

SURVEILLANCE CONTINUE DE LA GLYCEMIE PAR DES METHODES NON INVASIVES

par

L. Heinemann*

L'idée de base des recherches sur la surveillance non invasive est de réunir des informations spécifiques sur le glucose à partir ou à travers la peau intacte en employant des ondes électromagnétiques, comme la lumière. L'idée principale avec les capteurs optiques de glucose est d'envoyer un faisceau lumineux à travers la peau intacte et d'enregistrer les changements dans les caractéristiques de la lumière qui sont altérées par l'interaction directe avec le glucose (approches spectroscopiques) ou par effets indirects du glucose qui induisent des changements dans les propriétés physiques de la peau (approches de dispersion).

Des capteurs de glucose qui entraînent un minimum d'invasion, mesurent la concentration de glucose dans le liquide interstitiel. Le capteur doit alors être placé dans le tissu pour avoir accès à ce liquide ou bien ce liquide (ou un échantillon de celui-ci) doit être transféré hors du corps. L'avantage de cette approche est que le glucose peut être mesuré spécifiquement et qu'en principe des concentrations absolues peuvent être mesurées. Les désavantages principaux sont la nécessité d'effraction de la barrière cutanée, qui comporte toujours le risque d'infection, la durée limitée de l'application de ce capteur et la réaction inflammatoire aiguë du corps contre l'insertion de ce matériel artificiel. Au contraire, il est possible d'appliquer des capteurs optiques de glucose sur la peau humaine pendant des périodes de temps prolongées sans aucun risque. Néanmoins, le problème majeur des capteurs optiques non invasifs est de mesurer spécifiquement le glucose avec une précision suffisante.

D'autres technologies de spectroscopie polarimétrique, photoacoustique pulsée et de fluorescence permettent aussi de principe une surveillance non invasive du glucose [1-3]. Cependant, la plupart de ces approches sont à un stade pré-clinique et on ne sait pas si elles permettront de surveiller le glucose in vivo avec une précision suffisante. Elles ne seront donc pas discutées.

IMPORTANCE D'UNE SURVEILLANCE GLYCEMIQUE CONTINUE

Un strict contrôle métabolique réduit la survenue de complications micro-vasculaires chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 [4, 5]. Cependant, l'obtention d'un contrôle glycémique rigoureux nécessite une auto-surveillance fréquente de la glycémie et une adaptation fréquente de l'insulinothérapie. De nos jours, le recueil de sang pour l'auto-surveillance est considéré pour de nombreux patients comme plus pénible que l'insulinothérapie car l'invention de systèmes modernes d'injection de l'insuline a beaucoup réduit la douleur de celle-ci.

Il a été montré que, des patients qui participaient à des programmes appropriés d'enseignement et de traitement pouvaient établir à long terme un bon contrôle métabolique sans accroître le risque d'événements hypoglycémiques [6]. Néanmoins, la surveillance continue des changements glycémiques va aider un traitement insulinique intensif et diminuer les effets indésirables chez les patients diabétiques de type 1. De plus, la surveillance des changements glycémiques en continu sur 24 heures devrait apporter aux patients pour la première fois, une image complète des oscillations de la glycémie pendant le jour, ce qui ne peut pas être obtenu avec des mesures fréquentes ponctuelles. Un système de surveillance continue devrait également comporter un signal d'alarme fiable en cas de valeurs d'hypoglycémies.

Si un tel capteur de glucose devenait disponible, qui serait suffisamment fiable et précis, il pourrait être utilisé pour rétablir la situation physiologique, c'est-à-dire pour construire un pancréas artificiel [7]. Cette idée est une des forces motrices majeures pour le développement d'un capteur de glucose. Avec une telle machine, les lectures de glucose des capteurs in vivo seraient immédiatement couplées, par le biais d'un ordinateur, à une pompe portable d'insuline. L'ordinateur calculerait les taux nécessaires de perfusion de l'insuline par des moyennes d'algorithmes appropriés de feed-back. L'implantation d'un pancréas artificiel pourrait conduire à une plus grande optimisation du contrôle

