

Nové technológie kontinuálneho monitorovania – nové možnosti pre liečbu diabetes mellitus

New technologies in diabetology of continuous monitoring – new options in the treatment of diabetes mellitus

Viera Doničová

Poliklinika Juh – Neštátna diabetologická, interná a metabolická ambulancia, Košice

Súhrn

Kontinuálne monitorovanie glykémie je jedným z najdôležitejších pokrokov pri diagnostike a liečbe diabetu za posledných 20 rokov. Kým v minulosti lekár nastavoval liečbu diabetického pacienta podľa jedinej hodnoty glykémie odmeranej na ambulancii a podľa vyšetrenia glukózy v moči, dnes dokážeme vďaka technológiám získať hodnotu glukózy v čase, a to v podobe krivky. Na tejto krivke vieme sledovať účinok daného jedla, fyzického pohybu, podaného inzulínu, stresu a ďalších faktorov, ktoré menia hladinu krvnej glukózy. Obrovským prínosom je, že na danej krivke vidíme aj doteraz nepoznané nočné hypoglykémie v spánku, ktoré pacient niekedy nepocítiť.

Kľúčové slová: čas strávený v pásme – diabetes mellitus 2. typu – diabetes mellitus 1. typu – glykemická variabilita – hyperglykémia – hypoglykémia – injekčná liečba s viacnásobným denným podávaním – inzulínová pumpa s glukózovým senzorom – kontinuálne monitorovanie glukózy – kontinuálne podkožné infúzne podávanie inzulínu – okamžité monitorovanie glukózy – umelý pankreas

Summary

Continuous glucose monitoring has been one of the most important achievements in diagnosing and treating diabetes over the past 20 years. While in the past the doctor would implement a treatment for a diabetic patient based on a single blood glucose value measured at the outpatient clinic and urine glucose testing, today we are able to obtain the value of glucose over time, thanks to the technology, in the form of a curve. On this curve we can monitor the effect of a specific food, physical movement, administered insulin, stress, and other factors that change blood glucose levels. It is of great benefit that we can see nocturnal hypoglycemia in sleep on the curve, unrecognized until now, which even the patient is sometimes not aware of.

Key words: artificial pancreas – continuous glucose monitoring – continuous subcutaneous insulin infusion – flash glucose monitoring, glycemic variability – hyperglycemia – hypoglycemia – multiple daily injections – sensor-augmented pump – time in range (TIR) – type 1 diabetes – type 2 diabetes

✉ **doc. MUDr. Viera Doničová, PhD., MBA** | diabetolog@gmail.com | www.diabetolog.com

Doručené do redakcie | Received 20. 4. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 1. 5. 2019

Úvod

Kontinuálne monitorovanie glukózy (continuous glucose monitoring – CGM) dosiahlo za posledné obdobie veľký vývoj a zdokonalenie. Na trhu sa objavili početné typy „glykemických holterov“ poskytujúce monitorovanie okamžité s on-line zobrazením glykemických kriviek

a trendov, ako aj zaslepené, pri ktorých vidíme údaje retrospektívne po ukončení merania a stiahnutí získaných dát. CGM štúdie potvrdili, že ide o klinicky hodnotné vyšetrenie s potenciálom zníženia rizika hypo aj hyperglykémii aj glykemickej variability (GV). Prináša pacientom s diabetes mellitus prvého (DM1T), aj druhého

typu (DM2T) potenciál zlepšenia kvality života v rôznych každodenných situáciách. Funguje v systéme spojenom s inzulínovou pumpou (sensor-augmented pump – SAP), pri liečbe hybridným systémom uzavretou kľučkou predstavujúcim umelý pankreas (artificial pancreas – AP), ale aj pacientov u pacientov liečených klasickým viacpočetným injekčným podávaním inzulínu (multiple daily injections – MDI). CGMS (CGM systém) uľahčuje a urýchľuje tradičné vyhodnocovanie nových foriem liečby so záchytnou frekvenciou a závažnosťou hypo (hypoG), a hyperglykémii (hyperG), rôzne aspekty a stupeň glykemickkej variability.

