

Bogdan Solnica

Zakład Diagnostyki Katedry Biochemii Klinicznej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Czynniki zakłócające oznaczenia przy użyciu glukometrów. Błąd glukometru

Factors interfering with measurements using glucose meters. A glucose meter error

STRESZCZENIE

Ze względu na cechy konstrukcyjne glukometrów, oznaczania glukozy metodami suchej chemii i odrębności materiału, jakim jest pełna krew włośniczkowa, ten sposób pomiaru glikemii jest narażony na wiele czynników zakłócających. Można je podzielić na endogenne (hematokryt, pH krwi, pO_2 krwi oraz obecne we krwi substancje, jak mocznik, kreatynina, kwas moczowy itp.) oraz egzogenne (inne sacharydy, jak maltoza, ksyloza oraz leki i ich metabolity). W związku z zakłócającym działaniem skrajnych wartości hematokrytu oraz pH krwi sugeruje się, żeby w takich sytuacjach klinicznych nie używać glukometrów do pomiaru stężenia glukozy we krwi. Interferencje substancji endogennych i egzogennych są zależne od stosowanej metody oznaczania glukozy oraz techniki pomiarowej. Nieswoiste interferencje są istotną przyczyną błędów pomiarów przy użyciu glukometrów i powinny być brane pod uwagę zawsze, gdy jest stwierdzany błąd przekraczający wartość dopuszczalną. Obecnie górna granica dopuszczalnego błędu glukometru mieści się według różnych rekomendacji w zakresie 5–20% i ciągle jest przedmiotem dyskusji. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 75–79)

Słowa kluczowe: oksydaza glukozy, dehydrogenaza glukozy, hematokryt, ikodekstryna, błąd glukometru

ABSTRACT

Because of the construction features of blood glucose meters, glucose assays by dry chemistry methods and distinctiveness of the sample material, which is whole capillary blood, glucose measurement thus are exposed to a number of interfering factors. They can be divided into endogenous (hematocrit, blood pH, pO_2 , and the presence of substances, such as urea, creatinine, uric acid, etc.) and exogenous (other carbohydrates, such as maltose, xylose, and drugs and their metabolites). Because of the distorting effect of extreme hematocrit values and blood pH, it is suggested that in such clinical situations glucose meters should not be used to measure blood glucose. Interference of endogenous and exogenous substances are dependent on the method of glucose assay and measurement technique used. Nonspecific interference is a major cause of measurement errors when using blood glucose meters and should be taken into account whenever an error exceeding the allowable limit is observed. Currently, the upper limit of allowable meter error is according to various recommendations in the range of 5–20% and is still under discussion. (Diabet. Prakt. 2010; 11, 3: 75–79)

Key words: glucose oxidase, glucose dehydrogenase, hematocrit, icodextrin, glucose meter error

Glukometry są najpowszechniej używanymi analizatorami służącymi do oznaczania stężenia glukozy we krwi. Służą przede wszystkim do samokontroli glikemii, obowiązkowej u wszystkich chorych na cukrzycę leczonych insuliną i rekomendowanej u wszystkich pozostałych [1, 2]. Glukometry są stosowane także do badania glikemii w placówkach ochrony zdrowia, poza laboratorium — w miejscu

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Bogdan Solnica
Zakład Diagnostyki CM UJ
ul. Kopernika 15a, 31–501 Kraków
tel./faks: (12) 424 83 65
e-mail: mbsolnic@cyf-kr.edu.pl
Diabetologia Praktyczna 2010, tom 11, 3: 75–79
Copyright © Via Medica
Nadesłano: 01.06.2010 Przyjęto do druku: 17.06.2010

opieki nad chorym (POCT, *point-of-care testing*), na oddziałach i w przychodniach diabetologicznych, na oddziałach intensywnej terapii i noworodkowych. Jako zminiaturyzowane analizatory glukozy, glukometry nie różnią się niczym istotnym od stosowanego w tym samym celu sprzętu laboratoryjnego. Są w nich stosowane te same enzymatyczne metody oznaczania glukozy i techniki pomiarowe. Jednocześnie glukometry prezentują pewien kompromis — cechują się prostotą obsługi i użytkowania, kosztem nieco gorszej jakości analitycznej oznaczeń w porównaniu z metodami laboratoryjnymi.

