

Odhalenie výkyvov glykémii kontinuálnym monitorovaním prináša nový pohľad na liečbu pacienta s diabetes mellitus

Doc. MUDr. Viera **Doničová**,¹ PhD., MBA
MUDr. Martina **Gáborová**²

¹ Interná a diabetologická ambulancia HUMAN-CARE, s.r.o., Košice

² Ústav lekárskej fyziológie LF UPJŠ, Košice

Kontinuálne monitorovanie glykémie je jedným z najdôležitejších pokrokov v diagnostike a liečbe diabetu (DM) za posledných 30 rokov. Kým v minulosti lekár nastavoval liečbu pacienta s DM podľa jedinej hodnoty glykémie odmeranej na ambulancii a podľa vyšetrenia glukózy v moči, dnes dokážeme vďaka technológiám získať glykémiu v čase, a to v podobe glykemickej krivky. Na tejto krivke vieme sledovať účinok konkrétneho jedla, fyzického pohybu (Glykemická krivka 2), podaného inzulínu, stresu a ďalších faktorov na koncentráciu krvnej glukózy. Obrovským prínosom je, že na danej krivke je možné sledovať aj doteraz nerozpoznané nočné hypoglykémie počas spánku, ktoré pacient nepocituje.

Kontinuálny glukózový monitorovací systém sa po 30. rokoch vývoja stal dostupným pre bežné klinické použitie. Názov pochádza z anglickej skratky CGMS (continuous glucose monitoring system) bežne označovaným ako CGM. V r. 1999 bol tento systém schválený americkou organizáciou FDA (Food and drug administration). O dva roky neskôr boli prvé merania realizované na I. internej klinike v Košiciach a v súčasnosti je vyšetrenie dostupné na vybraných pracoviskách na Slovensku. Kontinuálne monitorovanie glykémie je prelomovou diagnostickou a terapeutickou metódou, ktorá prináša možnosť kvalitatívne zlepšiť starostlivosť o diabetických pacientov. Množstvo údajov získaných kontinuálnym monitorovaním glykémie v súvislosti s jedlom, fyzickou aktivitou a použitou farmakologickou liečbou umožňuje cieľené úpravy inzulínovej a farmakoterapie u sledovaného pacienta. Doterajšie výsledky ukazujú, že je možné dosiahnuť zlepšenie dlhodobej kompenzácie diabetu, a to bez zvýšenia výskytu hypoglykémii^(1,2), ako to býva v prípade intenzifikovanej inzulínovej liečby (spočíva v podávaní inzulínu v režime bazál-prandiálny bolus - korekčný bolus)⁽³⁾.

CGM dnes môže fungovať v spolupráci s inzulínovou pumpou ako súčasť integrovaného systému nazývaného arteficiálny pankreas (Obr.4) alebo ako samostatný merací prístroj (Obr.2-3)⁽⁴⁾. CGM meria hladinu glukózy v medzibunkovom priestore na princípe elektrooxidázovej reakcie. Táto reakcia prebieha na elektróde za účasti glukózo-oxidázy, ktorá katalyzuje premenu glukózy na glukónolaktón. Vďaka tomu vzniká na elektróde napätie, ktoré je následne elektrochemicky zaznamenané⁽⁵⁾. Existujú aj iné meracie systémy na

princípe fluorescencie, spektroskopie či laserového svetla. Pri spomínanom CGM sa pomocou špeciálneho aplikátora-nastreľovača do podkožia zavádza tenká sterilná jednorázová elektróda nazývaná „senzor“ (Obr.1.1-1.3). Senzor je možné prirovnať k tenkému ohybnému nylonovému vláknu na chytenie rýb v dĺžke asi 1 cm.

Obrázok 1.1 – Elektróda senzora.



Obrázok 1.2 – Zavádzanie senzora.



Obrázok 1.3 – Pripojenie transmitera.



K senzoru sa pripája malá plochá biela plastová mušlička - transmitter, ktorý zaznamenáva a ukladá namerané údaje. Senzor je jednorazový a sníma elektrochemický signál, ktorý sa potom transformuje na hodnoty glukózy počas siedmich dní a nocí. Hodnoty cukru systém zaznamenáva každých 5 minút, preto získame u jedného pacienta až 288 hodnôt za 24 hodín. Počas šiestich dňoch to predstavuje viac ako 1700 jednotlivých meraní. Pacient si v priebehu monitorovania (štandardne 7-dňové meranie) zadáva do aplikácie mobilného telefónu alebo do záznamníka udalosti ako jedlo (s poznámkou aké jedlo a v akých množstvách), podanie inzulínu, dopichovanie bolusov, začiatok a koniec fyzickej aktivity, stres, hodnoty glykémii z glukometra a ďalšie udalosti ovplyvňujúce hodnoty glukózy. Z CGM je po týždni možné uložiť údaje do špeciálneho programu v počítači.