Typy systémov pre kontinuálne monitorovanie glukózy

Kontinuálne monitorovanie glukózy umožňuje nové a prelomové možnosti pre dosiahnutie kompenzácie pacientov s diabetom. S jeho pomocou dokážeme znížiť výskyt a závažnosť hypoglykémii aj hyperglykémii, a teda súčasne aj glykemickú variabilitu, ktorá je považovaná za samostatný rizikový faktor rozvoja diabetických komplikácií. V klinických štúdiách je dokázané, že pomocou CGM kriviek v reálnom čase (real time/rt-CGMS) aj okamžitým monitorovaním glukózy (Flash Glucose Monitoring – FGM) je možné dosiahnuť pokles výskytu hypoglykémii aj samotného glykovaného hemoglobínu (HbA_{1c}) [1–3]. Vysokým prínosom CGMS je, že dokáže zachytávať neželané výkyvy glykémii aj v situáciách, v ktorých ich klasickým glukometrom nedokážeme monitorovať a zároveň poskytuje aj trendy pohybu glykémii. Trendy sú znázornené šípkami smerom hore alebo dole a intenzita očakávanej zmeny je vyjadrená počtom šípok [1–3].

Základné delenie CGMS je na 1. monitorovanie v reálnom čase tzv. Nezaslepené 2. zaslepené meranie, tzv. profesionálne systémy, ktorých výsledky na úpravu liečby využíva zdravotnícky personál, pretože počas merania ich samotný pacient nemá možnosť vidieť.

Komponenty CGMS

Každý systém sa skladá zo senzora spojeného s vysielačom, z prijímača a zavádzača (inserter) určeného na zavedenie senzora do podkožia. Sensor má dve časti: vonkajšiu ostávajúcu pri meraní nalepenú na koži (obr. 1) a podkožnú časť umožňujúcu merať hladiny glukózy v interstíciu. Táto väčšinou predstavuje tenké cca 1 cm dlhé vlákno mäkkej a pružnej konzistencie. Špeciálnym typom implantabilného senzora pre dlhodobé monitorovanie glykémie to môže byť tenký valček, ktorý sa zavedie do podkožia na obdobie cca 3–5 mesiacov (systém Eversense), v ktorom sa vysielač lepí na kožu (dostupný a hrađený poisťovňou v Nemecku). Implantácia sa uskutočňuje v zdravot-

níckom zariadení, pri opakovaných aplikáciách môže viesť k miernej fibróze tkaniva. Systém Eversense komunikuje so „smart“ inzulínovým perom a mobilným telefónom.

Vysielač sa v prípade systému Medtronic musí nabíjať pred každým novým meraním a má životnosť podľa počtu meraní alebo po dobu 2 rokov. U FGM sa vysielač nenabíja, je súčasťou jednorazového senzora.

Prijímač má v prípade rt-monitorovania glykémie display, na ktorom je možné vidieť glykémie v reálnom čase. CGM meria glykémie v interstíciu, preto je medzi týmito nameranými hodnotami časový posun oproti glykémii z kapilár, ktorý je najvyšší v postprandiálnom období, alebo pri prudkých zmenách glykémii (pri konzumácii rýchlo účinkujúcich sacharidov, napr. v nápoji alebo pri korekcii hypoglykémie inzulínovým analógom).

Základné typy CGMS

Monitorovanie v reálnom čase

Glykemické krivky znázornené v čase a v pohybe

Súčasne na základe matematického modelovania sa zobrazujú trendové šípky vzostupu, resp. poklesu glykémii. Softwary poskytujú možnosť prednastaviť hodnotu glykémie, pri ktorej pacienta upozorní zvukový alebo vibračný alarm na hroziacu hypoglykémiu (prediktívny alarm) a v prípade inzulínovej pumpy spojenej so sensorom (SAP) dokážu na prechodnú dobu zastaviť dávkovanie inzulínu a zabrániť vzniku hypoglykémie (obr. 2). Alarmy môžu byť nastavené aj na aktuálnu hodnotu glykémie, ktorú si navolíme ako hodnotu pre hypo/resp. hyperglykémie. Systémy na monitorovanie glykémie v reálnom čase sú ako samostatné glykemické holtre Dexcom G4 a G5, Guardian Connect