Ze względu na rozwiązania konstrukcyjne i oprogramowanie glukometrów, oznaczanie przez nie stężenia glukozy metodami suchej chemii oraz specyfikę materiału, jakim jest pełna krew włośniczkowa, ten sposób pomiaru glikemii jest narażony na wiele czynników zakłócających. Czynniki takie mogą interferować z reakcjami składającymi się na poszczególne enzymatyczne metody oznaczania glukozy lub zakłócać sam proces pomiarowy. Czynniki zakłócające są związane przede wszystkim z cechami krwi włośniczkowej jako badanego materiału i można je podzielić na endogenne i egzogenne. Do czynników endogennych należą: hematokryt, pH i pO_2 badanej krwi oraz obecne w niej w zwiększonym stężeniu substancje pochodzenia endogenne, takie jak bilirubina, mocznik czy kwas moczowy. Z kolei egzogenne czynniki zakłócające obejmują obecne we krwi inne węglowodany, jak maltoza czy ksyloza, oraz leki i ich metabolity. Warto podkreślić, że niektóre z tych interferencji dotyczą zarówno glukometrów, jak i analizatorów laboratoryjnych.

Jednym z najczęściej wymienianych i analizowanych czynników zakłócających oznaczenia przy użyciu glukometrów jest skrajnie niska lub wysoka wartość hematokrytu próbki krwi, w której wykonuje się oznaczenie. Wiadomo, że w próbkach krwi z wysokim hematokrytem oznaczone stężenia glukozy są zaniżone, a w próbkach z niskim hematokrytem — zawyżone w porównaniu z wynikami uzyskanymi metodą laboratoryjną [3]. Analizując mechanizmy takiego wpływu hematokrytu, należy pamiętać, że do pola reakcyjnego paska testowego glukometru dociera osocze i w nim jest wykonywane oznaczenie glukozy. W przypadku dużej liczby erytrocytów w próbce (wysoki hematokryt) objętość osocza docierającego do strefy reakcyjnej będzie zmniejszona, a w sytuacji niskiego hematokrytu — zwiększona. Zależność ta dotyczy zarówno glukometrów przedstawiających jako wynik oznaczenia stężenie glukozy w osoczu, jak i tych, które przeliczają go na stężenie w pełnej krwi. Ten efekt (*volume*

displacement effect), wraz z mechanicznym utrudnieniem penetracji osocza w głąb paska testowego, jest głównym mechanizmem prowadzącym do zmian stężenia glukozy zależnych od hematokrytu. Wpływ hematokrytu na wyniki oznaczeń przy użyciu glukometrów ma charakter ciągły i jest obserwowany w pełnym zakresie jego zmian. Informacje producentów glukometrów i pasków testowych o zakresie hematokrytu „bezpiecznego” dla oznaczeń należy rozumieć w ten sposób, że w deklarowanym zakresie tego parametru zależny od niego błąd nie wpływa istotnie na jakość analityczną oznaczeń.

Wpływ hematokrytu na wyniki oznaczeń glukozy ma praktyczne znaczenie w niewielkiej w stosunku do liczby chorych na cukrzycę grupie pacjentów, u których współistniejące z cukrzycą stany prowadzą do jego skrajnych zmian. Zmniejszony hematokryt występuje we wszystkich typach niedokrwistości i może wystąpić w ciąży, natomiast duży hematokryt odzwierciedla poliglobulię, która się rozwija na przykład w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) i w przewlekłym sercu płucnym, występuje w czerwienicy prawdziwej oraz w znacznym odwodnieniu.

Wpływ pH próbki krwi na wyniki oznaczeń glukozy jest konsekwencją jego oddziaływania na aktywność enzymów katalizujących reakcje wchodzące w skład metody oznaczania. Każdy enzym ma swoje optymalne pH, w jakim wykazuje największą aktywność katalityczną. Przy znacznym spadku pH krwi w kwasicach aktywność enzymu się zmniejsza, czego efektem będzie zaniżenie wyników oznaczeń [4]. Zjawisko to ma znaczenie u chorych z cukrzycową kwasimą ketonową lub kwasimą z innych przyczyn.

