

# Diabeteksen glukoosiseuranta optisten menetelmien avulla: NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioiden soveltaminen

TURUN YLIOPISTO  
Tietotekniikan laitos  
TkK-tutkielma  
Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia  
Huhtikuu 2025  
Pilvi Laine

TURUN YLIOPISTO

Tietotekniikan laitos

PILVI LAINE: Diabeteksen glukoosiseuranta optisten menetelmien avulla: NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioiden soveltaminen

TkK-tutkielma, 33 s.

Lääketieteellinen tekniikka ja terveysteknologia

Huhtikuu 2025

---

Diabetes on joukko kroonisia aineenvaihduntasairauksia, joille yhteistä on insuliinin erityksen, vaikutuksen tai molempien häiriöt. Vuonna 2021 diabetesta sairasti maailman aikuisväestöstä (20–79-vuotiaista) 10,5 %, mikä vastaa noin 537:ää miljoonaa ihmistä. Diabeteksen hoidossa keskeistä on jatkuva glukoosiseuranta, jonka avulla voidaan ehkäistä hengenvaaralliset komplikaatiot ja lisäsairaudet. Nykyiset glukoosiseurannan menetelmät ovat invasiivisia aiheuttaen potilaalle kipua päivittäin sekä lisäten tulehdusriskiä. Diabeteksen tautitapausten määrän ennustetaan kasvavan 783 miljoonaan vuoteen 2045 mennessä, minkä vuoksi tarve käyttäjäystävällisemmille hoitomuodoille on ilmeinen.

Tämä tutkielma käsittelee ei-invasiivisia optisia glukoosiseurannan menetelmiä, joista keskitytään lähi- ja keski-infrapunaspektroskopiaan (NIR ja MIR) sekä Raman spektroskopiaan. Tutkielman tavoitteena on selvittää menetelmien fysiologiset perustat ja tämänhetkinen mittaustarkkuus. Tutkielma suoritettiin kirjallisuuskatsauksena, ja se perustuu ajankohtaisiin akateemisiin julkaisuihin sekä lääketieteellisiin hoitosuosituksiin.

Tehdyn kirjallisuuskatsauksen perusteella havaittiin, että NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla on potentiaalia jatkuvaan glukoosiseurantaan osana diabeteksen hoitoa. Menetelmät perustuvat valon ja glukoosimolekyylin kemiallisten sidosten väliseen vuorovaikutukseen, joiden avulla glukoosin optinen havainnointi on mahdollista. Kuitenkin menetelmät ovat vielä kokeellisia ja etenkin mittaustarkkuuteen liittyy ratkaisemattomia haasteita. Mittaustarkkuutta heikentää muun muassa signaalin virhelähteet sekä potilaskohtaiset erot biologisissa tekijöissä, kuten kudusrakenteessa ja ihon ominaisuuksissa. Tutkielmassa tarkasteltiin optisilla menetelmillä saavutettuja mittaustuloksia viimeisen kymmenen vuoden ajalta, joiden perusteella voidaan todeta, että menetelmät eivät toistaiseksi saavuta glukoosiseurantaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden mittaustarkkuusvaatimuksia, joita ohjaa ISO 15167 –standardi. Menetelmien mittaustarkkuus ja virhelähteiden eliminointi vaativat siis vielä jatkotutkimusta.

Asiasanat: diabetes, glukoosiseuranta, ei-invasiivinen, optinen, spektroskopia

# Sisällys

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Diabetes</b>	<b>5</b>
2.1	Diabeteksen tyypit . . . . .	6
2.2	Diabeteksen hoito . . . . .	9
<b>3</b>	<b>Optiset menetelmät</b>	<b>12</b>
3.1	Infrapunaspektroskopia . . . . .	12
3.1.1	NIR-spektroskopia . . . . .	13
3.1.2	MIR-spektroskopia . . . . .	14
3.2	Raman-spektroskopia . . . . .	15
<b>4</b>	<b>Optisten menetelmien tarkkuus</b>	<b>18</b>
4.1	NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla saavutetut mittaustulokset .	20
4.2	Optisten menetelmien virhelähteet . . . . .	23
<b>5</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>Yhteenveto</b>	<b>30</b>
	<b>Lähdeluettelo</b>	<b>34</b>

# 1 Johdanto

Diabetes on joukko sairauksia, joille on ominaista haiman insuliini tuotannon häiriöt ja pitkäaikaisesti kohonnut veren glukoosipitoisuus eli hyperglykemia. Diabeteksen päätyypit ovat tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes sekä raskausdiabetes. [1] Vuonna 2021 diabetesta sairasti maailman aikuisväestöstä (20–79-vuotiaista) 10,5 %, mikä vastaa noin 537:ää miljoonaa ihmistä. Tautitapausten määrän ennustetaan kasvavan 783 miljoonaan vuoteen 2045 mennessä, mikä tarkoittaisi noin 46 %:n kasvua. [2]

Tällä hetkellä diabetekseen ei ole parantavaa hoitoa, joten hoito keskittyy taudin komplikaatioiden ehkäisyyn ja hallintaan. Hoitamattomana diabetes voi johtaa vakaviin, jopa hengenvaarallisiin lisäsairauksiin, kuten munuaisten vajaatoimintaan tai ääreishermoston neuropatiaan. Neuropatia on hermoston toimintahäiriö, joka voi aiheuttaa kipua, tuntoaistin muutoksia tai heikentyntä tuntoa. Keskeinen osa diabeteksen hoitoa on insuliinikorvaushoito, jonka tavoitteena on pitää veren glukoosipitoisuus mahdollisimman lähellä normaalia tasoa. Tämä edellyttää jatkuvaa veren glukoosipitoisuuden seuranta, joka toteutetaan yleisimmin invasiivisin menetelmin, kuten kudostilauksilla tai sokerihemoglobiinitesteillä. [1]

Päivittäiset invasiiviset mittaukset voivat aiheuttaa potilaille kipua ja lisätä tulehdusriskiä. Lisäksi invasiivisten mittausten korkeat kustannukset luovat taloudellista taakkaa niin potilaille kuin terveydenhuoltojärjestelmälle. [3] Diabetestapausten määrän kasvaessa maailmanlaajuisesti hoidon kustannukset muodostavat

merkittävän yhteiskunnallisen haasteen, mikä korostaa vaihtoehtoisten, kustannus-  
tehokkaampien menetelmien tarvetta.

Ei-invasiiviset glukoosiseurannan menetelmät voisivat tarjota ratkaisuja invasiivisten menetelmien isoimpiin ongelmiin. Ne eivät riko kudosta, joten tulehdusriskiä ei synny, eikä mittaus aiheuta potilaalle kipua. Ei-invasiiviset mittausmenetelmät ovat myös edullisempia tuottaa verrattuna invasiivisiin menetelmiin. Viime vuosien aikana on kehitetty ja tutkittu useita ei-invasiivisiä menetelmiä veren glukoosipitoisuuden mittaamiseen. Ei-invasiivisiä menetelmiä on kehitetty hyödyntäen mikroaaltoja, ultraääntä ja optisia menetelmiä sekä näiden yhdistelmiä. [4] Näistä menetelmistä optisilla mittaustavoilla on saatu parhaita tuloksia, minkä takia niillä on eniten potentiaalia. [3] Tämän vuoksi tutkielma rajataan optisiin ei-invasiivisiin menetelmiin, joista analysoidaan lähi- ja keski-infrapunaspektroskopioita (engl. *near-infrared spectroscopy*, NIR, ja *mid-infrared spectroscopy*, MIR) sekä Raman spektroskopiaa (engl. *Raman spectroscopy*). Tutkielma rajataan näihin optisiin menetelmiin, sillä niitä on tutkittu eniten ja ne vaikuttavat osoittavan eniten potentiaalia. [5]

Tutkielman päätavoitteena on selvittää, miten veren glukoosipitoisuutta voi mitata optisesti hyödyntäen NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioita. Tutkielmassa perehdytään siihen, mihin menetelmien toiminta perustuu ja kuinka voidaan optisesti havainnoida glukoosipitoisuutta ja sen muutoksia. Tutkielmassa tarkastellaan myös menetelmien mittaustarkkuutta verrattuna invasiivisiin menetelmiin. Lisäksi tavoitteena on selvittää, mistä heikompi mittaustulosten luotettavuus spektroskopioita hyödyntävillä laitteilla johtuu sekä miten epävarmuutta aiheuttavia tekijöitä olisi mahdollista eliminoida. Tutkielman aiheesta muodostettiin kolme tutkimuskysymystä:

**TK1** Miten veren glukoosipitoisuutta voidaan mitata optisin menetelmin hyödyntäen NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiota?

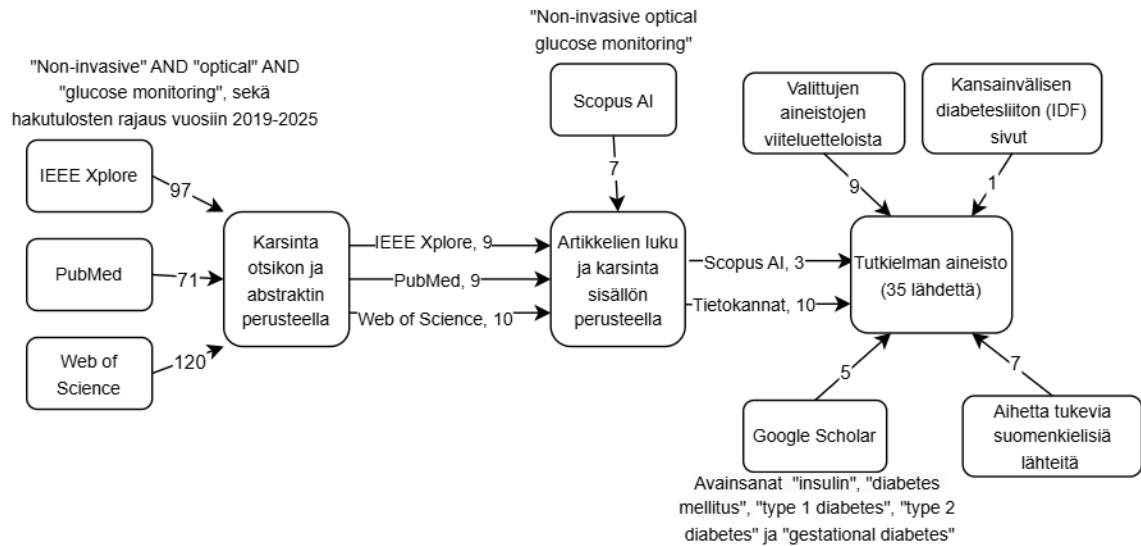
**TK2** Vastaako NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioiden mittaustarkkuudet glukosinseurantalaitteille asetettuja standardeja?

**TK3** Mistä virhelähteet optisten menetelmien mittaustuloksissa johtuvat?

Tutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena. Tutkielman aineisto on pääosin viimeisen kymmenen vuoden ajalta, painotuksen ollessa viimeisen viiden vuoden aikana julkaistussa aineistossa, sillä tutkielmaan haluttiin sisällyttää mahdollisimman ajantasainen katsaus menetelmistä. Muutamia lähteitä valikoitui myös viimeisen 10 vuoden ulkopuolelta, kuitenkin sillä perusteella, että kyseiset lähteet käsittelevät teoreettisia perusteita jotka eivät ole muuttuneet lähivuosina. Aineistoa haettiin pääosin PubMedistä, Web Of Sciencestä ja IEEE Xploresta käyttäen erilaisia hakusanoja ja hakulausekkeita. Tämän jälkeen hakutuloksia karsittiin julkaisuvuoden ja otsikon mukaan, minkä jälkeen sopivista artikkeleista luettiin abstraktit. Abstraktin perusteella valittiin artikkelit, jotka luettiin kokonaan ja joista valikoitiin sisällön perusteella parhaiten tutkimuskysymyksiä tukevat julkaisut.

