

# 從連續型血糖監測儀(CGMS)的資料中 找尋適當的糖尿病治療策略

林世鐸

財團法人彰化基督教醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

降低糖尿病患者的糖化血色素 (HbA1c) 值，可以減少其相關併發症的發生。除此之外，短期血糖值的快速變化，如飯後高血糖，也會增加糖尿病相關的併發症。所以單看HbA1c值似乎無法完全掌握血糖控制的情況。過去的研究顯示，連續血糖監測讓糖尿病照護者及病人看出血糖變化的速度及趨勢，可以減少個案暴露在過高或過低血糖值的時間，降低HbA1c值。但有部份研究認為，對於糖尿病患者而言，使用連續血糖監測儀 (continuous glucose monitoring system, CGMS) 是否比利用血糖機作自我血糖監測，在改善HbA1c值的效果方面更好，目前並沒有是一致的證據。CGMS可以記錄病人的血糖值達72小時以上，且這些數值可用圖形表示。但如何利用CGMS的資料加以判讀，並調整原來的糖尿病治療方式，目前並沒有標準的程序。另外，也很少針對以患者為中心的議題，如生活品質、遵囑性、提升自我效能等為研究主軸的研究。但是有些研究顯示：在使用CGMS後，可以藉由各種方法來改善餐後的高血糖：如用胰島素幫浦治療的個案，可以改變餐前大劑量的輸注方式；改變餐前胰島素注射與用餐的時間間隔，可以改變餐後血糖曲線下的面積；或藉由改變運動模式來達到血糖改善的目標。對於使用基礎胰島素合併或不合併口服降血糖藥物的第二型糖尿病病患而言，CGMS可以讓我們看出此種治療方式的限制性，也容易理解這類個案需要注射一天多次的預混型胰島素的理由。對於沒有時間多做自我血糖監測的第一型糖尿病病患而言，CGMS可以幫忙醫療人員調整治療方式。CGMS可以看出幫浦治療個案其血糖值每五分鐘的變化，進而精確的調整出每個時段的基礎胰島素需求量及碳水化合物/胰島素比值。到目前為止，仍然沒有研究探討第二型糖尿病患者如何使用CGMS來調整口服降血糖藥物的種類及劑量。雖然如此，CGMS因可以讓患者看到自己幾天來的血糖曲線圖，似乎可以當作一種教育工具，強化患者的藥物遵從度或是在口服降血糖藥物效果不好時，接受胰島素的注射。CGMS的臨床運用目前只在初期階段，它是否能夠改善糖尿病的治療及患者的生活，仍需要更多大型的隨機的有控制組的臨床試驗才能解答。

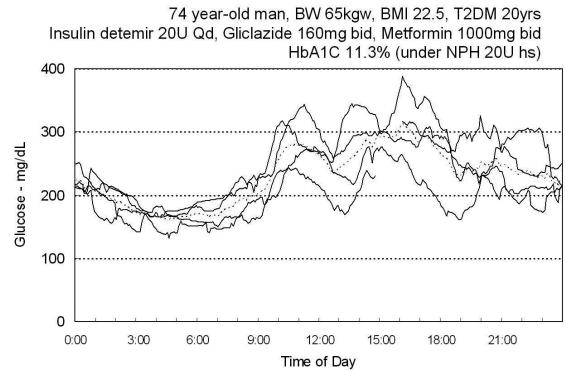
關鍵詞：連續血糖監測系統(Continuous glucose monitoring system, CGMS)  
血糖值變異度(Glycemic variability)  
血糖控制(Metabolic control)  
治療策略(Therapeutic strategy)

