

Συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ειδικών αισθητήρων

**Τ. Διδάγγελος
Φ. Ηλιάδης**

Περίληψη

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να περιγράψει τις μεθόδους, την τεχνολογία και τις συσκευές που χρησιμοποιούνται για τη συνεχή καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση αισθητήρων γλυκόζης σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη. Επίσης, στην παρούσα ανασκόπηση θα συζητηθούν η ακρίβεια των μετρήσεων που πραγματοποιούν οι *in vivo* αισθητήρες γλυκόζης κυρίως, οι ενδείξεις εφαρμογής των, η επίδρασή τους στον μεταβολικό έλεγχο, καθώς επίσης και τα προβλήματα που υπάρχουν. Σημαντικά βήματα έχουν πραγματοποιηθεί στον τομέα της συνεχούς καταγραφής των επιπέδων γλυκόζης με την χρήση αισθητήρων γλυκόζης. Τα αποτελέσματα εφαρμογής τους είναι ενθαρρυντικά, αλλά χρειάζεται σημαντική προσπάθεια ακόμη για να επιτευχθούν ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Εισαγωγή

Η ανάπτυξη της σύγχρονης τεχνολογίας, τις τελευταίες δύο δεκαετίες ιδιαίτερα, οδήγησε στη δημιουργία αισθητήρων γλυκόζης που παρέχουν αρκετά αξιόπιστα αποτελέσματα. Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν στη σμίκρυνση και στην εκ νέου κατασκευή και δοκιμαστική εφαρμογή του “τεχνητού παγκρέατος”. Το “κλειστό σύστημα χορήγησης ινσουλίνης” ή “τεχνητό πάγκρεας” είναι ο συνδυασμός των αισθητήρων γλυκόζης και των αντλιών ινσουλίνης με σύστημα επικοινωνίας μεταξύ τους και λογισμικό λήψης αποφάσεων, με χορήγηση μέσω της αντλίας της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης σε συνεχή και γευματική έγχυση.

Ο ορισμός του αισθητήρα γλυκόζης θα μπορούσε να είναι ο ακόλουθος: μία συσκευή που προσδιορίζει γρήγορα και με ακρίβεια τα επίπεδα γλυκόζης από τον περιβάλλοντα χώρο, εντός του οποίου βρίσκεται. Οι αισθητήρες γλυκόζης διακρίνονται στις ακόλουθες δύο κύριες κατηγορίες:

1. Τους *in vitro* αισθητήρες (πραγματοποιούν ασυνεχείς μετρήσεις) και

2. Τους *in vivo* αισθητήρες (πραγματοποιούν ασυνεχείς ή συνεχείς μετρήσεις) που διακρίνονται ανάλογα με τη μέθοδο που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των επιπέδων γλυκόζης στις ακόλουθες κατηγορίες:

**Διαβητολογικό Τμήμα
Α' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο
“ΑΧΕΠΑ” Θεσσαλονίκης**

A. Μέθοδος ελάχιστα επεμβατική

- Ηλεκτροχημική μέθοδος. Μέτρηση του ηλεκτρικού ρεύματος (αμπερομέτρηση) που παράγεται μετά από χημική αντίδραση
 - Μικροδιάλυση
 - Μικροδιάχυση ανοικτής ροής
 - Ανάστροφη ιοντοφόρηση
 - Άλλες τεχνολογίες υπό ανάπτυξη

B. Μη – επεμβατική μέθοδος

- Φασματοσκόπηση με ακτίνες πλησίον της συχνότητας της υπέρυθρης ακτινοβολίας
- Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών
- Διάχυση φωτός
- Μέθοδοι που βασίζονται στον φθορισμό
- Άλλες τεχνολογίες υπό ανάπτυξη.

Οι *in vitro* αισθητήρες χρησιμοποιούνται με τη βοήθεια φορητών ηλεκτρονικών συσκευών είτε για την αυτοπαρακολούθηση του σακχάρου αίματος από τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) είτε στο νοσοκομείο, όπου μπορεί να πραγματοποιηθεί μέτρηση με τη χρήση τριχοειδικού ή φλεβικού αίματος. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να παράσχουν χρήσιμες πληροφορίες για τα επίπεδα του σακχάρου αίματος σε μία δεδομένη χρονική στιγμή.

