

NAČINI PRAĆENJA GLUKOZE

Mirka Ilić

Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Kratak sadržaj: Danas su u upotrebi mali ručni aparati (glukometri) za merenje glukoze u kapilarnoj krvi. Oni su pre svega značajni za primenu u kućnim uslovima za tzv. samopraćenje od strane samih pacijenata-dijabetičara. Ovi sistemi su relativno jeftini, jednostavni za korišćenje a rezultat se dobija u kratkom vremenskom intervalu. Otkrićem Benedic-tovog reagensa u 19. veku otpočelo se sa ispitivanjem šećer u urinu. Kasnije su korišćeni hemijski testovi sa suvim reagensom – Clinitest reagens tableta i Clinistix štapići za uranjanje. Tek nakon otkrića Dextrostix test traka 1964. godine uvodi se semikvantitativno merenje glukoze u krvi. Formirana boja se vizuelno poređi sa serijom boja na kolor blokovima. Zbog teškoća koje nastaju zbog subjektivnog vizuelnog procenjivanja boje, proizvođači su osmislili instrumente koji su u stanju da mere boju. Tako su nastali reflektometri, analizatori apsorbancije i biosenzori. Reflektometri mere svetlost koja se reflektuje od obojene test trake i pretvara se u signal koji označava koncentraciju boje. Analizatori apsorbancije mere apsorbanciju svetlosti na specifičnoj talasnoj dužini. Biosenzori su uvedeni kasnih sedamdesetih godina, a mere elektronske signale koji su stvoreni hemijskom reakcijom. Najnoviji biosenzori se sastoje iz aktivne, referentne i kompenzatorne elektrode. Kada se ovi glukometri koriste prema uputstvima proizvođača uglavnom daju puzdane rezultate. Glavne karakteristike prilikom izbora merača su: veličina aparata i vizuelnog displeja, tip baterija i njegova lakoća zamene, nivo održavanja, kapacitet merenja, lakoća korišćenja i potpora proizvođača. Unapređenje hemije suvog reagensa, tehnologije biosenzora, minijaturizacije i mikročipova dovelo je do razvoja malih manuelnih sistema za merenje glukoze. Ovi sistemi zahtevaju sve manji volumen krvi, daju rezultate za nekoliko sekundi i krajnje su laki za upotrebu. Brzi progres u razvoju sistema za praćenje je pomogao dijabetičarima da ovladaju praćenjem svoga stanja i lečenja i tako žive normalnijim životom.

Cljučne reči: vizuelno praćenje glukoze u krvi, reflektometri, analizatori apsorbancije, biosenzori.

Uvod

Sistemi za praćenje šećera u krvi se primenjuju u bolnicama, centrima za praćenje šećerne bolesti, u lekarskim ordinacijama kao i u kućnim uslovima od strane samih pacijenata – dijabetičara (tzv. samopraćenje). Šećer u krvi se određuje brzo i lako korišćenjem ručnih aparata za merenje šećera (glukometri) uz upotrebu odgovarajućih test traka. Krv se uzima ubodom u jagodicu prsta. Na ovaj način uzimanjem uzorka kapilarne krvi smanjuje se ukupan broj venepunkcija i laboratorijskih analiza. Ovi sistemi su relativno jeftini, jednostavni za korišćenje i rezultati se obično dobijaju u roku od 30 sekundi. Novi sistemi za merenje šećera uvode se kao pomoć za praćenje i lečenje šećerne bolesti.

Tako npr. u Velikoj Britaniji trenutno od *diabetes mellitus*-a zvanično boluje oko 2,4 miliona ljudi. Ovom broju nije priključen »nedostajući milion« dijabetičara koji još uvek nije dijagnostikovao. Pretpostavka je da će se do 2010. godine broj registrovanih dija-

betičara u Velikoj Britaniji dramatično povećati na preko 3 miliona (1). Na svetskom nivou do 2025-te godine od *diabetes mellitus*-a oboleće oko 300 miliona ljudi.

Najveće otkriće u lečenju šećerne bolesti, posle otkrića insulina, bio je pronalazak i upotreba malih ručnih aparata za merenje glukoze. Ovi aparati koriste tehnologiju suvih reagens traka, što omogućava da dijabetičari često prate šećer u kapilarnoj krvi bilo da su lečeni insulinom, oralnim lekovima ili dijetom. Važnost redovnog praćenja šećera u krvi za pacijente koji boluju od oba tipa *diabetes mellitus*-a (tip 1 i tip 2) istakla su dva Centra: DCCT (Diabetes Control and Complication Trial-Centar – Centar za kontrolu *diabetes mellitus*-a i istraživanje komplikacija) (2) i UKPDS (UK Prospective Diabetes Study – Centar za prospektivne studije *diabetes mellitus*-a u Velikoj Britaniji) (3). Održavanje šećera na skoro normalnom nivou smanjuje rizik od dobijanja komplikacija kao što su retinopatija, nefropatija i neuropatija.

