

Aggiornamenti in tema di auto-monitoraggio glicemico nei pazienti diabetici

Giuseppe Lippi, Martina Montagnana

Sezione di Chimica e Microscopia Clinica, Dipartimento di Scienze Morfologico-Biomediche, Università degli Studi di Verona

ABSTRACT

Updates on the self monitoring of blood glucose in diabetic patients. Diabetes mellitus is one of the most popular pathologies worldwide, especially among children and adolescents. A bulk of clinical evidences highlights that the self-monitoring of blood glucose is a pivotal aspect in the clinical management of diabetic patients, to prevent a wide set of complications. The self-monitoring of blood glucose is actually based on sophisticated electronic instruments, which are however small, easy to handle and require a minimal amount of capillary blood to perform the analysis. Despite remarkable technological advances have allowed high productive standards, there are still some perplexities on both the analytic quality of the data and results comparability among different analyzers and between analyzers and the second reference method based on the measurement of plasma glucose by esokinase. The imminent introduction of innovative disposals, based on subcutaneous electrodes for the continuous glucose monitoring will hopefully permit to overcome most of the analytic problems, improving contextually the patient's care and containing expenditures.

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una malattia cronica complessa, causata da deficit di produzione dell'insulina o da alterazioni del suo utilizzo periferico. Il deficit insulinico comporta un aumento della concentrazione di glucosio nel sangue, che può generare gravi complicanze a lungo termine, soprattutto insufficienza renale, neuropatia e retinopatia diabetica, disordini vascolari periferici, infezioni, malattie cardio e cerebro-vascolari¹.

In accordo alla posizione attuale dell'American Diabetes Association (ADA), l'auto-monitoraggio della glicemia (SMBG) è considerato un aspetto fondamentale della gestione del paziente diabetico², soprattutto nel controllo del rischio di complicanze, ed è strettamente consigliato a tutti i pazienti insulino-trattati³⁻⁵. Infatti, il contributo dell'SMBG, consente sia al paziente, sia al curante, di monitorare regolarmente ed efficacemente l'effetto della dieta, dell'esercizio e dei farmaci⁶. È stato inoltre dimostrato che l'incentivo all'utilizzo dei dispositivi per l'auto-monitoraggio della glicemia, soprattutto mediante la fornitura gratuita, determina un miglior controllo glicemico⁷ non solo nel soggetto trattato con insulina, ma anche nel soggetto con diabete tipo 2 non insulino-trattato⁸⁻¹⁰, malgrado per quest'ultimo aspetto non sia stata ancora raggiunta univocità di consenso^{11,12}.

LO STATO DELL'ARTE

Secondo il più recente position statement dell'American Diabetes Association (ADA), il SMBG è considerato una componente essenziale nella gestione del paziente diabetico. Le attuali raccomandazioni dell'ADA per l'utilizzo dei dispositivi portatili per il monito-

raggio glicemico (PGM) comprendono i seguenti punti: (a) ottenere e mantenere il controllo glicemico, (b) prevenire e individuare episodi d'ipoglicemia, (c) evitare la comparsa d'iperglicemia severa, (d) aggiustare cambiamenti dello stile di vita, (e) stabilire la necessità di iniziare il trattamento con insulina nel diabete mellito gestazionale¹³. La SMBG si realizza tramite apparecchi elettronici sofisticati, ma di facile utilizzo e minimo ingombro. Si trovano in commercio diversi tipi di strumenti caratterizzati da principi analitici eterogenei e che soddisfano molte esigenze. La maggior parte degli strumenti prevede d'effettuare un piccolo prelievo di sangue tramite puntura superficiale della cute. La goccia di sangue è depositata su uno strip, inserito in un'apposita "feritoia" dello strumento. Nel giro di pochi secondi, compare sul display il valore della glicemia capillare. Questi strumenti hanno solitamente piccole dimensioni (alcuni si trovano in formato card), sono facili da usare e non richiedono particolare cura nella manutenzione. L'unica operazione comunemente richiesta è l'impostazione, ogni volta che si ricorre ad un nuovo lotto di strip, d'un apposito codice per la calibrazione. Il codice è impostato automaticamente tramite inserimento nella feritoia di uno strip particolare. Le caratteristiche che solitamente guidano la scelta sono: chiarezza del display, semplicità d'uso, dimensioni ridotte ed estetica piacevole, semplicità nel deporre la goccia di sangue, ergonomia, tempo di reazione, precisione dell'esame, range di misurazione (valori entro i quali l'apparecchio è in grado di misurare il valore di glicemia, normalmente compreso tra 2.2 e 27.7 mmol/l), costo della strumentazione e dei prodotti.

