

Martijn Gerritsen

# Problemy związane z wszczepianymi podskórnie sensorami glukozy

## Problems Associated With Subcutaneously Implanted Glucose Sensors

Naukowcy prowadzący badanie *The Diabetes Control and Complications Trial* wykazali ścisłą zależność pomiędzy intensywnością leczenia cukrzycy typu 1 a rozwojem i progresją pewnych szczególnych powikłań, takich jak: retinopatia cukrzycowa, nefropatia i neuropatia [1]. W badaniu *Kumamoto* obserwowano podobny efekt intensywnej insulinoterapii u nieotyłych chorych na cukrzycę typu 2 [2]. Ostatnio w badaniu *UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study)* wykazano korzystny wpływ intensywnego leczenia cukrzycy typu 2 na powikłania zależne od mikroangiopatii [3].

Z intensywnym leczeniem insulina związana jest konieczność częstych pomiarów poziomu glukozy we krwi i dostosowywanie dawki insuliny kilka razy dziennie. Jednak, nawet przy intensywnym sposobie leczenia, liczba pomiarów glukozy w ciągu dnia jest ograniczona i może dostarczać tylko częściowych informacji o zmianach jej poziomu w ciągu doby. Ponadto, intensywne leczenie insulina niesie ze sobą większe ryzyko istotnej hipoglikemii. Ponieważ wielu chorych nie ma poczucia nadmiernego obniżenia poziomu cukru we krwi, powstała idea ciągłego pomiaru poziomu glukozy we krwi, która pozwoliłaby na lepsze dawkowanie insuliny, jak również na wcześnie wykrywanie incydentów hipoglikemii. Niewątpliwie ciągle monitorowanie można wykorzystać jako element sprzężenia automatycznego systemu podawania insuliny lub jako system ostrzegający przed hipoglikemią.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2000, 23, 2, 143–144  
Copyright © 1999 by *American Diabetes Association*, Inc.

*American Diabetes Association* nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

*Diabetologia Praktyczna* 2000, tom 1, nr 1, 51–54

Tłumaczenie: dr med. Marek Przędziak

Wydanie polskie: *Via Medica*

Mimo nieustających wysiłków zmierzających do uzyskania wszczepialnego sensora glukozy, nadal nie opracowano przydatnej klinicznie koncepcji ciągłego kontrolowania poziomu glukozy. Tkanke podskórna uważa się za najlepsze miejsce do wszczepienia sensora, ponieważ dostęp do niej jest bardzo łatwy i w razie nieprawidłowej pracy sensor można wymienić. Były przypadki, że sensor działał właściwie przez kilka tygodni lub miesiąc, jednak większość implantowanych podskórnie sensorów nie była w stanie dokonywać wiarygodnych pomiarów dłużej niż przez kilka godzin z powodu istotnego wzrostu oporu przepływającego przez sensor prądu [4–8]. Ta niestabilność biologiczna nie dawała się przewidzieć podczas badań sensorów *in vitro*. Ponieważ po usunięciu sensory funkcjonowały prawidłowo, można przypuszczać, że otaczające środowisko oddziaływało na nie niekorzystnie. Proces gojenia rany, reakcja gospodarza na wszczep oraz skład krwi dopływającej do otaczającej tkanki z pewnością wpływają na działanie sensora. Niestety żaden z tych czynników nie został poddany systematycznej ocenie. W niniejszym artykule omówione zostały niektóre z powyższych problemów.