Opisane powyżej czynniki zakłócające występują w ostrych powikłaniach cukrzycy — cukrzycowej kwasicy ketonowej i nieketonowym hiperglikemicznym zespole hipermolalnym. Używając glukometru do monitorowania glikemii u takich chorych, trzeba się liczyć z możliwością uzyskiwania zaniżonych wyników oznaczeń. Ten efekt będzie ustępował w miarę poprawy stanu chorego. Warto w tym miejscu przytoczyć skrajny pogląd, zgodnie z którym u chorych z odwodnieniem lub zmianami hematokrytu z innych przyczyn oraz u pacjentów z kwasimą nie powinno się używać glukometru do oznaczania glikemii.

Interferencje substancji endogennych (mocznik, kreatynina, kwas moczowy itp.) oraz egzogennych (np. kwas askorbinowy, acetaminofen, dopamina, tetracykliny) są zależne od stosowanej w danym systemie metody oznaczania glukozy oraz techniki pomiarowej. W glukometrach znajdują za-

stosowanie dwie enzymatyczne metody oznaczania glukozy. W metodzie wykorzystującej oksydazę glukozy (GOD) glukoza jest utleniana do kwasu glukonowego z wytworzeniem nadtlenu wodoru, który w drugiej reakcji, katalizowanej przez peroksydazę, utlenia chromogen do barwnego produktu, którego zawartość w strefie reakcyjnej paska testowego jest mierzona reflektometrycznie. Przy zastosowaniu drugiej, elektrochemicznej techniki pomiarowej wykorzystuje się proces reoksydacji zredukowanej oksydazy glukozowej, z przekazaniem elektronów za pośrednictwem różnych mediatorów na zawartą w pasku testowym elektrodę pomiarową. W drugiej metodzie enzymatycznej, stosowanej głównie z elektrochemicznymi technikami pomiarowymi, glukoza jest utleniana przez dehydrogenazę glukozy (GDH) do glukonolaktonu. Jako enzym utleniający GDH wykorzystuje różne koenzymy — NAD, NADP, FAD i PQQ (pirolochinolinochinon), ulegające redukcji w toku utleniania glukozy. Te koenzymy są następnie utleniane przez bezpośrednie lub pośrednie przekazanie elektronów na elektrodę pomiarową. Endogenne i egzogenne substancje zakłócające oznaczenia metodą oksydazową z pomiarem reflektometrycznym konkurują z właściwym substratem chromogennym o nadtlenek wodoru wytwarzany przez GOD w ilościach ekwimolarnych do utlenionych cząsteczek glukozy. W efekcie ilość wytworzonego barwnego produktu jest zmniejszona, a wynik oznaczenia — zaniżony. W przypadku zastosowania reakcji GOD lub GDH i elektrochemicznych technik pomiarowych te same substancje mogą „samodzielnie” się utleniać na elektrodzie, stanowiąc dodatkowe źródło elektronów, a więc zawyżając wyniki oznaczeń [5].

Swoista dla układu utleniającego dehydrogenaza glukozy–pirolochinolinochinon (GDH–PQQ) interferencja występuje przy oznaczeniach glukozy u chorych poddawanych dializom otrzewnowym z wykorzystaniem ikodekstryny. Ikodekstryna jest polimerem glukozy otrzymywanym ze skrobi, substancją osmotycznie czynną stosowaną w dializach otrzewnowych. Nie jest metabolizowana w otrzewnej i częściowo jest wchłaniana do krwi. Tam pod wpływem amylazy jest rozkładana do maltotriozy i maltozy, dwucukru zbudowanego z 2 cząsteczek glukozy. Organizm ludzki nie dysponuje maltazą, wobec czego maltoza nie może być rozkładana do 2 cząsteczek glukozy. Metabolit ikodekstryny, maltoza, zawyża wyniki oznaczeń stężenia glukozy we krwi wykonywane przy użyciu metody z GDH i PQQ jako koenzymem. Na tę interferencję nie są wrażliwe metody z GOD oraz z GDH i NAD lub FAD jako koenzymem. Mechanizm interferencji polega na tym,

że układ GDH–PQQ może utleniać zarówno cząsteczki glukozy do glukonolaktonu, jak i cząsteczki maltozy do glukopiranozylo-glukonolaktonu. W efekcie liczba elektronów uwolnionych przez PQQ jest zwiększona, a wynik oznaczenia — zawyżony. Interferencja ta, choć rzadko występująca, ma istotne znaczenie kliniczne, o czym świadczą publikowane opisy przypadków ciężkiej hipoglikemii u pacjentów, którym z powodu zawyżonych wyników oznaczeń glukozy podano zbyt duże dawki insuliny [6]. Firmy farmaceutyczne produkujące ikodekstrynę rozpowszechniają materiały informujące i ostrzegające przed tą interferencją; podobne informacje zostały zamieszczone w sierpniu 2009 roku na stronach internetowych *US Food and Drug Administration* (FDA): <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PatientAlerts/ucm177189.htm>.