## 前言

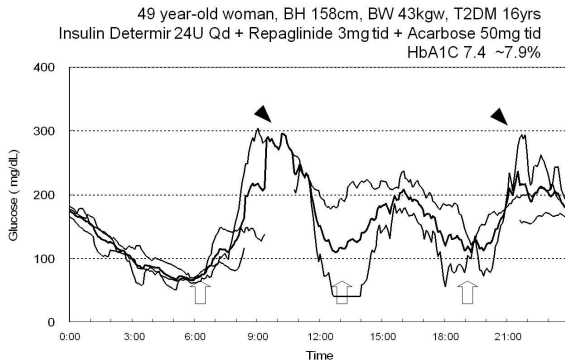
過去大型的臨床研究發現，糖尿病患者的糖化血色素 (HbA1c) 值每降低1%，其相關的各種併發症可以下降14% ~ 37%<sup>1</sup>。除了糖化血色素外，尚有如空腹血糖值<sup>2</sup>及其變異度<sup>3</sup>、飯後高血糖<sup>4,5</sup>及血糖值變異度<sup>6</sup> (如血糖值上升峰度平均值，mean amplitude of glucose excursion) 等與糖尿病併發症相關的因子。其中，飯後血糖值是臨床醫師用來評估血糖值穩定與否的一種評估方法，也是病患可以自行監測得知的數據。但是利用自我血糖監測所得的飯後血糖值，通常不是血糖的最高峰值，因而可能低估了飯後血糖值上升的幅度。

連續血糖監測儀 (continuous glucose monitoring system, CGMS)，乃是由血糖值記錄器、資料傳輸線、探頭、資料下載器等元件構成。醫療人員將探頭插入患者皮下後，機器就會開始將患者的血糖值，每5分鐘記錄一次。病人佩戴CGMS的三天內，仍須作幾次的自我血糖監測，並將血糖值輸入至血糖紀錄器內；佩戴結束後，再由醫護人員將資料下載至電腦，即可產生這段期間的所有血糖曲線圖。因此，使用連續血糖監測儀後，可以明確的看出血糖最高值及其發生的時間，也可讓患者及醫護人員找出藥物、運動、飲食與血糖值間的關係，或許可增加個案的遵醫囑性，或是方便醫師改變糖尿病的治療策略。一些研究顯示，使用連續血糖監測儀與採用血糖機作血糖監測以調整胰島素劑量相比，第一型糖尿病的病人之平均血糖值會更進步，且不會增加低血糖的風險<sup>7,8</sup>。但也有部份研究發現，對於採用胰島素幫浦治療或一天多次胰島素注射的個案而言，利用血糖機作自我血糖監測調整胰島素劑量，其改善糖化血色素的效果，並不比使用連續血糖監測系統的這組差<sup>9,10</sup>。所以要將CGMS運用在臨床的治療上，目前並沒有一個標準的的解讀方式。以下針對各種不同的治療方式，以CGMS的圖解，作為改變治療方式時之參考。

## CGMS運用在使用基礎胰島素的個案

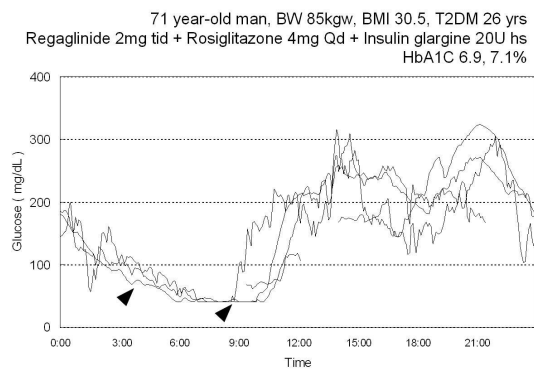


圖一之一：個案過去使用NPH 20單位，改成基礎胰島素後每天的血糖曲線圖。因任何時間點的血糖值皆超過目標值，可以繼續增加劑量。

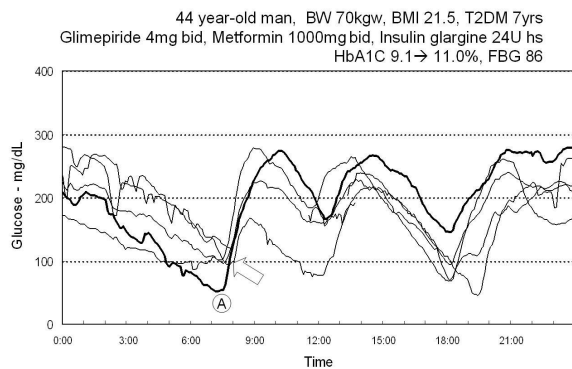


圖一之二：一位以基礎胰島素治療的第二型糖尿病病患，基礎胰島素在早餐前注射，雖然餐後血糖值過高(黑色箭頭所指)，但三餐餐前皆有低血糖的發生(白色箭頭所指)，此個案不適合再增加基礎胰島素劑量。