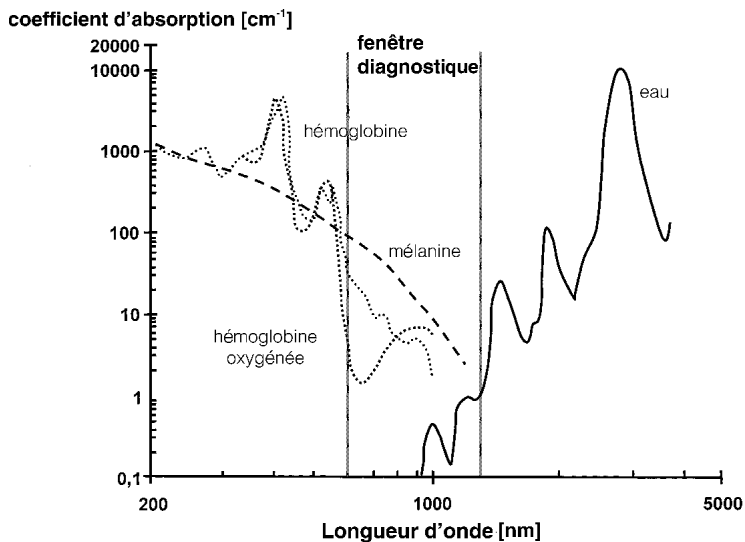
* PROFIL INSTITUTE FOR METABOLIC RESEARCH GMBH, STRESEMANNALLEE 6, 41460 NEUSS, ALLEMAGNE. TRADUIT DE L'ANGLAIS PAR LE DOCTEUR CATHERINE ALAMOWITZ.

métabolique et dans le même temps libérerait les patients diabétiques du fardeau de l'insulinothérapie. Cette évolution représenterait une percée majeure dans la thérapie du diabète. Cependant, une délivrance sûre de l'insuline par ce moyen requerra des capteurs de glucose qui auront prouvé leur totale fiabilité après des années de tests en "circuit ouvert". Nous sommes loin d'être ou même proches de cette condition [3].

QUELS SONT LES PROBLÈMES AVEC LES CAPTEURS OPTIQUES DE GLUCOSE ?

La peau humaine permet la pénétration de la lumière sur quelques centimètres, seulement dans une certaine gamme de longueurs d'ondes (600 à 1300 nm, la région proche des infrarouges). Une lumière avec des longueurs d'onde au dessus ou en dessous de cette gamme, appelée "fenêtre optique", est principalement absorbée par les constituants fondamentaux aqueux des tissus que sont l'eau, les pigments cutanés ou le sang dans les couches externes de la peau (fig. 1). Maintenant, seule la lumière proche de la région infrarouge peut pénétrer dans les couches cutanées plus profondes perfusées par du sang autorisant potentiellement la surveillance du glucose.

FIG. 1. — Spectres d'absorption d'importantes substances dans la peau humaine [22].



Dans la peau humaine, une fraction volumique importante du tissu est le liquide interstitiel (approximativement 45 p. 100) alors que les vaisseaux sanguins ne représentent seulement qu'approximativement 5 p. 100 du volume de ce tissu. Donc, la surveillance des changements de glucose dans le tissu cutané est principalement lié aux taux de glucose dans le liquide interstitiel et seulement partiellement à la glycémie. Par conséquent, les relations temporelles entre glucose sanguin et glucose interstitiel sont importantes. Puisqu'il y a un échange facile de molécules de glucose entre le plasma et le liquide interstitiel, les changements entre glucose sanguin et glucose interstitiel sont fortement corrélés. Cependant les changements des niveaux intra-vasculaires de glucose ne surviennent pas en même temps que ceux du liquide interstitiel et les valeurs absolues ne sont probablement pas identiques. Une élévation de la glycémie a pour conséquence une élévation dans le compartiment interstitiel avec un délai physiologique de 5 à 15 min. Un tel décalage de temps complique l'interprétation des résultats des mesures, par exemple si le niveau glycémique tend à baisser vers des valeurs d'hypoglycémies, un retard de signalement de ces valeurs peut être dangereux. Aussi la hauteur absolue des niveaux de glucose interstitiel en comparaison avec la glycémie est toujours une matière de débat c'est-à-dire les niveaux de glucose sont-ils identiques dans les deux compartiments ? En fonction de la technique utilisée, les valeurs rapportées diffèrent entre 50 et 100 p. 100.

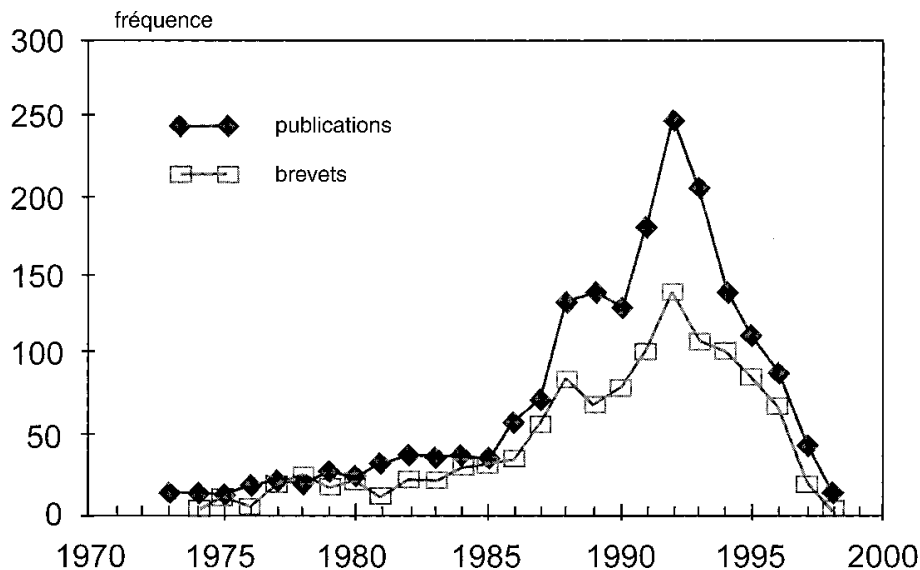
Très probablement, les mesures optiques de glucose vont nécessiter une calibration du signal du capteur de glucose avec une mesure de référence de la glycémie. Combien de fois de telles mesures de calibration auront à être faites, 1 à 2 fois par jour, ne peut être établi aujourd'hui. De plus, il reste à clarifier si une mesure à un niveau de glucose est suffisante ou si par exemple, deux mesures à des taux différents dans un temps donné seront nécessaires.