Rani testovi za glukozu u praćenju diabetes mellitus-a

Vekovima su preporučivane brojne lekovite trave za lečenje šećerne bolesti. Međutim, sve do kraja 19. veka nije postojalo adekvatno lečenje, kada je zapaženo da je unos ugljenih hidrata povećavao količinu šećera u urinu. Pacijentima koji su imali povećan šećer savetovano je da izbegavaju unos ugljenih hidrata. Jedini način da se prati efikasnost takvih ograničenja bilo je često praćenje šećera u urinu korišćenjem Benedict-ovog reagensa. Ovaj reagens se sastojao od rastvora bakar-sulfata, limunske kiseline i natrijum-karbonata. Kvalitativni test se izvodio u staklenoj epruveti dodavanjem 8 kapi urina na 5 mL ovog reagensa i kuvanjem rastvora stavljajući ga direktno iznad plamena u toku 2 minuta. Šećer u urinu se oksidovao, a plavi bakar-sulfat je redukovao uz promenu boje rastvora i formiranje obojenog precipitata. Boja i precipitat su ukazivali na nivo šećera u urinu. Jasno plava boja bez precipitata ukazivala je da nema šećera, dok su odgovori za povećanje količine glukoze varirali od zelene boje sa žutim precipitatom do svetlo smeđe-crvene boje.

Testiranje urina radi otkrivanja šećera postalo je popularnije sa otkrićem insulina 1921. godine i zatim njegovom upotrebom u lečenju šećerne bolesti. Međutim, sve do 1941. godine nije bilo jednostavnog testa kada su Walter Compton i Maurice Treneer osmislili prvi hemijski test sa suvim reagensom, u obliku *Clinitest reagens tableta* (4). Tablete su se sastojale od reagenasa sličnih onima koji su korišćeni u Benedict-ovom testu, ali u suvom obliku, sa dodatkom natrijum-hidroksida. Voda koja je bila potrebna za hemijsku reakciju obezbeđivana je iz uzorka urina. Tableta je dodavana maloj količini urina u epruvetu, reakcija je bila brza kako bi se ostvarilo dovoljno toplote da prouzrokuje vrenje smese. Glukoza u urinu je oksidovana, a plavi bakar-sulfat je redukovao, što je rezultiralo promenom boje od plave preko zelene, žute ka oranž. Semikvantitativni rezultati su dobijani vizuelnim poređenjem boje koja je formirana u odnosu na kartu sa bojama. Koncept o suvom reagensu takođe je primenjen 1950. godine za razvoj Acetest reagens tableta koje su korišćene za određivanje ketona u urinu.

Vizuelno praćenje test traka

Prve test trake sa »suvim reagensom« uvedene su 1956. godine. Bio je to *Clinistix sistem* (štapić za uranjanje), za merenje glukoze u urinu, koji je primenjivao koncept inkapsuliranja svih potrebnih reagenasa u poroznu matricu (5). Osnovne komponente test traka sa suvim reagensom sadrže tri sloja: potporni sloj, reflektivnu zonu i reagens zonu (5–7). Voda koja je potrebna da bi se dogodila hemijska reakcija potiče iz samog uzorka (krv, plazma, serum ili urin), a rastvara hemikalije vezane za traku. Boja koja je proizvedena u reakciji može se vizuelno proceniti ili se koristi reflektometar.

Otkriće enzima, kao što je glukoza-oksidaza, omogućilo je bolje određivanje od hemijskog određivanja. Clinistix trake su sadržale enzime glukoza-oksidazu i peroksidazu zajedno sa hromogenom koji je izazivao promenu boje. Vizuelna promena boje u poređenju sa priloženom kartom sa bojama omogućila je semikvantitativan rezultat. Merenja šećera u urinu još uvek se primenjuju u velikoj meri kao skrining sredstvo, a u manjoj meri u praćenju efekta terapije. Mada su merenja glukoze u urinu relativno jeftina, za razliku od merenja glukoze u krvi, nedostatak im je što ona nisu u stanju da ukažu na hipoglikemiju, a na rezultate utiče pacijentov renalni prag za ekskreciju glukoze.