Obr. 1 | Rôzne typy senzorov s externou časťou senzora na povrchu tela. Archív autorky



Mobile, systém Eversense, alebo sú súčasťou inzulínovej pumpy Minimed 640G, Paradigm Veo, t:slim X2TM so senzorom Dexcom G5 dostupná iba v USA. Najnovšia pumpa MiniMed 670 G prináša hybridný okruh (obr. 3) a na základe údajov zo senzora pumpa automaticky dávkuje iba bazálny inzulín [4], ale podávanie bôlusového inzulínu uskutočňuje pacient manuálne. Budúcnosťou by mal byť plne automatický systém dávkovania inzulínu na základe odmeraných glykémii senzom, tzv. umelý pankreas.

Monitorovanie glykémie v reálnom čase, ktoré môže pacient využívať pri manageamente svojho diabetu, umožňuje zníženie počtu hypoglykémii [1–3] súčasne s poklesom HbA_{1c} [5–6]. Dochádza aj k poklesu glykemickej variability (GV) [1–2, 7–8]. Dlhodobé zníženie glykemickej variability vedie k zníženiu rizika kardiovaskulárnych komplikácií diabetes mellitus [9–11]. Čím častejšie pacienti rt-CGM používajú, tým majú lepšie výsledky liečby Signifikantné zlepšenie dosahujú pacienti, ktorí sa monitorujú viac ako 70 % času [1,4,6].

Okamžité monitorovanie glukózy

Okamžité monitorovanie glukózy (tzv. flash glucose monitoring – FGM; FreeStyle Libre, Abbot).

Glykémia sa nám na displeji prístroja znázorní len pri jeho priblížení čítačky alebo smart telefónu s príslušnou aplikáciou k vysielacu nalepeného na koži, ktorého súčasťou je senzor zavedený do podkožia. Tento systém je menej presný ako rt-CGMS a nemá alarmy. Znázorňuje trendové šípky pohybu glykémii. Nevyžaduje kalibráciu počas celých 14 dní monitoringu, a preto je u pacientov veľmi obľúbený. V praxi často nahrádzajú týmto systémom klasické meranie glykémii glukometrom (self blood glucose monitoring – SBGM). Ich presnosť a účinnosť bola porovnávaná v štúdiu IMPACT u pacien-

tov s DM1T, v ktorej došlo k zníženiu počtu hypoglykémii pri nezmenenom HbA_{1c} [12]. Počet meraní pri FGM býva vzhľadom na príjemné používanie častejšie ako pri SBGM (nevyžaduje kalibráciu hodnotou glykémie odmeranej glukometrom a odpadá pichanie do prsta, či nabíjanie vysieláča ako pri iných typoch CGMS).

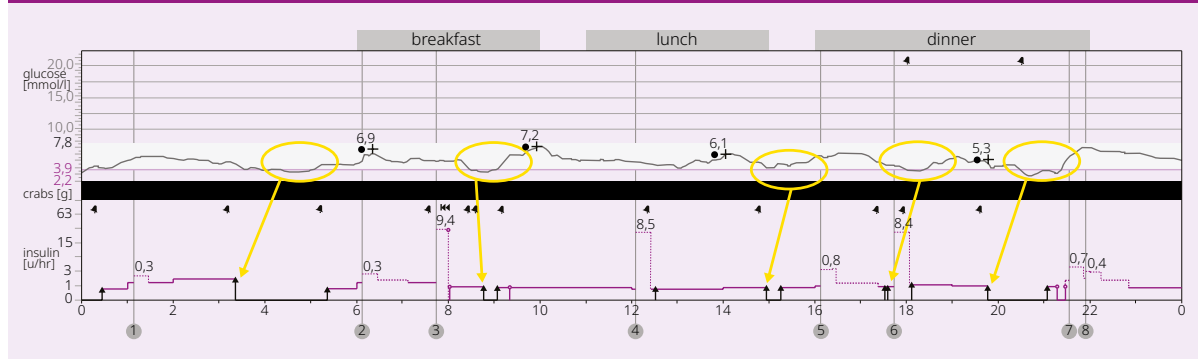
Monitorovanie zaslepené s retrospektívnym znázornením výsledkov

