰岛素强化治疗的T2DM患者224例,进行6个月的干预期,所有完成6个月干预期的干预组患者(139例)继续进行额外6个月的开放期观察。研究进展到第6个月时,两组的HbA_{1c}变化无差别,但干预组血糖小于70 mg/dl和小于55 mg/dl的持续时

间比对照组分别减少了(0.47±0.13)h/d和(0.22±0.07)h/d。后6个月开放期观察中,干预组低血糖持续时间较基线减少50%,低血糖事件发生频率减少41%,高血糖持续时间无变化,研究进行期间未发生与设备相关的严重不良事件发生。一项纳入31例接受四次胰岛素皮下注射治疗且血糖控制不佳的患者(包括T1DM和T2DM)的研究中^[20],HbA_{1c}基线为8.9%,配戴FGM随访12周,第8周平均HbA_{1c}降低1.33%,继续采用该系统的患者至24周时平均HbA_{1c}继续降低1.21%,且研究期间无严重低血糖发生。在一项真实世界的研究中^[21],50 831例糖尿病患者采用FGM,至少使用120 h,平均每天监测血糖16.3次,基线平均HbA_{1c}从8.0%降至6.7%,低血糖(<70 mg/dl)平均持续时间下降15%,严重低血糖(<45 mg/dl)平均持续时间下降49%,高血糖平均持续时间从10.5 h/d降至5.9 h/d,正常血糖(70~180 mg/dl)持续时间从12.0 h/d增加至16.8 h/d。

FGM的使用可减少SMBG次数,提高患者的满意度。REPLACE研究显示^[19],患者在第12个月时,SMBG监测从3.9次/d减少至0.1次/d,使用传感器扫描的中位次数为5.7次/d。另一研究显示FGM组的检测频率要远高于SMBG,FGM的检测频率是14.7次/d,SMBG组为5.1次/d,且患者对于治疗的满意度大幅提高。58例T1DM患者接受FGM进行血糖监测后的满意度进行调查,平均视觉模拟量表得分为8.22~9.80分,整体满意度高^[22]。此外,儿童糖尿病患者及其家属对FGM的接受程度也较高^[23]。

五、FGM目前存在的问题

FGM主要不良反应与传感器有关,如少数使用者的皮肤反应(过敏反应)和传感器的移位等。丙烯酸酯是诱发过敏反应的主要原因^[24],94%的患者认为疼痛可接受,中-重度瘙痒和中度红斑发生率分别为0.5%和4.0%^[11]。

此外,FGM监测的是组织间液葡萄糖,当血糖剧烈变化(如进食、运动)时,组织间液葡萄糖变化存在延迟现象,此时可通过生化监测来辅助判定^[25-26]。同时,重度水肿或末梢血液循环障碍患者不适合采用FGM监测。

综上所述,FGM在血糖监测技术上做出了革新,免除了SMBG带来的痛苦和不便,且简化了葡萄糖监测过程,针对其所进行的准确性、安全性及临床获益的研究证实了其真实反映血糖波动变化的能力以及减少低血糖发生的优势。但对于临床特殊个体存在的耐受以及准确性问题,尚需进一步

的改进,且未来需要大规模高质量的临床研究,以评估其对于临床血糖控制以及预后改善方面可能的潜力。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国持续葡萄糖监测临床应用指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(11): 667-675. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.11.002.
- [2] Murthy KC, Ramya B, Vidya E, et al. Usefulness of ambulatory glucose profile (AGP) in diabetes care[C]. (2017-09-06)[2017-12-12] 221-225. http://www.apiindia.org/pdf/progress_in_medicine_2017/mu_41.pdf.
- [3] Clark Lc Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery[J]. Ann N Y Acad Sci, 1962, 102: 29-45.
- [4] Shichiri M, Kawamori R, Yamasaki Y, et al. Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor [J]. Lancet, 1982, 2(8308): 1129-1131.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(10): 603-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.10.004.
- [6] Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(10): 2968-2979. DOI: 10.1210/jc.2010-2756.
- [7] Zhou J, Lv X, Mu Y, et al. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in Chinese diabetes patients: a multicenter study[J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(8): 710-718. DOI: 10.1089/dia.2012.0014.
- [8] Evans M. Current methods of assessing blood glucose control in diabetes[DB/OL]. 2016 [2018-01-10]. <https://bjd-abcd.com/index.php/bjd/article/view/133>.
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. FreeStyle Libre for glucose monitoring. [DB/OL]. 2017 [2018-01-10]. <https://www.nice.org.uk/advice/mib110>.
- [10] Corradini S, Pilosio B, Dondi F, et al. Accuracy of a Flash Glucose Monitoring System in Diabetic Dogs[J]. J Vet Intern Med, 2016, 30(4): 983-988. DOI: 10.1111/jvim.14355.
- [11] Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System [J]. Diabetes Technol Ther, 2015, 17(11): 787-794. DOI: 10.1089/dia.2014.0378.
- [12] Ji L, Guo X, Guo L, et al. A Multicenter evaluation of the performance and usability of a novel glucose monitoring system in Chinese adults with diabetes[J]. J Diabetes Sci Technol, 2017, 11(2): 290-295. DOI: 10.1177/1932296816662884.
- [13] Edge J, Acerini C, Campbell F, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes[J]. Arch Dis Child, 2017, 102(6): 543-549. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311530.
- [14] Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(7): 1051-1055. DOI: 10.1111/dom.12907.
- [15] Dover AR, Stimson RH, Zammit NN, et al. Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic[J]. J Diabetes Sci Technol, 2017, 11(2): 442-443. DOI: 10.1177/1932296816661560.
- [16] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed - Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10057): 2254-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5.
- [17] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed - Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10057): 2254-2263. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31535-5.
- [18] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(1): 55-73. DOI: 10.1007/s13300-016-0223-6.
- [19] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Use of flash glucose-sensing technology for 12 months as a replacement for blood glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(3): 573-586. DOI: 10.1007/s13300-017-0255-6.
- [20] Ish-Shalom M, Wainstein J, Raz I, et al. Improvement in glucose control in difficult-to-control patients with diabetes using a novel flash glucose monitoring device[J]. J Diabetes Sci Technol, 2016, 10(6): 1412-1413. DOI: 10.1177/1932296816653412.
- [21] Dunn T, Xu Y, Hayter G. Evidence of a strong association between frequency of flash glucose monitoring and glucose control measures during real-world usage[C]//The 10th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD 2017). Paris: 2017.
- [22] Ólafsdóttir AF, Attvall S, Sandgren U, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor freestyle Libre in adults with type 1 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2017, 19(3): 164-172. DOI: 10.1089/dia.2016.0392.
- [23] Rai S, Hulse A, Kumar P. Feasibility and acceptability of ambulatory glucose profile in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(6): 790-794. DOI: 10.4103/2230-8210.192894.
- [24] Heinemann L, Kamann S. Adhesives used for diabetes medical devices: a neglected risk with serious consequences?[J]. J Diabetes Sci Technol, 2016, 10(6): 1211-1215. DOI: 10.1177/1932296816662949.
- [25] Riddell M, Perkins BA. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring[J]. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3(4): 914-923. DOI: 10.1177/193229680900300439.
- [26] Siegmund T, Heinemann L, Kolassa R, et al. Discrepancies between blood glucose and interstitial glucose-technological artifacts or physiology: implications for selection of the appropriate therapeutic target[J]. J Diabetes Sci Technol, 2017, 11(4): 766-772. DOI: 10.1177/1932296817699637.

(收稿日期: 2018-03-07)

(本文编辑: 杨颖)