

Kenneth R. Pitzer, Shashi Desai, Tim Dunn, Steve Edelman, Yalia Jayalakshmi, John Kennedy, Janet A. Tamada, Russell O. Potts

Wykrywanie hipoglikemii biomonitorem GlucoWatch

Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer

STRESZCZENIE

WSTĘP. Hipoglikemia jest częstym, ostrym powikłaniem leczenia cukrzycy. Urządzenie monitorujące GlucoWatch zapewnia częste automatyczne pomiary glukozy z możliwością ustawienia progu alarmu niskiej glikemii. W badaniu przeanalizowano działanie biomonitора jako urządzenia służącego wykrywaniu hipoglikemii zdefiniowanej jako stężenie glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l.

MATERIAŁ I METODY. Analizy dokonano w czterech badaniach klinicznych, w których biomonitor zastosowano 1091 razy, co pozwoliło uzyskać 14 487 par pomiarów (odczyt z biomonitора i stężenie glukozy we krwi).

WYNIKI. Wyniki wskazują, że wraz z podwyższaniem granicy alarmu niskiej glikemii liczba rzeczywiście dodatnich alarmów (sygnał dźwiękowy i glikemia $\leq 3,9$ mmol/l) i fałszywie dodatnich alarmów (sygnał dźwiękowy, ale glikemia $> 3,9$ mmol/l) wzrasta. Po analizie wyników w zależności od poziomów sygnałów niskiej glikemii określono krzywe charakterystyki operatora odbiornika, które odpowiadają urządzeniu diagnostycznemu o wysokiej użyteczności. Ustawienie alarmu na poziomie 1,1–1,7 mmol/l powyżej hipoglikemii wydaje się optymalnym rozwiązaniem dla każdego użytkownika, dającym najlepszą proporcję wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie dodatnich. Analiza tych samych danych

dotyczących stężenia glukozy we krwi, względem metody typowej samokontroli (2–4 pomiary dziennie), wskazuje, że wykrywanych jest mniej incydentów hipoglikemii niż za pomocą urządzenia monitorującego.

WNIOSKI. Częste i automatyczne odczyty stężenia glukozy we krwi pozwalają na efektywniejsze wykrywanie hipoglikemii.

Słowa kluczowe: hipoglikemia, pomiary glikemii, biomonitor, jonoforeza

ABSTRACT

INTRODUCTION. Hypoglycemia is a common acute complication of diabetes therapy. The GlucoWatch biographer provides frequent and automatic glucose measurements with an adjustable low-glucose alarm. We have analyzed the performance of the biographer low-glucose alarm relative to hypoglycemia as defined by blood glucose ≤ 3.9 mmol/l.

MATERIAL AND METHODS. The analysis was based on 1,091 biographer uses from four clinical trials, which generated 14,487 paired (biographer and blood glucose) readings.

RESULTS. The results show that as the low-glucose alert level of the biographer is increased, the number of true positive alerts (alarm sounds and blood glucose ≤ 3.9 mmol/l) and false positive alerts (alarm sounds but blood glucose > 3.9 mmol/l) increased. When analyzed as a function of varying low-glucose alert levels, the results show receiver operator characteristic curves consistent with a highly useful diagnostic tool. Setting the alert level from 1.1 to 1.7 mmol/l above the level of concern is likely to optimize the trade-off between true po-

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 5, 881–885
Copyright © 2001 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 4, 307–314
Tłumaczenie: dr med. Marek Przeźdźiak
Wydanie polskie: Via Medica

sitives and false positives for each user. When the same blood glucose data are analyzed for typical monitoring practices (two or four measurements per day), the results show that fewer hypoglycemic events are detected than those detected with the biographer.

CONCLUSIONS. The frequent and automatic nature of the biographer readings allows more effective detection of hypoglycemia than that achieved with current medical practice.

Key words: hypoglycemia, glycemia measurements, biographer, ionophoresis

Hipoglikemia jest częstym ostrym powikłaniem leczenia cukrzycy. Wykazano, że liczba incydentów ciężkiej hipoglikemii wzrasta wraz z wprowadzaniem intensywniejszego leczenia. Wzrost częstości pomiarów stężenia glukozy we krwi, niezależnie od zastosowanej metody, umożliwia wykrycie większej liczby incydentów hipoglikemii. Nawet jednak stosunkowo duża liczba — 7 pomiarów dziennie — może nie wykryć hipoglikemii [1].

Urządzenie automatycznie dokonujące pomiarów może ułatwić częste monitorowanie stężenia glukozy i pozwala na zastosowanie alarmu sygnalizującego spadek glikemii poniżej zakładanego progu. Taki alarm może wydatnie zmniejszyć ryzyko hipoglikemii, co spowoduje, że intensywne leczenie będzie bezpieczniejsze i łatwiej akceptowane przez chorych.