Η συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης *in vivo* με τη χρήση ειδικών αισθητήρων μπορεί να παράσχει χρήσιμες πληροφορίες για τη διακύμανση των επιπέδων γλυκόζης κατά τη διάρκεια του 24ώρου και να βοηθήσει στη λήψη των κατάλληλων αποφάσεων σχετικά με την πρόσληψη τροφής και τη θεραπευτική αγωγή που πρέπει να ακολουθηθεί¹. Οι διαφορές στη λειτουργικότητα και αποτελεσματικότητα των δύο συστημάτων (*in vitro* έναντι *in vivo*) έχουν παρομοιασθεί με τις διαφορές μεταξύ φωτογραφικής μηχανής και βιντεοκάμερας (καταγραφή ενός στιγμιότυπου έναντι καταγραφής σειράς διαδοχικών στιγμιότυπων με αποτέλεσμα τη μελέτη ολόκληρου του γεγονότος ή του φαινομένου) και αναφέρονται κατωτέρω¹:

1. Οι μετρήσεις των επιπέδων γλυκόζης με τους *in vitro* μετρητές είναι αρκετά ακριβείς και αξιόπιστες έναντι της μη – επίτευξης ικανοποιητικών μετρήσεων μέχρι σήμερα με τους *in vivo* μετρητές.

2. Με τους *in vitro* μετρητές μελετάται ένα στιγμιότυπο, ενώ με τους *in vivo* το γεγονός ή το φαινόμενο ολόκληρο μέσα από ένα πλήθος διαδοχικών μετρήσεων.

3. Με τους *in vitro* μετρητές δεν μπορεί να προβλεφθεί το μέλλον και η εξέλιξη του γεγονό-

τος. Με τους *in vivo* υπάρχει αυτή η δυνατότητα.

4. Απαιτείται προσπάθεια για τη μέτρηση με τους *in vitro* μετρητές (τρύπημα δακτύλου), ενώ δεν χρειάζεται καμία προσπάθεια για τους *in vivo* μετρητές.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα συζητηθούν κυρίως η ακρίβεια των μετρήσεων που πραγματοποιούν οι *in vivo* αισθητήρες γλυκόζης, οι ενδείξεις εφαρμογής των, η επίδρασή τους στον μεταβολικό έλεγχο, καθώς επίσης και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που υπάρχουν. Μερικοί από τους αισθητήρες πρώτης γενεάς έχουν ήδη αποσυρθεί από την ελεύθερη αγορά, γι' αυτό και στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε κυρίως στους αισθητήρες που είναι διαθέσιμοι τώρα (Πίν. 1, Εικ. 1).

Τα συστήματα αισθητήρων γλυκόζης που υπάρχουν σήμερα μετρούν τα επίπεδα γλυκόζης είτε με ελάχιστη επέμβαση διά μέσου του εξωκυττάρου υγρού του διάμεσου χώρου είτε μη - επεμβατικά με τη χρήση ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας διά μέσου του δέρματος στα υποκείμενα αγγεία του σώματος. Η μέθοδος που πραγματοποιεί τη μέτρηση της γλυκόζης από το διάμεσο υγρό απαιτεί την είσοδο του ενσωματωμένου με τον καθετήρα αισθητήρα στον υποδόριο ιστό του δέρματος (είτε στην κοιλιακή χώρα είτε στον βραχίονα) ή μπορεί το διάμεσο υγρό να μεταφέρεται διά μέσου πλαστικού καθετήρα στον αισθητήρα που βρίσκεται εξωτερικά. Η μέθοδος αυτή, επειδή δεν καθετηριάζεται αγγείο, θεωρείται ως ελάχιστα επεμβατική. Μετά από δίωρη προθέρμανση της συσκευής και έναν προσδιορισμό σε προκαθορισμένο χρόνο της γλυκόζης αίματος, ο αισθητήρας της κάθε συσκευής θα πραγματοποιήσει στη συνέχεια μετρήσεις κάθε 1-10 λεπτά για 72 ώρες με την ελάχιστα επεμβατική μέθοδο και για τρεις μήνες με τη μη - επεμβατική μέθοδο. Τα αποτελέσματα είναι είτε

Πίνακας 1. Συσκευές συνεχούς καταγραφής των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση αισθητήρων

Συσκευή	Εταιρεία
Continuous glucose monitoring System Gold	Medtronic, MiniMed
Gluco watch G2 biographer	Cygnus
Guardian telemetered glucose Monitoring system	Medtronic, MiniMed
GlucoDay	Menarini Diagnostics
Pendra	Pendragon Medical
FreeStyle navigator continuous Glucose monitor	Abbott Laboratories



Εικ. 1. Συσκευές συνεχούς καταγραφής των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση αισθητήρων.