胰島素的使用，以一天注射一次的方式最為方便，因此第二型糖尿病個案，當使用一種以上的口服降血糖藥物仍無法達血糖控制目標時，一天一次的基礎胰島素注射，是被很多糖尿病治療指引所推鑒的<sup>11-13</sup>。起始劑量一般建議從10單位或是體重公斤數的0.1-0.2倍單位開始<sup>12</sup>，之後依據空腹血糖值高或低於目標值 (如120 mg/dL，需依照個案的狀況而定)，增減胰島素劑量。若空腹血糖值已達目標，但HbA1c值仍大過目標值時，就要監測其它餐的餐前血糖值<sup>12</sup>，找出問題所在。以下以CGMS圖說明調整時的注意事項：如圖一之一所示，口服藥加上基礎胰島素，不但空腹血糖值過高，整天的血糖值也都



圖一之三：一天一次睡前的基礎胰島素導致空腹低血糖，但中晚餐前的血糖值皆偏高，可將睡前改為白天注射，避免空腹或半夜低血糖的發生(黑色箭頭所指區間)。



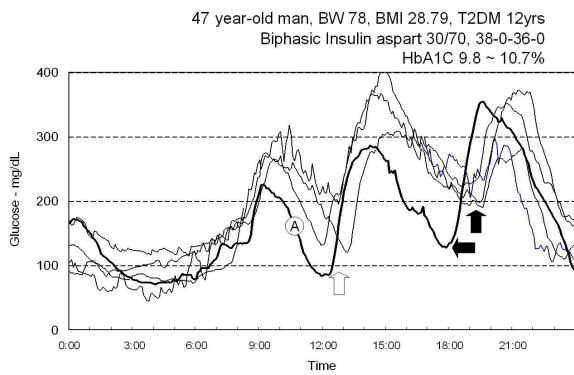
圖一之四：此個案每晚固定24單位基礎胰島素，空腹血糖值幾乎都達目標值(如白色箭號所指)。因某晚的夜點量較少，導致在同樣的睡前基礎胰島素劑量下，仍發生空腹低血糖(如A曲線的空腹血糖值)。(註：個案沒監測睡前血糖值)

高於標準值，此時可以繼續增加基礎胰島素的劑量。當基礎胰島素持續增加劑量，且空腹血糖值也在目標值內時，必須注意其它餐前時段的血糖值，有可能出現低血糖的情況。是否必須調整口服降血糖藥物的種類或劑量，還必須視每餐餐後的血糖值高低才能決定。如圖一之二的案例，空腹血糖值皆保持在目標值以下，雖然餐後血糖值偏高，但餐前血糖值已在目標值內，除非改變飲食內容或治療方式(如一天兩次以上的胰島素注射)，否則在藥物種類或劑量調整空間有限的情況下，HbA1C要達到目標值可能是困難的。個案過去使用insulin glargine 24單位加上一天glimepiride 4 mg時，常有低血糖昏

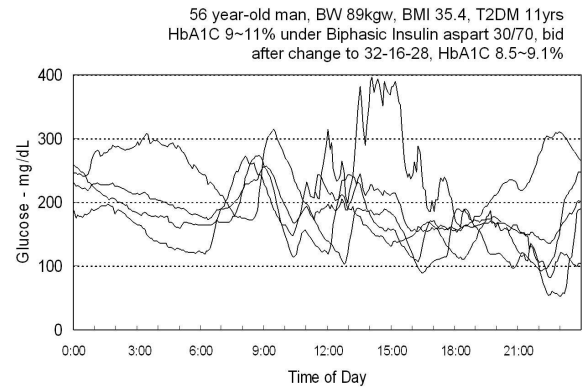
迷的事件發生；改用insulin detemir 24單位加上三餐的repaglinide 3 mg及acarbose 50 mg後，就極少發生低血糖昏迷的狀況。因個案本身無法配合一天多次的胰島素注射，與其討論其臨床狀況後，個案可以接受目前的血糖控制，因此維持目前的治療方式。基礎胰島素的使用，也可以由常見的睡前注射改為早餐前注射。如圖一之三的案例，雖然HbA1C已經接近目標值，但個案卻常有空腹低血糖，中晚餐前的血糖值偏高，若不改變胰島素的注射種類及次數，可將基礎胰島素改至早餐前注射，但整個飲食習慣及之後的血糖控制須要再重新評估。另外要注意一點，習慣吃晚餐後夜點的個案，使用基礎胰島素時得注意夜點量的多寡，因夜點中所含的碳水化合物及油脂，皆會影響隔天空腹的血糖值，造成調整劑量時的誤判。如圖一之四的曲線A，因前晚夜點量的不同，在同樣的基礎胰島素劑量下，就可能會發生空腹低血糖。所以此類的個案，監測睡前血糖值或是固定夜點飲食量可能是必要的。