Urządzenie monitorujące GlucoWatch (Cygnus, Redwood City, CA) dokonuje częstych, automatycznych i nieinwazyjnych pomiarów stężenia glukozy — do 3 pomiarów na godzinę przez okres 12 godzin po pomiarze stężenia glukozy w celu kalibracji. Badania kliniczne w warunkach kontrolowanych oraz domowych wykazały wysoką dokładność pomiarów [2, 3]. W niniejszej pracy dokonano oceny działania alarmu sygnalizującego niedocukrzenie na podstawie pomiarów w dużej i zróżnicowanej populacji biomonitorem glukozy, przeprowadzonych zarówno w warunkach kontrolowanych, jak i codziennego życia. Wyniki precyzji pomiarów dokonywanych w czasie tych badań przedstawiono wcześniej [4].

Działanie systemu sygnalizującego niedocukrzenie zależy od zadanego progu niskiej glikemii, przy którym uruchamia się sygnał dźwiękowy urządzenia, analizując krzywe charakterystyki operatora odbiornika (ROC, *receiver operator characteristic*) [5]. Krzywa ROC jest wypadkową czułości (frakcja wyników rzeczywiście dodatnich [TPF, *true positive fraction*]) w odniesieniu do wyrażania 1,0 — specyficzność

(frakcja wyników fałszywie dodatnich [FPF, *false positive fraction*]) dla serii możliwych progów sygnalizowania niskiego stężenia glukozy.

Materiał i metody

Nieinwazyjne metody pobierania i wykrywania glukozy

Biomonitor pobiera glukozę przez skórę poprzez odwrotną jonoforezę i dokonuje pomiaru za pomocą elektrochemicznego biosensora. Jonoforeza polega na przepływie przez skórę prądu o niskim natężeniu (w obecnych badaniach 0,3 mA/cm²) między anodą a katodą [6]. Przepływ prądu wywołuje głównie przemieszczanie się jonów sodowych w kierunku katody. Równocześnie drogą elektroosmozy są przemieszczane cząsteczki pozbawione ładunku (np. glukoza) [7, 8]. Jak wykazano, ilość glukozy pobrana przez katodę koreluje ze stężeniem glukozy we krwi u osób chorych na cukrzycę [9]. W badanym biomonitorze pobraną glukozę mierzy amperometryczny biosensor, oceniający ilość H₂O₂ wytwarzanej w reakcji oksydazy glukoza/glukoza. Zasady działania biosensora dokładnie opisano w literaturze [10–12].

Biomonitor dokonuje pomiarów co 20 minut po kalibracji pomiarem stężenia glukozy we krwi pobranej z palca po 3-godzinym okresie ustalania równowagi. Taka jednopunktowa kalibracja, która uwzględnia zarówno wahania czułości biosensora, jak i zmiany przepuszczalności skóry, pozwala na konwersję kolejnych pomiarów biosensora na wartości glikemii. Algorytm przetwarzania sygnału jest elementem oprogramowania biomonitора [12]. Opóźnienie odczytu stężenia glukozy wynosi około 17 minut.

Odpowiednie oprogramowanie nadzoruje integralność napływających danych, eliminując fałszywe sygnały pochodzące z zakłóceń elektrycznych, prądów tła, otwartych czy krótkich obwodów. Dane odbiegające od założonych kryteriów nie są rejestrowane jako odczyt stężenia glukozy. Biomonitor zawiera również sensory temperatury i przewodnictwa skóry. Działanie sensora przewodnictwa skóry jest bezpośrednio związane z ilością potu na powierzchni skóry. Duże wahania temperatury lub obecność glukozy w pocie mogą zaburzać pomiar glukozy, dlatego jeżeli sygnał z któregoś z sensorów przekroczy określone wartości progowe, pomiar glikemii w tym cyklu nie zostanie wykonany. Takie metody kontroli napływających danych pozwalają zapobiec potencjalnym niedokładnościom odczytu stężenia glukozy. W obecnym badaniu około 20% pomiarów odrzucono z powodu eliminacji niektórych danych przez system nadzorujący ich integralność.

Model badawczy

Wykonano cztery badania kliniczne, każde z nich otrzymało akceptację odpowiednich instytucji. Dokładność pomiarów oceniano w kontrolowanych warunkach klinicznych, symulowanych warunkach domowych oraz rzeczywistych warunkach domowych. Ponadto, badanie porównawcze metodami laboratoryjnymi pozwoliło ocenić dokładność pomiarów w odniesieniu do standardów laboratoryjnych (YSI analyzer; Yellow Springs Instruments). Odczyty biomonitора porównano z seryjnymi pomiarami glukozy z krwi kapilarnej wykonanymi za pomocą różnych metod. Pacjenci nosili biomonitor przez 15 godzin (3-godzinny okres ustalania równowagi i 12-godzinny okres pomiarowy). W warunkach klinicznych stero- wano glikemią zarówno w kierunku hipoglikemii, jak i hiperglikemii. Wszyscy badani to osoby dorosłe (18 lat i więcej) chore na cukrzycę typu 1 lub 2, wymagające leczenia insuliną. Wyniki pomiarów biomonitора w okresie badania nie były dostępne dla pacjentów i badaczy. Wszystkie zmiany dawek insuliny odbywały się na podstawie pomiarów glukozy we krwi. Tabela 1 podsumowuje schemat badań klinicznych oraz liczbę pomiarów i wyniki odczytów biomonitора. Pacjenci notowali czas posiłków i wielkość dawki insuliny. Nie wymagano umieszczania w notatkach prawdopodobnych objawów hipoglikemii.