αμέσως διαθέσιμα σε πραγματικό χρόνο στον ασθενή είτε με τη μορφή ανασκόπησης. Ο κάθε κατασκευαστής έχει εφοδιάσει τη συσκευή με προειδοποιητικό ήχο, ώστε, όταν τα επίπεδα γλυκόζης μειωθούν κάτω από το όριο που έχει τεθεί ως το κατώτερο του εύρους της ευγλυκαιμίας, τότε να σημάνει προειδοποιητικός ήχος. Κατωτέρω περιγράφονται αναλυτικά οι δύο συσκευές αυτού του τύπου που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.

Η συσκευή Glucoday (Menarini) είναι ένα holter 24ωρης ή 48ωρης καταγραφής επιπέδων γλυκόζης υποδορίως με τη μέθοδο της μικροδιάλυσης². Είναι μία μικρή φορητή συσκευή που αποτελείται από:

- 1) μία μικροαντλία περισταλτισμού με δυνατότητα προγραμματισμού και εφαρμογής ταχύτητας ροής 15-100 μmin ,
 - 2) ένα σύστημα ροής υγρών από πλαστικό σε όλα τα τμήματά του εκτός από την αντλία και τη μικροίνα,
 - 3) έναν βιοαισθητήρα όπου γίνεται η μέτρηση της γλυκόζης,
 - 4) ηλεκτρονικό κύκλωμα χαμηλής έντασης με μικροεπεξεργαστή,
 - 5) οθόνη και πληκτρολόγιο ρυθμίσεων,
 - 6) μπαταρία 9 V για 48ωρη συνεχόμενη καταγραφή και δύο πλαστικούς σάκους, έναν για το διάλυμα υγρών και έναν για τα άχρηστα υλικά.
- Μία ίνα μικροδιάλυσης με μήκος 2 cm και ε-

σωτερική οπή 0,17 mm είναι συνδεδεμένη με τον πλαστικό σωλήνα του συστήματος ροής υγρών και τοποθετείται στον υποδόριο ιστό της κοιλιακής χώρας με τη βοήθεια μιας βελόνας 18 G. Από εδώ παραλαμβάνεται η γλυκόζη με διάχυση, διά μέσου του τοιχώματος κυτταρίνης της μικροίνας, και μεταφέρεται στον βιοαισθητήρα με το διάλυμα του συστήματος ροής για μέτρηση. Ο βιοαισθητήρας αποτελείται από μία άνοδο από πλατίνα η οποία καλύπτεται από τρεις μεμβράνες (κυτταρίνης, ενζυμική, υδατανθρακούχο). Το ένζυμο οξειδάση της γλυκόζης (GOD) έχει τοποθετηθεί σε ένα πλέγμα από πλαστικό και εδώ ξεκινά η οξειδωση της γλυκόζης με τελικό προϊόν την παραγωγή ηλεκτρονίων και ρεύματος, το οποίο μεταφράζεται στην αντίστοιχη συγκέντρωση γλυκόζης.

Η συσκευή έχει τη δυνατότητα μέτρησης της γλυκόζης υποδορίως ανά sec, αποθηκεύει, όμως, τον μέσο όρο κατά τη διάρκεια τριών λεπτών, με ένα σύνολο περίπου 480 μετρήσεων το 24ωρο. Οι μετρήσεις μπορούν να φανούν στην οθόνη της συσκευής ή και να καταγραφούν μετά από σύνδεση με ηλεκτρονικό υπολογιστή, οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Επίσης, έχει τη δυνατότητα μέτρησης τιμών γλυκόζης από 10-500 mg/dl περίπου, όπως και σύστημα ηχητικής προειδοποίησης και δόνησης σε σχέση με όρια που έχουν προκαθορισθεί. Χρειάζεται βαθμονόμηση μία μόνο φορά με φλεβικό ή τριχοειδικό αί-

μα, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί οποιαδήποτε στιγμή του 48ωρου που τοποθετείται (το νεώριτερο σε 60-120 sec). Το τελευταίο αποτελεί ένα από τα πλεονεκτήματα της μεθόδου. Στα μειονεκτήματα αναφέρονται η μεγάλη σε μέγεθος συσκευή σε σύγκριση με τις υπόλοιπες καθώς και η μικρή διάρκεια του αισθητήρα (έως 48 ώρες).