Zo súčasne dostupných kontinuálnych monitorovacích systémov glykémii na našom pracovisku používame nasledujúce:

1. iPRO profesionálny zaslepený systém. Transmitter je označený malým písmenom i a monitoruje hodnoty glykémii zaslepene. To znamená, že pacient svoje výsledky počas merania vidí, až keď sú uložené do počítača odborníkom. (Obr.2,3) Zaslepené meranie neumožňuje úpravu liečby a dávkovania inzulínu počas merania. Z tohto dôvodu je vhodné jeho použitie u menej skúsených, úzkostných a depresívnych pacientov, ktorých by možnosť vidieť aktuálnu glykémiu mohla rozrušiť a meranie negatívne ovplyvniť. Špecialista meranie zhodnotí a konzultuje s pacientom, následne navrhne potrebné liečebné úpravy.

Obrázok 2 – iPRO 2 zavedené na bruchu.



Obrázok 3 – Týždenný prehľad glykémii z iPRO 2.



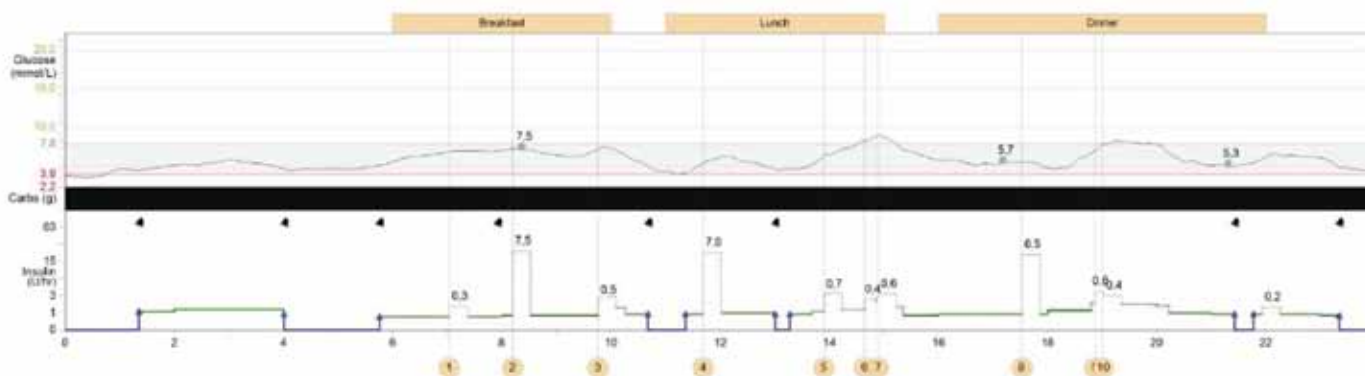
2. Nezaslepený kontinuálny systém integrovaný s inzulínovou pumpou. Transmitter sa môže označovať veľkým písmenom G. Systém je nezaslepený, kde priebeh glykemickéj krivky ako aj glykemické trendy môže pacient v reálnom čase sledovať na displeji príslušnej inzulínovej pumpy (Obr.4). Edukovaný pacient môže včas zasiahnuť do svojej liečby a korigovať hypo a hyperglykemické výkyvy. Veľkým prínosom v liečbe pacientov je inzulínová pumpa Paradigm® Veo™, ktorá dokáže na základe softvérového algoritmu pri predpovedanej hypoglykémii včas vypnúť podávanie inzulínu a predísť tak vzniku hypoglykémii. Následne opäť obnoví podávanie inzulínu (Obr.5).

Vývoj ide smerom vytvoreniu uzatvoreného okruhu, čo znamená, že inzulínová pumpa dávkuje inzulín sama na základe odmeraných hodnôt glukózy senzorom tzv. „close loop system“. Na trhu v USA je už dostupný systém s hybridným uzavretým okruhom MiniMed™ 670G. Ide o prvý systém na svete, ktorý dokáže upravovať dávkovanie inzulínu na základe odmeraných hodnôt glukózy senzorom (Obr.4).