Isti enzimski princip kao kod Clinistix sistema upotrebljen je 1964. godine kao *Dexstroxistix*, test traku za jednokratnu upotrebu za semikvantitativno merenje glukoze u krvi (7). Glukoza-oksidaza, peroksidaza i hromogen ponovo su bili inkorporirani u suvom obliku na traci i prekriveni semipermeabilnom membranom. Iz kapljice krvi koja se stavi na traku solubilna glukoza filtrira kroz membranu i reaguje sa reagensima što dovodi do formiranja plave boje. Čelije krvi se eliminišu iz oblasti gde se vrši testiranje, putem ispiranja, a formirana boja vizuelno se poredi sa serijom odštampanih kolor blokova. Intenzitet boje produkovane na test traci zavisi od koncentracije glukoze u uzorku; što je veća koncentracija to je veći intenzitet boje.

Rezultati dobijeni sa ovim trakama su semikvantitativni pošto se poređenja oslanjaju na sposobnost onoga ko vrši testiranje da korektno uporedi formiranu boju sa bojama odštampanim na priloženim kolor kartama. Mnogi dijabetičari, međutim, imaju poteškoće sa vidom usled oboljenja, pa tako vizuelno poređenje zavisi od izvršioca, naročito prilikom razaznavanja malih varijacija u plavim i plavo-zelenim tonovima koji se pojavljuju na mnogim test trakama (8). Trenutno postoji nekoliko vizuelnih sistema u kojima nije potrebna eliminacija eritrocita sa površine traka. Međutim, ovi sistemi još uvek zahtevaju od operatera tačno vreme merenja i interpretiranje rezultata glukoze u krvi poređenjem produkovane boje na test traci sa bojom na kolor karti.

Sistem za praćenje glukoze zasnovan na meračima

Zbog teškoća koje nastaju zbog subjektivnog vizuelnog procenjivanja boje produkovane na test trakama za merenje glukoze u urinu i krvi, proizvođači su osmislili instrumente koji su u stanju da mere boju. Primer takvih aparata je reflektometar.

Reflektometri

Reflektometri su prvi put uvedeni 1969. godine. Oni mere svetlost koja se reflektuje sa obojene test trake i pretvaraju je u signal koji označava koncentraciju glukoze. Originalni merači koji su napajani stru-

jom, bili su teški i glomazni i zahtevali su manuelnu kalibraciju, a rezultat je očitavan sa brojačnika koji je kalibrisan prema koncentraciji glukoze (4). Glavno preimućstvo ovih glukometara je bilo što rezultati više nisu bili semikvantitativni, mada je analitički opseg bio uzak. Najznačajnije je bilo to što je eliminisan korak vizuelnog poređenja boja, koji je poticao od osobe koja je vršila merenje. Međutim, postojali su još uvek problemi sa glukometrima toga tipa, jer se mogao dobiti neprikladan rezultat ukoliko izvršioc nije do tančina sledio uputstva proizvođača za izvođenje testa. Takvi problemi, koji su zavisili od osobe koja je vršila merenje šećera su se uglavnom odnosili na pogrešno skladištenje reagens traka, unošenje pogrešnog broja programa i poteškoće u dobijanju dovoljne količine slobodne tekuće krvi. Kod ovih ranih sistema bilo je takođe bitno korektno odrediti tačno vreme aplikacije uzorka i eliminisati eritrocite iz oblasti u kojoj se test izvodi korišćenjem ispravnih tehnika za njihovo odstranjivanje pre merenja boje. Ukoliko je test traka bila pogrešno pozicionirana na meraču, dobijao se netačan rezultat. Ovi sistemi su bili dizajnirani tako da je površina na test traci gde se događala hemijska reakcija bila ubačena u merač. Tako je obezbeđeno da optika instrumenta ostane čista.

Sistemi za merenje glukoze su razvijani od prvih reflektometara. Sada su kompaktni, lakši za korišćenje i imaju minimalne intervencije operatera, što minimizira greške prilikom njihove upotrebe (9–11). Korišćenje »nebrisive« tehnologije pri čemu se merenja boje vrše na donjoj strani test trake je eliminisalo potrebu za uklanjanjem eritrocita. Vreme reakcije se takođe inicira automatski, volumen potrebne krvi je redukovan na otprilike 2 μ L, a merači su sposobni da upozoravaju i da privuku pažnju operatera da obavi pravilno održavanje instrumenta.

Analizator apsorbancije

Za razliku od reflektometra absorbometri mere apsorbanciju svetlosti na specifičnoj talasnoj dužini. Sistem merenja glukoze u krvi u jednoj tački koji koristi ovaj princip je HemoCue B. Sistem koristi hemijski sistem suvog reagensa kod koga su reagensi smešteni na unutrašnjosti mikrokivete za jednokratnu upotrebu i koji automatski izvlači uzorak od 5 μ L krvi u reakcionu komoru.