APPROCHES SPECTROSCOPIQUES

Le glucose comme d'autres molécules, montre une réduction typique de l'intensité lumineuse à différentes longueurs d'onde quand un faisceau lumineux est dirigé à travers une cuvette contenant une solution claire de glucose dans l'eau. Le spectre caractéristique d'absorption ("empreinte") du glucose permet la quantification du soluté dans le laboratoire avec une grande précision. La spectrométrie comme méthode de quantification des solutés dans les liquides est basée sur les bandes d'absorption spécifique des solutés dans les gammes du spectre visible, proche de l'infrarouge et au milieu de l'infrarouge. Aujourd'hui la quantification ex vivo du glucose dans des matrices complexes comme le plasma, le sérum ou le sang total est réalisable par cette approche [8, 9]. Il est aussi possible d'enregistrer l'intensité de la lumière à différentes fréquences dirigées vers la peau humaine après qu'elle ait été transmise (et ait été absorbée par) le tissu (fin) ou ait été réfléchi de façon diffuse par la peau. Le statut actuel de la surveillance de la glycémie dans la peau humaine par des mesures d'absorption proche de l'infrarouge utilisant différentes méthodes spectrométriques a été passé en revue récemment [9-11].

On peut s'attendre donc, à ce qu'il soit aussi possible d'utiliser les approches spectrométriques pour mesurer le glucose de façon non invasive dans la peau. Cela explique aussi pourquoi les mesures des propriétés d'absorption de la lumière par la peau humaine est une des techniques la plus étudiée pour faire des capteurs optiques de glucose non invasifs. Cependant, malgré plus de 25 ans de recherche intensive, nombre de publications, plusieurs brevets et la dépense de nombreux fonds de recherche, aucun système fonctionnel fiable n'a été développé à ce jour (fig. 2). Spécialement depuis le début des années 90, il y a eu beaucoup de ratés à propos de cette méthode et certaines compagnies ont fait des annonces vantardes sur les capacités de leur matériel. Mais jusqu'à ce jour aucune de ces approches n'a permis la surveillance glycémique avec suffisamment de précision dans la zone de glycémies cliniquement pertinentes pendant des périodes de temps prolongées. Ceci a conduit à une réduction drastique de l'intérêt pour cette approche.

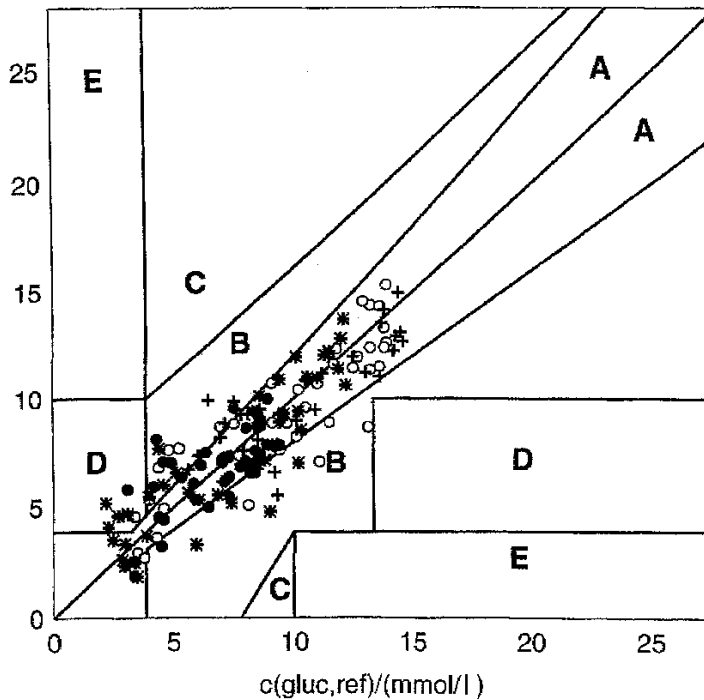
Fig. 2. — Fréquence des publications et des brevets sur la surveillance non invasive du glucose durant les 25 dernières années [23].