## CGMS運用在使用預混型合成胰島素的個案

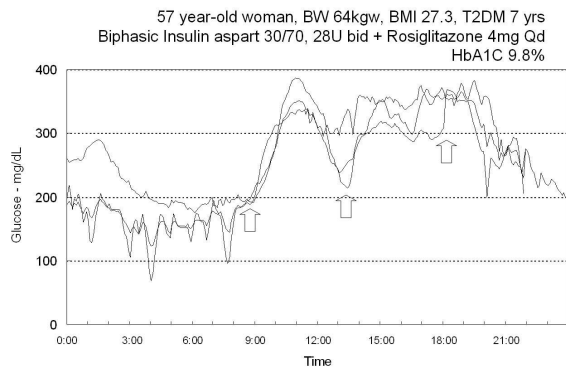
預混型合成胰島素在臨床使用上，可從一天一針至一天三針的注射方式，經由此種階梯式的使用，大於七成的個案，其HbA1C可以達到目標值7%<sup>14</sup>。一天兩次的注射方式，乃根據早餐前及晚餐前的血糖值高低，作為劑量調整的依據<sup>14-15</sup>。不過此種調整方式，可能存在中餐前低血糖的風險。如圖二之一，個案在Biphasic Insulin aspart 30/70一天兩次的注射下，HbA1C值及晚餐前血糖值並不理想，若增加早餐前胰島素劑量，勢必造成中餐前低血糖，在此情況下，若要改善血糖的控制，一天三次的注射方式，就是考量之一(當然也可嘗試其它的胰島素治療方式)。至於三餐前胰島素劑量的比例，和個案習慣的三餐飲食量有關，一般中餐前劑量大約是早餐前或晚餐前劑量的百分之三十至五十<sup>14</sup>。若加入第三劑胰島素前，所有的餐前血糖值皆偏高，早晚餐前的劑量就不必減少太多或不減量(圖二之二)，但若早晚餐前血糖值



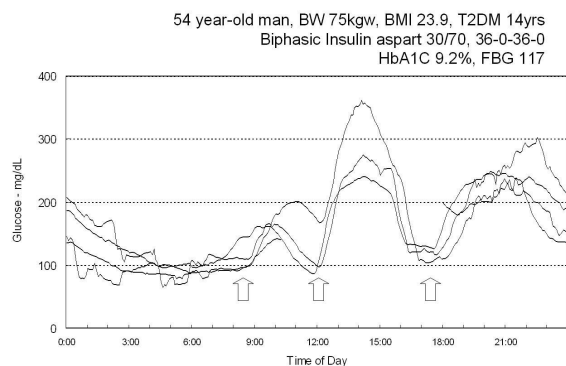
圖二之一：此案例並不適合提高早餐前的胰島素劑量。如曲線A，晚餐前血糖值約為130 mg/dL (黑色箭號處) 超過標準值，似乎可再增加早餐前的劑量，但卻會加重中餐前低血糖的危險性 (白色箭號處)。



圖二之四：個案因血糖控制不良，由一天兩次的預混型胰島素改至一天三次注射，因其飲食極其不規則，所以多天的血糖曲線也很難找出規則。這種案例必須從飲食衛教先著手，再考慮作劑型或劑量的調整。