A seguito dell'introduzione dei test strip, è stata introdotta la prima generazione di strumenti dedicati. Essi erano essenzialmente basati su un piccolo sistema otti-

co (un riflettometro) ed una striscia reattiva (test strip). Il sistema registrava il colore prodotto da una reazione chimica tra glucosio e reattivo, fornendo la concentrazione del glucosio nel campione in esame. Alla fine degli anni '80 apparve la seconda generazione di strumenti dedicati al SMBG. La principale innovazione fu rappresentata dalla migliorata applicazione e gestione dello strumento. Contestualmente, apparvero i primi sensori elettrochimici: la lettura non era più affidata ad una reazione colorimetrica, ma piuttosto alla quantificazione del numero di elettroni generati dalla reazione stessa, fenomeno rapidamente ed accuratamente convertito in concentrazione di glucosio. Negli ultimi anni, lo sviluppo e l'entrata in commercio di nuovi dispositivi diagnostici per il SMBG, oggi praticato quotidianamente da oltre il 40% dei pazienti diabetici, hanno completamente rivoluzionato la gestione a medio e lungo termine del paziente. I dispositivi per il SMBG sono di piccole dimensioni, veloci ed accurati ed i pazienti sono continuamente istruiti sulla corretta gestione, compreso il controllo di qualità. Nondimeno, l'eterogeneità dei dispositivi, delle modalità d'impiego e delle relative tecniche analitiche solleva pesanti dubbi sull'effettiva standardizzazione ed accuratezza delle misure prodotte. Inoltre, alcune variabili analitiche, come interferenza da altri agenti ossidanti, matrice proteica, volume occupato dalla cellule ematiche, umidità e temperatura d'esercizio, suggeriscono che non tutte le strumentazioni disponibili abbiano raggiunto il medesimo standard di qualità analitica. In un recente articolo è stato infatti dimostrato che l'armonizzazione dei risultati di alcuni tra i più diffusi strumenti in commercio è tuttora insoddisfacente, così come il grado di aderenza delle misurazioni agli standard internazionali che prevedono il confronto con un metodo di riferimento primario o secondario (glicemia plasmatica misurata mediante esokinasi) (tabella 1)¹⁴.

Malgrado i PGM siano tradizionalmente vincolati a norme analitiche meno rigorose rispetto ai test di routine, esistono infatti linee guida ben definite che ne identificano target analitici e bias consentiti. Un gruppo di lavoro dell'IFCC ha recentemente raccomandato che i PGM dovrebbero fornire risultati sovrapponibili a quelli della glicemia determinata su sangue venoso con i comuni

test di laboratorio, indipendentemente dalla matrice e dalla tecnologia^{15,16}. Di concerto, l'ADA nel 1994 ha prodotto le prime indicazioni sulle performance analitiche, indicando una soglia d'errore massimo (sistema + utilizzatore) inferiore al 10% per glicemia compresa tra 1.6 e 22.2 mmol/l⁴. Nello stesso anno, l'US National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ha identificato un limite tollerabile di $\pm 20\%$ per glicemia >5.5 mmol/l e ± 0.83 mmol/l per glicemia <5.5 mmol/l (17). Un target analitico rivisto dall'ADA nel 1996 indica un errore analitico $<5\%$ ¹⁸. Le linee guida NCCLS riviste nel 2002 e successivamente implementate dalle norme ISO (International Organization for Standardization), raccomandano che meno del 5% dei campioni processati manifestino variazioni ± 0.83 mmol/l o $\pm 20\%$ per glicemia misurata con metodo di riferimento, rispettivamente sotto o sopra 4.2 mmol/l.¹⁹ Secondo le raccomandazioni della Food and Drug Administration (FDA), i dispositivi portatili per il SBGM devono avere un errore inferiore al 20% per concentrazioni di glucosio comprese tra 1.65 e 22 mmol/l²⁰. Un criterio di tolleranza proposto da Kost prevede che almeno il 95% delle misurazioni dei dispositivi portatili cada entro ± 0.0825 mmol/l rispetto alla misura ottenuta con il metodo di riferimento²¹. Ricordiamo inoltre che il gruppo di lavoro dell'IFCC che si occupa dei Point of Care ha raccomandato recentemente l'utilizzo di un fattore di conversione costante pari a 1.11 per convertire la concentrazione della glicemia su sangue intero nella concentrazione equivalente nel plasma, onde riportare esclusivamente quest'ultima concentrazione, come raccomandato²².