Metody analizy statystycznej danych

Zapis danych oraz analiza dokładności i precyzji pomiarów są przedmiotem innej pracy [2–4]. Celem niniejszej analizy była ocena zdolności biomonitора

do poprawnego wykrycia hipoglikemii z równocześnie wykonywanymi pomiarami stężenia glukozy za pomocą innych metod. Analizę przeprowadzono dla hipoglikemii definiowanej jako stężenie glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l i różnych progów uruchomienia sygnału alarmowego. Na każdym poziomie alarmowym każdy odczyt biomonitора oceniano jako rzeczywistość dodatni (TP, *true positive*), fałszywie dodatni (FP, *false positive*), rzeczywistość ujemny (TN, *true negative*) oraz fałszywie ujemny (FN, *false negative*). Każde z tych pojęć definiuje się następująco:

- Incydent hipoglikemii: stężenie glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l;
- Próg alarmu niskiego stężenia glukozy: wartość progowa, poniżej której biomonitor uruchamia sygnał dźwiękowy;
- TP: glikemia $\leq 3,9$ mmol/l i biomonitor wskazuje wartość niższą lub równą poziomowi alarmu;
- FP: glikemia $> 3,9$ mmol/l, ale biomonitor wskazuje wartość niższą lub równą progowi alarmu;
- TN: glikemia $> 3,9$ mmol/l i biomonitor wskazuje wartość wyższą niż próg alarmu;
- FN: glikemia $\leq 3,9$ mmol/l, ale biomonitor wskazuje wartość wyższą niż próg alarmu.

Czułość i specyficzność określono dla 7 progów alarmu niskiego stężenia glukozy (3,9; 4,4; 5,0; 5,6; 6,1; 6,7 i 7,2 mmol/l) i zdefiniowano następującymi równaniami:

$$\text{Czułość} = \text{TP} / (\text{TP} + \text{FN})$$

$$\text{Specyficzność} = \text{TN} / (\text{TN} + \text{FP})$$

Wyniki te posłużyły do przygotowania krzywych charakterystyki operatora odbiornika (ROC).

Tabela 1. Opis zastosowanych protokołów

Badanie	Dokładność	Symulacja warunków domowych	Warunki domowe	Porównanie z metodami laboratoryjnymi
Warunki	Kontrola kliniczna	Symulacja warunków domowych	Domowe	Symulacja warunków domowych
Czas trwania (dni)	1	2	5 (środa–niedziela)	1
Liczba użytych biomonitorów/dzień	2	1	1	2
Urządzenie kalibrujące	HemoCue Photometer	One Touch Profile	One Touch Profile	YSI Analyzer
Urządzenie do badań porównawczych glukozy	HemoCue Photometer	HemoCue Photometer	One Touch Profile	YSI Analyzer
Częstość pomiarów porównawczych glukozy (n/h)	2	2	1	1
Liczba pomiarów monitora	406	212	420	53
Całkowita liczba par pomiarów*	7181	3829	3060	417

Dane występują jako n, o ile nie określono inaczej. *Dotyczy również par pomiarów, gdzie odczyt biomonitора i/lub stężenia glukozy we krwi wykraczał poza zakres 40–400 mg/dl

Frakcja TP jest równa czułości i odzwierciedla liczbę prawidłowo zidentyfikowanych przez biomonitor incydentów hipoglikemii w stosunku do całkowitej liczby spadków stężenia glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l. Frakcję FP oblicza się przez odjęcie specyficzności od 1,0. Frakcja FP wskazuje liczbę nieprawidłowo zidentyfikowanych hipoglikemii w każdej sytuacji, w której glikemia wynosi $> 3,9$ mmol/l.