Pacient má zavedený senzor a odmerané hodnoty glukózy sú ukladané do pamäti prijímača. Po ukončení merania sa údaje stiahnu do počítača prostredníctvom webovej platformy. Systém sa využíva pre výskum (sledo-

Obr. 3 | Prvý systém s automatickým dávkovaním bazálneho inzulínu na základe merania glukózy CGM systémom (Medtronic MiniMed 670G). Automatické dávkovanie je možné iba pre bazálny inzulín, kým bôlusový inzulín si podáva pacient sám (tzv. hybridný systém)



Obr. 2 | Záznam glykemickej krivky u gravidnej 30-ročnej zdravotnej sestry s DM1T v trvaní 26 rokov, CSII, HbA_{1c} 6,13 %, DCCT (norma 4,8–5,9); prvá gravidita. Archív autorky (2018)



Žlté šípky ukazujú na úseky podávania bazálneho inzulínu, inzulínová pumpa na základe algoritmu zastavila dávkovanie inzulínu (čierne zvýraznené výseky), a zabránila tým vzniku hypoglykémie. Na glykemickej krivke sú v žltých kruhoch zobrazené úseky glykemickej krivky, ktoré sú blízko hranice hypoglykémie.

vanie účinku daného lieku, jeho farmakokinetiky, účinku definovanej fyzickej aktivity), na získanie priebehu glykemických kriviek počas denných aktivít a spánku za účelom nasledovnej úpravy liečby, diétného a pohybového režimu. CGM vyžaduje kalibráciu systémom pomocou glykémie odmeranej glukometrom väčšinou 2-krát denne zadaním danej hodnoty do prijímača (Dexcom 4), alebo po stiahnutí údajov zadaním do databázy v počítači alebo stiahnutím údajov z glukometra.

Presnosť CGM

Prvé senzory umožňujúce CGM boli obrovským pokrokom napriek tomu, že mali limitovanú presnosť a časové použitie. CGM systémy sú nazývané kontinuálne, ale merajú glykémie intermitentne väčšinou každých 5 minút, a to v intersticiálnej tekutine. Časový posun v hodnotách odmeraných v interstíciu pomocou CGMS a v kapilárnej krvi odmeranej SBGM predstavuje 5–10 min. Tento časový posun, tzv. lag time, bol jednou z príčin odchýlok CGMS od meraní realizovaných glukometrom. Tiež čas potrebný na obnovenie citlivosti senzora po prekonanej hypoglykémii, tzv. recovery time senzora, zapríčiňoval zníženú presnosť a spoľahlivosť meraní v týchto situáciách. Presnosť súčasných CGM meraní sa technologickým vývojom výrazne zvýšila a v súčasnosti postačuje pre klinické použitie. Zlepšuje sa nielen vývojom senzorov s novými vlastnosťami ale aj zdokonalením softwarov. Táto presnosť môže dosahovať až presnosť merania glukometrom [13]. Parameter, ktorý vyjadruje odchýlku merania senzorom a glukometrom, je priemer absolútneho relatívneho rozdielu (Mean Absolute Relative Difference – MARD). Pre dostatočnú presnosť použiteľnú pre klinické rozhodovanie je potrebné, aby senzory mali MARD do 10 %, to znamená, že majú 10% povolený rozsah nepresnosti

od meranej hodnoty, napr. glykémia 10 mmol/l môže byť odmeraná s uznanou možnou nepresnosťou merania v rozsahu od 9 do 11 mmol/l ($\pm 10\%$). Táto presnosť umožňuje robiť terapeutické rozhodnutia aj bez overovania hodnôt glykémii pomocou glukometra. Tým je CGMS použiteľný ako samostatný bez potreby pridruženia k selfmonitoringu ku SBGM [14]. Dexcom G5 a G6 má deklarované MARD 9 % a terapeutické rozhodnutia môže pacient vykonávať v tomto prípade bez nutnosti overenia senzorových meraní pomocou glukometra. Dexcom G6 podobne ako FGM nevyžaduje kalibráciu.