Biosenzori

Biosenzori su uvedeni kasnih sedamdesetih godina i obezbedili su prvu generaciju sistema za praćenje glukoze bez brisanja. Tako je eliminisana potreba da se uklone eritrociti iz oblasti u kojoj se vrši testiranje, pre izlaska rezultata. Biosenzori su uređaji koji mere elektronske signale koji su stvoreni hemijskom reakcijom. Hemijskom reakcijom između glukoze i enzima oslobađaju se elektroni koji se prenose od mesta enz-

imske reakcije do elektrode uz pomoć medijatora koji je uključen u redoks sistem reakcije. Ovaj tok elektrona predstavlja slabu struju električnih impulsa koja se detektuje od strane za to predviđene elektrode na test tračici a jačina proizvedene struje korelira sa nivoom glukoze u krvi. Prvi senzor za glukozu u krvi, Exac Tech (MediSense) koristio je elektrode koje su sadržale enzim glukozu-oksidadu i ferocen kao medijator. Oblast testa senzorske elektrode sastavljena je od dve paralelne elektrode, tzv. dva »koloseka«:

ō »bioaktivan« smer koji sadrži glukozu-oksidadu i ferocen;

ō drugi kolosek koji predstavlja referentnu elektrodu.

Najnovije test tračice se sastoje iz 3 paralelne elektrode (aktivna, referentna i kompenzatorna). Treća, tzv. kompenzatorna elektroda na poseban i jedinstven način obezbeđuje preciznost i pouzdanost ovih test traka. Ova elektroda je u osnovi ista kao i aktivna elektroda, ali na sebi ne sadrži enzim glukozu-oksidadu. Zbog toga ovom elektrodom nije moguće detektovati koncentraciju glukoze, ali se njom mogu meriti impulsi nastali usled prisustva drugih nespecifičnih, interferirajućih supstanci. Ovo je važno zbog toga što druge supstance iz krvi mogu biti potencijalno elektrohemijski aktivne i proizvoditi slabe električne impulse koji mogu interferirati sa rezultatom određivanja nivoa glukoze u krvi. Aparat očitava električne impulse i sa aktivne i sa kompenzatorne elektrode, a radi dobijanja krajnjeg rezultata od električnih impulsa sa aktivne elektrode oduzimaju se interferentni impulsi sa kompenzatorne elektrode, čime se obezbeđuje preciznost i specifičnost merenja nivoa glukoze, bez potencijalnog uticaja drugih interferirajućih supstanci, kao što su na primer urat, askorbat i paracetamol.

Kada se kap krvi nanese na površinu test tračice, glukozu se oksiduje u glukonolakton, a glukozu-oksidadu se redukuje. Oslobođene elektrone apsorbuje medijator ferocen uz formiranje ferocinijuma, koji se tada oksiduje na elektrodi a rezultirajuća proizvedena struja elektrona je proporcionalna nivou glukoze u krvi (12).

Osim eliminisanja koraka »brisanja« u merenju glukoze, biosenzori zahtevaju minimalno održavanje zato što se krv nanosi na elektrode spolja, na kostur instrumenta i ne dolazi u kontakt sa unutrašnjim komponentama senzora.

Princip merenja glukoze

Merenja glukoze spadaju u dve kategorije - hemijsku i enzimsku (13). Hemijske metode, koje su prvo korišćene zahtevale su mnogo rada i bile su nespecifične jer nisu samo merile glukozu već i druge redukujuće šećere, a zahtevale su relativno veliki volumen uzorka. Enzimski merenja su specifičnija i manje su podložna interferenciji od drugih šećera. Za merenje glukoze koriste se tri enzima:

- ō glukoza-oksidadza,
- ō heksokinaza i
- ō glukoza dehidrogenaza.

Metod sa glukoza-oksidadzom je podložan uticajima lekova i drugih endogenih jedinjenja u krvi, dok su heksokinaza i glukoza-dehidrogenaza potencijalno manje podložni intrferencijama (9,13).

Trenutno raspoloživi sistemi praćenja glukoze

U tabeli 1 prikazan je širok opseg sistema reflektovanja i biosenzora koji su trenutno u upotrebi npr. u Velikoj Britaniji, koje je većinu nezavisno procenila MDA (Medical Devices Agency – Agencija za medicinske instrumente) (14–18). Kada se pravilno koriste prema uputstvima proizvođača glukometri uglavnom daju pouzdane rezultate. Kriterijumi za izbor sistema za merenje glukoze koje koriste dijabetičari ili zdravstveni radnici se razlikuju. Karakteristike kao što su – da li je sistem dizajniran za korišćenje od strane jednog ili više pacijenata mogu ih učiniti pogodnim za jednu, ali ne obavezno za drugu vrstu upotrebe.

Karakteristike sistema za praćenje glukoze u krvi

Opšte karakteristike, kao što su veličina aparata i vizuelni displej, tip baterija i njihova lakoća zamene, nivo održavanja, kapacitet memorije, lakoća korišćenja, i potpora proizvođača su važni kriterijumi pri izboru sistema. Međutim, potrebno je razmotriti brojne druge faktore, kao što je dole izneto.