Quelles sont les raisons de cet échec ? La spectroscopie optique s'accompagne de nombreux problèmes : le glucose n'a pas de schéma spécifique d'absorption dans la région proche de l'infrarouge, la concentration de glucose dans les tissus est basse, le signal d'absorption est massivement réduit par la dispersion de la lumière (voir plus bas), des absorbeurs de lumière interférant beaucoup (comme l'eau) dans les fortes concentrations sont dominants, l'absorption de la lumière montre une profonde dépendance à la température, les structures absorbantes de lumière sont distribuées de façon hétérogène dans la peau et le glucose est distribué de façon hétérogène dans les différents compartiments tissulaires. Donc, les changements de glycémie n'induisent que des modifications très petites et non spécifiques dans les spectres d'absorption. Ce n'est seulement qu'avec des procédés mathématiques complexes que la quantification du glucose dans des matrices complexes comme le plasma ou le sang total est devenue réalisable ex vivo mais pas encore in vivo sur la peau humaine avec une précision suffisante pour les besoins cliniques. De telles méthodes "chémométriques" ont été utilisées très prudemment, en raison du risque de "sur-ajuster" les résultats [12]. Ces

difficultés expliquent pourquoi aucune des tentatives pour développer des capteurs de glucose optiques n'a réussi jusqu'à maintenant.

Fig. 3. — Résultats de l'analyse de la grille d'erreurs comparant les mesures de glycémies (axe des x) et celles obtenues par mesures spectrométriques (axe des y) quand sept patients diabétiques de type 1 ont été étudiés plusieurs fois à différents niveaux de glycémies. Les symboles représentent les différents patients [14].

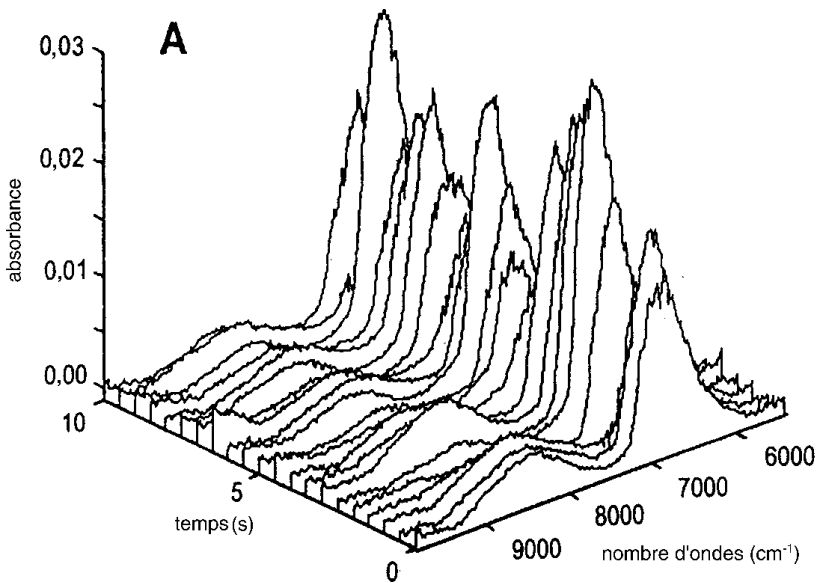


De nombreux groupes de recherche ont rapporté une bonne corrélation entre les niveaux de glucose sanguin et les résultats de l'analyse spectroscopique (fig. 3) [8, 9, 11, 13, 14]. Même si les mesures actuelles sont encourageantes, l'évaluation de la précision et de la stabilité à long terme de cette approche a été décevante [15]. Certains des différents facteurs qui pourraient avoir une influence sur les résultats des mesures comme l'âge, le sexe, le poids, ont été étudiés [17]. De prendre en compte ces informations dans l'analyse a conduit à une amélioration significative de la précision de la mesure. Néanmoins, la précision de telles mesures n'était pas, dans presque toutes les études, acceptable dans la zone de glycémies cliniquement adéquates et spécialement dans la zone des glycémies basses. Contrairement à cela, présentant leurs résultats dans une publication récente [16], des auteurs ont conclu que leur approche permettait une prédiction précise des niveaux de glycémie pendant l'euglycémie et l'hypoglycémie.

La plupart des approches étudiées ne permet pas une surveillance continue du glucose mais a pour but de remplacer les mesures habituelles ponctuelles de glycémie. Les raisons de ceci sont le temps nécessaire pour l'analyse des spectres enregistrés et la taille des instruments de mesure.