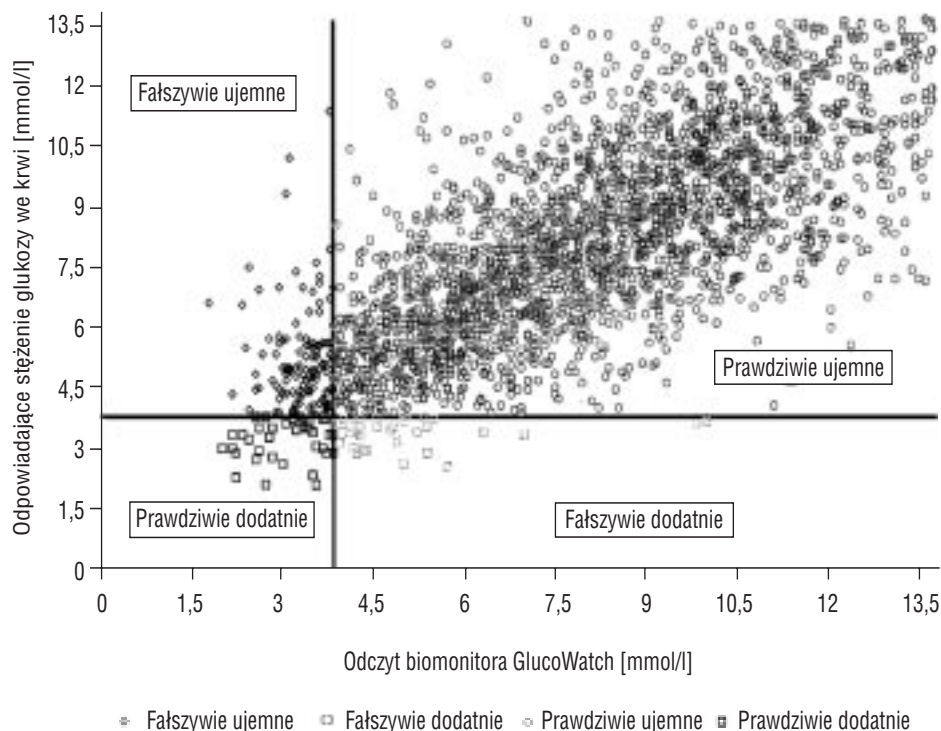
Analizowano dwa typy hipoglikemii. W pierwszej kolejności analizowano jedynie pary odczytów biomonitora i stężenia glukozy we krwi. Aby uzyskać taką parę odczytów, odpowiadający wynik glikemii należało oznaczać 10–20 minut przed odczytem biomonitora. W ten sposób analizowano wyniki wszystkich badań. Ponadto, w warunkach domowych analizowano wszystkie pomiary glukozy $\leq 3,9$ mmol/l, nawet jeśli nie było równoległych odczytów biomonitora. Uzupełniano je wówczas z danymi na podstawie odczytów sąsiednich.

Wyniki

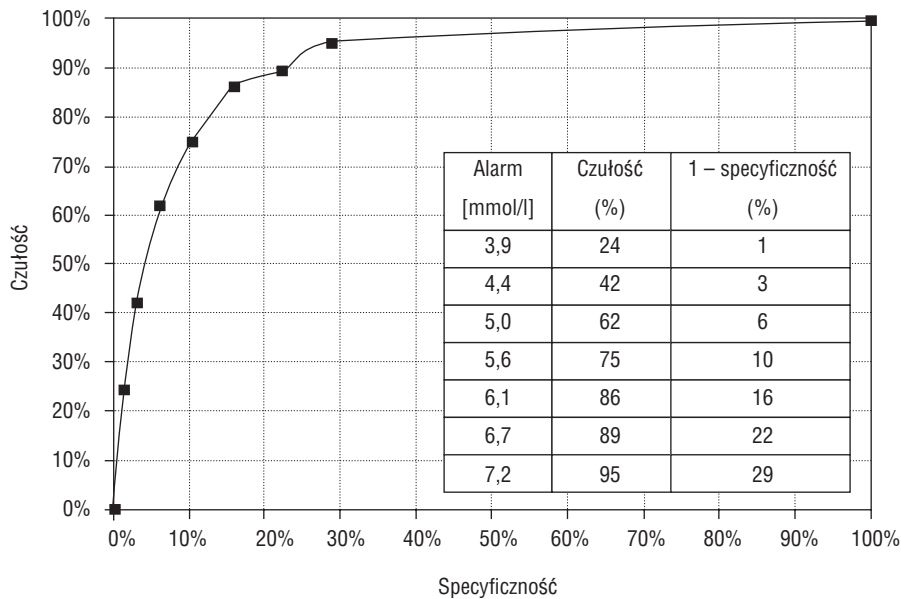
W badaniu w warunkach domowych wystąpiły 247 incydenty hipoglikemii spośród 5305 pomiarów stężenia glukozy we krwi. Wśród 247 incydentów hipoglikemii 160 posiadało odpowiadający zapis biomonitora spośród 3060 par pomiarów.

Zbiór odczytów biomonitora w odniesieniu do porównawczych badań stężenia glukozy we krwi przedstawia rycina 1. Linie zaznaczone na rycinie obrazują definicję hipoglikemii (glikemia $\leq 3,9$ mmol/l) i jeden wybrany próg alarmu niskiego stężenia glukozy (3,9 mmol/l). Te linie dzielą rycinę na kwadranty wartości TP, FP, TN i FN. Tabulacja przedstawia wartości TP, FP, TN i FN równe odpowiednio 39, 36, 2864 i 121. Na podstawie tych danych wartości czułości i specyficzności wynoszą odpowiednio: 0,24 i 0,99. Jeśli więc próg alarmu niskiej glikemii zostanie ustawiony na 3,9 mmol/l, biomonitor zidentyfikuje poprawnie 24% ($39/[39 + 121]$) incydentów hipoglikemii. Ponadto, przy braku hipoglikemii, biomonitor będzie poprawnie identyfikował wartości glikemii $> 3,9$ mmol/l w 99% ($2864/[2864 + 36]$).