Volumen krvi. Volumen krvi koji je potreban za tačno merenje znatno je redukovano tokom godina. Prva generacija test traka zahtevala je oko 50 μ L krvi, dok najnoviji raspoloživi sistemi zahtevaju samo 0,3 μ L krvi. Operateri moraju biti svesni da neki aparati ili senzori mogu dati netačno niske rezultate kada je količina uzorka nedovoljna. Do greški takođe može doći kada operater doda naknadni uzorak na test tračicu zato što je inicijalno dobijeno nedovoljno krvi. U praksi, ukoliko je naneta nedovoljna količina krvi operater treba da ponovi merenje koristeći novu traku sa većom kapi krvi. Međutim, iz mnogo razloga operater ne želi da baci originalnu traku, više voli da je sačuva, a dodavanje naknadnog uzorka može da dovede do netačnog rezultata. Proizvođači često navode specifičan vremenski interval za koje vreme dodatna krv može biti naknadno naneta a da ne ugrozi tačnost rezultata.

Stabilnost traka i njihovo čuvanje. Reagens test tračice su u prodaji kao individualne uvijene folije ili kao fiole sa poklopcima koje obično sadrže sredstvo za sušenje. Ovo sredstvo treba da obezbedi da tračice ne budu izložene preteranoj vlažnosti za vreme skladištenja. Korisnici traka moraju da obezbede da se

kontejneri odmah posle upotrebe ponovo zatvore sa poklopcem da bi se izbeglo oštećenje traka vlagom kao i da se uskladište u specifičnim opsezima temperature kako ne bi bili izloženi ni ekstremnoj toploti niti hladnoći. Mada su test tračice stabilne na sobnoj temperaturi i imaju rok trajanja oko dve godine nepovoljni skladišteni uslovi mogu ubrzati kvarenje reagensa i posledično proizvesti netačne rezultate (19). Reagens trake imaju rok trajanja i ne bi ih trebalo koristiti posle ovog datuma.

Uticaj hematokrita. Sa suvim reagens trakama, reaguje voda plazme iz uzorka krvi, rastvara suve hemikalije i omogućava nastanak reakcije. Međutim, u literaturnim podacima objavljeno je da na ovaj mehanizam utiče i hematokrit krvnog uzorka (20). Uzorak sa visokim hematokritom ili hiperviskoznošću može da utiče na intenzitet ili količinu apsorpcije plazme u reagensnom jastučiću. Isto tako može da mehanički spreči difuziju što rezultira lažno niskim koncentracijama glukoze. Suprotno tome, uzorci sa niskim hematokritom daju lažno visoke rezultate.

Ograničenje upotrebe. Ispravni postupci za uzimanje podesnih uzoraka moraju se stalno slediti, a može se desiti i da aparati ne budu podesni za korišćenje kod nekih pacijenata. Merači se ne preporučuju za kritične pacijente sa hiperosmolarnošću i hiperglikemijom jer dobijene vrednosti glukoze mogu biti značajno niže nego prave vrednosti glukoze (21).

Mora se imati u vidu i da lekovi mogu da utiču na merenje glukoze. Sistemi za merenje glukoze na osnovu reflektovanja ili biosenzora koji koriste reakciju glukoza-oksidadze mogu biti podložni interferenciji u uzorcima sa visokom ukupnom lipemijom ili povećanim nivoima bilirubina, paracetamola, vitamina C ili mokraćne kiseline (22). Uticaj analita bio je izražen kod prve generacije, što je smanjeno unošenjem treće-lažne elektrode, koja sadrži normalne komponente radne elektrode, ali joj nedostaje enzim. Interferirajuće supstance iz krvnog uzorka utiču na lažnu elektrodu na isti način kao i radna elektroda što omogućava da se izvrši korekcija meračem i tako obezbedi tačna vrednost glukoze.

Bezbednost i unakrsno zagađenje. Mada problemi sigurnosti nemaju direktne veze sa kvalitetom dobijenog rezultata, zdravlje pacijenata i izvršioca merenja mogu biti ugroženi zbog posledice bilo kakve unakrsne infekcije. Bezbednost je od najveće važnosti kada se sistem koristi za testiranje u sredini gde ima više pacijenata, pa treba preduzeti sve mere da odabrani glukometri i lancet-sistem budu adekvatni za takvu upotrebu i ne šire infekciju. Operater treba da obezbedi da se adapter uzorka menja ili čisti (ukoliko je potrebno), između merenja na pojedinačnim pacijentima. U dečijim odeljenjima za specijalnu negu treba koristiti sisteme koji omogućavaju da se unese samo reagens traka u inkubator da bi se smanjio rizik od unakrsne infekcije.