Producenci glukometrów i pasków testowych próbują ograniczać nieswoiste interferencje, na przykład poprzez zmniejszanie napięcia przykładanego do elektrody pomiarowej, co utrudnia uwalnianie elektronów przez substancje zakłócające. Innym sposobem jest stosowanie tzw. trzeciej elektrody (korygującej), w otoczeniu której nie ma enzymu utleniającego glukozę. Na takiej elektrodzie mogą wtedy utleniać się ewentualnie obecne substancje interferujące, a jej wskazania są używane do korekty odczytu elektrody pomiarowej.

Nieswoiste interferencje są istotną przyczyną zakłóceń pomiarów przy użyciu glukometrów i powinny być zawsze uwzględniane, gdy jest stwierdzony błąd glukometru przekraczający dopuszczalną wartość. Kompletna informacja producentów glukometrów i pasków testowych dotycząca ich produktów powinna zawierać szczegółowy wykaz wszystkich czynników zakłócających oznaczenia.

Opisane czynniki zakłócające są jedną z wielu przyczyn błędów oznaczenia przy użyciu glukometru. Do innych jego przyczyn należą między innymi: nieprawidłowe pobranie próbki krwi włósczkowej, użycie przeterminowanych pasków testowych, nieprawidłowe zakodowanie (*miscoding*) glukometru — wprowadzenie niewłaściwego kodu pasków danej serii, wykonywanie pomiarów w niewłaściwej temperaturze otoczenia. Wobec licznych przyczyn błędów oznaczeń i konieczności utrzymywania go w dopuszczalnych granicach, jest zrozumiałą koniecznością prowadzenia bieżącej kontroli jakości oznaczeń wykonywanych przy użyciu glukometrów, decydującej o jakości samokontroli glikemii [7].

Błąd glukometru definiuje się jako różnicę między stężeniem glukozy oznaczonym przy użyciu glukometru a referencyjną wartością tego stężenia,

wyrażoną jako odsetek wartości referencyjnej zgodnie ze wzorem:

$$\text{Błąd glukometru (\%)} = [(G_{\text{gluk}} - G_{\text{ref}}) / G_{\text{ref}}] \times 100.$$

Za wartość referencyjną stężenia glukozy uznaje się wynik oznaczenia wykonanego w tym samym materiale metodą laboratoryjną albo nominalną wartość stężenia glukozy w materiale (krwi) kontrolnym przeznaczonym do oceny jakości analitycznej glukometrów.

Wielkość dopuszczalnego błędu glukometru ciągle pozostaje przedmiotem dyskusji. Powinna ona być wyznaczana przez zastosowanie i znaczenie wyników oznaczeń w praktyce klinicznej, czemu z kolei musi sprostać konstrukcja glukometru i metodyka oznaczeń oraz sposób ich użytkowania. W tym kontekście można mówić o dwóch podstawowych zadaniach samokontroli glikemii. Pierwszym z nich jest ocena, czy chory jest wyrównany metabolicznie, czyli czy jest dobrze leczony. Wyniki oznaczeń glikemii są tu często podstawą decyzji o zmianach w stosowanym leczeniu. Drugim zadaniem samokontroli glikemii jest wykrywanie nieprawidłowych stężeń glukozy we krwi (hipoglikemia, hiperglikemia), wymagających doraźnej interwencji. Odpowiednia dokładność oznaczeń przy użyciu glukometrów jest istotna dla obu tych zadań samokontroli glikemii, ale jest szczególnie ważna w wykrywaniu stanów hipoglikemicznych. Zawyżanie wyników oznaczeń może grozić przeoczeniem stanu hipoglikemicznego, zwłaszcza u chorych słabo odczuwających lub nieodczuwających jego wczesnych objawów.