Obrázok 4 – Inzulínová pumpa so zabudovaným CGM - inzulínová pumpa dávkuje inzulín podľa hodnôt získaných z CGM.



Obrázok 5 – Modrá krivka znázorňuje priebeh hladín glukózy počas jedného dňa u gravidnej diabetičky. Červená dlhá úsečka predstavuje hranicu hypoglykémie 3,9 mmol/l. Zelené úsečky v spodnej časti obrázka vykresľujú podávanie inzulínu. V miestach prerušenia zelenej línie modrými zárezmi dochádza k zastaveniu podávania inzulínu inzulínovou pumpou, čím sa opakovane predišlo vzniku hypoglykémie (vlastné údaje).



3. Nezaslepené „smart“ meranie prepojené s mobilným telefónom, na transmiéri niekedy označené ako GC, je merací systém prepojený buď v prvom prípade (I.) s mobilným telefónom merajúcim glykémiu každých 5 minút alebo v druhom prípade (II.) transmiér CGM prepojený voliteľne s čítačkou alebo mobilným telefónom merajúcim glykémiu každú minútu po dobu 14 dní (Obr. 6,7).

“Guardian Real-Time”- GC a systém Free Style Libre ^(6,7)

Tieto dva systémy prenášajú hodnoty glukózy pomocou Bluetooth, príp. NFC (krátkodosahové vysokofrekvenčné spojenie) do mobilného telefónu. Výhodou je rýchle načítanie hodnoty glykémie na pacientovom telefóne, nastavenie alarmov pri hypo či hyperglykémii a možnosť využívať software odporúčajúci, akú dávku inzulínu si má pacient dopichnúť pri konkrétnom množstve konzumovaných sacharidov, tzv. dia poradcu.

Obrázok 6 – Guardian connect. Prístroj so zavedeným senzorom.



Zaslepené a on-line kontinuálne meranie glykémie má svoje špecifiká, výhody aj limitácie. U pacientov, ktorí ešte nemajú skúsenosti a vybudované správne návyky na úpravu diabetickej liečby je vhodné použiť zaslepený systém nezobrazujúci glykémiu počas merania. Glykemické krivky vidíme až po ukončení merania a stiahnutí údajov do počítača (zaslepené meranie, profesionálny systém určený pre zdravotníckych pracovníkov).

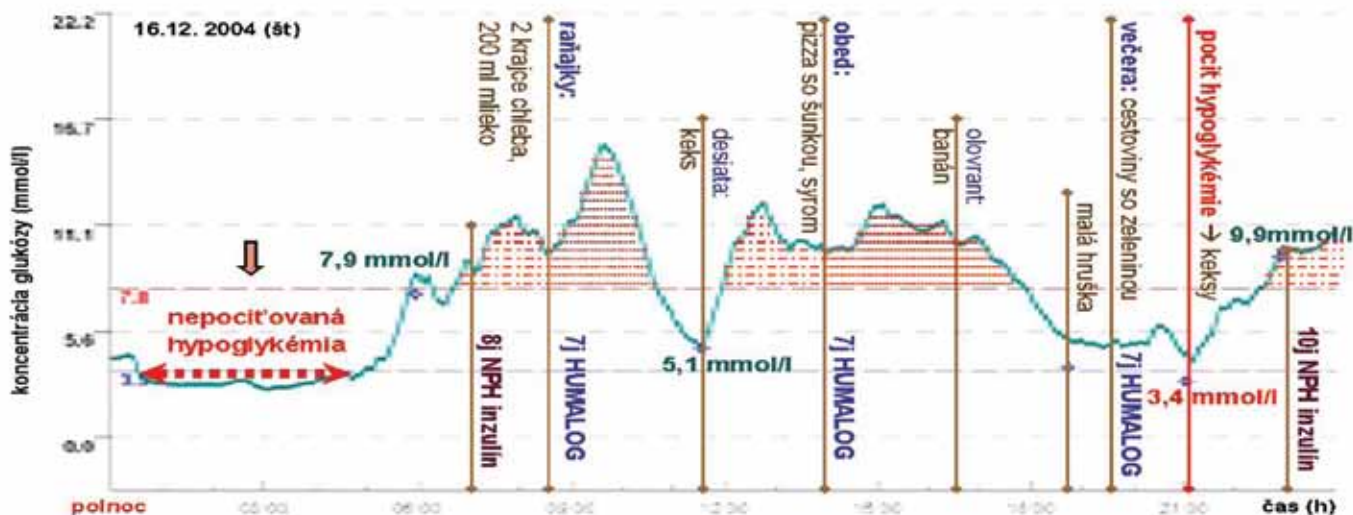
Obrázok 7 – Free Style Libre - načítanie glykémie mobilným telefónom z disku so zavedeným senzorom do podkožia.