L'utilisation de nouvelles techniques comme la spectroscopie pulsatile pourra aider à dépasser certains des problèmes décrits. L'idée est d'utiliser des mesures spectroscopiques secondaires, autorisant l'exploration de parties de l'espace du liquide intravasculaire puisque son volume artériel est modulé par les battements de coeur. C'est la même situation retrouvée pour l'oxymétrie pulsée, par laquelle le degré de saturation en oxygène de l'hémoglobine peut être déterminé. Les changements de spectre peuvent être enregistrés de façon synchrone au cycle cardiaque. Les résultats préliminaires des mesures ayant résolu le problème de temps sur une muqueuse orale humaine ont été récemment présentés en utilisant la spectroscopie de réflectance diffuse (fig. 4).

Fig. 4. — Différents spectres lissés pour la réduction de bruit, calculés versus le premier spectre mesuré de l'ensemble des données, après l'application d'une ligne de base polynomiale adaptée à des intervalles de spectres prédéfinis qui sont localisés dans les minima du spectre. La figure illustre les fluctuations d'intensité dues à des changements du compartiment du sang artériel associé au cycle cardiaque [24].

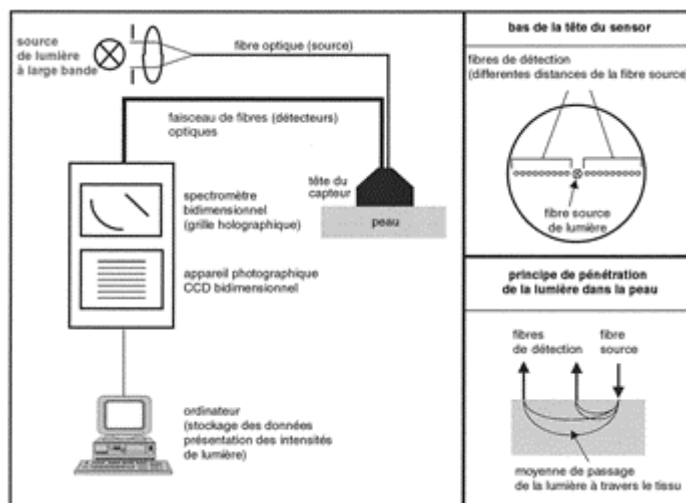


APPROCHE DE DISPERSION

Après l'absorption de lumière, l'autre mécanisme d'interaction majeur optique dans les tissus est la dispersion de la lumière. C'est l'un des principaux inconvénients des approches spectrométriques. Il y a plusieurs structures différentes qui, dans les tissus cutanés, dispersent la lumière, par exemple les membranes cellulaires, les organelles cellulaires, les fibres de collagène. Un photon proche de la zone infrarouge sera probablement dispersé plutôt qu'absorbé dans les tissus.

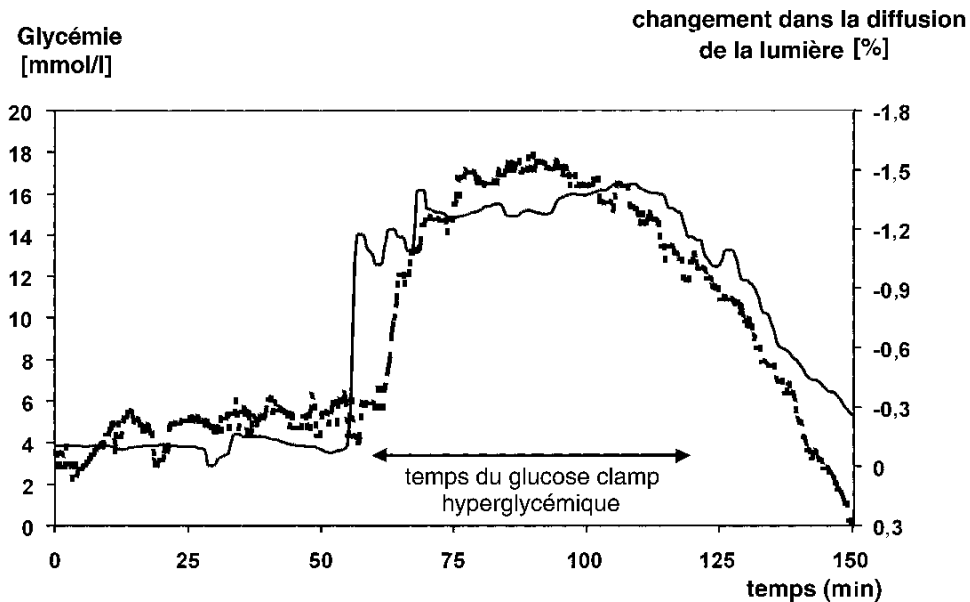
Dans des suspensions troubles (comme la peau humaine), la dispersion de la lumière dépend du rapport entre les indices de réfraction des particules et la solution. Chaque changement dans le rapport entre les indices de réfraction des particules dispersantes et le soluté conduit à une variation dans la "transparence" du tissu puisque la dispersion de la lumière change. Une augmentation des concentrations sanguines de glucose entraîne une élévation subséquente de l'indice de réfraction du sang et du liquide intestinal (la solution), alors que l'indice de réfraction des particules de dispersion dans la peau reste inchangé [18, 19]. Donc, le rapport est abaissé et la dispersion est diminuée. La proportion de lumière qui est dispersée dans la peau est un petit peu plus basse et plus tard l'intensité de la lumière réfléchie de la peau en retour est réduite. Le mécanisme dominant de la dispersion de la lumière dans les tissus est la dispersion appelée Mie qui survient quand la taille des particules de dispersion et la longueur d'onde de la lumière sont du même ordre de magnitude.