Zgodnie ze stanowiskiem Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) błąd oznaczenia przy użyciu glukometru nie powinien przekraczać 5% [8]. Z kolei zgodnie z normą DIN EN ISO15197 z 2003 roku, dotyczącą jakości analitycznej samokontroli glikemii, dla stężeń glukozy > 4,2 mmol/l (76 mg/dl) 95% wyników ma się mieścić w zakresie: wartość referencyjna ± 20%, a dla stężeń ≤ 4,2 mmol/l (76 mg/dl) — wartość referencyjna ± 0,83 mmol/l (15 mg/dl) [9]. Kryteria jakości analitycznej zawarte w obowiązującej od kilku lat normie DIN EN ISO15197 ciągle nie są powszechnie osiągnane. Na przykład w badaniu oceniającym zgodność z wymogami tej normy 27 systemów do monitorowania glikemii (glukometrów i pasków testowych) stwierdzono, że 16 (59,3%) spośród 27 ocenianych systemów spełniało te wymogi; średni odsetek wyników cechujących się wymaganą dokładnością wynosił 95,2 ± 5,2%, przy zakresie 80–100% [10]. Ta i inne, podobne pra-

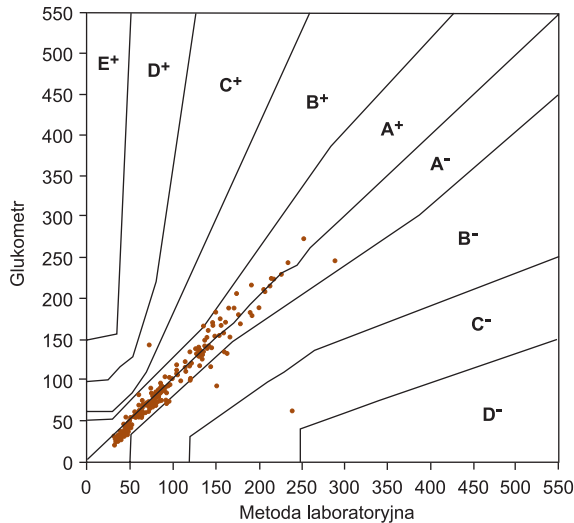
ce, jak również wyniki coraz powszechniej prowadzonej bieżącej kontroli jakości glukometrów, dostarczają informacji ułatwiających posługiwanie się w codziennej praktyce glukometrami spełniającymi normy jakości. Niemniej wydaje się, że problem jakości sprzętu używanego do samokontroli glikemii i oznaczania stężenia glukozy we krwi w placówkach służby zdrowia, w miejscu opieki nad chorym (POCT) powinien być przedmiotem działania uprawnionych instytucji.

Istotnym elementem oceny błędu glukometru jest określenie jego konsekwencji dla interpretacji wyników i postępowania z chorym. Służą do tego analiza siatki błędów (*error grid analysis*) [11] — narzędzie powszechnie stosowane przy ocenie glukometrów dokonywanej przez producentów lub niezależne placówki. Analiza polega na podziale obszaru układu współrzędnych zawierającego punkty obrazujące stężenia glukozy oznaczone przy użyciu glukometru i metody laboratoryjnej na pięć stref, zależnie od skutków błędów dla postępowania chorego (ryc. 1):

- strefa A — błędy akceptowalne (< 20%);
- strefa B — błędy niegroźne, choć przekraczające 20%;
- strefa C — niepotrzebna korekcja wartości prawidłowych;
- strefa D — brak wykrycia i korekcji nieprawidłowych glikemii;
- strefa E — błędne postępowanie.

O dobrej jakości glukometru świadczy lokalizacja 95–100% punktów w strefie A i B, przy czym nie więcej niż 5% w strefie B. Warto zauważyć, że analiza siatki błędów oraz norma DIN EN ISO15197 jako dopuszczalny traktują błąd do ~20%. Niejako drugi biegun stanowi rekomendowany przez ADA dopuszczalny błąd < 5%. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) w swoich zaleceniach na 2010 rok wskazuje 10% jako górną granicę dopuszczalnego błędu glukometru [1]. Zatem można stwierdzić, że obecnie dopuszczalny błąd oznaczeń przy użyciu glukometrów, zgodnie ze stanowiskiem różnych gremiów, nie powinien przekraczać 5–20%.