Pacienti, ktorí sú edukovaní a skúsení, napr. aj úspešne liečení inzulínovou pumpou, sú schopní podľa priebehu zobrazovanej aktuálnej krivky glykémie upravovať svoj cukor diétnymi opatreniami, fyzickou aktivitou či správnu úpravou dávkovania inzulínu (on-line systém).

Po ukončení monitorovania sa namerané dáta prenášajú pomocou komunikačnej stanice alebo pomocou špeciálneho USB kľúča do počítača. Výstupom vyšetrenia je grafická krivka zobrazujúca priebeh glykémie v čase. Pomocou nej môžeme sledovať účinnosť a časovú dynamiku inzulínovej liečby, efekt rôznych druhov jedál, fyzickej aktivity, stresu, hodnoty glykémie nameranej glukometrom. Získavame aj konkrétne číselné hodnoty glykémii. Okrem číselných hodnôt glykémii systém poskytuje názorné zobrazenie stavu pacienta pomocou diagramov, grafov a štatistických hodnotení znázorňujúcich, aký dlhý časový úsek, príp. aké percento času pacient strávil v pásme vysokých, či nízkych hodnôt glykémii (tzv. time in range).

Na glykemickej krivke 1 je znázornená hypoglykémia počas spánku, ktorú pacient nepocítoval (vlastné údaje).



Kedy indikovať kontinuálny monitoring glykémii

Kontinuálne monitorovanie glykémie by bolo určite užitočné a edukatívne vyšetrovať v pravidelných časových obdobiach u každého pacienta s diabetes mellitus.

Vyšetrenie je vysoko prínosné predovšetkým u nasledujúcich skupín pacientov:

1. U diabetických pacientov s nedostatočne kompenzovaným DM, to znamená s vysokým glykovaným hemoglobínom aj napriek snahe lekára a spolupráci pacienta. Taký pacient má zvyčajne vysokú variabilitu glykémii a vysoké riziko vzniku diabetických komplikácií.
2. U pacientov s častými hypoglykémiami a syndrómom nevedomenia si hypoglykémie. U starších pacientov treba myslieť na hypoglykémie aj pri náhle vzniknutých poruchách koordinácie, artikulácie, vnímania či miernych bolestiach hlavy⁽⁸⁾. Význam CGM u týchto pacientov spočíva v tom, že umožňuje záchyt hypoglykémii, ktoré pacient nepocituje (Glykemická krivka 1).
3. U pacientov, ktorí by mohli mať nočné hypoglykémie (nočné potenie, kŕče prichádzajúce počas spánku, nekludný spánok, nočné mory, hlad, ranné hyperglykémie) (Glykemická krivka 1).
4. V období pred plánovanou graviditou aj počas gravidity s cieľom čo najviac optimalizovať glykémie a priblížiť sa fyziologickým hodnotám. Ovplyvnenie kvality života nielen matky, ale aj vyvíjajúceho sa plodu.
5. Pri prvotnom nastavovaní pacienta na liečbu inzulínovou pumpou umožňuje CGM systém presnejšie stanoviť dávkovanie inzulínu bazál - bolus, a to aj u pacientov, ktorí sú už inzulínovou pumpou liečení, ale ich výsledky sú neuspokojivé.

Možnosti, ktoré CGM systém poskytuje

1. Pravdivejšie a výpovednejšie zachytenie trendov a vzorov pohybu glykémie.
2. Ako diagnostický nástroj (zachytenie syndrómu briedenia, zistovanie príčin vysokých glykémii, neočakávané hypoglykémie, podozrenie na poškodenie nervových vlákien pri diabetes mellitus a regulácie činnosti žalúdka, tzv. diabetickú gastroparézu⁽⁹⁾).
3. Záchyt hyperglykémie, jej trvania a závažnosti.
4. Určenie správneho množstva a druhu sacharidov na liečbu hypoglykémie.
5. Vyhodnotenie dostatočnosti merania glykémie glukometrom a jeho frekvencie.
6. Edukácia a zvýšenie motivácie pacienta pre liečbu diabetu.