Tutkielmassa käytettiin apuna myös suomenkielisiä lääketieteellisiä julkaisuja, joita ei ole saatavilla valituissa tietokannoissa. Suomenkielisiä hoitosuosituksia ja artikkeleita käytettiin pääasiassa taustaluvun lähteinä. Taustalukua varten tukevia artikkeleita haettiin myös Google Scholarista avainsanoilla "insulin", "diabetes mellitus", "type 1 diabetes", "type 2 diabetes" ja "gestational diabetes".

Optisia menetelmiä käsitteleviä lähteitä etsittiin erillisellä haulla. Hakulauseena käytettiin lausetta ("non-invasive" AND "optical" AND "glucose monitoring"). Haku kohdistettiin PubMed-, Web Of Science- ja IEEE Xplore-tietokantoihin. Kuvassa 1.1 on esitetty hakulauseen tuottamat tulokset, lukuun valikoituneiden artikkeleiden määrä sekä lopullisesti tutkielmaan valikoituneiden artikkeleiden määrä. Tietokannoissa esiintyi osin päällekkäisiä tuloksia. Osana tiedonhakuprosessia hyödynnettiin valikoitujen aineistojen lähteitä täydentämään aineistoa. Lisäksi aineistonhaun aikana hyödynnettiin Scopus AI:ta tekemällä kysely lauseella "Non-invasive optical



Kuva 1.1: Aineiston haku- ja valintaprosessi

glucose monitoring". Scopus AI:n tuottamasta tuloksesta valikoitui lukuun muutama artikkeli, joista aineistoon valikoitui kaksi. Kuva 1.1 kuvaa kokonaisvaltaisesti tutkielman tiedonhakuprosessin ja aineistonvalintakriteerit.

Tutkielma koostuu viidestä luvusta. Toisessa luvussa taustoitetaan tutkielman aihetta syventymällä diabetekseen sairautena ja hoidon toteutukseen, jonka olennainen osa on jatkuva glukosiseuranta. Luvussa kolme tutustutaan optisiin glukosiseurannan mittaustapoihin ja niiden mittauserusteisiin. Luku keskittyy optisista menetelmistä NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiaihin, sillä ne on valittu tutkielman aiheeksi. Neljännessä luvussa tarkastellaan optisten ei-invasiivisten glukosiseurannan menetelmien mittaustarkkuutta ja verrataan sitä glukosiseurannan laitteille asetettuihin standardeihin. Viidennessä luvussa pohditaan tutkielman optisten menetelmien nykytilaa ja tulevaisuutta sekä tutkielman aikana esille nousseita aiheita. Kuudennessa luvussa tarkastellaan tutkielman tuloksia ja pohditaan jatkotutkimuksen kohteita.

## 2 Diabetes

Diabetes eli kansankielessä sokeritauti on joukko kroonisia aineenvaihduntasairauksia, joille on ominaista jatkuva hyperglykemia eli poikkeuksellisen korkea veren glukoosipitoisuus. Hyperglykemia johtuu insuliinin erityksen, vaikutuksen tai molempien häiriöstä. [1]

Insuliini on elintärkeä hormoni, joka säätelee glukoosin siirtymistä verenkierrosta soluihin, joissa se toimii energianlähteenä. Lisäksi insuliini osallistuu solujen kasvuun ja elimistön homeostaasin ylläpitoon. Homeostaasilla tarkoitetaan elimistön kykyä ylläpitää sisäistä tasapainoa, kuten veren sokeri-, neste- ja lämpötasapainoa. Pitkäaikaiset insuliinihäiriöt voivat johtaa vakaviin komplikaatioihin, kuten sydän- ja verisuonitauteihin, hermostovaurioihin ja munuaisten toimintahäiriöihin. [6]

Insuliinia erittyy ensisijaisesti haiman Langerhansin saarekkeiden beetasoluista. Kun elimistöön saapuu glukoosia, veren plasman glukoosipitoisuus nousee, mikä aktivoi beetasolut tuottamaan insuliinia. Tämä johtaa elimistössä sekä kohonneeseen verensokeritasoon (hyperglykemia) että insuliinin liikatuotantoon (hyperinsulinemia). Insuliini puolestaan edistää glukoosin siirtymistä kudoksiin ja auttaa palauttamaan veren glukoosipitoisuuden normaalille tasolle. Lihaksissa insuliini sitoutuu solujen insuliinireseptoreihin, mikä aktivoi GLUT4-kuljettajat siirtymään solukalvolle ja tehostaa glukoosinottoa. Maksassa glukoosi siirtyy soluihin GLUT2-kuljettajien avulla, ja insuliini estää samalla maksan oman glukoosintuotannon, mikä vähentää veren glukoosipitoisuutta. [6], [7]

Lisäksi insuliini estää rasvakudoksessa lipolyysiä eli rasvojen hajoamista, mikä alentaa vapaiden rasvahappojen pitoisuutta veressä. Tämä on tärkeää, sillä korkeat vapaat rasvahapot voivat heikentää lihasten glukoosinottoa ja lisätä maksan glukoosintuotantoa. Insuliini myös laajentaa verisuonia, mikä parantaa glukoosin ja insuliinin kulkeutumista lihassoluihin. Kokonaisuutena insuliini siis säätelee veren glukoosipitoisuutta lisäämällä glukoosinottoa lihaksiin ja maksaan vähentämällä maksan glukoosintuotantoa sekä vaikuttamalla rasvakudokseen ja verenkiertoon. Näiden mekanismien ansiosta verensokeri palautuu normaaliksi glukoosin saannin jälkeen. [6], [7]

## 2.1 Diabeteksen tyypit

Diabeteksessa veren glukoosiaineenvaihdunta ei toimi normaalilla tavalla, eli veren glukoosipitoisuus ei palaudu takaisin normaalille tasolle oikeassa ajassa aiheuttaen hyperglykemiaa. Diabetes ei ole yksittäinen sairaus, vaan siihen kuuluu useita eri tyyppisiä, jotka eroavat toisistaan taudinkuvan ja etiologian perusteella. Etiologialla tarkoitetaan sairauden aiheuttajia ja syntymekanismeja. Diabeteksen tyypeille yhteistä on insuliinintuotannon ja insuliinin vaikutuksen häiriintyminen, mikä vaikuttaa merkittävästi elimistön aineenvaihduntaan. Diabeteksen päätyypit ovat tyyppin 1 ja tyyppin 2 diabetes sekä raskausdiabetes. [1], [8] Lisäksi on olemassa myös muita harvinaisempia diabeteksen muotoja, mutta tässä tutkielmassa keskitytään yleisimpiin diabetestyyppisiin.

### Tyyppin 1 diabetes

Tyyppin 1 diabetes on autoimmuunisairaus. Autoimmuunisairaudella tarkoitetaan sairautta, jossa keho virheellisesti hyökkää omaa immuunijärjestelmäänsä vastaan. Tyyppin 1 diabetesta sairastaa Suomessa noin 10 – 15 % diabetesta sairastavista. [8]

Tyyppin 1 diabeteksessa haiman Langerhansin saarekkeen beetasolut tuhoutuvat

autoimmuuniprosessin takia. Beetasolut tuottavat insuliinia, joka johtaa täten myös insuliinin tuotannon merkittävään vähenemiseen ja jopa loppumiseen. Insuliinin tuotannon loppuminen aiheuttaa potilaassa jatkuvan hyperglykemian. Hoitamattomana tyypin 1 diabeteksestä voi seurata ketoasidoosi tai jopa kuolema. [9] Ketoasidoosi eli happomyrkytys on elimistön tila, jossa energiaa joudutaan ottamaan elimistön rasvahapoista. Tämä johtuu puutteellisesta insuliinintuotannosta, joka aiheuttaa sen, että glukoosi ei pääse normaalisti lihaksiin ja maksaan, jolloin elimistö joutuu käyttämään muita energianlähteitä, mikä aiheuttaa kudosten happamuutta. [10]

Tyypin 1 diabetes todetaan yleisimmin lapsuusiässä, mutta sen taustalla vaikuttavia tekijöitä ei tarkasti tunneta. Tyypin 1 diabetekselle altistavat perinnölliset tekijät, ja lähisukulaisten sairaus indikoi useimmiten riskistä sairastua. Jos sisarukSELLA on tyypin 1 diabetes, riski on 6 %. Isän sairastaessa riski on 5 %, kun taas äidin sairastaessa se on 8 %. [1], [9]

### **Tyypin 2 diabetes**

Tyypin 2 diabetes on yleisin diabeteksen tyyppi ja se kattaa noin 90 % kaikista maailman diabetestapauksista. Tyypin 2 diabeteksessa taudinkuva on hieman erilainen, verrattuna tyypin 1 diabetekseen. Tyypin 2 diabeteksessa glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt johtuvat insuliinin heikentyneestä vaikutuksesta eli insuliiniresistanssista. Käytännössä insuliiniresistanssi tarkoittaa sitä, että keho tarvitsee enemmän insuliinia kuin normaalisti käynnistääkseen normaalit glukoosiaineenvaihdunnan prosessit, kuten esimerkiksi glukoosin oton lihaksiin ja maksaan. Insuliiniresistanssi johtaa usein haiman Langerhansin saarekkeen beetasolujen aktiivisuuden alentumiseen ja täten myös insuliinin erityksen alentumiseen. [1], [11]

Tyypin 2 diabetes tunnetaan myös aikuisiän diabeteksena, sillä se kehittyy yleisimmin aikuisiällä. Tyypin 2 diabetes on oirekuvaltaan lievempi verrattuna tyypin 1 diabetekseen. Tyypin 2 diabeteksen puhkeamiselle altistavat elämäntavat ja perin-

nöllinen alttius sairastua. [8] Diabetekseen sairastumiselle altistavat muun muassa ylipaino, keskivartalolihavuus ja liikunnattomuus. [11] Perinnöllinen alttius sairastua on puolestaan huomattavan suuri verrattuna tyyppin 1 diabetekseen. Vanhemman sairastaessa riski sairastua on jopa 40 %. Mikäli sisaruksella on tyyppin 2 diabetes, riski sairastua on noin kolme kertaa suurempi. [8]

### **Raskausdiabetes**

Raskausdiabetes on diabeteksen kolmas päätyyppi. Raskausdiabeteksella tarkoitetaan poikkeavaa glukoosiaineenvaihduntaa, joka ilmenee raskauden aikana. Raskausdiabeteksen esiintymiseen vaikuttaa sekä insuliiniresistenssi että haiman Langerhansin saarekkeen beetasolujen tuhoutuminen. Insuliiniresistenssi ilmenee tavallisesti raskauden toisella puoliskolla ja johtuu kehon lisääntyneestä rasvamäärästä sekä hormoneista, jotka heikentävät insuliiniherkkyyttä. Näitä hormoneja ovat esimerkiksi istukkaperäiset hormonit, joiden erityis kasvaa raskauden edetessä. Raskausdiabetes esiintyy useimmin ensimmäisen raskauden aikana ja ensimmäisen puoliskon jälkeen. Mikäli raskausdiabetes havaitaan ensimmäisen kolmanneksen aikana, kyseessä on todennäköisimmin raskautta edeltävä diabetes eikä raskauden aiheuttama diabetes. [12]