Η δεύτερη διαθέσιμη συσκευή είναι το Guardian της εταιρείας Medtronic³:

- Ο αισθητήρας γλυκόζης εισάγεται στον υποδόριο ιστό, συνήθως στην κοιλιακή χώρα, με τη χρησιμοποίηση ειδικής συσκευής.

- Ο ασθενής φοράει τον ίδιο αισθητήρα για τουλάχιστον τρεις μέρες, σε όλες τις καθημερινές του δραστηριότητες (288 μετρήσεις γλυκόζης/24ωρο).

- Το ασύρματο monitor φοριέται διακριτικά στη ζώνη ή σε μία τσάντα και αναγράφει την τιμή γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο κάθε πέντε λεπτά. Για να βαθμονομηθεί το monitor, ο ασθενής εισάγει μετρήσεις τριχοειδικού σακχάρου αίματος τέσσερις φορές την ημέρα.

- Όλα τα στοιχεία μπορούν να μεταφερθούν στον υπολογιστή για περαιτέρω ανάλυση.

Δύο άλλες συσκευές που δεν είναι όμως διαθέσιμες στην Ελλάδα είναι οι συσκευές DexCom STS sensor (DexCom)⁴ και FreeStyle Navigator (εταιρεία Abbott)⁵. Η τελευταία συσκευή εγκρίθηκε πρόσφατα από το FDA. Και οι δύο συσκευές χρησιμοποιούν για τις μετρήσεις του σακχάρου την ηλεκτροχημική μέθοδο.

Άλλη μία συσκευή που δεν είναι διαθέσιμη στην Ελλάδα, αλλά αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία, είναι η εξής: Η συσκευή Cygnus Gluco Watch (GW2B)⁶, η οποία μοιάζει αρκετά με ρολόι χειρός και συνήθως τοποθετείται στον βραχίονα. Η συσκευή, λόγω των προβλημάτων που παρουσίασε και τα οποία θα αναφερθούν στη συνέχεια, δεν είναι πλέον διαθέσιμη (αποσύρθηκε το 2005). Για τη μέτρηση του σακχάρου η συσκευή χρησιμοποιούσε τη μέθοδο της αναστροφής ιοντοφόρησης. Η μέθοδος θεωρείται ως ελάχιστα επεμβατική. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή, ένα μικρό ρεύμα διαπερνούσε τα δύο ηλεκτρόδια που εφάπτονταν στην επιφάνεια του δέρματος της χειρός και με αυτό τον τρόπο ιόντα προσελκύονταν μεταξύ της ανόδου και της καθόδου παρασύροντας ταυτόχρονα γλυκόζη και νερό από τον διάμεσο χώρο προς την επιφάνεια του δέρματος με τη μέθοδο της ενδοώσμωσης. Το υγρό (περιείχε γλυκόζη), που δημιουργείτο με αυτόν τον τρόπο, απορροφούνταν στη συνέ-

χεια από ένα στρώμα γέλης που βρισκόταν στην επιφάνεια της συσκευής που εφάπτονταν με το χέρι. Για τη μέτρηση της γλυκόζης του υγρού χρησιμοποιούνταν ένας αισθητήρας γλυκόζης, ο οποίος λειτουργούσε με την ηλεκτροχημική μέθοδο. Επειδή, όπως προαναφέρθηκε, απαιτούνταν δύο στάδια διάρκειας 10' το καθένα για τη μέτρηση της γλυκόζης (3' ιοντοφόρηση, 7' μέτρηση με αισθητήρα), η συσκευή μπορούσε να πραγματοποιήσει τρεις μετρήσεις ανά ώρα. Με την εφαρμογή της συσκευής σε ασθενείς, ωστόσο, προέκυψαν αρκετά προβλήματα. Μερικά εξ αυτών ήταν τα ακόλουθα: ερεθισμός και κνησμός στην επιφάνεια του δέρματος που ερχόταν σε επαφή με τη συσκευή. Επιπρόσθετα, η έντονη εφίδρωση, η έντονη κίνηση και η έκθεση στο κρύο του χεριού οδηγούσε στη μη - διεξαγωγή των μετρήσεων. Ένα ακόμη πρόβλημα ήταν η μη - διεξαγωγή των μετρήσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου λόγω της έντονης κίνησης του χεριού.