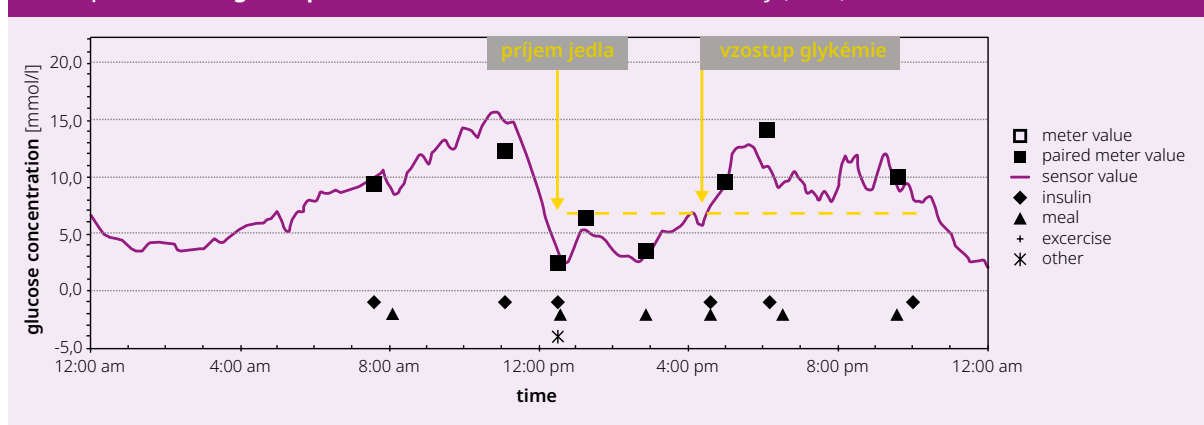
Praktické využitie a prínos CGMS

CGMS môže byť prínosom pre akéhokoľvek pacienta s diabetes mellitus. Umožňuje vizualizovať typický glykemický vzor počas dňa vrátane zmien počas jedla, cvičenia, účinkom liečby. Umožňuje vyhodnotiť glykemickú variabilitu (CV) aj medzidňovú variabilitu.

Zachytáva hyperglykémie, ktoré nie sú zistené selfmonitoringom. Osobitne prínosným je CGMS v manažmente pacientov s vysokým rizikom hypoglykémii. Pri vyhodnocovaní CGMS využívame parameter čas strávený v glykemickom pásme normohodnôt, hypoglykémie alebo hyperglykémie, tzv. time in range (TIR). TIR sa zdá byť presnejším prediktorom diabetických komplikácií ako HbA_{1c} .

CGMS systémy sú adaptované na použitie u novorodencov, na nemocničné použitie ako monitory pri posteli pacienta, sú dôležité pri monitorovaní pacientiek s gestačným diabetom. Umožňujú merať glykemický index potravín vyjadrený ako pomer plochy pod glykemickou krivkou počas 120 min po podaní glukózy a vyšetrovanej potraviny s rovnakým obsahom glukózy. Využíva sa pri klinickom výskume účinku nových antidiabetík, urč-

Obr. 4 | Diabetická gastroparéza na zázname z CGMS. Archív autorky (2004)



Pacientka sa o 12. hodine naobedovala, ale vzostup glykémie nastal až o 16. hodine. V danej situácii si pacientka nemôže podávať prandiálny inzulín pred jedlom.

nia ich farmakokinetiky a farmakodynamiky. SGMS je prínosné pri všetkých typoch diabetes mellitus, napr. aj pri diabetes pri cystickej fibróze, hypoglykémiiach podmienených inzulínom, Hiratovom ochorení (protilátky proti inzulínu), pri diabetickej gastroparéze (obr. 4).