Updike i wsp. [9] analizowali działanie dwóch różnych typów sensorów glukozy u psów. Sensory były typowymi elektrodami enzymatyczno-elektrycznymi wykrywającymi nadtlenek wodoru, z wieloma warstwami blon, które wpływają na wzrost jego wydajności. Sensor razem z wskaźnikiem radiowym w obudowie z polietylenu był wszczepiany podskórnie. Zastosowano również kolnierz z dakronu welurowo-poliestowego, aby umocować go w odpowiednim miejscu. Wykazano, że taki system jest efektywniejszy i działa dłużej niż uprzednio stosowane sensory igłowe [10, 11]. Nowym rozwiązaniem w tym badaniu było dodanie do obecnego układu blony

stymulującej angiogenezę w celu pobudzenia tworzenia włosniczek przylegających do sensora. Mimo że idea poprawy ukrwienia wokół sensora nie jest nowa [12–16], nie była ona dotychczas realizowana w układach sensorów wszczepianych *in vivo*. Dodanie tej błony wydłużało czas działania sensorów, czas reakcji, liniowość i stabilność kalibracyjną. Warto wymienić krytyczne uwagi na temat projektu samego badania. Ocena obu typów sensorów była prowadzona w dwóch oddzielnych eksperymentach, w dość długich odstępach czasu. Jeden układ badawczy byłby bardziej właściwy do oceny wpływu, jaki wywołuje dodanie błony pobudzającej angiogenezę. Również analiza działania obu typów sensorów u tych samych zwierząt, w podobnych warunkach, umożliwiłaby lepszą interpretację wyników. Oceniano jedynie ograniczoną liczbę sensorów nowego typu.

Z metodologicznego punktu widzenia badanie to jest jednak interesujące. Badacze oceniali dokładność wszczepionych sensorów z wykorzystaniem całego zakresu klinicznej oceny, z dobrze określonym algorytmem podawania wlewu glukozy i insuliny. Dodatkowo, przesunięcie czułości w okresie poimplantacyjnym korygowano poprzez zmiany średnich poprzednich kalibracji. Chociaż nie oceniono całkowitego przesunięcia czułości, metoda ta jest użytecznym narzędziem oceny stabilności kalibracyjnej w odniesieniu do aktualnej pracy implantowanego sensora. Zastosowanie tej metody w badaniach sensorów jest ograniczone prawdopodobnie ze względu na krótki okres ich działania.

Ważnym wnioskiem wypływającym z tego badania było stwierdzenie, że możliwe jest kontrolowanie poziomu glukozy w tkance podskórnej. Zmiana czułości sensora była również istotnie mniejsza w porównaniu ze stwierdzoną w innych badaniach, co znacznie wydłuża okres jego działania. Wynikało to zapewne z wytworzenia torebki łącznotkankowej zapewniającej dopływ tlenu i glukozy do sensora. Po pewnym czasie potwierdziło się znaczenie dopływu odpowiedniej ilości krwi, ponieważ we wczesnym okresie po implantacji występowały trudności w kontrolowaniu poziomu glukozy. To z kolei stwarza inną perspektywę oceny poprzednich typów sensorów krótkodziałających. Niewykluczone też, że implantacja stosunkowo dużego urządzenia powodowała znaczną przebudowę tkanki łącznej w porównaniu z dotychczas wszczepialnymi sensorami typu igłowego. Dodanie błony pobudzającej angiogenezę skracało wstępny okres niestabilności pomiarowej. Badacze donosili o uzyskiwaniu stabilnych pomiarów po tygodniu od implantacji, co wydaje się jednak mało prawdopodobne [17]. Badacze sadzą rów-