E' noto che molteplici variabili analitiche e preanalitiche possono influenzare la riproducibilità del monitoraggio glicemico mediante PGM ed in diversi studi è stato studiato l'effetto sulla glicemia delle diverse condizioni ambientali: temperature fredde ad esempio, tendono ad abbassare il risultato (con il rischio di diagnosticare delle false ipoglicemie e misconoscere livelli aumentati di glucosio), mentre il caldo tenderebbe ad aumentarne i livelli²³. Un recente studio di Bamberg e colleghi ha messo in luce la necessità di rispettare le raccomandazioni dei produttori che forniscono i dispositivi, tra le quali la conservazione delle strisce reattive (coperte, a temperatura

Tabella 1

Performance analitiche di quattro dispositivi portatili per il SMBG, secondo gli attuali target analitici proposti da American Diabetes Association (ADA), National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)/International Organization for Standardization (ISO), e Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA). Lippi G et al. Ann Clin Biochem 2006;43:408-13

Criterio per la valutazione delle prestazioni analitiche	Numero massimo consentito di misure che si discostano dal limite accettabile	Numero osservato di misure che si discostano dal limite accettabile			
		Strumento A	Strumento B	Strumento C	Strumento D
Error tolerance	<5%	15.6%	6.7%	4.4%	6.7%
ADA	0%	88.9%	62.2%	55.6%	57.8%
NCCLS/ISO	<5%	17.8%	2.2%	0.0%	0.0%

ambiente o in frigorifero) al fine di garantirne maggiore stabilità²⁴. Malgrado i considerevoli progressi della tecnica, non è stata attualmente raggiunta una completa standardizzazione delle misurazioni tra diversi dispositivi PGM²⁵⁻²⁷. Dall'analisi del mercato, si evince che sono attualmente disponibili oltre 30 tipi di glucometri, rivisti annualmente nell'ADA's "Buyer's Guide to Diabetes Products"^{28,29}. Essi possono variare per dimensioni, peso, tempo necessario per il test e capacità di memoria. La maggior parte riesce a fornire una misurazione in soli 1 o 2 step, risolvendo il problema creato da un eccesso di sangue sullo strip. La maggior parte dei produttori aggiorna i prodotti esistenti, o ne crea di nuovi, con particolare attenzione all'accuratezza e alla sicurezza. Roche Diagnostics, ad esempio, ha recentemente introdotto una gestione personalizzata del PGM Accu-Chek Inform; questo nuovo *firmware* consente agli operatori di usare una password, oltre ad un numero d'identificazione, al fine di scoraggiare l'uso improprio del glucometro da parte di terzi. Queste due informazioni sono richieste sullo schermo per conferma, sia durante l'applicazione, sia durante la sequenza del test e la produzione dei risultati. Pochi mesi fa HemoCue ha lanciato sul mercato l'HemoCue Glucose 201 DM system. I risultati non sono influenzati dall'ematocrito ed il sistema è meno suscettibile ad interferenze rispetto ad altri glucometri. Per eliminare il rischio di errori di trascrizione, l'analizzatore può essere collegato e trasferire automaticamente i risultati alla rete informatica. ITC ha recentemente aggiornato le capacità elettroniche QC dell'analizzatore IRMA Trupoint con un'estensione del numero dei caratteri disponibili ed un sistema d'identificazione positiva del paziente. Lo scorso anno l'Abbott Point of Care ha introdotto una tecnologia POC glucose-testing denominata "coulometry" che riduce del 90% la quantità di sangue richiesto e del 50% il tempo di produzione del risultato, minimizzando anche gli effetti dell'ematocrito e dell'ossigeno sui risultati, aumentando contestualmente accuratezza, riproducibilità e facilità d'utilizzo. Medtronic MiniMed continua ad offrire il suo CGMS System Gold, un sistema di monitoraggio continuo del glucosio che consente ai medici di tracciare le escursioni della glicemia del paziente per un periodo di tre giorni. Infine, LifeScan offre il SureStepFlexx ed il DataLink Glucose Management System, glucometri portabili che prestano attenzione soprattutto alla sicurezza di paziente e operatore. Il SureStepFlexx è ora disponibile con un software che fornisce l'opzione d'identificazione positiva del paziente, conforme agli standard di sicurezza degli ospedali. DataLink è ora distribuito su un CD, rendendo possibile per gli utilizzatori del POC di scaricare il programma su un PC del Centro che gestisce il paziente. LifeScan ha pianificato anche di lanciare sul mercato entro la fine dell'anno un'unità di telemetria senza fili per il sistema.