Možnosti, ktoré CGMS prináša

- pravdivejšie a výpovednejšie zachytenie trendov a vzorov pohybu glykémie
- diagnostický nástroj (zachytenie syndrómu brieždenia, zisťovanie príčin vysokých glykémii, neočakávané hypoglykémie, podozrenie na poškodenie nervových vlákien pri diabetes mellitus a regulácii činnosti žalúdka (tzv. diabetickej gastroparéza) [2]
- záchyt hyperglykémie, jej trvania a závažnosti
- určenie správneho množstva a druhu sacharidov na liečbu hypoglykémie
- vyhodnotenie dostatočnosti merania glykémie glukometrom a jeho frekvencie
- možnosť stanovovania glykemického indexu
- sledovanie farmakodynamiky a farmakokinetiky nových antidiabetických molekúl
- diagnostika ochorení s prítomnosťou hypoglykémii, napr. inzulínom
- edukácia a zvýšenie motivácie pacienta pre liečbu diabetu

Záver

Systémy s CGM sa neustále zdokonaľujú a stávajú sa dostupnejšie pre väčší počet pacientov. V rozvinutých krajinách sa bude využitie senzorových technológií výrazne rozširovať. Do budúcnosti oslobodí pacientov od rutinného a obmedzujúceho selfmonitorovania glykémii, pričom súčasne poskytne úplnejšie a komplexnejšie údaje o zmenách glykémii a ich trendov. Tieto technológie sú v managemente diabetu ďalším prelomovým míľnikom tak, ako bolo rutinne zavedenie SGBM, meranie HbA_{1c}, liečba kontinuálnym podkožným infúznym podávaním inzulínu (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII). Údaje získané zo senzorových technológií jednoznačne umožňujú cielenejšie a úspešnejšie dosahovanie glykemických cieľov v porovnaní s klasickým monitorovaním glykémii. Zvyšujúca sa presnosť týchto systémov, zjednodušovanie ich používania, predĺženie merania, zníženie ceny a výsledky klinických štúdií urýchľujú ich klinické použitie a rozšírenie využívania.

Literatúra

1. Battelino T, Conget I, Olsne B et al. SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 dia-

betes treated with insulin pump therapy a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012; 55(12): 3155–3162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2708-9>>.

2. Lind M, Polonsky W, Hirsh IB et al. Continuous glucose monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults with type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injection: The GOLD Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017; 317(4): 379–387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19976>>. Erratum in *Incorrect Unit of Measure*. [*JAMA*. 2017].

3. Beck RW, Riddelsworth T, Ruedy K et al. [DIAMOND study group]. Effect of Continuous Glucose monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: RHE DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(4): 371–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19975>>.

4. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV et al. Glucose Outcomes with the in-home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents nad Adults with Type1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(3): 155–163. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0421>>.

5. [Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group]. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 17–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1502>>

6. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al. [Star 3 Study Group]. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 22; 363(4): 311–320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002853>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 363(11): 1092.

7. El Laboudi AH, Godsland IF, Johnson DG et al. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes nad the Effect of Real Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(12): 806–812. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0146>>.

8. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(3): 734–738.

9. Nalysnyk L, Hermandey-Medina M et al. Glycaemic variability nad complications in patients with diabetes mellitus:evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Metab* 2010; 12(4): 288–298. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/1463-1326.2009.01160.x>>.

10. Bragd J, Adamson U, Backlund LB et al. Can glycaemic variability as calculated from blood glucose self-monitoring predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34(6 Pt 1): 612–616. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2008.04.005>>.

11. Šoupal J, Škrha J jr, Fajmon M et al. Glycemic variability is higher in type1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(4): 198–203. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0205>>.

12. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P et al. Novel glucose- sensing technology nad hypoglycaemia in type 1 diabetes a multicentre, non- masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10057): 2254–2263. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31535-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31535-5)>.

13. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(S3): S25-S37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0035>>.

14. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA et al. Assessing sensor accuracy for nonadjunctuse of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(3): 177–186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0272>>.