Tabela I Neki od sistema za praćenje glukoze u krvi

<i>Proizvođač</i>	<i>Glukozo sistem</i>	<i>Tip sistema</i>
Bayer	Glukometar Espirit i Espirit 2 Glukometar Elite i Elite XL ¹ Glukostix	Biosenzor Biosenzor Vizuelan
Cygnus	GlucoWatch Biographer ³	Neinvazivan
DiagnoSys Medical	Prestige Smart Sistem	Refleksija
HemoCue	HemoCue B GL ^{1,2}	Apsorbancija
Hypoguard	Supreme Petit Hypoguard Supreme	Refleksija Vizuelan
LifeScan	PocketScan One Touch Ultra ⁴ InDuo ⁴	Biosenzor Biosenzor Biosenzor
MediSense	Precision QID Precision P ^{1,2} Optium ⁵ SoftSense ⁴	Biosenzor Biosenzor Biosenzor Biosenzor
Menarini Diagnostics	Glucomen Glyco Glucomen PC	Biosenzor Biosenzor
Roche (ranije Boehringer Mannheim)	Accu-Chek Active Accu-Chek Compact Accu-Chek Advantage Accu-Chek Inform ^{1,2} Accutrend GC Glucotrend Premium ² BM-Test 1-44	Refleksija Refleksija Biosenzor Refleksija Refleksija Refleksija Vizuelno
TheraSense	FreeStyle ⁴	Kolorimetrija
<i>Primedbe:</i> ¹ Samo za profesionalnu upotrebu, ² Za dobijanje dodatnih podataka, ³ Neinvazivno kontinualno praćenje glukoze, ⁴ Mogućnosti za alternativno testiranje, ⁵ Mogućnost merenja ketona u krvi.		

Kalibracija merenja glukoze. Mada su glukometri i senzori kalibrirani u fabrici, od operatera se uglavnom zahteva da unese informaciju o kalibrisanju za pojedinačne serije test tračica ili elektroda u memoriju aparata ili senzora. Ovo je obično u obliku broja programa koji se unosi ručno, korišćenjem odgovarajućeg dugmeta za kod koji postoji na meraču. Pošto ovo ima važan uticaj na rezultat, proizvođači su pokušali da minimiziraju potencijalnu grešku operatera različitim sredstvima, uključujući:

- o inkorporaciju barkodirane kalibracije na test traci koja se može pročitati meračem,
- o obezbeđenje kalibracione dirke koja se ubacuje u merač,
- o obezbeđenje kalibracionih traka da prenesu potrebnu informaciju.

Primenom strogih proizvodnih procesa znatno su smanjene varijacije od serije do serije, čime se eliminiše manuelan unos podatka o kalibraciji.

Mada svi glukomerači koriste uzorak pune krvi, stvarno merenje se događa u vodenoj frakciji plazme

uzorka. Mnogi sistemi za praćenje glukoze u krvi koji se trenutno koriste da daju rezultate za punu krv ili plazmu imaju različit referentni opseg. U bolnicama gde postoje mnogobrojni merači glukoze, na različitim lokacijama najbolje je standardizovati upotrebu merača na jedan sistem da bi se obezbedilo da rezultati budu konzistentni.

Koraci koji zavise od operatera. Glukometre koristi različito osoblje, koje varira od samih pacijenata do zdravstvenih radnika, a rezultati zavise od sposobnosti operatera da prate instrukcije proizvođača. Analitički sistemi koje koriste ne laboratorijski operateri treba da imaju minimalan broj manipulacija da bi se smanjila mogućnost dobijanja netačnih rezultata, kao i da budu što lakši za korišćenje. Prilikom preporuke podesnog sistema za kućno praćenje *diabetes mellitus*-a treba razmotriti veštinu operatera. U tabeli II navedene su karakteristike koje su unete u sistem za praćenje glukoze u krvi, kako bi se broj koraka koji zavise od operatera, smanjio na minimum, i tako umanjila potencijalna greška i poboljšao kvalitet rezultata. Ne brišući sistemi imaju malo koraka koji zavise od operatera, na primer oni ne zahtevaju da krvne ćelije

budu izbrisane sa test tračica pre merenja a redosled merenja započinje automatski u onom momentu kada merač detektuje uzorak. Umesto stavljanja kapi krvi na test površinu, neki od novijih sistema su u stanju da automatski napune test traku ili elektrodu sa odgovarajućim volumenom uzorka kapilarnim dejstvom.