圖二之二：由一天兩次預混型胰島素改成一天三次注射時，因三餐餐前的血糖值皆偏高 (如白色箭號所指)，加上中餐前的劑量時，早晚餐前的胰島素劑量可以先不減量。

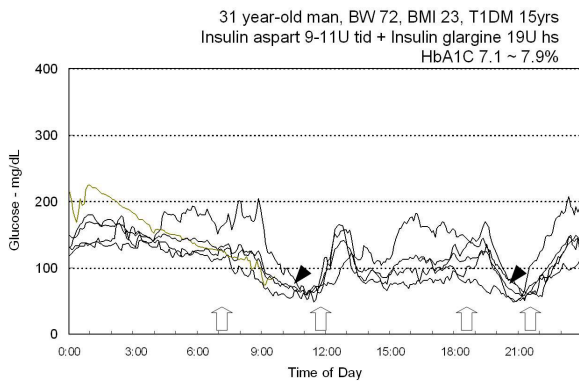


圖二之三：此個案因三餐餐前的血糖值皆很接近正常值 (如白色箭號所指)，當改成一天三次注射時，早晚餐前的胰島素劑量要先減量，否則可能發生餐前低血糖。

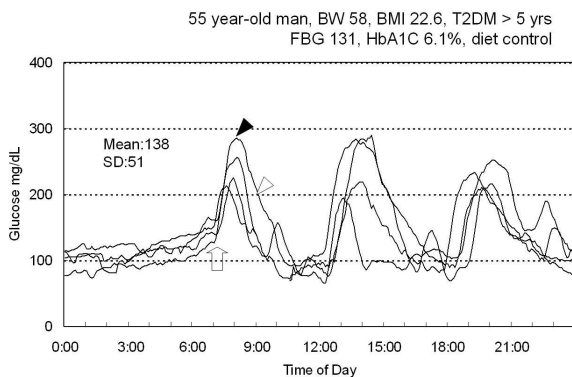
已近目標值 (圖二之三)，早晚餐前的劑量就必須先下降相當的量，以防餐前低血糖的發生。由於預混型胰島素內短效及中效胰島素的劑量是固定的比率，劑量上的調整有其限制性，使用者的飲食型態必須較為固定，否則即使一天三次的注射方式也難達到理想的血糖控制目標。如圖二之四的個案，注射一天兩次的預混型胰島素，因其飲食極其不規則，HbA1C一直居高不下，改成一天三次注射後，HbA1C還是沒有明顯的進步，其多天的血糖曲線也很難找出規則，所以這種案例必須從飲食衛教先著手，再考慮變更治療方式或劑量。

## CGMS運用在使用一天多次胰島素注射及幫浦治療的個案

使用人工合成超短效胰島素餐前注射加上一天一次的基礎胰島素，是最符合人體生理作用的胰島素注射方式，與使用胰島素幫浦一樣，都是相當理想的治療方式。無論哪種方式，個案皆須經由食物碳水化合物含量的計算，決定某個餐前胰島素的劑量。至於劑量的調整，就必須藉由餐前餐後的血糖值組合及睡前空腹的血糖值之組合，做為判斷餐前及基礎胰島素是否恰當的依據。如圖三的個案，從其多天的CGMS血糖資料中不難發現，凌晨時段的血糖值略為偏高，代表基礎胰島素略為不足，可再



圖三：一天四次胰島素注射的CGMS圖，可見凌晨時段的血糖值略微偏高，早餐後至中餐前及晚餐後至睡前兩個時段的血糖值皆是從正常值降至低血糖（白色箭號代表用餐，黑色箭頭代表低血糖）。此個案若飲食量不需修正，胰島素的劑量必須調整。



圖四：此糖尿病個案只作飲食控制，糖化色素值6.1%也相當不錯，但從CGMS圖發現，個案的餐後血糖值高峰約發生在餐後1小時（黑色箭頭），餐後2小時的血糖值（白色箭頭）已經大幅下降，若只作自我血糖監測，可能不容易發現血糖值高峰已經接近300 mg/dL。此CGMS資料可做為臨床醫師判斷是否進一步介入治療策略的依據。（白色箭號代表用早餐時間）