Nové trendy a budúcnosť

Nová generácia prístrojov má v sebe zabudovaný alarm ohlasujúci prítomnosť blížiacej sa hypoglykémie alebo hyperglykémie. Je to zvlášť dôležité u pacientov, ktorí hypoglykémii nepocitujú. Títo predstavujú 25-50% pacientov s diabetes mellitus 1. typu, a to hlavne pacienti s diabeticou neuropatiou a pacienti na intenzifikovanej inzulínovej liečbe. Špeciálne nové typy monitorov zobrazujúce hodnoty glykémie na displeji v reálnom čase už dnes slúžia na monitoring na jednotkách intenzívnej starostlivosti v nemocniciach.

Najväčším snom a víziou štúdií by bolo, ak by sa podarilo vytvoriť inteligentné, presné a čo najviac minimalistické prepojenie medzi kontinuálnym glykemickým holtrom a inzulínovou pumpou v uzavretom systéme. Intravenózný senzor, ktorý sa implantuje do hornej dutej žily, sa zatiaľ využíva len v klinických skúšaníach. Renard et al. podkožne spojili

tento senzor s inzulínovou pumpou a vytvorili tak uzavretú slučku⁽¹⁰⁾. Inzulínová pumpa následne sama dávkuje inzulín podľa aktuálne odmeraných hodnôt glykémii senzorm. Takýto prepojený systém kontinuálneho monitorovania glykémie a podávania inzulínu inzulínovou pumpou bol skúšaný v domácich podmienkach hlavne počas spánku a vyžaduje ďalšie zdokonaľovanie a vývoj. Na trhu v USA už existuje inzulínová pumpa, ktorá dokáže samostatne upravovať dávku podávaného inzulínu na základe odmeranej glukózy zo senzora v určitom časovom intervale a za určitých definovaných podmienok (Obr.4).

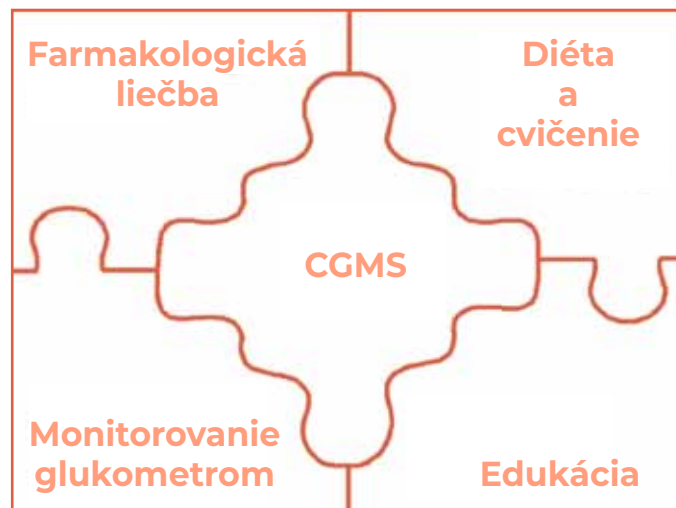
Záver

Kontinuálne monitorovanie glykémie je jedným z najdôležitejších pokrokov v liečbe diabetu za posledných 30 rokov. Poskytuje bohaté údaje o účinku danej farmakologickej a režimovej liečby na výkyvy glykémii, presne informuje o vzostupoch glykémii po jedlách, informuje o nepocitovaných nočných hypoglykémiiach, a to nám bolo doposiaľ nedostupné z meraní glykémii z klasického glukometra. CGM umožňuje dôležité grafické znázornenie hodnôt glykémii, ktoré vedie pacienta aj lekára k pochopeniu aj ovplyvneniu choroby daného jedinca a jeho liečby.

Umožňuje razantnejšiu a cielenejšiu úpravu farmakologickej liečby, ako aj režimových opatrení, a vďaka tomu umožňuje „ušiť“ liečbu pacientovi na mieru. Vďaka CGM nedochádza k zvýšeniu rizika hypoglykémie, ktoré často sprevádza zlepšenie glykemickej kontroly. CGM zobrazuje krivky glykémie v reálnom čase, a tým slúži aj ako nástroj na učenie sa a zdokonaľovanie pacienta pri jeho vlastnom manažmente liečby.