Le prospettive

Negli ultimi anni sono stati commercializzati anche dispositivi di monitoraggio glicemico non invasivi in

modo tale da ridurre o eliminare il dolore (anche se minimo) e gli inconvenienti legati al prelievo di sangue capillare. Sono ora disponibili tre tipi di biosensori, differenziati per filosofia analitica: elettrochimici, ottici e colorimetrici. Attualmente i più utilizzati sono i sensori elettrochimici, che sfruttando la reazione enzimatica della glucosio-ossidasi, permettono la generazione di una corrente che viene captata da un elettrodo e convertita in concentrazione glicemica. I biosensori elettrochimici più utilizzati per il monitoraggio glicemico del soggetto diabetico sono il biosensore ad ago, con impianto transcutaneo, metodica utilizzata nel "CGMS" (Continuous Glucose Monitoring System), ed il biosensore enzimatico collegato al paziente dall'esterno mediante un piccolo catetere connesso ad una fibra di microdialisi, utilizzato ad esempio nel Glucoday³⁰. Il CGMS è un dispositivo che si porta appeso alla cintura ed è formato da un cavetto collegato ad un cateterino morbido in teflon impiantato nel tessuto sottocutaneo. Sulla punta del catetere è collocato il sensore che registra la concentrazione di glucosio nei liquidi interstiziali (la concentrazione del glucosio nei liquidi interstiziali è in equilibrio con quella ematica). Le misurazioni avvengono ogni 10 secondi e l'apparecchio elabora ogni 5 minuti la media dei dati raccolti memorizzandoli nello strumento. I dati registrati nell'arco di tempo massimo di 72 ore vengono successivamente scaricati su un personal computer dotato di software apposito. Una tecnica alternativa è quella utilizzata dal Glucoday, che dispone di un sensore enzimatico connesso ad una microfibra che viene inserita nel tessuto sottocutaneo della zona periombelica attraverso un'agocannula³¹. La microfibra viene perfusa per tutta la durata del monitoraggio con liquido fisiologico a velocità costante attraverso una micropompa. Lo strumento, in cui alloggia il biosensore, viene invece posto in un marsupio ed indossato dal paziente che, in questo modo, è solo minimamente limitato nelle sue attività quotidiane. La glicemia è misurata ogni secondo e viene prodotta la media ogni 3 minuti. Inoltre lo strumento dispone anche di un display che permette di leggere in tempo reale i valori glicemici così misurati. Il Glucoday è in grado di monitorare i livelli glicemici per un periodo di 48 ore e s'è dimostrato particolarmente efficiente nello svelare episodi d'ipoglicemia asintomatici, prevalentemente notturni, e di iperglicemia postprandiale.