Maailmanlaajuisesti raskausdiabetes vaikuttaa noin 14 %:iin kaikista raskauksista. [13] Raskausdiabetes uusiutuu noin 40-60 %:lla potilaista. Sairastumista voi ehkäistä välttämällä altistavia tekijöitä, joita ovat muun muassa liikkumattomuus, keskivartalolihavuus ja epäterveellinen ruokavalio. Sairastumiseen vaikuttaa kuitenkin elintapojen lisäksi myös perinnölliset tekijät ja aikaisemmat sairaudet. Esimerkiksi lähisukulaisen diabetes, ei-alkoholiperäinen rasvamaksa ja kortikosteroidilääkitys nostavat riskiä raskausdiabetekseen sairastumiselle. Lisäksi riski sairastua raskausdiabeteksen jälkeen tyyppin 2 diabetekseen on merkittävä, jopa joka toinen sairastuu jälkikäteen diabetekseen. [12] Raskausajan diabetes nostaa

raskauden ajan komplikaatioiden riskiä. Tämän vuoksi oikea-aikainen hoito ja diagnoosi ovat keskeisiä. [13] Äidin sairastama raskausdiabetes lisää myös lapsen riskiä sairastua glukoosiaineenvaihdunnan häiriöihin. [12]

Jaottelu eri diabeteksen tyyppien välillä ei aina ole yksiselitteistä ja monella potilaalla voi olla piirteitä useammasta tyyppistä. Eri tyyppien taudinkuvan erot, etiologia ja yleisyys on kuitenkin keskeistä ymmärtää aiheen yhteiskunnallisen merkittävyyden ja vaihtoehtoisten hoitotapojen tarpeen kannalta.

## 2.2 Diabeteksen hoito

Diabetesta hoidetaan insuliinikorvaushoidoilla, veren glukoosipitoisuuden omaseurannalla ja elintapahoidoilla. Hoidon päämääränä on ylläpitää veren glukoosipitoisuus mahdollisimman normaalilla tasolla ja vähentää vakavien lisäsairauksien riskiä. [1]

Tyyppin 1 diabeteksessa turvaudutaan aina lääkinälliseen hoitoon, sillä haiman Langerhansin saarekkeen beetasolujen autoimmuunituhoutuminen johtaa insuliinintuotannon loppumiseen. Sairauden hoitoon käytetään perusinsuliinia ja ateriainsuliinia. Perusinsuliini on pitkävaikutteinen insuliini, jonka avulla turvataan glukoosiaineenvaihdunnan prosessit vuorokauden ympäri. Ateriainsuliinia puolestaan annostellaan syödyn aterian hiilihydraattipitoisuuden mukaan edistämään normaalia glukoosiaineenvaihduntaa ruokailun yhteydessä. Satunnaisesti käytetään myös korjausinsuliinia, jos verensokeri on liian korkealla tasolla ennen ruokailua. Ateria- ja korjausinsuliini ovat pikainsuliineja, jotka vaikuttavat nopeasti ja lyhyen aikaa. Keskeistä pikainsuliinin käytössä on veren glukoosipitoisuuden omaseuranta niin, että verensokeri pysyy tavoitearvoissa. Verensokerin seuraamista suoritetaan sormenpäästä otettavilla mittauksilla tai glukoosisensoreilla. Glukoosisensori asetetaan ihonalaiseen rasvakudokseen, josta se mittaa kudossokeria jatkuvasti 1-2 viikon ajan.

Sormenpäästä otettavassa mittauksessa puolestaan sormenpäähän tehdään pisto, josta syntyvä veritippa siirretään liuskalle ja liuskalta mittari lukee verensokerin. [9], [14] Molemmat menetelmät ovat siis invasiivisia aiheuttaen potilaalle mahdollisesti kipua sekä infektioriskin.

Tyypin 2 diabeteksen hoidossa yhdistyy elintapojen merkitys sekä lääkinnällinen hoito. Suurimalla osalla potilaista tyypin 2 diabetes puhkeaa ylipainosta aiheutuvan metabolisen oireyhtymän seurauksena. Ensisijaisesti verensokeria pyritään alentamaan lisäämällä liikuntaa, tarkkailemalla ruokavaliota ja laihduttamalla. Noin puolella potilaista sairaus saadaan elintapoja kohentamalla remissioon. Remissio tarkoittaa diabeteksen diagnostisten rajojen alittamista ilman pitkäaikaista lääkelyä. Mikäli elintapojen kohentaminen ei kohenna potilaan veren glukoosipitoisuutta, turvaudutaan lääkehoitoihin. Sairautta voidaan tyypin 1 diabeteksestä poiketen hoitaa myös tablettihoitoilla, jolloin yhtä tiheälle glukoosiseurannalle ei ole tarvetta. Kuitenkin vaikeimmissa tapauksissa turvaudutaan insuliinikorvaushoitoihin. Myös tyypin 2 diabeteksessä verensokerin omaseuranta on siis keskeistä, joskin suurimalla osalla potilaista seuranta ei ole aivan yhtä tiheää kuin tyypin 1 diabeteksen potilailla. Mittaukset tehdään kuitenkin samoin invasiivisin menetelmin aiheuttaen potilaalle kudolvaurioita. [11], [15]

Myös raskausdiabetesta hoidetaan pääsääntöisesti elintapoja kohentamalla, eli lisäämällä liikuntaa, tarkkailemalla ruokavaliota ja laihduttamalla. Hoidossa keskeisessä asemassa on verensokerin omaseuranta, jolla hoidon vaikuttavuutta seurataan. Glukoosiseurannan avulla toteutettu hoito vähentää raskausdiabeteksestä aiheutuvia perinataalikomplikaatioita. Elintapahoitojen ollessa riittämättömiä turvaudutaan lääkinnälliseen hoitoon, eli insuliini- tai tablettihoitoon. Insuliinin annostus räätälöidään jokaiselle erikseen omaseurannan arvojen mukaisesti. Siispä, myös raskausdiabeteksen hoidon keskiössä on verensokerin omamittaukset, jotka toteutetaan invasiivisin menetelmin. [12]

Diabeteksen eri tyyppien hoidossa keskeisintä on siis verensokeritasapainon ylläpitäminen, mikä auttaa ehkäisemään lisäsairauksia ja parantamaan potilaiden elämänlaatua. Eri diabetestyypeissä hoitomenetelmät vaihtelevat, esimerkiksi tyyppin 1 diabeteksessa insuliinihoito on välttämätön, kun taas tyyppin 2 diabeteksessa ja raskausdiabeteksessa korostetaan elintapamuutoksia ja lääkitystä hyödynnetään vain tarvittaessa. Kaikissa tapauksissa verensokerin seuranta on keskiössä, sillä hoidon vaikuttavuutta pitää pystyä seuraamaan. Kuitenkin nykyiset glukosiseurannan invasiiviset mittausmenetelmät voivat aiheuttaa potilaille epämukavuutta. Tämän vuoksi ei-invasiivisille glukosiseurannan menetelmille on tarve. Ei-invasiivisilla laitteilla hoidon käyttäjäystävällisyys paranee ja kudonsvaurioihin liittyvät riskit, kuten kohonnut infektioriski, minimoituvat.

## 3 Optiset menetelmät

Optiset mittaussuomenetelmät perustuvat pääasiassa siihen, että veren glukosipitoisuus vaikuttaa valon absorptioon ja sirontaan. Näihin valon ja glukosin ilmiöihin perustuvia mittaussuomenetelmiä ovat esimerkiksi lähi- ja keski-infrapunaspektroskopioid (engl. *near-infrared spectroscopy*, NIR, ja *mid-infrared spectroscopy*, MIR) sekä Raman-spektroskopia (engl. *Raman spectroscopy*). Spektroskopioid perustuvat siihen, että valo siroaa, reflektoiduu tai absorboituu tiettyistä glukosin ( $C_6H_{12}O_6$ ) sidoksista. Spektroskopioidilla saadaan siis tietoa kudoksessa olevista sidoksista ja funktionaalisisuista ryhmisistä, joiden avulla voidaan arvioida tiettyjen molekyylien määrää. Lisäksi on tutkittu muitakin suomenetelmiä, kuten fotoakustista spektroskopiaa (engl. *Photoacoustic spectroscopy*, PAS), polarimetriaa (engl. *polarimetry*) ja optista koherenssitomografiaa (engl. *optical coherence tomography*, OCT). [5], [16] Tutkielma rajattiin optisista suomenetelmistä NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioidiin, sillä ne osoittavat eniten potentiaalia. Tässä luvussa perehdytään suomenetelmien teknologisiin ja fysiologisiin perusteisiin.

### 3.1 Infrapunaspektroskopioid

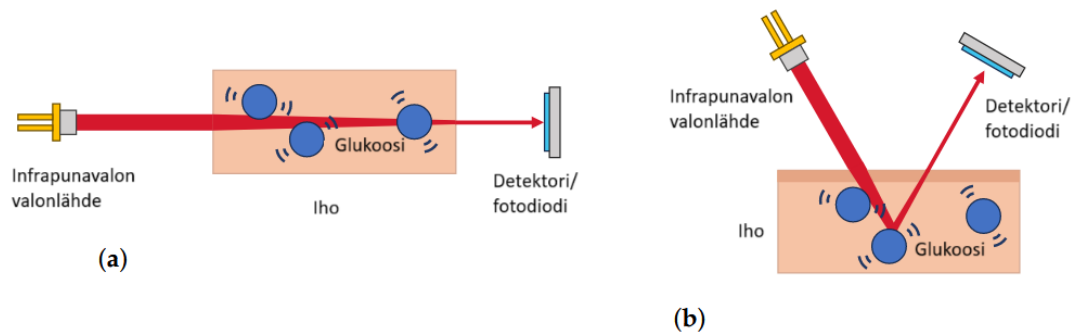
Lähi-infrapuna- ja keski-infrapunaspektroskopioid (NIR ja MIR) perustuvat siihen, että glukosimolekyylin tiettyt sidokset absorboivat ja heijastavat niille ominaisia aallonpituuksia. Suomenetelmissä infrapunavaloa kohdistetaan kudokseen ja mitataan kudoksen läpi kulkevan tai siitä takaisin heijastuvan valon intensiteetti. Kudoksen

läpi kulkeva infrapunavalo saa glukoosimolekyylin kovalenttiset sidokset värähtelemään, jolloin sidosten värähtelytaajuudella tapahtuu valon absorptiota, sirontaa ja reflektoitumista. [17] Kudoksen läpäisevän tai siitä reflektoituvan valon intensiteetti riippuu kudoksessa olevien glukoosimolekyylien määrästä, minkä vuoksi valon intensiteetin muutosten perusteella voidaan arvioida veren glukoosipitoisuutta ja sen vaihtelua. [3]