Czułość i specyficzność dla pozostałych progów alarmu niskiej glikemii 4,4; 5,0; 5,6; 6,1; 6,7 i 7,2 mmol/l obliczono na podstawie podobnej tabulacji graficznej. Rycina 2 przedstawia tabelę z danymi oraz krzywe ROC, wyznaczone na podstawie tych danych, gdzie na osi odciętych zaznaczono wartość wyrażania 1,0–specyficzność (lub frakcja FP), a na osi rzędnych czułość (lub frakcja TP). Przedstawione wyniki wskazują, że im wyższy próg alarmu, tym większa jest czułość i wartość wyrażania



Rycina 1. Wykres korelacji odczytów biomonitora GlucoWatch i pomiarów stężenia glukozy we krwi w próbie badanej w warunkach domowych. Czułość alarmu niskiej glikemii w warunkach domowych dla definicji hipoglikemii 3,9 mmol/l i progu alarmu niskiej glikemii biomonitora GlucoWatch 3,9 mmol/l



Rycina 2. Krzywa ROC dla danych z próby w warunkach domowych

1,0–specyficzność. Frakcja TP wzrosła z 24% do 95%, a frakcja FP wzrosła z 1% do 29% wraz ze wzrostem progu alarmu z 3,9 do 7,2 mmol/l.

Podobną analizę przeprowadzono dla wszystkich prób klinicznych i otrzymano podobne wyniki (danych nie przedstawiono). W każdym przypadku zwiększanie progu alarmu niskiego stężenia glukozy z 3,9 do 7,2 mmol/l powodowało wzrost frakcji TP powyżej 90% i wzrost frakcji FP do około 30%. Podobne wyniki uzyskano przy zdefiniowaniu hipoglikemii na poziomie 3,3 lub 2,8 mmol/l, chociaż przy mniejszej częstotliwości incydentów (danych nie przedstawiono).

W celu analizy par danych niezbędne jest funkcjonowanie biomonitora w czasie każdego pomiaru stężenia glukozy we krwi. Odczyty biomonitora mogą pozostać niedostępne z kilku powodów, na przykład: dane zarejestrowane w warunkach domowych wskazują, że na 247 incydentów hipoglikemii było dostępnych 160 par wyników. Spośród pozostałych 87 incydentów hipoglikemii, wyniki 24 były niedostępne z powodu wystąpienia hipoglikemii przed lub podczas okresu kalibracji lub po wyłączeniu biomonitora. Pozostałe 63 odczyty biomonitora były niedostępne, ponieważ czas oznaczenia różnił się od czasu odczytu biomonitora o ponad 15 ± 5 minut lub pomiar glikemii nakładał się na odrzucony odczyt biomonitora. Niemniej jednak, z uwagi na częsty i automatyczny charakter odczytów, do dalszej analizy można wykorzystać odczyt najbliższy odrzuconemu. Ponadto, ponieważ nadmierne wydzielanie potu może się wiązać z hipoglikemią, biomoni-

tor zaprojektowano tak, aby wydawał sygnał dźwiękowy w przypadku odrzucenia odczytu z powodu nadmiaru potu. Uwzględniając sąsiadujące odczyty przy założonym progu alarmu niskiego stężenia glukozy 5,6 mmol/l i alarmie potliwości, czułość wynosi 75% (lub 47 z 63). Wartość ta jest identyczna z uzyskaną z analizy par.

Wnioski

Jak wskazują wyniki, zwiększenie progu alarmu niskiego stężenia glukozy powoduje wzrost frakcji TP, ale również wzrost frakcji FP. W próbie wykonywanej w warunkach domowych zwiększanie progu alarmu z 3,9 do 5,6 mmol/l powoduje wzrost frakcji TP o około 50% z mniej niż 10% wzrostem frakcji FP. Dalsze jednak zwiększanie progu alarmu do 7,2 mmol/l powodowało stosunkowo mały wzrost frakcji TP (< 20%), podczas gdy frakcja FP wzrastała do 16%. Warto zauważyć, że wartości frakcji TP są niedoszacowane, ponieważ zakłada się, że urządzenie kontrolujące stężenie glukozy we krwi jest wolne od błędów. Wszystkie błędy natomiast przypisuje się biomonitorowi.