增加劑量；早晚餐後的血糖值皆持續下降，甚至出現低血糖，代表早晚餐前的胰島素劑量過多，除了要減少劑量外，也須考慮這兩餐的碳水化合物/胰島素比值有誤，必須修正。至於是否修正得當，只要空腹血糖值更接近正常值，代表基礎胰島素劑量完全正確；只要早晚餐後不再出現低血糖，代表餐前胰島素的劑量是正確的。從CGMS就可以掌握住個案大部份的血糖

問題並加以解決，這對須一天多次自我血糖監測的個案而言，無疑是一種方便的工具。使用幫浦治療的個案，可利用設定多段基礎率的方式，降低半夜低血糖或黎明現象的發生，至於是否處理得當，藉由CGMS就可一目瞭然，但如果用血糖機監測，必須在凌晨時段，每一至兩小時監測一次，造成生活上極大的不方便。部份研究指出，使用CGMS後的幫浦個案，可以發現更多的高低血糖事件<sup>16</sup>，並進一步作幫浦上各種設定的調整<sup>17</sup>。

## CGMS運用在飲食或第二型糖尿病的個案

飲食對於人體血糖值的影響，除了碳水化合物的多寡會造成血糖的高低外，最被討論的就是食物昇糖指數 (Glycemic Index, GI) 對於血糖值的影響：藉由CGMS的研究，連續食用一星期的低GI飲食，不論是正常人<sup>18</sup>或第二型糖尿病病患<sup>19</sup>，空腹血糖值或整天的血糖曲線下面積，皆可獲得相當的改善。對於使用胰島素幫浦治療的第一型糖尿病患者，不論使用哪種餐前劑量的輸注方式，CGMS的資料也顯示：較低GI的飲食才能讓餐後的血糖值達到最理想的目標<sup>20</sup>。運動對糖尿病患者而言是很重要的，但是從事何種的運動對患者而言較有利，卻是因人而異。Cauza等人研究發現，糖尿病患者CGMS圖形上的血糖值，在接受肌強度訓練後比接受肌耐力訓練後，有明顯的下降<sup>21</sup>。第二型糖尿病患者裝置CGMS後再經由專業人員說明，其運動習慣的養成、每天運動的時間甚至糖化血色素值等指標，都比只接受專業人員衛教的效果好<sup>22</sup>。新診斷或飲食控制的第二型糖尿病病人，當其空腹血糖值及糖化血色素皆在目標值內時，需不需要藥物的介入呢？如圖四的個案，雖然空腹血糖值131 mg/dL略微偏高，但HbA1C值只有6.1%。從其CGMS的圖可見三餐餐後的血糖上升幅度過高，整天的血糖平均值138 mg/dL(標準差51)，即使不介入藥物治療，飲食內容勢必要做調整，以減少長期餐後高血糖對身體造成傷害。經由400多人(平均年齡42.5歲，平均身體質量指數21.8)的CGMS研究<sup>23</sup>也發現，正常人的

平均血糖值約為103.9 mg/dL(標準差為10.3)。如果以此為參考，圖四的案例是需要調整治療方式的。

## 結論

CGMS提供了醫療人員及病患本身更多的血糖資料，清楚的看出裝機時間內所有的血糖變化，但是如何解讀CGMS上的資料，作為改變糖尿病個案治療方式的依據，仍須要更多的個案研究，才能得到更精確的答案。總之，CGMS絕非萬能，自我血糖監測才是控制血糖值最標準的方法，利用CGMS找出最大的問題所在，再用血糖機持續監測問題點，並且深入了解個案的飲食、運動、藥物遵囑性及其身心狀況，才能真正的讓血糖控制達到理想境界。