Άλλες συσκευές οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες, αλλά αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, παρατίθενται κατωτέρω ανάλογα και με τη μέθοδο μέτρησης της γλυκόζης που χρησιμοποιούν:

- Φασματοσκόπηση της αντίστασης των ιστών (Pendra, Pendra Medical)⁷

- Φωτοακουστική μέθοδος (Aprise, Glucon Medical Ltd.)

- Φασματοσκόπηση με ακτίνες πλησίον της συχρότητας της υπέρυθρης ακτινοβολίας [(OrSense Ltd.), (SugarTrac, LifeTrac Systems Inc.)]⁸.

Συσκευές, οι οποίες να χρησιμοποιούν ενδοαγγειακούς αισθητήρες για τη μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης ενδοαγγειακά, είναι υπό έρευνα και δοκιμή για ενδονοσοκομειακή χρήση. Μελέτες, ωστόσο, με τη χρησιμοποίηση τέτοιων συσκευών προς το παρόν δεν έχουν δημοσιευθεί.

Ακρίβεια μετρήσεων επιπέδων γλυκόζης των συσκευών

Ο Διεθνής Οργανισμός για τη Βαθμονόμηση των συσκευών (International Organization for Standardization, ISO) βαθμονόμησε την ακρίβεια των μετρήσεων και καθόρισε ότι οι τιμές για τους αισθητήρες πρέπει να είναι μέσα στα όρια των 15 mg/dl για τιμές αναφοράς γλυκόζης ≤ 75 mg/dl και μέσα στο 20% για τιμές αναφοράς γλυκόζης > 75 mg/dl⁹. Η ακρίβεια της συσκευής κατά συνέπεια, σύμφωνα με τον ανωτέρω ορισμό, εκφράζεται ως το ποσοστό των ζευγών τιμών γλυκόζης (αίματος αναφοράς - συσκευής) που πληρούν αυτές τις α-

παιτήσεις. Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση των τιμών τριχοειδικού αίμα και η μέτρηση της γλυκόζης πραγματοποιήθηκε με φορητές συσκευές μέτρησης.

Η πρόταση της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) για την ακρίβεια των μετρήσεων μίας συγκεκριμένης συσκευής είναι ότι το 100% των αποτελεσμάτων από τον μετρητή πρέπει να βρίσκεται μέσα στα όρια του 5% των επιπέδων γλυκόζης με τη μέθοδο αναφοράς.

Σε μελέτη της ομάδας του DirectNet (Diabetes Research in Children Network Study Group) παρατηρήθηκε για τις συσκευές CGMS Gold και GW2B ότι μόνο (σύμφωνα με το ISO) το 48% και το 32% των μετρήσεων αντίστοιχα πληρούσαν τα κριτήρια^{10,11}. Σε υψηλές τιμές γλυκόζης (>240 mg/dl), ωστόσο, η ακρίβεια των μετρήσεων αυξήθηκε και έφθασε στο 81% και 67% αντίστοιχα. Για τη συσκευή Glucoday παρατηρήθηκε σε μελέτη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 ότι η επί τοις εκατό στατιστική απόκλιση μεταξύ του Glucoday και μέτρησης γλυκόζης φλεβικού αίματος στο εργαστήριο ήταν -2,0% στο εύρος τιμών της υπογλυκαιμίας, 6,9% στο εύρος τιμών 70-180 mg/dl και 11,2% στην υπεργλυκαιμία (>180 mg/dl)². Για τη συσκευή Guardian παρατηρήθηκε σε μελέτη ότι το σφάλμα μεταξύ των μετρήσεων κατ' οίκον τριχοειδικού αίματος με φορητό μετρητή και του Guardian ήταν 21,3%³. Οι τιμές της συσκευής ήταν κατά 12,8 mg/dl μικρότερες έναντι του τριχοειδικού αίματος. Η προειδοποίηση για υπογλυκαιμία για τιμές γλυκόζης ≤ 70 mg/dl παρουσίασε 67% ευαισθησία και 90% ειδικότητα με 47% ψευδείς προειδοποιήσεις. Η προειδοποίηση για υπεργλυκαιμία για τιμές γλυκόζης ≥ 250 mg/dl παρουσίασε 63% ευαισθησία και 97% ειδικότητα με 19% ψευδείς προειδοποιήσεις. Οι προειδοποιήσεις είχαν ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση ($p=0,03$) της διάρκειας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Για τη συσκευή FreeStyle Navigator σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε διάμεση (median) και μέση διαφορά μεταξύ των τιμών γλυκόζης της συσκευής και φλεβικού αίματος κατά 9,3% και 12,8% αντίστοιχα¹².