Kompromis pomiędzy frakcją TP a FP najlepiej obrazują krzywe ROC. Poziom alarmu optymalnie ustawiony jest wtedy, gdy przebieg krzywej ROC jest bliski jedności [5]. Wyniki próby w warunkach domowych sugerują, że ustawienie alarmu na progu 5,6 mmol/l jest najbardziej optymalne w celu wykrycia stężenia glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l. W tych warunkach użytkownik otrzymuje optymalne wartości frakcji TP (75%) i frakcji FP (10%).

Krzywe ROC analizowano we wszystkich czterech próbach (danych nie pokazano). W każdym przypadku próg alarmu niskiego stężenia glukozy określony na 5,6 mmol/l uzyskiwał optymalne wartości frakcji TP (75–89%) i FP (10–17%). Uzyskiwane wyniki są bardzo podobne we wszystkich próbach, niezależnie od różnic w kalibracji i kontrolujących odczyty biomonitora glukometrów, a także od warunków danej próby — sugeruje to, że funkcja alarmu niskiego stężenia glukozy jest bardzo stabilna.

Ustawienie progu alarmu na 5,6 mmol/l powoduje powstanie „strefy nieróżnicującej”, w której wartości glikemii wahają się w zakresie 3,9–5,6 mmol/l. Chociaż te wartości nie mieszczą się w zakresie hipoglikemii, alarm może stanowić wczesne ostrzeżenie o jej możliwym wystąpieniu. Stąd uruchomienie sygnału dźwiękowego jest pożyteczne i uzasadnione. Należy zauważyć, że znaczna liczba pomiarów fałszywie dodatnich mieściła się w tej „strefie nieróżnicującej”.

Do analizy frakcji TP i FP konieczny jest zarówno odczyt biomonitora, jak i odczyt glukometru uzyskane w określonym czasie. Ponieważ stężenie glukozy mierzono jedynie raz lub dwa razy na godzinę (zależnie od próby), możliwe że niektóre incydenty hipoglikemii wykluczono z analizy, ponieważ pomiar stężenia glukozy we krwi nie został wykonany w odpowiednim momencie. Dużo uwagi wymagają sytuacje, w których wystąpiła hipoglikemia (stężenie glukozy we krwi $\leq 3,9$ mmol/l), a które wykluczono z analizy ze względu na brak równoległego odczytu biomonitora. W przypadku kilku incydentów hipoglikemii nie uzyskano pary odczytów z powodu odrzucenia odczytu biomonitora lub pomiarów glikemii różniących się czasem zapisu o ponad 15 ± 5 minut. Ze względu na częsty i automatyczny sposób zbierania danych do wykrywania hipoglikemii wykorzystuje się bezpośrednio sąsiadujące odczyty. Analiza tych sąsiadujących odczytów, które również zawierają alarmy nadmiernej potliwości, wykazuje czułość podobną jak analiza par odczytów. Dlatego, nawet jeśli biomonitor odrzuca prawdopodobne błędne odczyty, spełnia nadal funkcję alarmową z uwagi na sposób gromadzenia danych.

Odrzucanie odczytów spowodowane poceniem zwraca szczególną uwagę, ponieważ może to być objaw hipoglikemii. Jak podają badane osoby, odczyty odrzucono w sytuacjach, w których nie było wątpliwości, że występuje pocenie. W próbie w warunkach domowych uzyskano 13 573 odczyty biomonitora w trakcie 420 zastosowań. Odrzucono 422 odczyty (3,1%) z powodu pocenia. Spośród 247 incydentów hipoglikemii obserwowanych

w tym badaniu, 11 (4,5%) wiązało się z odrzuceniem pomiaru z powodu pocenia. Tak więc, chociaż pocenie wystarczające do odrzucenia odczytu częściej występuje w trakcie hipoglikemii, całkowita częstość pomiarów odrzuconych z tego powodu w próbie w warunkach domowych jest stosunkowo niska.

Kompromis pomiędzy frakcją TP a FP jest fundamentalnym ograniczeniem każdego testu diagnostycznego zastosowanego do wykrywania choroby lub objawu. Innym ograniczeniem specyficznym dla biomonitora jest luka czasowa między rzeczywistą wartością glikemii a odczytem biomonitora. W przypadku biomonitora pierwszym składnikiem luki czasowej jest 20-minutowy cykl pomiarowy, z czego wynika uśredniony w czasie pomiar stężenia glukozy. Dodatkową przyczyną luki czasowej jest transfer masy między krwią a tkankami obwodowymi, zaobserwowany w badaniach z implantowanymi do tkanki podskórnej sensorami czy urządzeniami działającymi na zasadzie mikrodializy [1]. Dokładne rozróżnienie tych dwóch przyczyn luki czasowej wymaga dalszych badań w kontrolowanych warunkach i przy wystandaryzowanych wahaniach glikemii, uwzględniających hipoglikemię indukowaną przez insulinę.