## 參考文獻

- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- Wong TY, Liew G, Tapp RJ, et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008; 371: 736-43.
- Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 45-50.
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-17.
- Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, et al. Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000; 43: 1470-5.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2198-202.
- Tanenbergh R, Bode B, Lane W, et al. Use of the Continuous Glucose Monitoring System to guide therapy in patients with insulin-treated diabetes: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1521-6.
- Lagarde WH, Barrows FP, Davenport ML, Kang M, Guess HA, Calikoglu AS. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomized, controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 159-64.
- Yates K, Hasnat Milton A, Dear K, Ambler G. Continuous glucose monitoring-guided insulin adjustment in children and adolescents on near-physiological insulin regimens: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1512-7.
- Deiss D, Hartmann R, Schmidt J, Kordonouri O. Results of a randomised controlled cross-over trial on the effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGMS) on glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 63-7.
- Hahr AJ, Molitch ME. Optimizing insulin therapy in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: optimal dosing and timing in the outpatient setting. *Am J Ther* 2008; 15: 543-50.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
- Tibaldi J, Rakel RE. Why, when and how to initiate insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 633-44.
- Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 58-66.
- Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-5.
- Maia FF, Araujo LR. Efficacy of continuous glucose monitoring system (CGMS) to detect postprandial hyperglycemia and unrecognized hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 30-4.
- Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P. A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24: 2030-4.
- Brynes AE, Adamson J, Dornhorst A, Frost GS. The beneficial effect of a diet with low glycaemic index on 24 h glucose profiles in healthy young people as assessed by continuous glucose monitoring. *B J Nutr* 2005; 93: 179-82.
- Brynes AE, Lee JL, Brighton RE, Leeds AR, Dornhorst A, Frost GS. A low glycaemic diet significantly improves the 24-h blood glucose profile in people with type 2 diabetes, as assessed using the continuous glucose MiniMed monitor. *Diabetes Care* 2003; 26: 548-9.
- O'Connell MA, Gilbertson HR, Donath SM, Cameron FJ. Optimizing postprandial glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes using insulin pump therapy: impact of glycemic index and prandial bolus type. *Diabetes Care* 2008; 31: 1491-5.
- Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, Kostner K, Dunky A, Haber P. Strength and endurance training lead to different post exercise glucose profiles in diabetic participants using a

- continuous subcutaneous glucose monitoring system. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 745-51.
22. Allen NA, Fain JA, Braun B, Chipkin SR. Continuous glucose monitoring counseling improves physical activity behaviors of individuals with type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 371-9.
23. Zhou J, Li H, Ran X, et al. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese. *Diabetes Care* 2009; 32: 1188-93.

## Deriving the Optimum Diabetes Therapeutic Strategy from CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) Data

Shi-Dou Lin

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,  
Changhua Christian Hospital, Changhua, Taiwan*

Lowering the glycosylated hemoglobin (HbA1c) level has been associated with reduction in diabetic complications. However, short-term glycemic variability, particularly postprandial hyperglycemia, has also been suggested to increase the risk of complications. Thus, there is the notion that HbA1c alone may not adequately reflect glycemic control. Historically, continuous glucose monitoring has allowed care providers and/or patients to identify trends and rates of change in blood glucose levels and has helped to lower HbA1C levels while reducing the severity and duration of hyperglycemic and hypoglycemic excursions. However, some studies have shown lack of evidence favoring continuous glucose monitoring system (CGMS) over intensive self-monitoring of blood glucose in improving the HbA1C among diabetic patients. CGMS continuously records patients' glucose levels over 72 hours and the glycemic data are displayed graphically. However, there has been no standardized approach for modifying treatment based on CGMS readings. In addition, patient driven endpoints, like quality of life, compliance, empowerment, etc., were rarely investigated with glucose monitoring. However, in various conditions CGMS may suggest strategies likely to improve postprandial glycemic excursion, including changing bolus method in patients with insulin pump therapy, altering injection time in relation to meal to reduce the area under the glycemic curve, or modifying exercise program to improve metabolic control. In type 2 DM patients treated with insulin and/or oral hypoglycemic agents, CGMS readily identifies the limitation of basal insulin and supports the rationale for multiple daily injections of premixed insulin. For type 1 DM patients too busy to perform SMBG frequently, CGMS can help physicians tailor their treatment regimen. For patients under insulin pump therapy, CGMS can be used to thoroughly trace glycemic changes or to fine tune basal insulin rate and carbohydrate-insulin ratio. Up to now, no study has investigated how CGMS data may be used to determine the choice of oral hypoglycemic agents for type 2 DM patients. However, CGMS may serve as a pedagogical tool to encourage drug adherence or earlier acceptance of insulin treatment in case of "oral agent failure". The clinical application of CGMS is still in its infancy. Large randomized controlled trials are much needed to determine its efficacy both in terms of improving diabetes management and in terms of patient lifestyle. ( *J Intern Med Taiwan* 2010; 21: 148-154 )