### 3.1.1 NIR-spektroskopia

NIR-mittauksissa käytetään aallonpituuksia elektromagneettisen spektrin alueella 680–2500 nm. [18] NIR-spektrin säteily pystyy tunkeutumaan kudokseen suhteellisen hyvin, minkä vuoksi sitä hyödynnetään monissa lääketieteellisissä sovelluksissa. [19] NIR-spektrillä glukoosin ( $C_6H_{12}O_6$ ) sidokset C-H, O-H ja C=O aiheuttavat kudoksen läpäisevän valon spektriin absorptiopiikkejä, joiden vahvuudesta voidaan arvioida glukoosipitoisuutta. NIR-mittaus voidaan suorittaa joko havaitsemalla kudoksen läpäiseviä (engl. *transmission*) fotoneita tai takaisin heijastuvia (engl. *reflection*) fotoneita. Fotoni on sähkömagneettisen vuorovaikutuksen välittäjähiukkanen. Mittaukseen tarvitaan NIR-spektrin aallonpituuksia tuottava lähde, kudoksesta ja fotodiodi, joka havaitsee joko kudoksen läpäisseet tai siitä heijastuneet fotonit. [3], [17] Kuvassa 3.1 on esitetty NIR-spektroskopian mittausmenetelmät: kohdassa (a) mittaus suoritetaan havainnoimalla transmittoituvia eli kudoksen läpäiseviä fotoneita ja kohdassa (b) mittaus suoritetaan havaitsemalla reflektoituvia eli heijastuvia fotoneita. Kudoksessa sijaitsevat glukoosimolekyylit vaikuttavat transmittoituvien tai reflektoituvien fotonien määrään, jolloin havaitun fotonimäärän, eli sähkömagneettisen säteilyn intensiteetin, perusteella voidaan arvioida veren glukoosipitoisuutta. [3]

NIR-mittauksen toteutustapa läpäisy- tai heijastusmenetelmällä riippuu analysoitavasta kudoksesta. Mikäli näytteenottopaikka on paksu ja tiivis, hyödynnetään heijastusmenetelmää, kun taas ohuemmissa ja nesteisemmissä kohdissa voi-



Kuva 3.1: Infrapunaspektrosopian menetelmät (a) transmissio- eli läpäisymenetelmä ja (b) reflektio- eli heijastusmenetelmä. Kuva muokattu lähteestä [17], s. 6

daan käyttää läpäisymenetelmää. Läpäisymenetelmää voidaan hyödyntää esimerkiksi sormenpäässä ja korvanlehdessä, kun taas heijastusmenetelmällä mittauksia voidaan tehdä muun muassa otsasta tai käsivarresta. [3], [20], [18]

### 3.1.2 MIR-spektroskopia

MIR-mittauksissa kudokseen osoitettava valo on puolestaan elektromagneettisen spektrin alueella 2500-25000 nm. [18] MIR-spektrillä glukoosin ( $C_6H_{12}O_6$ ) sidokset C-H, C-C ja O-H aiheuttavat infrapunavalon absorptiota, joka voidaan havaita reflektoituneen valon intensiteetistä ja täten arvioida veren glukoosipitoisuutta. [17] Mittauksen voi toteuttaa vain heijastusmenetelmällä, jonka toimintaa on esitetty kuvan 3.1 kohdassa (b). MIR-mittausten rajautuminen heijastusmenetelmään johtuu siitä, että vesi ja muut biologiset yhdisteet absorboivat MIR-spektrin infrapunavaloa voimakkaasti. Tästä seuraa se, että MIR-valo pääsee kudokseen vain noin 100  $\mu\text{m}$  syvyydelle. [3] Käytännössä heikko läpäisevyys tarkoittaa sitä, että noin 63 % valosta on absorboitunut yli 100  $\mu\text{m}$  syvyydellä. [17]

MIR-mittauksilla saadaan tietoa kudoksen (engl. *interstitial fluid*, ISF) glukoosipitoisuudesta. MIR-säteilyn heikko läpäisykyky kudokseen vaikuttaa siihen, että tietoja veren glukoosipitoisuudesta ei saada suoraan verisuonista. [19] Glukoosi siirtyy verisuonista kudokseen diffuusiolla, jolloin kudoksen glukoosipi-

toisuutta määrittää muun muassa verenkierto alueelle ja verisuonten läpäisevyys. Korrelaatio veren ja kudoksen glukoosin välillä on kuitenkin suhteellisen hyvällä tasolla ja luotettava, joskin pientä viivettä ISF:n glukoosipitoisuudessa esiintyy. [21], [17]

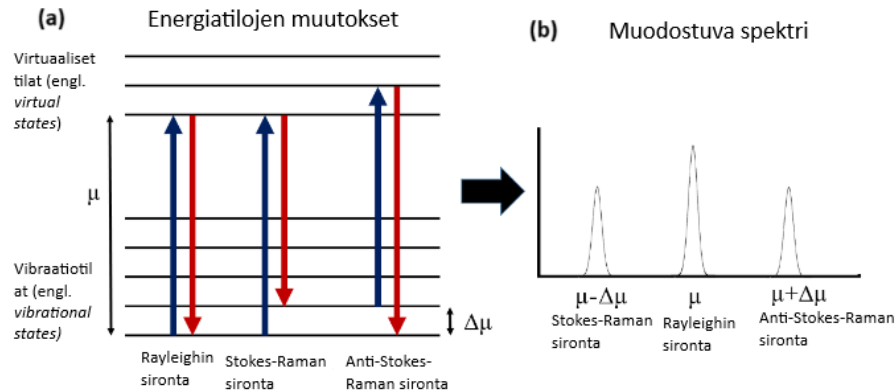
MIR-mittauksessa kudoksen ominaisuudet aiheuttavat kuitenkin haasteita, sillä kudoksen koostumus vaihtelee potilaiden välillä. Tämä vaikuttaa siihen, että veden ja muiden biologisten yhdisteiden aiheuttamat absorptiot ja sironnat eivät ole täysin yleistettävissä kaikkiin mittauksiin, joten menetelmä vaatii kalibraatiota potilaskohtaisesti. [19]

## 3.2 Raman-spektroskopia

Raman-spektroskopian toiminta perustuu Raman efektiin, jossa fotonin aallonpituus muuttuu energiatason muuttumisen seurauksena. Energiatason muutos tapahtuu, kun molekyyli, tässä tapauksessa glukoosimolekyyli, absorboi fotonin ja siirtyy virittyneeseen tilaan (engl. *virtual state*). Tämän jälkeen molekyyli välittömästi emittoi fotonin uudelleen. Pieni osa fotoneista emittoituu uudelle energiatasolle, jolloin fotonin aallonpituus muuttuu. Tätä kutsutaan Raman sironnaksi (engl. *Raman scattering*) tai epäelastiseksi sironnaksi (engl. *inelastic scattering*). [17] Raman sironnassa fotoni voi saada aikaisempaa alemman tai ylemmän energiatason. Energiatason lasku on Stokes-Raman sirontaa (engl. *Stokes-Raman scattering*), kun taas energiatason nousu on Anti-Stokes-Raman sirontaa (engl. *Anti-Stokes-Raman scattering*). [5]

Raman sironnan ohella tapahtuu myös Rayleighin sirontaa (engl. *Rayleigh scattering*), jossa molekyyli emittoi fotonin samalle energiatasolle kuin alkuperäinen absorboitu fotoni. Tämä elastinen sironta (engl. *elastic scattering*) tapahtuu samanaikaisesti Raman sironnan kanssa ja aiheuttaa spektriin omat piikkinsä. [5]

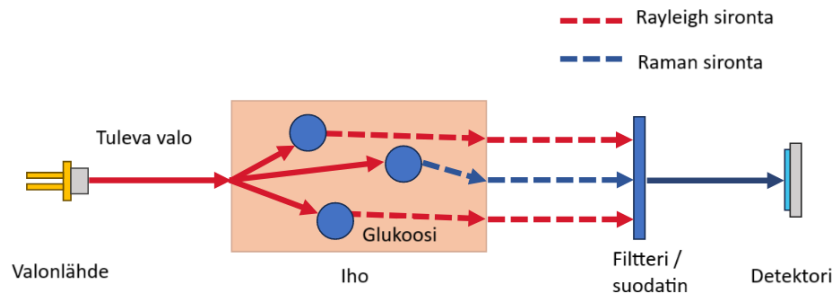
Kuvassa 3.2 on esitetty molekyylin ja fotonin energiatilojen muutokset, joihin



Kuva 3.2: Raman efektin energiatilojen muutokset ja niistä aiheutuva spektri, missä  $\Delta\mu$  on Raman efektistä johtuva energiataso muutos. Kuva muokattu lähteestä [5], s. 63

Raman-spektroskopia perustuu. Kuvassa  $\Delta\mu$  kuvaa fotonin energiatilan muutosta, kun taas  $\mu$  vastaa tilannetta, jossa fotoni emittoituu takaisin alkuperäiselle energiatasolle. Kuvan 3.2 kohdassa (a) sininen nuoli kuvaa molekyylin energiatilan nousua ja punainen nuoli energiatilan laskua. Kohdasta (a) nähdään, että Stokes- ja Anti-Stokes-sironnoissa energiatila ei palaudu alkuperäiselle tasolle, eli fotoni on saanut tai menettänyt energiaa Raman efektin periaatteen mukaisesti. Kuvan 3.2 kohdasta (b) nähdään, että Raman efektin mukaan sironneet fotonit aiheuttavat muodostuvaan spektriin erilliset piikit, jolloin glukosille ominaista Raman efektiin perustuvaa sirontaa voidaan havaita ja täten kudoksen glukosipitoisuutta voidaan optisesti arvioida. [5]

Raman-spektroskopiassa tarkastellaan sähkömagneettisen säteilyn fotonien aallonpituuden muutoksia niiden vuorovaikuttaessa kudoksen glukosimolekyylien kanssa. [17] Raman spektroskopia hyödyntää monokromaattista säteilyä, eli säteilyä, joka sisältää vain yhtä aallonpituutta. Valonlähteen aallonpituudet ovat sähkömagneettisen spektrin välillä 380-25000 nm, eli näkyvän valon ja MIR-valon välillä. [3] Usein glukosin havaitsemiseen Raman efektillä käytetään aallonpituuksia 830 nm tai 785 nm, sillä kyseisillä aallonpituuksilla saavutetaan optimaalinen ihon läpäisevyys. [5]



Kuva 3.3: Raman spektroskopian peruseriaate glukoosiseurannassa. Kuva muokattu lähteestä [17], s. 10

Kuvassa 3.3 on esitetty Raman-spektroskopian hyödyntäminen glukoosiseurannassa ja mittauksen eteneminen. Mittauksessa monokromaattista valoa osoitetaan kudokseen, jolloin valon fotonit siroavat ja muuttuvat aallonpituudeltaan Raman efektin periaatteen mukaan. Kudoksen läpäisevästä spektristä suodatetaan pois Rayleighin sironta ja Raman sironta havaitaan detektorin avulla. Glukoosin ( $C_6H_{12}O_6$ ) C-O, C-H ja C-C sidokset aiheuttavat glukoosille tyypilliset Raman sironnan piikit, joiden avulla kudoksen glukoosipitoisuutta arvioidaan. [22]

Raman-spektroskopiaa hyödyntävällä menetelmällä mittauksen voi tehdä sekä läpäisy- että heijastusmenetelmällä, sillä hyödynnettävä monokromaattisen valon aallonpituus voi olla myös NIR-spektrin alueella, joka läpäisee hyvin kudosta. Usein glukoosiseurannassa hyödynnetään kuitenkin heijastusmenetelmää, sillä transmisiossa glukoosille spesifiset Raman sironnan piikit ovat hyvin heikkoja ja herkempiä häiriötekijöille. [23]