W praktyce ta luka czasowa jest dodatkowym argumentem przemawiającym za uważnym doбором progu alarmu niskiej glikemii. Chory lub lekarz mogą zmieniać próg alarmu zależnie od bieżących potrzeb. Na przykład, w razie konieczności bardzo wczesnego ostrzeżenia o hipoglikemii (jak w przypadku prowadzenia samochodu lub obsługi urządzeń) powinno się podwyższyć próg alarmu. Oczywiście wówczas należy się również spodziewać większej liczby fałszywie dodatnich alarmów, jednak sprawdzenie odczytów bezpośrednio przed rozpoczęciem czynności i uważne śledzenie objawów pozwala choremu zdecydować, czy konieczne jest podjęcie jakichkolwiek działań. I odwrotnie, gdy potrzebna jest większa pewność hipoglikemii w przypadku sygnału dźwiękowego, próg alarmu należy obniżyć i tym samym zmniejszyć się liczba fałszywie dodatnich alarmów.

Przydatność tego nowego urządzenia należy ocenić stosownie do istnienia alternatywnych rozwiązań. Obecnie chorzy na cukrzycę muszą polegać na prawdopodobnych objawach hipoglikemii i ograniczonej liczbie pomiarów glukometrem w ciągu dnia. A więc warto ocenić możliwość wykrywania hipoglikemii na podstawie tego samego zbioru danych przy użyciu typowych metod monitorowania glikemii. Po uwzględnieniu czasu posiłków na podstawie notatek chorego oraz danych o wartościach stężenia glukozy we krwi, uzyskanych z próby prze-

przewodzonej w warunkach domowych, autorzy przeanalizowali dwie najczęściej zalecane metody kontroli glukozy we krwi.

Po pierwsze, wykrywanie hipoglikemii ($\leq 3,9$ mmol/l) analizowano w odniesieniu do standardowego, 2-krotnego w ciągu dnia, oznaczenia stężenia glukozy we krwi (przed śniadaniem i przed kolacją). Po drugie, w odniesieniu do 4-krotnego badania stężenia glukozy we krwi (przed każdym posiłkiem i przed snem). Wyniki tych badań wskazują, że czułość (frakcja TP) wynosi 14 i 39% odpowiednio dla 2- i 4-krotnych oznaczeń stężenia glukozy we krwi w ciągu dnia. W tej analizie nie ma wartości fałszywie dodatnich, ponieważ założono, że wyniki badania glikemii są prawdziwe.

Biomonitor z progiem alarmu hipoglikemii ustawionym na 4,4 mmol/l wykazał frakcję TP 42%, a frakcję FP jedynie 3% (patrz tab. na ryc. 2), czyli nawet przy niższym niż optymalny proggu wykrywania hipoglikemii biomonitor wykrywa więcej incydentów hipoglikemii niż 4-krotne oznaczenia glikemii w ciągu dnia przy małej liczbie alarmów fałszywie dodatnich. Biomonitor przekroczył wykrywalność uzyskaną przy dwóch oznaczeniach stężenia glukozy na dobę. Biorąc pod uwagę, że większość chorych na cukrzycę typu 1 mierzy stężenie glukozy we krwi dwa lub mniej razy dziennie [13], biomonitor może istotnie poprawić skuteczność dotychczasowych metod kontroli.

Aby ocenić wartość badania diagnostycznego, często stosuje się określenie pola pod krzywą ROC. Idealne badanie odpowiadałoby polu pod krzywą równym 1,0. Badanie z wynikiem pola pod krzywą (AUC, *area under the curve*) poniżej 0,5 ma małą wartość diagnostyczną. Na przykład, Meloy i wsp. [14] stosowali reflektometr [glukometr] (*Accu-check III; Boehringer Mannheim*, Indianapolis, IN) do wykrywania hipoglikemii (zdefiniowanej jako glikemia $< 2,2$ mmol/l) u noworodków w porównaniu z oznaczeniem laboratoryjnym. Analiza ROC wykazała AUC równe około 0,85 dla pomiarów wykonanych w pierwszej godzinie po porodzie. Boyd [15] omawia zastosowanie parathormonu (PTH), jonu fosforanowego (PO_4^-) i chlorkowego (Cl^-) w różnicowaniu pacjentów z pierwotną nadczynnością przytarczyc (potwierdzoną biopsją) i osób zdrowych. Analiza krzywych ROC wykazała AUC, odpowiednio: 0,98, 0,84 i 0,54 dla PTH, PO_4^- i Cl^- . Tak więc PTH ma wysoką użyteczność diagnostyczną, podczas gdy jon chlorkowy niewielką. Dla próby w warunkach domowych, przedstawianej obecnie, uzyskano wartość AUC 0,91, co wskazuje na wysoką użyteczność diagnostyczną.

Można dyskutować, czy przyjęta definicja hipoglikemii $\leq 3,9$ mmol/l, z której korzystano w tej analizie, jest wyższa niż wartość, przy której występują typowe objawy hipoglikemii u wielu chorych. Ta specyficzna definicja hipoglikemii ma charakter arbitralny. Istotniejsza jest różnica między definicją hipoglikemii a wybranymi progami alarmu. Implikacją tej analizy jest wniosek, aby alarm niskiej glikemii był określony stosownie do założonego proggu u pacjenta. Szczególnie ustawienie alarmu 1,1–1,7 mmol/l powyżej granicy objawów jest szczególnie optymalne dla kompromisu między frakcją TP a frakcją FP.