Με τις συσκευές αυτές απαιτείται συνήθως η μέτρηση των επιπέδων γλυκόζης με τριχοειδικό αίμα από τα δάκτυλα (όχι από άλλη θέση) για τουλάχιστον τέσσερις φορές καθημερινά για τη βαθμονόμηση της συσκευής. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται οι ενδείξεις της συσκευής για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σχετικά με τις δόσεις της ινσουλίνης και τη λήψη τροφής, επειδή οι με-

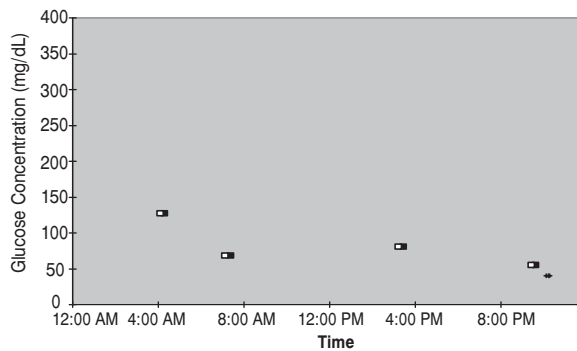
τρήσεις δεν είναι ικανοποιητικά ακριβείς. Στις περιπτώσεις ύπαρξης ηχητικής προειδοποίησης πρέπει να πραγματοποιείται μέτρηση τριχοειδικού αίματος από τα δάκτυλα για την επιβεβαίωση του αποτελέσματος. Για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων πρέπει να χρησιμοποιούνται πολλές διαδοχικές μετρήσεις της συσκευής και να λαμβάνεται υπόψη η δυναμική τάση των επιπέδων γλυκόζης ή η συνολική συνεχής καταγραφή. Το τελευταίο χρειάζεται επειδή η ακρίβεια των μετρήσεων με τη συσκευή δεν είναι ικανοποιητική, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω.

Επίδραση της χρήσης των αισθητήρων στον μεταβολικό έλεγχο

Οι μελέτες που υπάρχουν με επίδραση της χρήσης των αισθητήρων γλυκόζης στη μείωση της HbA_{1c} και των επιπέδων γλυκόζης είναι μικρής διάρκειας (μέχρι 6 μήνες) και με μικρό αριθμό ατόμων που συμμετείχαν. Ωστόσο, στις περισσότερες από αυτές παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της HbA_{1c} κατά 0,2% έως 0,8%¹. Συγκεκριμένα έχουν δημοσιευθεί επτά μελέτες τυχαιοποιημένες, με ομάδες ελέγχου με την χρήση αυτών των συσκευών και την επίδραση στην HbA_{1c}. Οι έξι αφορούσαν το CGMS¹³⁻¹⁸ και η μία το GW2B¹⁹. Επίσης, σε άλλες έξι μελέτες μη-τυχαιοποιημένες και χωρίς ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της HbA_{1c}^{3,4,20-23}.

Ενδείξεις χρήσης αισθητήρων γλυκόζης

Η κύρια ένδειξη των αισθητήρων γλυκόζης είναι οι περιπτώσεις εκείνες στις οποίες πρέπει να εξακριβωθούν οι ευρείες διακυμάνσεις των επιπέδων γλυκόζης, ενώ τη δυνατότητα αυτή δεν παρέχει ο συνηθισμένος αυτοέλεγχος και την παρέχει ο αισθητήρας γλυκόζης. Όπως φαίνεται και στις εικόνες 2 και 3, πολλές φορές σημαντικές πληροφορίες σχετικές με τη διακύμανση της γλυκόζης μπορεί να μην καταγραφούν με τις μετρήσεις τυχαίων δειγμάτων από το δάκτυλο. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη νύχτα, για τη διερεύνηση της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας και για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων σχετικών με την επίτευξη καλύτερου μεταβολικού ελέγχου σε άτομα που χρησιμοποιούν είτε αντλίες συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης υποδορίως είτε σχήματα ενέσεων ινσουλίνης. Η περαιτέρω βελτίωση των αισθητήρων γλυκόζης μελλοντικά πιθανόν να έχει ως αποτέλε-



Εικ. 2. Μετρήσεις τυχαίων δειγμάτων γλυκόζης.