Fig. 5. — Pour la mesure du coefficient de diffusion de la peau humaine, un faisceau étroit de lumière d'une source de lumière de large bande a été dirigé vers une fibre optique de la tête de capteur dans la peau [20]. Comme résultat de l'interaction entre la lumière et le tissu, une certaine fraction de la lumière a été réfléchie de façon diffuse vers la surface de la peau. L'intensité de la lumière réfléchie de façon diffuse est dépendante à la fois des coefficients de dispersion et d'absorption de la peau et de la distance à partir du point d'entrée de la lumière. La lumière réfléchie de façon diffuse a été re transférée via un faisceau de fibres optiques avec un nombre de fibres de détection autour du point d'entrée du faisceau lumineux et était mise en image à travers un spectromètre à deux dimensions par un appareil photographique CCD à deux dimensions. Ceci permet d'obtenir une information spectrale et une information d'intensité de chaque fibre de détection simultanément. Les résultats sont stockés dans un ordinateur et des profils d'intensité lumineuse étaient montrés en direct sur l'écran d'un ordinateur. Des algorithmes, basés sur la théorie de la diffusion de la lumière dans le tissu cutané, ont été développés pour permettre la différenciation entre les effets de la dispersion de la lumière et ceux de l'absorption de la lumière à partir de profils enregistrés d'intensité de la lumière [18, 19]. Le calcul du coefficient de dispersion à partir des profils d'intensité de la lumière a été fait hors connexion (c'est-à-dire après la fin des expérimentations).



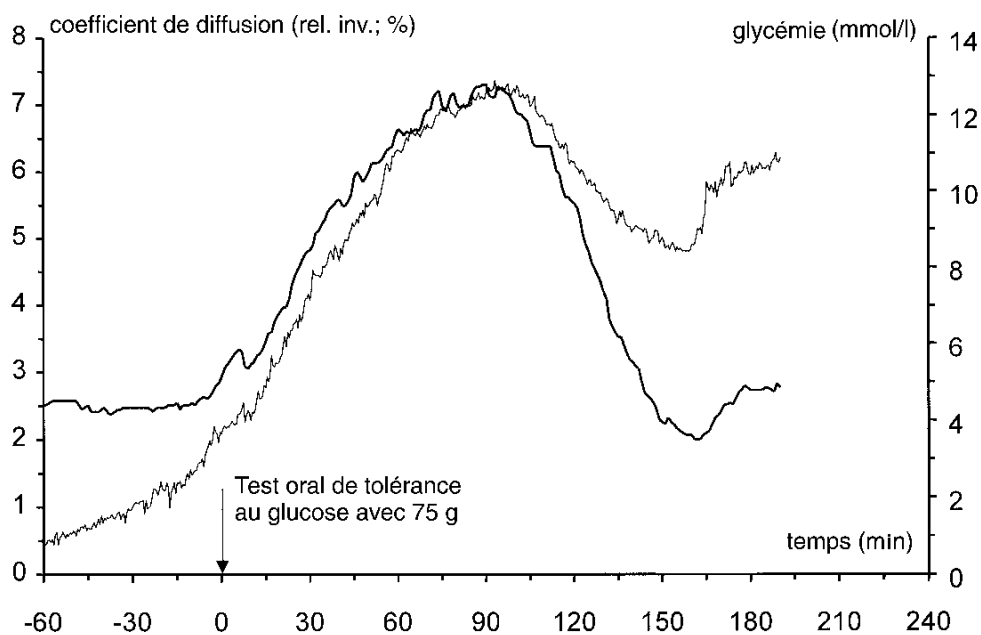
Pour l'estimation du coefficient de dispersion de la peau humaine, une organisation spéciale pour ces expériences a été développée (fig. 5). La faisabilité de ce concept pour une surveillance continue et non invasive du glucose a été évaluée d'abord chez des patients diabétiques de type 1 [20]. Au moyen de la technique du glucose clamp, des changements rapides de glycémie de allant de valeurs d'euglycémie à des valeurs d'hyperglycémie et de nouveau à des valeurs normoglycémiques ont été induits (fig. 6). Ces changements de la glycémie conduisent à un déclin du coefficient de dispersion de la lumière dans la peau d'environ 1 p. 100 pour 5,5 mmol/l de changement dans la glycémie. La corrélation avec les concentrations de glucose sanguin était souvent excellente (au-dessus de 0,95). Ces résultats montrent qu'en principe, la surveillance glycémique est possible par la mesure des propriétés de dispersion de la lumière dans la peau humaine. La sensibilité observée du coefficient de dispersion aux changements de glucose est petite en termes absolus, cependant, les changements étaient bien plus élevés que ceux dus à l'absorption de lumière spécifique du glucose dans la région proche de l'infrarouge.