Podsumowując, biomonitor GlucoWatch po pojedynczym oznaczeniu stężenia glukozy we krwi w celu kalibracji dostarcza przez 12 godzin częstych (3/h) i automatycznych pomiarów glukozy. Częste i automatyczne pomiary pozwalają na efektywniejsze wykrywanie hipoglikemii niż dotychczas stosowane metody z minimalną liczbą fałszywie dodatnich odczytów. Ponadto, umożliwia, chociaż kosztem dodatkowych alarmów fałszywie pozytywnych, dostosowanie proggu alarmu niskiej glikemii do potrzeb chorego w celu uzyskania wyższej wykrywalności. Po sprawdzeniu poprzednich odczytów (analiza trendu) i oceny specyficznej sytuacji chory może decydować, jakie działania podjąć po uruchomieniu alarmu.

Urządzenie to wydaje się obiecującym narzędziem wspomagającym w bardziej intensywnym leczeniu cukrzycy, stwarza ono większe możliwości zapobiegania incydentom ciężkiej hipoglikemii. Konieczne są dalsze badania, aby udokumentować takie efekty działania biomonitora. Dodatkowe prace powinny się skupić na udoskonaleniu metod pozwalających na uzyskanie korzystniejszej relacji frakcji TP i FP oraz jeszcze efektywniejszym wykrywaniu hipoglikemii.

PIŚMIENNICTWO

1. Bolinder J., Hagstrom-Toft E., Ungerstedt U., Arner P.: Self-monitoring of blood glucose in Type 1 diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions. *Diabetes Care* 1997; 20: 64–70.
2. Garg S.K., Potts R.O., Ackerman N.R., Fermi S.J., Tamada J.A., Chase H.P.: Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1708–1714.
3. Tamada J.A., Garg S., Jovanovic L., Pitzer K.R., Fermi S., Potts R.O., the Cygnus Research Team: Noninvasive glucose monitoring: comprehensive clinical results. *JAMA* 1999; 282: 1839–1844.
4. Tierney M.J., Tamada J.A., Potts R.O., Eastman R.C., Pitzer K., Ackerman N.R., Fermi S.J.: The GlucoWatch biographer: a frequent, automatic and non-invasive glucose monitor. *Ann. Med.* 2000; 32: 632–641.
5. Metz C.E.: Basic principles of ROC analysis. *Semin. Nucl. Med.* 1973; 8: 283–298.

6. Singh J., Dinh S.M., Berner B.: Electrical properties of skin. W: *Electronically Controlled Drug Delivery*. Berner B, Dinh S.M., (red.). Boca Raton, Florida, CRC Press, 1998, 47–62.
7. Glikfeld P., Hinz R.S., Guy R.H.: Noninvasive sampling of biological fluids by iontophoresis. *Pharm. Res.* 1989; 6: 988–990.
8. Rao G., Glikfeld P., Guy R.H.: Reverse iontophoresis: development of a noninvasive approach for glucose monitoring. *Pharm. Res.* 1993; 10: 1751–1755.
9. Tamada J.A., Bohannon N.J.V., Potts R.O.: Measurement of glucose in diabetic subjects using noninvasive transdermal extraction. *Nat. Med.* 1995; 1: 1198–1201.
10. Tierney M.J., Jayalakshmi Y., Parris N.A., Reidy M.P., Uhegbu C., Vijayakumar P.: Design of a biosensor for continual, transdermal glucose monitoring. *Clin. Chem.* 1999; 45: 1681–1683.
11. Kurnik R.T., Berner B., Tamada J., Potts R.O.: Design and simulation of a reverse iontophoretic glucose monitoring device. *J. Electrochem. Soc.* 1998; 145: 4119–4125.
12. Kurnik R.T., Oliver J.J., Waterhouse S.R., Dunn T., Jayalakshmi Y., Lesho M., Lopatin M., Tamada J., Wei C., Potts R.O.: Application of the mixtures of experts algorithm for signal processing in a non-invasive glucose monitoring system. *Sensors Actuators B* 1999; 60: 19–26.
13. Karter A.J., Ferrara A., Darbinian J.A., Ackerson L.M., Selby J.V.: Self-monitoring of blood glucose: language and financial barriers in a managed care population with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 477–483.
14. Meloy L., Miller G., Chandrasekaran M.H., Summitt C., Gutcher G.: Accuracy of glucose reflectance testing for detecting of hypoglycemia in term newborns. *Clin. Pediatr.* 1999; 38: 727–724.
15. Boyd J.C.: Mathematical tools for demonstrating the clinical usefulness of biochemical markers. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1997; 57: 46–63.