W dyskusji dotyczącej dopuszczalnego błędu glukometru często jest prezentowany pogląd, że obecne kryteria jakości analitycznej tych oznaczeń (np. norma DIN EN ISO15197) są zbyt liberalne. Skeie i wsp. określi wymaganą jakość analityczną glukometrów na podstawie badań ankietowych przeprowadzonych wśród chorych na cukrzycę typu 1 dotyczących samokontroli glikemii. Stwierdzili, że dla stężeń glukozy powyżej granicy hipoglikemii obciążenie analityczne i nieprecyzja nie powinny przekraczać 5%. Natomiast do poprawnego rozpozna-



Rycina 1. Analiza siatki błędów

wania hipoglikemii, przy przyjęciu wartości odcięcia 3,0 mmol/l, niezbędna jest nieprecyzja < 3,1% [12]. Z kolei Boyd i Bruns, posługując się symulacją matematyczną, określili wpływ zmienności analitycznej oznaczeń glukozy przy użyciu glukometrów na poprawność dawkowania insuliny u chorych na cukrzycę typu 1. W celu zapewnienia optymalnego dawkowania insuliny obciążenie analityczne i nieprecyzja oznaczeń powinny być < 1% lub < 2%, zależnie od stężenia glukozy [13]. W podobnej pracy Karon i wsp. określają granicę dopuszczalnego błędu oznaczeń przy użyciu glukometrów u chorych na oddziałach intensywnej terapii na poziomie 10% [14].

Utrzymanie przyjętego dopuszczalnego błędu glukometru w codziennej praktyce wymaga odpowiedniej edukacji pacjentów oraz prowadzenia bieżącej kontroli jakości analitycznej samokontroli glikemii. Taka kontrola najczęściej jest oparta na przyjęciu jako wartości referencyjnych wyników oznaczeń glukozy wykonanych w tym samym materiale w laboratorium. Nowe możliwości stwarza pojawienie się na rynku materiału kontrolnego dedykowanego do glukometrów — pełnej krwi ze stabilnie utrzymującym się stężeniem glukozy. Jest to tzw. mianowany materiał kontrolny, są dla niego ustalone nominalne

wartości stężenia glukozy przypisane różnym typom glukometrów. Takie materiały mogą służyć do bieżącej kontroli jakości glukometrów prowadzonej przez pracowników służby zdrowia, są też wykorzystywane w programach zewnętrznej kontroli jakości.

PIŚMIENICTWO

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Diabetologia Praktyczna 2010; 10 (supl. A).
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2010. Diabetes Care 2010; 33: S11–S61.
3. Tang Z., Lee J.H., Louie R.F., Kost G.J. Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care testing. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124: 1135–1140.
4. Tang Z., Du X., Louie R.F., Kost G.J. Effects of pH on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer for point-of-care testing. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124: 577–582.
5. Tang Z., Du X., Louie R.F., Kost G.J. Effects of drugs on glucose measurements with handheld glucose meters and a portable glucose analyzer. Am. J. Clin. Pathol. 2000; 113: 75–86.
6. Kroll H.R., Maher T.R. Significant hypoglycemia secondary to icodextrin peritoneal dialysate in a diabetic patient. Critical Care and Trauma 2007; 104: 1473–1474.
7. Solnica B., Naskalski J.W. Quality control of self-monitoring of blood glucose: why and how? J. Diabetes Sci. Technol. 2007; 2: 164–168.
8. American Diabetes Association. Consensus statement: self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1994; 17: 81–86.
9. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems — requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO/FDIS 15197 2003.
10. Freckmann G., Baumstark A., Jendrike N. i wsp. System Accuracy Evaluation of 27 Blood Glucose Monitoring Systems According to DIN EN ISO 15197. Diabetes Technology & Therapeutics 2010, 12: 221–231.
11. Cox D.J., Gonder-Frederick L.A., Kovatchev B.P., Julian D.M., Clarke W.L. Understanding error grid analysis. Diabetes Care 1997; 20: 911–912.
12. Skeie S., Thue G., Sandberg S. Patient-derived quality specifications for instruments used in self-monitoring of blood glucose. Clin. Chem. 2001; 47: 67–73.
13. Boyd J.C., Bruns D.E. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. Clin. Chem. 2001; 47: 209–214.
14. Karon B.S., Boyd J.C., Klee G.G. Glucose meter performance criteria for tight glycemic control estimated by simulation modeling. Clin. Chem. 2010; 56: 1091–1097.