Fig. 6. — La glycémie a été augmentée chez des patients diabétiques de type 1 pendant une expérience de glucose clamp de valeurs d'euglycémie à des valeurs d'hyperglycémie et inversement (ligne continue). Ceci a conduit à des changements parallèles du coefficient de dispersion de la lumière de la peau (pointillés). Pour une meilleure visualisation de la corrélation entre la glycémie et le coefficient de dispersion, le coefficient de dispersion calculé est inversé [20].



Des études ont ensuite été menées chez des volontaires sains et des patients diabétiques de type 2 et ont montré que des changements plus lents induits par l'ingestion d'une charge orale en glucose (75 g) pouvaient aussi être enregistrés en mesurant le coefficient de dispersion dans la peau dans la plupart des expériences (fig. 7) [21]. Que, dans un quart des expériences, aucune corrélation acceptable entre les changements de glycémie et du coefficient de diffusion n'a pu être observée était souvent due à des profondes dérives du signal.

Fig. 7. — Changements dans la glycémie (ligne continue épaisse) induits par une charge de glucose orale et le coefficient de dispersion (ligne continue fine) chez un sujet sain. Les deux paramètres montrent une corrélation acceptable dans la première partie de l'expérience. Cependant, dès le début de l'expérience, le signal a considérablement dérivé, c'est-à-dire que le coefficient de dispersion a changé alors que les concentrations de glucose sanguin sont restées constantes. Cette dérive a continué pendant toute l'expérience et a conduit à une faible corrélation dans la seconde partie de l'expérience [21].



Des mesures parallèles de concentration du glucose dans le liquide interstitiel du tissu sous-cutané abdominal par la technique de microdialyse, peu invasive, ont montré que des modifications dans le coefficient de dispersion sont, pour la plupart, influencées par des changements dans les concentrations du glucose interstitiel plutôt que par des variations intravasculaires. Comme l'approche par la dispersion détecte principalement la lumière dans les couches supérieures de la peau, il serait préférable de mesurer la concentration de glucose interstitiel dans le derme (plutôt que dans le tissu adipeux sous-cutané) comme référence.

Contrairement à la technique spectroscopique, l'approche par dispersion ne mesure pas spécifiquement le glucose mais déduit indirectement la concentration de glucose à partir des changements (induits par le glucose) des indices de réfraction. Donc, les autres produits du sang et les facteurs physiologiques comme les déplacements dans la distribution eau/plasma entre les compartiments intravasculaire et interstitiel peuvent influencer le coefficient de dispersion. Néanmoins, la concordance de la sensibilité observée *in vivo* de l'effet du glucose sur le coefficient de dispersion avec des considérations théoriques et des résultats expérimentaux *in vitro* indique que la variation de l'index de réfraction des liquides corporels est un facteur prédominant des variations liées au glucose de la dispersion de lumière dans le tissu cutané.

Un avantage de l'approche par dispersion est qu'il n'y a pas besoin de bandes spécifiques d'absorption. Donc, n'importe quelle longueur d'onde peut être utilisée pour la réalisation technique, c'est-à-dire des sources et des détecteurs de lumière relativement simples et bon marché peuvent être utilisés. Avec l'approche par dispersion le coefficient "absolu" de dispersion ne peut être mesuré mais des changements relatifs continuellement dans le temps. □ cause d'une variabilité locale considérable du coefficient de diffusion de base, une sorte de calibration *in vivo* du signal de dispersion incluant la glycémie prédominante sera nécessaire à intervalles réguliers.

En résumé, les capteurs optiques de glucose mesurant les propriétés de la peau humaine permettent probablement de surveiller le glucose de façon non invasive et fiable pendant une longue période ; cependant, un nombre considérable de questions ouvertes reste à être éclaircies.