niez, że błona ta ułatwia powstawanie cieńszej i bardziej unaczynionej kapsuły z tkanki łącznej. Niestety, nie przedstawiono ani jednego wyniku badania histopatologicznego, które potwierdzałoby te opinie. Panuje ogólne przekonanie, że tkanka łączna otaczająca sensor opóźnia przekazywanie bodźców, wpływając negatywnie na działanie sensorów [18–20]. Wcześniej wykazano obecność przetrwałej ziarniny łącznotkankowej na powierzchni sensora 4 tygodnie po implantacji [10, 11], co może wpływać pozytywnie na jego działanie. Dobrze unaczyniona tkanka ziarninowa zapewnia lepszy dopływ glukozy do sensora niż ubogonaczyniowa włóknista kapsuła z tkanki łącznej. Należy jednak podkreślić, że obecność tkanki ziarninowej w tym okresie świadczy o przetrwałym procesie zapalnym [21]. W konsekwencji ten aktywny proces może skracać czas działania wszczepionego urządzenia. Odnosi się to szczególnie do pełnych systemów, ponieważ wymiana złe działającego sensora wymaga ponownego zabiegu chirurgicznego. Ponadto, wszczepiony kompletny układ działa we w miarę stabilnym środowisku. Budowa takiego sensora eliminuje konieczność dodatkowych manipulacji w czasie wszczepiania, a to zapobiega powstawaniu małych krwiaków w miejscu implantacji [22–24]. Z kolei zakotwiczenie układu sensora za pomocą porowatego kołnierza ogranicza jego ruch w obszarze połączenia czynnościowego sensora z tkanką, a to zmniejsza odczyn zapalny z tworzeniem włóknistej kapsuły łącznotkankowej [25, 26].

Pomimo wyboru najlepiej działających sensorów dokonano na podstawie szczegółowych badań wstępnych przed wszczepieniem oraz oceny reakcji *in vivo* w trakcie wszczepiania nadal znaczna liczba tych urządzeń była zawodna. Zdaniem autorów przyczynę stanowi tworzenie się włóknistej kapsuły z pozbawionej naczynek tkanki łącznej, która nie dostarcza tlenu i glukozy do sensora. Niestety, rodzaj zaburzeń pracy konkretnych sensorów nie został opisany. Wiadomo, że poddanie sensora badaniom *in vitro* już po ekspozycji na środowisko biologiczne pozwala ustalić źródło niestabilności w układzie biologicznym [7]. W tej pracy badanie *in vitro* po okresie implantacyjnym zostało przeprowadzone w celu wyjaśnienia rodzaju zaburzeń. Nie porównano jednak danych przed i po implantacji. Jest to problem dotyczący wszystkich badań z implantami. Możliwe przyczyny zaburzeń nie zostały potwierdzone w badaniach. Dopiero po lepszym zrozumieniu procesów powodujących zaburzenia funkcjonowania sensora możliwe jest opracowanie właściwego sposobu postępowania poprawiającego długotermi-

nowe działanie w środowisku biologicznym. Uzyskanie takiej wiedzy wymaga współdziałania badaczy w zakresie wielu dyscyplin nauk podstawowych. Eksperymenty *in vitro* pozwalają odtworzyć wiele elementów warunków *in vivo* i powinny być częściej stosowane w celu zapelnienia pewnej luki w badaniach urządzeń do implantacji. Badania *in vivo* powinny być zarezerwowane jedynie dla obiecujących rozwiązań. Model zwierzęcy wydaje się bardziej odpowiedni niż model ludzki, ponieważ zabiegi oraz ocena histopatologiczna są łatwiejsze do przeprowadzenia. Nadal warto prowadzić badania oceny możliwego oddziaływania reakcji tkankowej na wszczepione urządzenie.