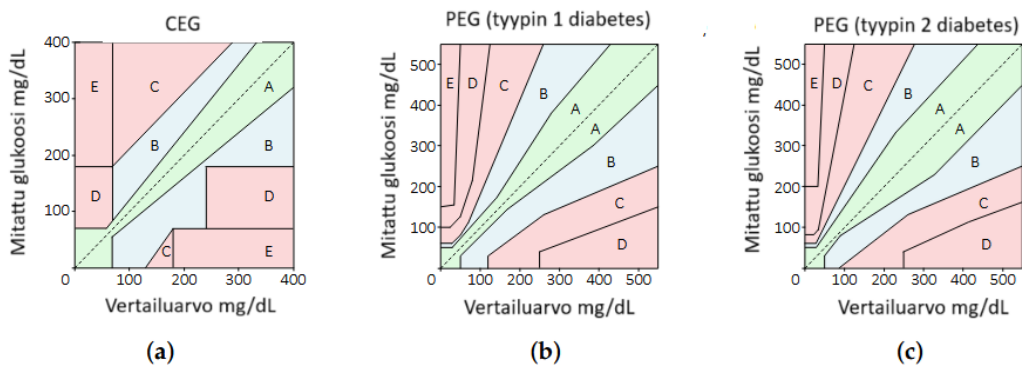
## 4 Optisten menetelmien tarkkuus

Optiset glukoosiseurannan menetelmät eivät ole laajalti käytössä, koska yleisellä tasolla laitteiden tarkkuus ei täytä lääkinnällisten laitteiden vaatimuksia. Poikkeuksia toki on, ja muutama menetelmä on jo kuluttajille saatavilla. [20] Tässä luvussa tarkastellaan optisilla menetelmillä saatuja tuloksia ja vaadittavaa tarkkuustasoa. Lisäksi pohditaan, mistä heikommät mittaustulokset optisilla menetelmillä johtuvat ja miten virhelähteitä voisi eliminoida.

Glukoosiseurantaan on useita tarkkuuden arviointimenetelmiä, kuten keskimääräinen absoluuttinen suhteellinen poikkeama (engl. *Mean Absolute Relative Difference*, MARD) ja virheruudukot (engl. *error grids*). Glukoosiseurannan laitteille on kolme virheruudukkotypiä: Parkesin (engl. *Parkes error grid*, PEG), Clarken (engl. *Clarkes error grid*, CEG) ja valvontavirheruudukko (engl. *Surveillance error grid*, SEG). Lisäksi laitteiden tulee täyttää ISO 15197 –standardin vaatimukset, jotka varmistavat laitteen turvallisuuden ihmiskäytössä. ISO eli kansainvälinen standardisointijärjestö (engl. *The International Standards Organization*) on riippumaton organisaatio, joka kehittää ja julkaisee kansainvälisiä standardeja, joiden tavoitteena on varmistaa tuotteiden, palveluiden ja järjestelmien laatu, turvallisuus ja tehokkuus. [20]

MARD-menetelmä laskee glukoosiseurantaan tarkoitettulla laitteella mitattujen tulosten ja vertailuarvojen absoluuttisten virheiden keskiarvon prosentteina. Pieni MARD-arvo viittaa hyvään mittaustarkkuuteen, kun taas suuri arvo kertoo heikos-

ta korrelaatiosta vertailuarvoihin. Käytössä on myös keskimääräinen absoluuttinen virhe (engl. *Mean Absolute Error*, MAE), joka ilmaisee virheen keskimääräisen itseisarvon alkuperäisessä yksikössä. Virheruudukot puolestaan jakavat glukoosiseurannan laitteella saadut tarkkuudet kaksiulotteiseen ruudukkoon, jossa mittaustuloksen vastineena on vertailuarvo. Ruudukko on jaettu riskivyöhykkeisiin: PEG ja CEG käyttävät A–E-alueita ja SEG värejä vihreästä tummanpunaiseksi. A-, B- ja vihreät vyöhykkeet edustavat tarkkoja tuloksia, kun taas vastakkaiset vyöhykkeet osoittavat huonompia mittaustuloksia. [20] Kuvassa 4.1 on esitetty (a) Clarken ja Parkesin virheruudukko (b) tyypin 1 ja (c) tyypin 2 diabetekselle. Kuvasta nähdään, että riskivyöhykkeillä A ja B mitatun glukoosin ja vertailuarvon välinen korrelaatio on suurin, mikä indikoi korrekteja mittaustuloksia.



Kuva 4.1: Parken ja Clarken virheruudukot: (a) Clarken virheruudukko, (b) Parkesin virheruudukko tyypin 1 diabetekselle ja (c) Parkesin virheruudukko tyypin 2 diabetekselle. Kuva muokattu lähteestä [17], s. 4

ISO 15197 –standardi määrittelee, millaiseen tarkkuuteen glukoosin omaseurantaan tarkoitettujen laitteiden on yllettävä. Standardin mukaan 95 % mittaustuloksista on oltava  $\pm 15$  mg/dL:n sisällä laboratoriovertailuarvoista, kun veren glukosipitoisuus on alle 100 mg/dL. Kun glukoosipitoisuus on 100 mg/dL tai enemmän, mittausten tulee olla  $\pm 15$  % vertailuarvosta. Lisäksi yli 99 % tuloksista on oltava Parkesin (PEG) virheruudukon A- ja B-vyöhykkeillä. [20]

Näiden standardien ja tarkkuusmittareiden avulla voidaan arvioida ei-invasiivisten menetelmien soveltuvuutta laajaan kliiniseen käyttöön. Tässä luvussa analysoidaan NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla saavutettuja tuloksia esiteltujen tarkkuusmittareiden ja standardien täyttymisen näkökulmasta.

## 4.1 NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla saavutetut mittaustulokset

Mittaustuloksia tarkasteltiin viimeisen 10 vuoden ajalta, jotta saadaan tarpeeksi suuri otanta mutta myös mahdollisimman ajankohtainen kuva menetelmien saavuttamista mittaustuloksista. Tarkasteltavaksi valikoitui 10 artikkelia, joissa esiteltiin optisilla menetelmillä saatuja tuloksia. Artikkeleista 6 käsittelee NIR spektroskopiaa, 3 Raman spektroskopiaa ja 1 MIR spektroskopiaa.

Taulukossa 4.1 on esitetty tätä tutkielmaa varten tarkasteltuja tutkimuksia ja niistä saatuja mittaustuloksia. Taulukossa on ilmoitettu tutkimuksen menetelmä, osallistujamäärä, vuosi ja saadut tulokset. Tutkimuksissa ei-invasiivisen laitteen mittaustuloksia on verrattu invasiivisesti mitattuun referenssiarvoon, jonka perusteella on tarkasteltu mittaustulosten tarkkuutta. Tutkimuksille [19], [24] ja [25] mittaustulosten sijoittuminen Clarken virheruudukkoon (CEG) on laskettu itse, jotta mittaustulokset olisivat keskenään paremmin vertailtavissa. Laskemisessa käytettiin apuna CEGin määritelmää, jonka mukaan A vyöhykkeelle kuuluvat ne mittaustulokset, joiden arvo eroaa korkeintaan 20 % vertailuarvosta. [26]

Taulukossa 4.1 esitettyjen tulosten perusteella voidaan sanoa, että kuten artikkelissa [5] todetaan, NIR menetelmää hyödyntäviä laitteita on tutkittu eniten ja ne osoittavat eniten potentiaalia. Taulukosta nähdään, että NIR menetelmillä saavutettu tarkkuus on korkealla tasolla, keskiarvolta 97,28 % mittaustuloksista on Clarken virheruudukon vyöhykkeellä A. CEGin määritelmän mukaan vyöhykkelle

Menetelmä	Vuosi	Lähde	n	s	Tulokset
NIR	2024	[19]	35	N/A	MAE 4 %, MARD 4,87 %, CEG vyöhyke A: 100 %
NIR	2024	[19]	10	N/A	MAE 3 %, MARD 2,29 %, CEG vyöhyke A: 100 %
NIR	2023	[24]	20	N/A	MAE 9,985 mg/dL, CEG vyöhyke A: 90 %
NIR	2023	[25]	10	N/A	MARD 2,54 %, CEG vyöhyke A: 100 %
NIR	2022	[27]	635	N/A	CEG vyöhyke A: 100 %, tarkkuus 97,8 %
NIR	2021	[28]	19	658	CEG vyöhyke A: 97,96 %
NIR	2018	[29]	32	244	CEG vyöhyke A: 93 % ja vyöhyke B: 7 %, MARD 7,23 %
MIR	2018	[30]	6	545	CEG vyöhyke A + B: 100 %
Raman spektroskopia	2021	[31]	15	565	CEG vyöhyke A: 53,3 % ja vyöhyke B: 40,4 %. Yhteensä A + B: 93,7 %
Raman spektroskopia	2019	[32]	12	N/A	CEG vyöhykkeet A + B: 100,0 %
Raman spektroskopia	2018	[33]	35	N/A	CEG vyöhyke A: 58,3 % ja vyöhyke B: 35,2 %. Yhteensä A + B: 93 % ja MARD 25,8 %

Taulukko 4.1: n = tutkimukseen osallistuneet henkilöt, s = näytteiden määrä (engl. *sample point*), N/A = tietoa ei saatavilla (engl. *not available / not announced*)

A kuuluvat ne mittaustulokset, joiden arvo eroaa korkeintaan 20% vertailuarvosta. [26] ISO 15167 –standardin vaatima tarkkuus glukosiseurannan laitteille on  $\pm 15$  mg/dL tai  $\pm 15$  % vertailuarvosta, joka on mitattu laboratoriossa. Nahindi ja muut [19] saavuttivat tutkimuksessaan taulukon ?? mukaan näennäisesti standardin asettamat mittausvaatimukset, mutta NIR-spektroskopiolla mitattuja tuloksia oli verrattu invasiiviseen glukosimittariin, eikä laboratorioarvoihin. Tutkimuksen tulos ei siis sellaisenaan riitä näytöksi täyttämään ISO 15167 –standardin tarkkuuksia. Myös Nabilin ja muiden [25] saamat tulokset näyttävät olevan standardin asettaissa rajoissa, kun MARD on vain 2,54 %. Tutkimuksessa vertailuarvo on mitattu laboratoriossa, minkä perusteella tämä tutkimus vaikuttaisi täyttävän ISO 15167 –standardin asettamat mittaustarkkuusstandardit. Yleisesti ottaen voidaan todeta,

että NIR-spektroskopiolla saadut mittaustulokset osoittavat menetelmän toimivuutta ja ovat erittäin lähellä, tai jo saavuttaneet, ISO 15167 –standardin asettamat mittaustarkkuudet.

Taulukosta 4.1 nähdään myös, että MIR menetelmää on tutkittu verrattain vähiten tarkastelussa olevista menetelmistä. Tarkastellussa tutkimuksessa [30] oltiin kuitenkin saavutettu lupaavia tuloksia, 100 % tuloksista oli CEGin vyöhykkeillä A ja B, joista 86,9 % oli vyöhykkeellä A. CEGin määritelmän mukaan vyöhykkeelle B kuuluu sellaiset mittaustulokset, jotka eroavat enemmän kuin 20 % vertailuarvosta. [26] Tässä tutkimuksessa kyseisiä tuloksia oli siis 13,1 %, joka on huomattava osuus. Tämän tutkimuksen näytön perusteella MIR-spektroskopia ei osoita ISO 15167 –standardin täyttäviä tuloksia ja eroa vaadittuun tasoon on huomattavasti enemmän, kuin NIR menetelmällä tehdyissä tutkimuksissa.