Glukometri i senzori zahtevaju ograničeno održavanje koje varira po složenosti. Sistemi koji koriste tehnologiju biosenzora zahtevaju manje održavanja nego reflektometri jer test traka ne dolazi u kontakt sa unutrašnjim komponentama merača. Potrebno je samo minimalno održavanje da bi površina aparata bila slobodna od zagađenja i prašine. Održavanje sistema zasnovanih na refleksiji je kompleksnije, zato što test traka mora da se ubaci u držač trake, koji leži iznad optičkog prozora gde se vrše merenja.

Tabela II Karakteristike sistema za praćenje glukoze koje omogućavaju minimalnu zavisnost od operatera

- minimalno održavanje
- barkodirana informacija o kalibrisanju
- mali volumen uzorka
- kapilarno punjenje za aplikaciju uzorka
- automatski »taming«
- uklanjanje eritrocita sa test površine bez brisanja
- upozoravajuće poruke
- obavezan postupak kontrole kvaliteta

Druga merenja statusa glikemija

Opseg ispitivanja koje obavljaju dijabetičari kod kuće može se povećati ukoliko se primene i druga ispi-

tivanja za dijabetes, kao što su određivanje HbA_{1c}, urinarnog albumina, fruktozamina i ketona.

Merenja fruktozamina i ketona (β -hidroksibutirat) koja koriste uzorke krvi koji su izvađeni ubodom iz prsta su već mogući; fruktozamin test postoji na meraču glukoze iz krvi koji se zove LHN duet, a Medisense optium senzor omogućava merenje ketona kapilarne krvi.

Buduće ispitivanje glukoze

Unapređenje hemije suvog reagensa, tehnologije biosenzora minijaturizacije i mikročipova dovelo je do dramatičnog razvoja malih manualnih sistema za merenje glukoze. Sistemi zahtevaju sve manji volumen krvi, daju rezultate za nekoliko sekundi i krajnje su laki za upotrebu. Širok opseg sistema će nastaviti da se povećava, pri čemu će mnogi koristiti integralne kasete test tračica. Dostupnost manje bolnih sistema lanceta i mogućnost da se koriste uzorci krvi ispod 1 μ L takođe će omogućiti uzorkovanje sa alternativnih mesta, kao što su podlaktica i butine pre nego sa vrha prsta. Takođe se uvode minimalno invazivni monitoring sistemi koji koriste intersticijalnu tečnost upravo ispod kože, a nastavlja se razvoj potpuno neinvazivnih sistema koji se zasnivaju na tehnologijama kao što su infracrvena spektroskopija i svetlosna polarizacija (23, 24). Ekstenzivno istraživanje koje se vrši i komercijalno i akademski znači da tehnologije monitoringa glukoze mogu značajno uticati na zdravstvenu negu u toku sledeće dekade.

Brzi progres razvoja sistema za praćenje je pomogao dijabetičarima da ovladaju praćenjem svog stanja i lečenja i tako žive normalnijim životom. Kombinovani tehnološki napretci koji se događaju i u praćenju i u lečenju *diabetes mellitus*-a trebalo bi da obezbede dijabetičarima svetliju budućnost (25).

GLUCOSE MONITORING SYSTEMS

Mirka Ilić

Institute of Medical Biochemistry, Clinical Center of Serbia, Belgrade

Summary: Currently, small handheld meters (glucose meters) are used for monitoring of capillary blood glucose. They are significant, in the first place, for home monitoring, so called self-monitoring, by diabetic patients themselves. These systems are relatively inexpensive, simple to use and results are usually available within short time. Testing urine for glucose started by the discovery of Benedict-s reagent in 19th century. Later the dry reagent chemistry tests were developed, in the form of Clinitest reagent tablets and Clinistix system for urine dipstick for measuring glucose in urine, thanks to the discovery of enzymes. The same enzymatic principle was used in 1964 to develop the Dextrostix, a disposable test strip for semi-quantitative blood glucose estimation. The colour produced from the reaction can be assessed visually against a printed colour chart. Because of the difficulties in the subjective visual assessment of colours produced on urine and blood glucose test strips, manufacturers have developed instruments that are capable of measuring the colour. In this way reflectance meters, absorbance analysers and biosensors were developed. Reflectance meters measure light reflected from the coloured test strip and convert the signal into glucose concentration. Absorbance meters measure the absorbance of light at a particular wavelength. Biosensors, launched in the late 1980s, are devices that measure an electronic signal generated by a chemical reaction. The latest biosensors have three electrodes bioactive, reference and compensatory. When used correctly according to manufacturer's instructions, glucose meters are generally capable of giving reliable results.

General features, such as the size of the meter and visual display, the type of batteries and their ease of replacement, level of maintenance, memory capacity, ease of use, and manufacturer support are important criteria when selecting a system. Advances in dry reagent chemistry, biosensor technology, miniaturization, and microchips have led to a dramatic increase in the development of small handheld systems for measuring glucose. The systems require increasingly smaller volumes of blood, generate results in a few seconds and are extremely easy to use. The rapid progress in the development of glucose monitoring systems has helped diabetic patients gain control in monitoring their condition and treatment and so live a more »normal« life.