Un esempio di dispositivo non invasivo è quello messo a punto dalla Cygnus di Redwood: il GlucoWatch Biographer. Il dispositivo, che può essere portato come un orologio da polso, usa la corrente elettrica a basso voltaggio per estrarre il glucosio in maniera indolore e farlo assorbire da un'apposita striscia reattiva³²⁻³⁶. Questo dispositivo misura il glucosio ottenuto dal fluido interstiziale dell'epidermide che rispecchia la glicemia del sangue³⁷. Il GlucoWatch Biographer sembra essere efficace e i risultati sono molto simili a quelli ottenuti dai comuni PGM³⁸. Risulta inoltre ben tollerato anche da bambini e adolescenti diabetici³⁹ e pare essere un dispositivo efficace anche nel mettere in luce episodi di ipoglicemia⁴⁰.

Anche la letteratura scientifica internazionale si sta occupando della valutazione delle caratteristiche e dell'attendibilità dei dati forniti da strumentazioni non invasive, quali ad esempio quelle che si basano sulla spettroscopia ad impedenza⁴¹ così come di strumentazioni che permettono un monitoraggio continuo della glicemia, in grado di evidenziarne le fluttuazioni nel corso della giornata^{42,43}.

REFERENCES

- Bloomgarden ZT. Diabetes complications. *Diabetes Care* 2004;27:1506-14.
- Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006;295:1688-97.
- American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2000;24:S80-2.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan DM, Peterson CM; American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S91-3.
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, Selby JV. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med* 2001;111:1-9.
- Renard E. Monitoring glycemic control: the importance of self-monitoring of blood glucose. *Am J Med* 2005;118:12S-19S; Davidson J. Strategies for improving glycemic control: effective use of glucose monitoring. *Am J Med* 2005;118:27S-32S.
- Nyomba BL, Berard L, Murphy LJ. Facilitating access to glucometer reagents increases blood glucose self-monitoring frequency and improves glycaemic control: a prospective study in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 2004;21:129-35.
- Martin S, Schneider B, Heinemann L, Lodwig V, Kurth HJ, Kolb H, Scherbaum WA. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemiological cohort study. *Diabetologia* 2006;49:271-8.
- Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD005060.
- Blonde L, Karter AJ. Current evidence regarding the value of self-monitored blood glucose testing. *Am J Med* 2005;118:20S-26S.
- Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, Rossi MC, Sacco M, Tognoni G, Valentini M, Nicolucci A; QuED Study Group. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated diabetic patients: a longitudinal evaluation of its impact on metabolic control. *Diabet Med* 2005;22:900-6.
- Meier JL, Swislocki AL, Lopez JR, Noth RH, Bartlebaugh P, Siegel D. Reduction in self-monitoring of blood glucose in persons with type 2 diabetes results in cost savings and no change in glycemic control. *Am J Manag Care* 2002;8:557-65.
- American Diabetes Association: clinical practice recommendations 1996. *Diabetes care* 1996;19:S1-11.
- Lippi G, Salvagno GL, Guidi GC, Negri M, Rizzotti P. Evaluation of four portable self-monitoring blood glucose meters. *Ann Clin Biochem* 2006;43:408-13.
- Burnett RW, D'Orazio P, Fogh-Andersen N, Kuwa K, Kulpmann WR, Larsson L, et al. IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chim Acta* 2001;307:205-9.
- Kristensen GB, Nerhus K, Thue G, Sandberg S. Standardized evaluation of instruments for self-monitoring of blood glucose by patients and a technologist. *Clin Chem* 2004;50:1068-71.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Ancillary (bedside) blood glucose testing acute and chronic care facilities; approved guidelines. NCCLS Villanova, PA 1994;14:C30A.
- American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1996;19:S62-6
- International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems—requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/TC 212/SC. Final Draft International Standard ISO/FDIS 15197. Geneva, Switzerland: ISO, 2003.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Point-of-care blood-glucose testing in acute and chronic care facilities; approved guideline, 2nd ed. NCCLS document C30-A2 2002 NCCLS Wayne, PA.
- Kost GJ, Vu HT, Lee JH, Bourgeois P, Kiechle FL, Martin C, et al. Multicenter study of oxygen-insensitive handheld glucose point-of-care testing in critical care/hospital/ambulatory patients in the United States and Canada. *Crit Care Med* 1998;26:581-90.
- D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, Jacobs E, Kuwa K, Kulpmann WR, et al. International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose. *Clin Chem* 2005;51:1573-6
- King JM, Eigenmann CA, Colagiuri S. Effect of ambient temperature and humidity on performance of blood glucose meters. *Diabet Med* 1995;12:337-40.
- Bamberg R, Schulman K, MacKenzie M, Moore J, Olchesky S. Effect of adverse storage conditions on performance of glucometer test strips. *Clin Lab Sci* 2005;18:203-9.
- Rumley AG. Improving the quality of near-patient blood glucose measurement. *Ann Clin Biochem* 1997;34:281-6.
- Johnson RN, Baker JR. Accuracy of devices used for self-monitoring of blood glucose. *Ann Clin Biochem* 1998;35:68-74.
- Johnson RN, Baker JR. Analytical error of home glucose monitors: a comparison of 18 systems. *Ann Clin Biochem* 1999;36:72-9.
- American Diabetes Association buyer's guide. *Diabetes Forecast* 2001;54:46-110.
- Benjamin EM. Self-monitoring of blood glucose: the basics. *Clin Diabetes* 2002;20:45-7.
- Chlup R, Jelenova D, Kudlova P, Chlupova K, Bartek J, Zapletalova J, Langova K, Chlupova L. Continuous glucose monitoring - a novel approach to the determination of the glycaemic index of foods (DEGIF 1) - determination of the glycaemic index of foods by means of the CGMS. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:68-74.
- Wentholt IM, Vollebregt MA, Hart AA, Hoekstra JB, DeVries JH. Comparison of a needle-type and a microdialysis continuous glucose monitor in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:2871-6.
- Tamada J, Tierney M, Berner B, et al. In vivo studies of a non-invasive glucose monitor in subjects with diabetes. *Diabetes* 1998;47:A62.
- Chan MS, Kutty D, Pepin J, et al. Materials for Fabricating Biosensors for Transdermal Glucose Monitoring. *Clin*