Raman-spektroskopiaa hyödyntäneitä tutkimuksia tarkasteltiin 3 kappaletta. Kaikissa tutkimuksissa [31], [32] ja [33] saavutettiin yli 90 prosentissa tuloksista CEGin vyöhyke A tai B. Huomionarvoista kuitenkin on, että vyöhykkeen B osuus oli tutkimuksissa [31] ja [33] verrattain suuri, ja puolestaan tutkimuksessta [32] sitä ei oltu eroteltu. Ensimmäisessä tutkimuksessa B vyöhykkeellä oli 40,4 % tuloksista ja toisessa 35,3 % tuloksista. CEGin vyöhykkeellä B mittaustulokset eroavat siis yli 20 % vertailuarvosta [26], joten myös Raman spektroskopiolla saavutetut tulokset vaikuttavat eroavan ISO 15167 –standardin tasosta huomattavasti.

Yleisesti ottaen voidaan todeta, että taulukossa 4.1 esitetyt tulokset NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioiden mittaustarkkuudesta osoittavat menetelmien potentiaalia glukosiseurantaan ja täten diabeteksen hoitoon. Tutkimusten perusteella voidaan todeta, että NIR-spektroskopiolla saavutetut tulokset ovat lähimpänä ISO 15167 –standardin asettamaa tasoa, mutta myös MIR- ja Raman-spektroskopiat osoittavat mahdollisuuksia saavuttaa vaadittu tarkkuus. Kuitenkin pitää huomioida,

että tarkasteltujen tutkimusten otoskoot olivat suppeita, joten laajempaa yleistystä menetelmien toimivuudesta ei pelkästään näiden tutkimuksen pohjalta voi tehdä.

## 4.2 Optisten menetelmien virhelähteet

NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla saavutetut mittaustulokset osoittavat potentiaalia, mutta eivät aivan yllä niille asetettuihin vaatimuksiin. Optisten mittausten liian heikko mittaustarkkuus voi johtua useammasta erilaisesta virhelähteestä. Tässä luvussa pohditaan NIR-, MIR- ja Raman- spektroskopioiden mahdollisia epävarmuustekijöitä ja mittaustarkkuutta heikentäviä seikkoja.

Biologiset tekijät vaikuttavat merkittävästi NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla tehtäviin mittauksiin, sillä kudokseen suunnattuun valoon sekä sen sirontaan ja absorptioon vaikuttavat myös muut kudoksen biologiset yhdisteet kuin glukoosi. NIR-spektroskopiassa erityisesti veden voimakas valon absorptio hankaloittaa glukoosin spektrin erottamista ja analysointia [5]. Lisäksi läpäisymenetelmällä tehtävät mittaukset voivat haastaa signaalinkäsittelyä ja heikentää mittaustarkkuutta, koska syvemmällä ihossa olevat molekyylit, kuten proteiinit, aiheuttavat myös absorptiota ja sirontaa, mikä voi peittää glukosille ominaiset spektriipiikit. [17] Veren proteiinit aiheuttavat haasteita myös Raman-spektroskopiaan, sillä esimerkiksi veren hemoglobiini häiritsee mittausta merkittävästi. [20]

NIR-, MIR- ja Raman-mittauksiin vaikuttavat olennaisesti myös valon sironta iholla, jota puolestaan säätelevät tekijät kuten verenkierto mittauskohdassa, ihon lämpötila, kosteus ja paksuus sekä ihonalainen rakenne. Nämä ihon ja mittauskohdan ominaisuudet vaihtelevat potilaskohtaisesti tai jopa mittaushetkittäin, mikä aiheuttaa haasteita ja mahdollisia ongelmakohtia signaalinkäsittelyyn. [22] Vaikka Raman-spektroskopiassa ihon aiheuttama sironta suodatetaan pois yhdessä Rayleighin sironnan kanssa, se vaikuttaa kuitenkin läpäisevän valon intensiteettiin, ja tätä

kautta myös Raman-sironnan intensiteettiin, joka on jo ennestään heikko. Tämä puolestaan lisää haasteita signaalinkäsittelyyn. [17], [34]

Biologiset tekijät vaikuttavat olennaisesti mittauksesta saatavaan spektriin, signaalinkäsittelyyn ja täten mittaustarkkuuteen. Biologisten tekijöiden aiheuttamaa epävarmuutta voi vähentää parantamalla signaalinkäsittelyssä hyödynnettäviä algoritmeja. [34] Algoritmista signaalinkäsittelyä voi myös tehostaa hyödyntämällä tekoälyä, kuten Srichan ja muut [27] sekä Han ja muut [28] olivat tutkimuksissaan tehneet ja saavuttaneet erittäin hyviä mittaustarkkuuksia NIR-spektroskopiolla. Myös hyödyntämällä useita aallonpituuksia NIR- ja MIR-spektroskopiassa voidaan eliminoida mahdollisimman hyvin biologisten tekijöiden aiheuttamaa epävarmuutta ja parantaa mittausten luotettavuutta. [22]

Etenkin Raman-spektroskopiaan vaikuttaa mittaustilanteen ympäristötekijöiden aiheuttama taustakohina. Raman-spektroskopiolla on heikompi signaalikohinasuhde (engl. *Signal-to-noise ratio*, SNR) kuin NIR- ja MIR-spektroskopiolla. Tämä tarkoittaa, että ympäristötekijöiden tuottama kohina on suhteellisesti voimakkaampaa verrattuna Raman sironnan signaaliin. Myös ympäristötekijöiden aiheuttamaa kohinaa voi vähentää parantamalla signaalinkäsittelyssä käytettyjä algoritmeja. Lisäksi mittauksen suorittaminen aina samanlaisissa mittausolosuhteissa voi parantaa luotettavuutta. Esimerkiksi mittauksen tekeminen samantapaisessa valaistuksessa voi vähentää ympäristötekijöiden aiheuttamia häiriöitä signaaliin ja täten parantaa mittaustuloksen luotettavuutta. [17], [34]

Toisaalta etenkin ympäristötekijöiden kohdalla korostuu myös terveydenhuollon ammattilaisten vastuu ohjeistaa potilasta tarvittavalla tarkkuudella mittauksen oikeanlaisesta suorittamisesta. Riittävällä ohjeistuksella voidaan ehkäistä käyttäjälähettäviä virhelähteitä, joita voi olla esimerkiksi sensorin liikkuminen mittauksen aikana tai laitteen käyttäminen mittauskohdassa, johon sitä ei ole tarkoitettu. Ohjeistuksen merkitys liittyy myös algoritmien hyödyntämiseen mittaustarkkuuden paranta-

misessa, sillä oikeaoppinen käyttö varmistaa sen, että algoritmit suodattavat juurikin häiriötekijöitä pois tarkentaen glukoosin aiheuttamaa muutosta signaalissa, eikä toisin päin. Virhelähteiden vähentäminen optisissa mittauksissa edellyttää siis sekä signaalin häiriötekijöiden tehokasta eliminointia että mittalaitteen oikeaoppista käyttöä.

## 5 Pohdinta

Glukoosiseuranta on olennainen osa diabeteksen hoitoa, sillä sen avulla seurataan hoidon vaikuttavuutta ja annostellaan insuliinikorvauslääkkeet oikea-aikaisesti. Optiset glukoosiseurannan menetelmät voivat parantaa diabeetikkojen elämänlaatua eliminoimalla tarpeen invasiivisille päivittäisille mittauksille, mikä vähentää potilaan kokemaa kipua ja alentaa tulehdusriskiä. Ei-invasiiviset menetelmät vähentävät myös tarvetta lyhytikäisille invasiivisille laitteille parantaen hoidon ympäristöystävällisyyttä. Diabeteksen tautitapausten kasvaessa tarve käyttäjäystävällisemmille ja kestävämmille glukoosiseurannan menetelmille on ilmeinen. Tutkielmassa tarkastellut menetelmät, NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopia, osoittavat potentiaalia ei-invasiiviseen glukoosiseurantaan ja käyttäjäystävällisempään diabeteksen hoitoon. Tässä luvussa pohditaan menetelmien nykytilaa ja mahdollisuuksia tulevaisuudessa.

Taulukossa 5.1 on esitelty tutkielmassa käsiteltyjen menetelmien etuja ja haasteita verrattuna toisiinsa. Taulukosta 5.1 käy ilmi, että jokaisella tutkielmassa tarkastellulla optisella menetelmällä on omat edut ja haasteet, jotka vaikuttavat menetelmän soveltuvuuteen glukoosiseurannassa ja potentiaaliin diabeteksen hoidossa. NIR-spektroskopia on menetelmistä edullisin komponenttien osalta ja laajimmin tutkittu glukoosiseurannan kontekstissa, esimerkiksi tutkimuksessaan Nabil ja muut [25] arvioivat laitteen kustantavan noin 1000 BDT:tä (Bangladeshin taka), joka tarkoittaa hieman alle kahdeksaa euroa. NIR-spektroskopiassa ongelmakohtana

Menetelmä	Aallonpituus	Edut	Haasteet
NIR	680-2500 nm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Komponentit ovat suhteellisen edullisia</li> <li>- Lyhyt mittausaika</li> <li>- Syvä kudoksen läpäisevyys, mahdollistaa glukoosipitoisuuden arvioimisen verestä kudoksen sijaan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valo siroaa paljon iholla</li> <li>- Muut molekyylit (esim. proteiinit, urea, rasva) häiritsevät glukoosin havaitsemista</li> <li>- Potilaskohtaiset ihon ja kudoksen ominaisuudet vaikeuttavat signaalinkäsittelyä</li> </ul>
MIR	2500-25000 nm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Korkea glukoosin selektiivisyys</li> <li>- Valo siroaa vähemmän iholla</li> <li>- Kapeat absorptiopiikit, muut molekyylit häiritsevät vähemmän glukoosin havainnoimista</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heikko ihon läpäisykyky</li> <li>- Glukoosin havaitseminen rajoittuu kudoksenesteeseen</li> <li>- Kudoksen ominaisuuksien vaihtelu aiheuttaa signaalinkäsittelyyn haasteita</li> <li>- Vaatii potilaskohtaista kalibraatiota</li> </ul>
Raman spektroskopia	380-25000 nm	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lämpötilan vaihtelut vaikuttavat vähän</li> <li>- Korkea glukoosin selektiivisyys</li> <li>- Vesi häiritsee vähemmän kuin NIR ja MIR mittauksissa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Heikko signaali</li> <li>- Pitkä mittausaika</li> <li>- Häiriötä muista molekyyleistä (esim. hemoglobiini)</li> <li>- Matala SNR</li> <li>- Pitkä kalibraatiojakso (10 päivää)</li> </ul>

Taulukko 5.1: NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioiden vertailutaulukko. Taulukon kokoamisessa on käytetty lähteitä [3], [20], [22], [34] ja aikaisempien lukujen sisältöä.

on kuitenkin edelleen glukoosin tarkka havainnointi häiriötekijöiden seasta. Toisaalta MIR-spektroskopiolla saavutetaan spesifisempi selektiivisyys glukoosille, mutta menetelmän haasteena on kudoksen ominaisuuksien vaihtelu potilaskohtaisesti ja mittauksen rajoittuminen heijastusmenetelmään heikon kudoksen läpäisevyyden vuoksi. Raman-spektroskopia puolestaan on potentiaalinen menetelmä niin ikään korkean glukoosin selektiivisyyden vuoksi, mutta pitkä kalibroitajakso ja muihin menetelmiin verrattuna heikompi SNR aiheuttavat haasteita menetelmän käyttäjävälisyyteen ja luotettavuuteen.