σμα τη δημιουργία του λεγομένου “κλειστού κυκλώματος” χορήγησης ινσουλίνης ή πιο απλά του τεχνητού παγκρέατος²⁴. Πρόκειται για μία συσκευή που θα μετρά τα επίπεδα γλυκόζης και θα χορηγεί την απαιτούμενη ποσότητα ινσουλίνης.

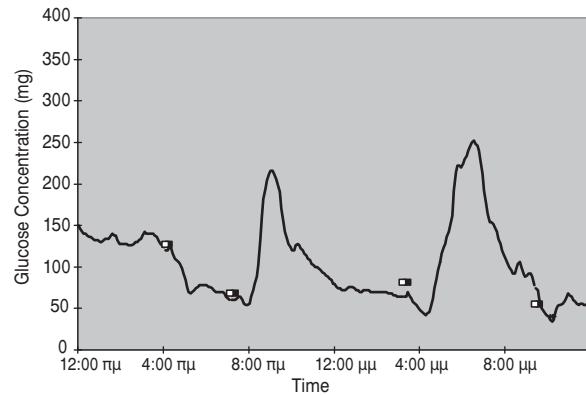
Για τις υπογλυκαιμίες, ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ότι, όταν η ηχητική προειδοποίηση τεθεί κάτω από το όριο αντίληψης των υπογλυκαιμίας τότε η ειδικότητα μπορεί να είναι ικανοποιητική αλλά η ευαισθησία των αισθητήρων πτωχή. Όταν η ηχητική προειδοποίηση τεθεί πάνω από το όριο αντίληψης των υπογλυκαιμίας, τότε η ειδικότητα μπορεί να είναι πτωχή αλλά η ευαισθησία των αισθητήρων ικανοποιητική.

Συμπεράσματα

Η χρησιμοποίηση συσκευών με αισθητήρες γλυκόζης μπορεί να παρέχει σε πραγματικό χρόνο συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης και δίνει τη δυνατότητα για:

- Να μειωθεί η σοβαρότητα και η διάρκεια των υπερ- και υπογλυκαιμικών επεισοδίων
- Να επιτρέπει στους ασθενείς να διερευνήσουν πώς η διαίτα, η άσκηση, η φαρμακευτική αγωγή και ο τρόπος ζωής γενικά επηρεάζουν τα επίπεδα της γλυκόζης
- Να βελτιωθεί ο μεταβολικός έλεγχος και να μειωθούν οι διακυμάνσεις της γλυκόζης.
- Λειτουργία “holter”. Η μεταφορά των αποτελεσμάτων σε Η/Υ οδηγεί σε διορθώσεις στη θεραπεία βασισμένες στα αποτελέσματα της συνεχούς καταγραφής.

Ωστόσο, χρειάζονται μελέτες με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια για να αποδειχθεί οριστικά η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου με τη χρήση των αισθητήρων γλυκόζης, καθώς επίσης και η μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβητικών επιπλοκών. Φαίνεται επίσης ότι έχει πραγματοποιηθεί



Εικ. 3. Μετρήσεις τυχαίων δειγμάτων γλυκόζης και σύγκριση με 24ωρη συνεχή καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης με αισθητήρα.

ένα σημαντικό βήμα για τη δημιουργία του φορητού τεχνητού παγκρέατος που θα είναι ο συνδυασμός των αισθητήρων γλυκόζης και των αντλιών ινσουλίνης σε σύστημα επικοινωνίας μεταξύ τους και λογισμικό λήψης αποφάσεων, με χορήγηση μέσω της αντλίας της κατάλληλης δόσης ινσουλίνης σε συνεχή και γευματική έγχυση. Προς το παρόν ισχύει η σύσταση της ADA²⁵ ότι «η συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης είναι χρήσιμη για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1, αλλά δεν μπορεί να υποκαταστήσει τις μετρήσεις από το δάκτυλο με τη χρήση των φορητών μετρητών».

Abstract

Didagos T, Iliadis F. Continuous glucose monitoring with the use of glucose-sensors. Hellen Diabetol Chron 2008; 2: 123-129.