- Chem 1999;45:1689.
34. Pickup J, Rolinski O, Birch D. In vivo glucose sensing for diabetes management: progress towards non-invasive monitoring. *Brit Med J* 1999;319:1289.
 35. Garg SK, Pitzer K, Dunn TC, et al. Retrospective analysis of insulin dosing decisions based on results from the GlucoWatch Biographer. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, San Antonio, Texas, June 9-13, 2000. *Diabetes* 2000;49:A107.
 36. Tamada JA, Jovanovic L, Garg S, et al. Evaluation of the GlucoWatch Biographer: An automatic and non-invasive glucose monitor. American Diabetes Association 60th Scientific Sessions, San Antonio, Texas, June 9-13, 2000. *Diabetes* 2000;49:A127.
 37. Kulcu E, Tamada JA, Reach G, Potts RO, Lesho MJ: Physiological differences between interstitial glucose and blood glucose measured in human subjects. *Diabetes Care* 2003;26:2405-9.
 38. Dunn TC, Eastman RC, Tamada JA. Rates of glucose change measured by blood glucose meter and the GlucoWatch Biographer during day, night, and around mealtimes. *Diabetes Care* 2004;27:2161-5.
 39. Eastman RC, Chase HP, Buckingham B, Hathout EH, Fuller-Byk L, Leptien A, Van Wyhe MM, Davis TL, Fermi SJ, Pechler H, Sahyun G, Lopatin M, Wang BY, Wei C, Bartkowiak M, Ginsberg BH, Tamada JA, Pitzer KR. Use of the GlucoWatch biographer in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2002;3:127-34.
 40. Pitzer KR, Desai S, Dunn T, Edelman S, Jayalakshmi Y, Kennedy J, Tamada JA, Potts RO. Detection of hypoglycemia with the GlucoWatch biographer. *Diabetes Care* 2001;24:881-5.
 41. 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 Mar 6; [Epub ahead of print]
 42. Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44-50.
 43. Kovatchev BP, Clarke WL, Breton M, Brayman K, McCall A. Quantifying temporal glucose variability in diabetes via continuous glucose monitoring: mathematical methods and clinical application. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:849-62.