CONCLUSION

Il n'est pas encore sûr que la surveillance continue non invasive du glucose par capteurs optiques de glucose devienne possible dans les prochaines années. Cependant, il existe une recherche en cours et des nouvelles approches intéressantes sont étudiées. Quand le premier de ces capteurs de glucose permettra des mesures de glucose avec une précision suffisante dans des conditions expérimentales cliniques, un nombre important de questions devront être étudiées, par exemple, la variabilité intra- et inter-individuelle, la précision et l'exactitude des mesures lors de circonstances pratiques. Il faut souligner clairement que les capteurs de glucose non invasifs — comme tous les capteurs — devraient être testés de façon complète et critique par des scientifiques indépendants avant qu'ils ne soient disponibles pour les patients diabétiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. COTE GL, FOX MD, NORTHROP RB. Noninvasive optical polarimetric glucose sensing using a true phase measurement technique. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1992, 39 : 752-756.
2. QUAN KM, CHRISTISON GB, MACKENZIE HA, HODGSON P. Glucose determination by a pulsed photoacoustic technique : an experimental study using a gelatin-based tissue phantom. *Phys Med Biol*, 1993, 38 : 1911-1922.
3. PICKUP J, MCCARTNEY L, ROLINSKI O, BIRCH D. *In vivo* glucose sensing for diabetes management : progress towards non-invasive monitoring. *BMJ*, 1999, 319 : 1289-1293.
4. NATHAN DN. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 328 : 1676-1685.
5. 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.
6. BOTT S, BOTT U, BERGER M, MÜHLHAUSER I. Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycaemia. *Diabetologia*, 1997, 40 : 926-932.
7. JAREMKO J, RORSTAD O. Advances toward the implantable artificial pancreas for treatment of diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21 : 444-450.
8. ROBINSON MR, EATON RP, HAALAND DM et al. Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients : a preliminary evaluation. *Clin Chem*, 1992, 38 : 1618-1622.
9. HEISE HM. Non-invasive monitoring of metabolites using near infrared spectroscopy : state of the art. *Horm Metab Res*, 1996, 28 : 527-534.
10. COTE GL. Noninvasive optical glucose sensing — an overview. *J Clin Eng*, 1998, 22 : 253-258.
11. KHALIL OS. Spectroscopic and clinical aspects of noninvasive glucose measurements. *Clin Chem*, 1999, 45 : 165-177.
12. ARNOLD MA. Non-invasive glucose monitoring. *Curr Opin Biotechnology*, 1996, 7 : 46-49.
13. KAJIWARA K, UEMURA T, KISHIKAWA H et al. Noninvasive measurement of blood glucose concentrations by analysing fourier transform infrared absorbance spectra through oral mucosa. *Med Biol Eng Comput*, 1993, 31 : S17-S22.
14. MÜLLER UA, MERTES B, FISCHBACHER C et al. Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy : methods for

- improving the reliability of the calibration models. *Int J Artif Organs*, 1997, 20 : 285-290.
15. SCIMANN A, MÜLLER UA, FISCHBACHER C et al. Non-invasive blood glucose monitoring by means of near infrared spectroscopy : long-term prediction results. *Diabetologia*, 1998, 41 (suppl. 1) : A28.
 16. GABRIELY I, WOZNIAK R, MEVORACH M et al. Transcutaneous glucose measurement using near-infrared spectroscopy during hypoglycemia. *Diabetes Care*, 1999, 22 : 2026-2032.
 17. MALIN SF, RUCHTI TL, BLANK TB et al. Noninvasive prediction of glucose by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy. *Clin Chem*, 1999, 45 : 1651-1658.
 18. FARELL TJ, PATTERSON MS. A diffuse theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the non-invasive determination of tissue optical properties in vivo. *Med Phys*, 1992, 19 : 879-888.
 19. KOHL M, ESSENPREIS M, COPE M. The influence of glucose concentration upon the transport of light in tissue-simulating phantoms. *Phys Med Biol*, 1995, 40 : 1267-1287.
 20. HEINEMANN L, SCHMELZEISEN-REDEKER G AND ON BEHALF OF THE NON-INVASIVE TASK FORCE (NITF). Non-invasive continuous glucose monitoring in type I diabetic patients with optical glucose sensors. *Diabetologia*, 1998, 41 : 848-854.
 21. HEINEMANN L, KRÜMER U, KLTZER HM et al. Non-invasive glucose measurement by monitoring of scattering coefficient during oral glucose tolerance tests. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2000, sous presse.
 22. ANDERSON RR. Optics of the skin. In : HW Lim, NA Soter. *Clinical Photomedicine*, New York, Marcel Dekker Inc., 1993.
 23. KLTZER HM. Identifikation von Strgößen und Entwicklung von Auswertungsmodellen für die nichtinvasive Glucosemessung mit optischen Sensorarrays. Master Thesis, University of Freiberg, 2000.
 24. HEISE HM, MARBACH R, BITTNER A. Clinical chemistry and near infrared spectroscopy : technology for non-invasive glucose monitoring. *J Near Infrared Spectrosc*, 1998, 6 : 349-359.