## PISMIENICTWO

- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
- Ohkubo Y., Kisikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
- UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- Gerritsen M., Jansen J.A., Kros A., Nolte R.J.M., Lutterman J.A.: Performance of subcutaneously implanted glucose sensors: a review. *J. Invest. Surg.* 1998; 11: 163–174.
- Pickup J.C., Thevenot D.R.: European achievements in sensor research dedicated to *in vivo* monitoring: advances in biosensors. London, JAI Press 1993; (supl. 1): 201–225.
- Gough D.A., Armour J.C.: Development of the implantable glucose sensor: what are the prospects and why is it taking so long? *Diabetes* 1995; 44: 1005–1009.
- Fraser D.M.: Biosensors in the Body: Continuous In Vivo Monitoring. Chichester, U.K., Wiley 1997.
- Reichert W.M., Sharkawy A.A.: Biosensors: Handbook of Biomaterials Evaluation: Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials. London, Taylor & Francis 1999.
- Updike S.J., Shults M.C., Gilligan B.J., Rhodes K.R.: A subcutaneous glucose sensor with improved longevity, dynamic range, and stability of calibration. *Diabetes Care* 2000; 23: 208–214.
- Updike S.J., Shults M.C., Rhodes R.K., Gilligan B.J., Luebow J.O., von Heimburg D.: Enzymatic glucose sensors: improved long-term performance *in vitro* and *in vivo*. *ASAIO J.* 1994; 40: 157–163.
- Gilligan B.J., Shults M.C., Rhodes R.K., Updike S.J.: Evaluation of a subcutaneous glucosensor out to 3 months in a dog model. *Diabetes Care* 1994; 17: 882–887.
- Sharkawy A.A., Klitzman B., Truskey G.A., Reichert W.M.: Engineering the tissue which encapsulates subcutaneous implants. I. Diffusion properties. *J. Biomed. Mater. Res.* 1997; 37: 401–412.
- Sharkawy A.A., Klitzman B., Truskey G.A., Reichert W.M.: Engineering the tissue which encapsulates subcutaneous implants. II. Plasma-tissue exchange properties. *J. Biomed. Mater. Res.* 1998; 40: 586–597.
- Sharkawy A.A., Klitzman B., Truskey G.A., Reichert W.M.: Engineering the tissue which encapsulates subcutaneous implants. III. Effective tissue response times. *J. Biomed. Mater. Res.* 1998; 40: 598–605.
- Brauker J.H., Carr-Brendel V.E., Martinson L.A., Crudele J., Johnston W.D., Johnson R.C.: Neovascularization of synthetic membranes directed by membrane microarchitecture. *J. Biomed. Mater. Res.* 1995; 29: 1517–1524.
- Picha G.J., Drake R.F.: Pillared-surface microstructure and soft-tissue implants: effect of implant site and fixation. *J. Biomed. Mater. Res.* 1996; 30: 305–312.
- Black J.: Biological Performance of Materials, Fundamentals of Biocompatibility. 2 wyd. New York, Marcel Dekker 1992.
- Kyrolainen M., Rigsby P., Eddy S., Vadgama P.: Bio/haemocompatibility: implications and outcomes for sensors? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995; 39 (supl. 104): 55–60.
- Reach G., Feijen J., Alcock A.: BIOMED concerted action chemical sensors for *in vivo* monitoring: the biocompatibility issue. *Biosens Bioelectr.* 1994; 9: 21–28.
- Woodward S.C.: How fibroblasts and giant cells encapsulate implants: considerations in design of glucose sensors. *Diabetes Care* 1982; 5: 278–281.
- Park J.B., Lakes R.S.: Biomaterials: An Introduction. 2nd ed. New York, Plenum 1992.
- Moussy F., Jakeway S., Harrison J.D., Rajotte R.V.: *In vitro* and *in vivo* performance and lifetime of perfluorinated ionomer-coated glucose sensors after high-temperature curing. *Anal. Chem.* 1994; 66: 3882–3888.
- Pfeiffer E.F., Meyerhoff C., Bischof F., Keck F.S., Kerner W.: On line continuous monitoring of subcutaneous tissue glucose is feasible by combining portable glucose sensor with microdialysis. *Horm. Metab. Res.* 1993; 25: 121–124.
- Koudelka M., Rohner-Jeanrenaud F., Terretaz J., Bobbioni-Harsch E., de Rooij N.F., Jeanrenaud B.: *In vivo* behaviour of hypodermically implanted microfabricated glucose sensors. *Biosens. Bioelectr.* 1991; 6: 31–36.
- von Recum A.F., Park J.B.: Permanent percutaneous devices. *CRC Crit. Rev. Bioeng.* 1981; 5: 37–77.
- Jansen J.A., Paquay Y.C.G.J., van der Waerden J.P.C.M.: Tissue reaction to soft-tissue anchored percutaneous implants in rabbits. *J. Biomed. Mater. Res.* 1994; 28: 1047–1054.