Luvussa 4 esitettiin taulukko 4.1, johon oltiin kerätty NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla saavutettuja mittaustuloksia viimeisen 10 vuoden ajalta. Taulukosta on ilmeistä, että optisten menetelmien luotettavuus ja tarkkuus muodosta-

vat edelleen esteen menetelmien laaja-alaiseen käyttöön. Mittaustulokseen aiheuttaa epävarmuutta moni ulkoinen tekijä, kuten potilaan ihon rakenne, lämpötila ja kudoksen muut molekyylit, joiden vaikutuksia kuhunkin tarkasteltuun menetelmään on eritelty taulukossa 5.1.

Mittaustarkkuuden parantaminen on keskeistä, jotta NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioita voitaisiin hyödyntää kliinisesti diabeteksen hoidossa. Mittaustarkkuuden parantamiseksi tutkimusta pitää tehdä etenkin signaalinkäsittelyn ja menetelmien yhdistämisen osa-alueilla. Signaalinkäsittelyn tehostaminen tekoälyllä voi parantaa huomattavasti mittauksen tarkkuutta ottamalla paremmin huomioon potilaskohtaisia eroavaisuuksia signaalissa, kuten jo Srichan ja muut [27] osoittivat tutkimuksessaan. Toisaalta myös menetelmien yhdistäminen voisi parantaa mittauksen tarkkuutta. Esimerkiksi yhdistämällä NIR- ja Raman-spektroskopiat tai NIR- ja MIR-spektroskopiat, voitaisiin mahdollisesti saavuttaa parempi glukoosin selektiivisyys, kuin vain NIR-spektroskopiolla.

Lisäksi menetelmien parantamiseksi tarvitaan laajempaa kliinistä tutkimusta. Tässä tutkielmassa tarkasteltujen tutkimusten otoskoot olivat suhteellisen suppeita, minkä vuoksi laajempaa yleistystä saavutettujen mittaustulosten perusteella ei voi tehdä. Kliinistä tutkimusta tarvitaan laajemmalla otoskoolla sekä monimuotoisella osanottajajoukolla. Esimerkiksi Manjukiranin ja muiden tutkimuksessa [24] kaikki osanottajat olivat 19-40 vuotiaita, jonka vuoksi menetelmän toimivuudesta iäkkäämmillä ihmisillä ei voida tehdä päätelmiä. Myös Lundsgaard-Nielsen ja muut rajasivat tutkimuksestaan [33] pois kuusi osanottajaa, joiden ihon sarveiskerroksen paksuus oli yli 206  $\mu\text{m}$ , rajoittaen menetelmän tutkimista kaikenlaisilla ihotyypeillä. Monimuotoisen ja laajan kliinisen tutkimuksen tarve on siis ilmeinen, jotta menetelmien mittaustarkkuutta saadaan parannettua ja laitteet soveltumaan kaikille diabetesta sairastaville.

Jatkotutkimus on keskeistä myös yhteiskunnallisesta näkökulmasta. Käyttäjäys-

tävällisemmät ja kivuttomammat hoitokeinot voivat olla avainasemassa sitouttamassa potilasta kroonisen sairauden hoitoon. Vuonna 2004 laaditun selvityksen mukaan alle 50% tyyppin 1 diabetesta sairastavista seurasi verensokeriaan suositusten mukaisesti, eli mittasi glukoosipitoisuutensa 3–4 kertaa päivässä. Tyyppin 2 diabetesta sairastavien keskuudessa tilanne oli vielä heikompi, jopa 67% ilmoitti, ettei noudata verensokerin seurannan suosituksia. [35] Selvityksestä voidaan siis päätellä, että invasiivisin menetelmin verensokerin mittaaminen ei ole mielekästä monille diabeetikoille. Ei-invasiivisten menetelmien avulla verensokerin mittauksesta voisi tulla nopeampaa ja kivuttomampaa, mikä puolestaan voi madaltaa kynnystä noudattaa omahoidon suosituksia. Omahoitoon sitoutuminen osaltaan voi keventää diabetespotilaiden aiheuttamaa kuormitusta terveydenhuollolle, joka on merkittävää etenkin tautitapausten kasvaessa globaalisti.

Yhteenvetona voidaan siis todeta, että vaikka optiset menetelmät nykyisellään eivät vielä täytä kliinisen käytön vaatimuksia, niiden kehittäminen, yhdistäminen ja jatkotutkimus voivat johtaa uusiin ja parempiin ratkaisuihin diabeteksen hoidossa. Ei-invasiivisten menetelmien jatkokehitys vastaa laajempaan tarpeeseen inhimillisemmästä ja saavutettavammasta diabeteksen hoidosta, jonka merkitys korostuu tulevaisuudessa diabeteksen tautitapausten kasvaessa vuosi vuodelta.

## 6 Yhteenveto

Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää NIR- MIR- ja Raman-spektroskopioiden toimintaperiaate glukoosiseurannassa ja menetelmien potentiaali diabeteksen hoidossa. Tutkielmassa selvitettiin, että NIR-, MIR- ja Raman spektroskopioiden osoittavat potentiaalia ei-invasiiviseen glukoosiseurantaan osana diabeteksen hoitoa, mutta menetelmien mittaustarkkuus ei ole kliiniseen käyttöön vaadittavalla tasolla. Tässä luvussa tarkastellaan tutkielman keskeisimpiä löydöksiä tutkimuskysymysten avulla.

Ensimmäisessä tutkimuskysymyksessä pyrittiin selvittämään, mitkä ovat optisten mittausten menetelmien fysiologiset perusteet. Veren glukoosipitoisuuden mittaaminen optisin menetelmin perustuu valon ja glukoosimolekyylin sidosten väliseen vuorovaikutukseen. NIR-spektroskopiassa kudokseen osoitetaan 680–2500 nm aallonpituusalueella olevaa infrapunavaloa, joka absorboituu kudoksessa erityisesti glukoosimolekyylin C–H-, O–H- ja C=O-sidosten vaikutuksesta. Absorptio muuttaa kudoksen läpi kulkevan tai siitä heijastuvan valon spektriä ja intensiteettiä, minkä perusteella voidaan arvioida glukoosipitoisuutta kudoksessa. NIR-valo läpäisee kudosta tehokkaasti, mikä mahdollistaa valon pääsyn verisuoniin asti ja verensokerin arvioimisen optisesti suoraan verestä.

MIR-spektroskopiassa mittauseriaate on samantapainen kuin NIR-spektroskopiassa. Kudokseen osoitetaan 2500–25000 nm välillä olevaa infrapunavaloa, ja havainnoidaan takaisin reflektoituvan valon intensiteettiä. MIR-spektrillä valon absorptioon vaikuttavat glukoosin sidokset C–H, C–C ja O–H,

joiden aiheuttamat absorptiopiikit takaisin heijastuvan valon spektrissä antavat tietoa kudoksen glukoosipitoisuudesta. MIR-spektrin infrapunavalon kudoksen läpäisevyys on heikko, joka rajoittaa mittausasetelman vain takaisin heijastuvan valon mittaukseen ja mittaus antaa tietoa kudoksen glukoosipitoisuudesta, eikä suoraan veren glukoosipitoisuudesta.

Raman-spektroskopiassa kudokseen osoitettava valo on välillä 380-25000 nm, eli näkyvän valon ja MIR-valon välillä. Tyypillisesti käytettävän valon aallonpituus on 785 tai 830 nm optimaalisen kudoksen läpäisevyyden vuoksi. Kudokseen osoitetaan monokromaattista valoa, jolloin valon fotonit siroavat kudoksessa olevien glukoosimolekyyliden vaikutuksesta. Pieni osa fotoneista siroaa epäelastisesti, jolloin fotonin energiataso ja aallonpituus muuttuu. Epäelastisen eli Raman sironnan aiheuttaa glukoosin C-O, C-H ja C-C sidokset. Havainnoimalla glukoosin aiheuttamaa Raman sironnasta voidaan arvioida kudoksen glukoosipitoisuutta. Mittaus voidaan toteuttaa läpäisy- tai heijastusmenetelmällä, mutta käytännössä heijastusmenetelmä on yleisempi glukoosiseurannan kontekstissa heikon signaalin vuoksi.

Toinen tutkimuskysymys keskittyi optisten menetelmien mittaustarkkuuteen sekä siihen, kuinka hyvin optiset menetelmät täyttävät glukoosiseurannan laitteille asetetut mittaustarkkuuden standardit. ISO 15167 –standardi määrittelee glukosinseurantaan tarkoitettujen lääkinnällisten laitteiden vaadittavan mittaustarkkuuden, jonka mukaan 95 %:in mittaustuloksista on oltava  $\pm 15$  mg/dL:n sisällä laboratoriovertailuarvoista, kun veren glukoosipitoisuus on alle 100 mg/dL. Kun glukoosipitoisuus on 100 mg/dL tai enemmän, mittausten tulee olla  $\pm 15$  % vertailuarvosta ja lisäksi yli 99 % tuloksista on oltava Parkesin (PEG) virheruudukon A- ja B-vyöhykkeillä.

Luvussa 4 esitettiin taulukko 4.1, johon oli kerätty tutkielmaa varten tarkasteltuja tutkimuksia NIR-, MIR ja Raman-spektroskopioiden mittaustarkkuuksista. Tutkimusten osoittamat tulokset ovat lupaavia. Jokaisessa tarkastellussa tutkimuk-

sessä yli 50 % mittaustuloksista oli Clarken (CEG) virheruudukon vyöhykkeellä A, mikä tarkoittaa alle 20 %:n virhettä referenssiarvosta indikoiden kliinisesti tarkkaa mittaustulosta. Erityisesti tarkasteltaessa pelkästään NIR-spektroskopiolla saavutettuja tuloksia, saadaan jopa 97,28 % tuloksista CEGin A-vyöhykkeelle ja yksi tutkimuksista [25] saavutti jopa standardin asettaman tarkkuuden. Raman- ja MIR-spektroskopiolla saavutettiin verrattain pienempi osuus kliinisesti tarkkoja mittaustuloksia, mutta myös näiden menetelmien osoittama tarkkuus antaa viitteitä menetelmien käyttökelpoisuudesta glukoosiseurannassa. Yhteenvedona voidaan todeta, että NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiolla on potentiaalia saavuttaa ISO 15167 –standardin vaatimukset mittaustarkkuuden suhteen. Kuitenkin tarkasteltujen tutkimusten perusteella menetelmät eivät vielä aivan täytä glukoosiseurantalaitteille asetettuja tarkkuusstandardeja.

Kolmas tutkimuskysymyksistä asetti hypoteesin siitä, että optisilla menetelmillä tehdyissä mittauksissa esiintyy virhelähteitä ja pyrki vastaamaan siihen, mistä kyseiset virhelähteet johtuvat. Asetettu hypoteesi osoittautui tutkimuksessa oikeaksi, sillä optisten menetelmien mittauksissa on useita mahdollisia virhelähteitä, jotka heikentävät mittauksen tarkkuutta ja luotettavuutta. Virhelähteitä optisiin mittauksiin aiheuttaa biologiset tekijät sekä ympäristötekijät. Biologiset tekijät, kuten kudoksen vesipitoisuus, proteiinit ja yksilölliset ihon ominaisuudet, aiheuttavat signaaliin epävarmuutta. Muut molekyyllit ja ihon ominaisuudet voivat peittää glukosille ominaisia spektriipiirteitä, mikä heikentää mittauksen luotettavuutta. Raman-spektroskopiassa signaali on erityisen herkkä ympäristön taustakohinalle, mikä aiheuttaa mittaukseen epävarmuutta ja mahdollisia virhelähteitä.

NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopiat ovat menetelminä vielä kokeellisia, jonka vuoksi jatkotutkimusta vaaditaan. Tulevia tutkimuskohteita voisi olla signaalinkäsittelyn parantaminen NIR-, MIR- ja Raman-spektroskopioiden sekä menetelmien yhteiskäyttö. Yhdistämällä eri menetelmien vahvuuksia voidaan mahdollisesti ke-

hittää uusi lähestymistapa, joka optimoi eri menetelmien tarkkuuden ja luotettavuuden glukosiseurannassa. Jatkokehitykseen lisäksi tarvitaan enemmän kliinisiä tutkimuksia menetelmien todellisessa käytössä saavuttamasta tarkkuudesta sekä menetelmien mittaustarkkuudesta laajalla ja monimuotoisella tutkimusryhmällä. Jatkokehitys on keskeistä, sillä ei-invasiiviset menetelmät voivat avata uusia mahdollisuuksia diabeteksen hoidon tehostamiseen ja hoitokynnyksen madaltamiseen.

# Lähdeluettelo

- [1] Duodecim, *Diabetes ("sokeritauti")*, <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00011>. (viitattu 11. 02. 2025).
- [2] International Diabetes Federation, *Facts & figures*, <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>. (viitattu 11. 02. 2025).
- [3] B. Alsunaidi, M. Althobaiti, M. Tamal, W. Albaker ja I. Al-Naib, "A Review of Non-Invasive Optical Systems for Continuous Blood Glucose Monitoring", *Sensors (Basel, Switzerland)*, vol. 21, nro 20, s. 6820, lokakuu 2021, ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s21206820.
- [4] J. Al-Nabulsi, H. A. Owida, J. Ma'touq et al., "Non-invasive sensing techniques for glucose detection: A review", *Bulletin of Electrical Engineering and Informatics*, vol. 11, nro 4, s. 1926–1937, elokuu 2022, ISSN: 2302-9285. DOI: 10.11591/eei.v11i4.3584.
- [5] N. B. Davison, C. J. Gaffney, J. G. Kerns ja Q. D. Zhuang, "Recent Progress and Perspectives on Non-Invasive Glucose Sensors", *Diabetology*, vol. 3, nro 1, s. 56–71, maaliskuu 2022, ISSN: 2673-4540. DOI: 10.3390/diabetology3010005.
- [6] M. S. Rahman, K. S. Hossain, S. Das et al., "Role of Insulin in Health and Disease: An Update", *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, nro 12, s. 6403, tammikuu 2021, ISSN: 1422-0067. DOI: 10.3390/ijms22126403.

- [7] L. Norton, C. Shannon, A. Gastaldelli ja R. A. DeFronzo, ”Insulin: The master regulator of glucose metabolism”, *Metabolism*, vol. 129, s. 155–142, huhtikuu 2022, ISSN: 00260495. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155142.
- [8] Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin Yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkarineuvoston asettama työryhmä, *Diabetestyyppit*, <https://www.kaypahoito.fi/nix00773>. (viitattu 20.02.2025).
- [9] F. Z. Syed, ”Type 1 Diabetes Mellitus”, *Annals of Internal Medicine*, vol. 175, nro 3, ITC33–ITC48, maaliskuu 2022, ISSN: 0003-4819. DOI: 10.7326/AITC202203150.
- [10] Duodecim, *Ketoasidoosi*, <https://www.terveyskirjasto.fi/ltt01561>. (viitattu 25.02.2025).
- [11] E. Ahmad, S. Lim, R. Lamptey, D. R. Webb ja M. J. Davies, ”Type 2 Diabetes”, *The Lancet*, vol. 400, nro 10365, s. 1803–1820, marraskuu 2022, ISSN: 0140-6736. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01655-5.
- [12] Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin Yhdistyksen ja Diabetesliiton lääkarineuvoston asettama työryhmä, *Raskausdiabetes*, <https://www.kaypahoito.fi/hoi50068>. (viitattu 03.03.2025).
- [13] A. Sweeting, W. Hannah, H. Backman et al., ”Epidemiology and management of gestational diabetes”, *The Lancet*, vol. 404, nro 10448, s. 175–192, heinäkuu 2024, ISSN: 01406736. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00825-0.
- [14] Duodecim, *Tyyppin 1 diabeteksen hoito*, <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00774>. (viitattu 04.03.2025).
- [15] Duodecim, *Tyyppin 2 diabeteksen hoito*, <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00775>. (viitattu 05.03.2025).

- [16] A. J. L. Martins, R. J. Velásquez, D. B. Gaillac et al., "A Comprehensive Review of Non-Invasive Optical and Microwave Biosensors for Glucose Monitoring", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 271, s. 117081, maaliskuu 2025, ISSN: 0956-5663. DOI: 10.1016/j.bios.2024.117081.
- [17] H. M. C. Leung, G. P. Forlenza, T. O. Prioleau ja X. Zhou, "Noninvasive Glucose Sensing In Vivo", *Sensors (Basel, Switzerland)*, vol. 23, nro 16, s. 7057, elokuu 2023, ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s23167057.
- [18] L. Tang, S. J. Chang, C.-J. Chen ja J.-T. Liu, "Non-Invasive Blood Glucose Monitoring Technology: A Review", *Sensors*, vol. 20, nro 23, s. 6925, tammikuu 2020, ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s20236925.
- [19] M. Nahindi, A. Kiruppa sudhan, P. Jayaprakash S., B. Sharmila ja L. Dhiviyalakshmi, "Near-Infrared Based Non-Invasive Glucose Monitoring System", teoksessa *2024 5th International Conference on Smart Sensors and Application (ICSSA)*, syyskuu 2024, s. 1–5. DOI: 10.1109/ICSSA62312.2024.10788615.
- [20] W. Villena Gonzales, A. T. Mobashsher ja A. Abbosh, "The Progress of Glucose Monitoring—A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors", *Sensors (Basel, Switzerland)*, vol. 19, nro 4, s. 800, helmikuu 2019, ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s19040800.
- [21] E. Cengiz ja W. V. Tamborlane, "A Tale of Two Compartments: Interstitial Versus Blood Glucose Monitoring", *Diabetes Technology & Therapeutics*, vol. 11, nro Suppl 1, S-11-S-16, kesäkuu 2009, ISSN: 1520-9156. DOI: 10.1089/dia.2009.0002.
- [22] M. Shokrehodaie ja S. Quinones, "Review of Non-invasive Glucose Sensing Techniques: Optical, Electrical and Breath Acetone", *Sensors (Basel, Switzerland)*, vol. 20, nro 5, s. 1251, helmikuu 2020, ISSN: 1424-8220. DOI: 10.3390/s20051251.

- [23] J. W. Kang, Y. S. Park, H. Chang et al., "Direct Observation of Glucose Fingerprint Using in Vivo Raman Spectroscopy", *Science Advances*, vol. 6, nro 4, eay5206, tammikuu 2020. DOI: 10.1126/sciadv.aay5206.
- [24] B. Manjukiran, R. K. Mahapatra, G. S. Satapathi, R. Nayak, S. Shreya ja S. Pradeep, "Non Invasive Blood Glucose Level Detection", teoksessa *2023 1st International Conference on Circuits, Power and Intelligent Systems (CCPIS)*, syyskuu 2023, s. 01–05. DOI: 10.1109/CCPIS59145.2023.10291533.
- [25] K. A. M. Nabil, M. A. Islam, A. A. Noman ja M. M. Khan, "Development of A Smart Non-Invasive Glucose Monitoring System With SpO2 and BPM for Diabetic Patient", teoksessa *2023 IEEE 13th Annual Computing and Communication Workshop and Conference (CCWC)*, maaliskuu 2023, s. 0193–0197. DOI: 10.1109/CCWC57344.2023.10099236.
- [26] W. L. Clarke, D. Cox, L. A. Gonder-Frederick, W. Carter ja S. L. Pohl, "Evaluating Clinical Accuracy of Systems for Self-Monitoring of Blood Glucose", *Diabetes Care*, vol. 10, nro 5, s. 622–628, syyskuu 1987, ISSN: 0149-5992. DOI: 10.2337/diacare.10.5.622.
- [27] C. Srichan, W. Srichan, P. Danvirutai, C. Ritsongmuang, A. Sharma ja S. Anutrakulchai, "Non-invasively accuracy enhanced blood glucose sensor using shallow dense neural networks with NIR monitoring and medical features", *Scientific Reports*, vol. 12, nro 1, s. 1769, helmikuu 2022, ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/s41598-022-05570-8.
- [28] G. Han, S. Chen, X. Wang, J. Wang, H. Wang ja Z. Zhao, "Noninvasive blood glucose sensing by near-infrared spectroscopy based on PLSR combines SAE deep neural network approach", *Infrared Physics & Technology*, vol. 113, s. 103620, maaliskuu 2021, ISSN: 13504495. DOI: 10.1016/j.infrared.2020.103620.

- [29] E. Hadar, ja M. and Hod, ”Noninvasive, Continuous, Real-Time Glucose Measurements Compared to Reference Laboratory Venous Plasma Glucose Values”, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 32, nro 20, s. 3393–3400, lokakuu 2019, ISSN: 1476-7058. DOI: 10.1080/14767058.2018.1463987.
- [30] R. Kasahara, S. Kino, S. Soyama ja Y. Matsuura, ”Noninvasive glucose monitoring using mid-infrared absorption spectroscopy based on a few wavenumbers”, *Biomedical Optics Express*, vol. 9, nro 1, s. 289–302, tammikuu 2018, ISSN: 2156-7085. DOI: 10.1364/B0E.9.000289.
- [31] S. Pleus, S. Schauer, N. Jendrike et al., ”Proof of Concept for a New Raman-Based Prototype for Noninvasive Glucose Monitoring”, *Journal of Diabetes Science and Technology*, vol. 15, nro 1, s. 11–18, tammikuu 2021, ISSN: 1932-2968. DOI: 10.1177/1932296820947112.
- [32] N. Li, H. Zang, H. Sun et al., ”A Noninvasive Accurate Measurement of Blood Glucose Levels with Raman Spectroscopy of Blood in Microvessels”, *Molecules (Basel, Switzerland)*, vol. 24, nro 8, s. 1500, huhtikuu 2019, ISSN: 1420-3049. DOI: 10.3390/molecules24081500.
- [33] S. M. Lundsgaard-Nielsen, A. Pors, S. O. Banke, J. E. Henriksen, D. K. Hepp ja A. Weber, ”Critical-depth Raman spectroscopy enables home-use non-invasive glucose monitoring”, *PLOS ONE*, vol. 13, nro 5, e0197134, toukokuu 2018, ISSN: 1932-6203. DOI: 10.1371/journal.pone.0197134.
- [34] Z. Peng ja Z. Yang, ”Optical blood glucose non-invasive detection and its research progress”, *The Analyst*, vol. 149, nro 19, s. 4830–4841, 2024, ISSN: 0003-2654, 1364-5528. DOI: 10.1039/D4AN01048E.
- [35] E. Sabaté, *Pitkäaikaisiin hoitoihin sitoutuminen: näyttöä toiminnan tueksi*. Helsinki: Lääketietokeskus, 2004, ISBN: 978-951-97343-8-5.