Aim of this review was to describe the main methods, technologies and the corresponding most relevant devices, which are in use for continuous glucose monitoring with glucose sensors in patients with Diabetes Mellitus. Furthermore, in this review continuous glucose monitoring has been discussed in terms of its purposes, accuracy, clinical indications, outcomes and problems. Conclusions of the review were that, despite some interesting and promising technologies and devices that are in use now, a satisfactory solution to the non-invasive glucose monitoring problem still requires further efforts.

Βιβλιογραφία

1. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1231-1239.
2. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagano

- G, Bistoni S, Calabrese G, Santeusano F, Leonetti F, Ribaud M, Di Mario U, Annuzzi G, Genovese S, Riccardi G, Previti M, Cucinotta D, Giorgino F, Bellomo A, Giorgino R, Poscia A, Varalli M. Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* 2002; 25: 347-352.
3. Bode B, Gross K, Rikalo N, Schwartz S, Wahl T, Page C, Gross T, Mastrototaro J. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 105-113.
 4. Bailey T, Zisser H, Garg S. Reduction in hemoglobin A1c with real-time continuous glucose monitoring: results from a 12-week observational study. *Diabetes Technol Ther* 2007; 8: 203-210.
 5. Feldman B, Brazg R, Schwartz S, Weinstein R. A continuous glucose sensor based on wired enzyme technology: results from a 3-day trial in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 769-779.
 6. Potts RO, Tamada JA, Tierney MJ. Glucose monitoring by reverse iontophoresis. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl. 1): S49- S53.
 7. Caduff A, Dewarrat F, Talary M, Stalder G, Heinemann L, Feldman Y. Non-invasive glucose monitoring in patients with diabetes: a novel system based on impedance spectroscopy, *Biosens. Bioelectron* 2006; 22 (5), 598-604.
 8. Malin S.F., Ruchti T.L., Blank T.B., Thennadil S.N., Monfre S.L. Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy, *Clin Chem* 1999; 45: 1651-1658.
 9. International Organization for Standardization: ISO 15197: In vitro diagnostic test systems – requirements for blood glucose monitoring systems for selftesting in managing diabetes mellitus. International Organization for Standardization (ISO), Geneva, 2003.
 10. *Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group*. The accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 791-800.
 11. *Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group*. The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 781-789.
 12. Weinstein R, Schwartz S, Brazg R, Bugler J, Peyser T, McGarraugh G. Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System *Diabetes Care* 2007; 30: 1125-1130.
 13. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfeldt R, Garg SK. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2001, 107: 222-226.
 14. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003; 26: 1153-1157.
 15. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111: 933-938.
 16. Tanenberg R, Bode B, Lane W, Levetan C, Mestman J, Harmel AP, Tobian J, Gross T, Mastrototaro J. Use of the continuous glucose monitoring system to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1521-1526.
 17. Diess D, Bolinder J, Riveline JP, Battelino T, Bosi E, Tubiana-Rufi N, Kerr D, Phillip M. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730-2732.
 18. Garg S, Kelly W, Voelmler K, Ritchie P, Gottlieb P, McFann K, Ellis S. Continuous Home Monitoring of Glucose. Improved glycemic control with real-life use of continuous glucose sensors in adult subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 3023-3025.
 19. Chase HP, Roberts MD, Wightman C, Klingensmith G, Garg SK, Van Wyhe M, Desai S, Harper W, Lopatin M, Barkowski M, Tamada J, Eastman RC. Use of the GlucoWatch Biographer in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2003; 111: 790-794.
 20. Schiaffini R, Ciampalini P, Fierabracci A, Spera S, Borrelli P, Bottazzo GF, Crino A. The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycemic risk. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 324-329.
 21. Schaepehynck-Belcar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V. Improved metabolic control in diabetes adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabetes Metab* 2003; 29: 608-612.
 22. Salardi S, Zucchini S, Santoni R, Ragni L, Gualandi S, Cicognani A, Cacciari E. The glucose area under the profiles obtained with continuous glucose monitoring system relationships with HbA_{1c} in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1840-1844.
 23. Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 2030-2034.
 24. Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* 2006; 23: 1-12.
 25. *American Diabetes Association*. Standards of medical care in diabetes – 2008 [Position Statement]. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl.1): S12-54.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης
Μέτρηση γλυκόζης
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη

Key-words:

Diabetes mellitus
Glucose measurement
HbA_{1c}