Key words: visually monitored blood glucose, reflectance meters, absorbance analysers, biosensors

Literatura

1. Audit Commission, UK. Briefing testing times: a review of diabetes services in England and Wales. Audit Commission publications. Abingdon: Bookpoint; 2000; or from website: www.audit-commission.gov.uk.
2. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). 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: 977–86.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 35). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
4. Free AH, Free HM. Self-testing, an emerging component of clinical chemistry. *Clin Chem* 1984; 30: 829–38.
5. Campbell SR, Price CP. Dry reagent measuring systems. *J Int Fed Clin Chem* 1991; 3: 204–13.
6. Sonntag O. Dry chemistry. Analysis with carrier-bound reagents. In: van der Vliet PC, ed. *Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology*. The Netherlands: Elsevier Science; 1993: 1–6.
7. Walter B. Dry reagent chemistries in clinical analysis. *Anal Chem* 1983; 55: 499A–514A.
8. Laux L. Visual interpretation of blood glucose test strip. *Diabetes Educ* 1994; 20: 41–4.
9. Price CP. Clinical diagnostics-just what the doctor ordered? Progress since the 1800s. *J Int Fed Clin Chem* 1990; 2: 238–45.
10. Batki AD, Holder R, Thomason HL, Garvey K, Woolley S, Thorpe GHG. Selecting blood glucose monitoring systems. *Prof Nurse* 1999; 14: 715–23.
11. Batki AD, Garvey K, Thomason HL, Holder R, Thorpe GHG. Blood glucose measuring systems. *Prof Nurse* 1998; 13: 865–73.
12. Matthews DR, Bown E, Watson A, Holman RR, Steenson J, Hughes S. Pensized digital 30-second blood glucose meter. *Lancet* 1987; 1: 778–9.
13. Burrin JM, Alberti KGMM. What is blood glucose: can it be measured? *Diabet Med* 1990; 7: 199–206.
14. Batki AD, Thomason HL, Holder R, Garvey K, Woolley S, Thorpe GHG. Evaluation of the Menarini Diagnostics Glucomen Glyco blood glucose meter. Medical Devices Agency evaluation report 2000. MDA/2000/34, London. Available online at www.medical-devices.gov.uk.
15. Batki AD, Thomason HL, Holder R, Garvey K, Nayyar P, Thorpe GHG. Evaluation of the Roche Advantage II blood glucose system (using capillary, arterial, venous and neonatal bloods). Medical Devices Agency evaluation report 2000. MDA 00052, London. Available online at www.medical-devices.gov.uk.
16. Batki AD, Thomason HL, Holder R, Garvey K, Nayyar P, Thorpe GHG. Evaluation of the MediSense Precision QID blood glucose sensor and Precision Plus electrodes (using capillary, arterial, venous and neonatal blood). Medical Devices Agency evaluation report 2000. MDA 00067, London. Available online at www.medical-devices.gov.uk.
17. Batki AD, Thomason HL, Holder R, Garvey K, Nayyar P, Thorpe GHG. Evaluation of the LifeScan GlucoTouch blood glucose meter. Medical Devices Agency evaluation report 2000. MDA 00071, London. Available online at www.medical-devices.gov.uk.
18. Batki AD, Thomason HL, Holder R, Garvey K, Nayyar P, Thorpe GHG. Evaluation of the Glucometer Elite blood glucose meter (using capillary, venous and arterial blood). Medical Devices Agency evaluation report 2000. MDA 00078, London. Available online at www.medical-devices.gov.uk.
19. Silverman BC, Humbertson SK, Stem JE, Nichols JH. Operational errors cause inaccurate glucose results. *Diabetes Care* 2000; 23 :420–30.
20. Labid M, Digger T, Perks D. Reagent-strip glucose methods and haematocrit. *Lancet* 1990; 335: 973.
21. Medical Devices Agency Adverse Incident Center. Extralaboratory use of blood glucose meters and test strips: contra-indications, training and advice to the users. Safety Notice MDA SN 9616, London, June 1996.
22. Sylvester ECJ, Price CP, Burrin JM. Investigation of the potential for interference with whole blood glucose strips. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 94–6.
23. New blood sugar monitoring technology. Available from <http://diabetesnet.com/sit.html>. (Accessed 30 October 2000.)
24. Walsh J. Non-invasive blood glucose technology. Available from <http://diabetesnet.com/sit.html>. (Accessed 30 October 2000.)
25. Batki AD, Thorpe GH. Glucose monitoring systems. In: John WG. *IFCCSeries*, Excerpta Medica Publications, 2002; 41–54.