Opakované kontinuálne monitorovania glykémie môžu dramaticky zlepšiť starostlivosť o diabetikov. Dlhodobé zníženie výkyvov glykémii dosiahnuté správnou úpravou liečby na základe výsledkov CGM by malo priniesť zníženie rozvoja chronických komplikácií DM. Pravidelný selfmonitoring glykémii spolu s doplnením informácií z CGM je kľúčový pri správnom a úspešnom manažmente liečby diabetes mellitus (Obr.8).

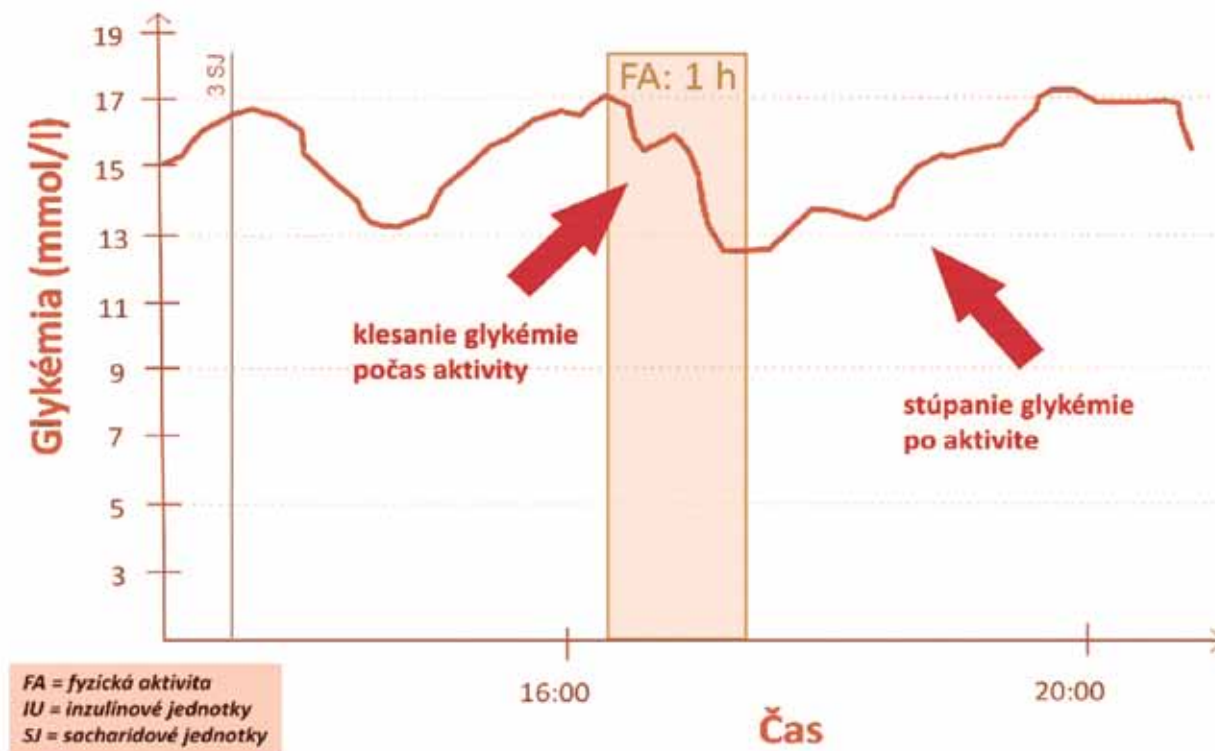
Obrázok 8 – Prínos CGMS v terapii pacientov s diabetes mellitus.



Pre diabetológiu je vynález CGM porovnateľný s prínosom Holter monitorovania EKG pri liečbe arytmií. Ak porovná- vame tieto dve vyšetrenia, musíme si uvedomiť fakt, že nie každá extrasystola alebo porucha srdcového rytmu môže byť tak škodlivá pre cieľové tkanivá, ako je samotný výkyv glykémie. Jediná závažná nerozpoznaná hypoglykémia

môže spôsobiť syndróm „death in bed“ pozorovaný u 1. typu diabetes mellitus⁽¹⁾. Používanie moderných kontinuálnych meraní glykémie sa stáva čoraz bežnejším nielen terapeutickým nástrojom, ale v neposlednom rade aj preventívnym, zlepšujúcim glykemickú kompenzáciu a dlhodobú prognózu pacienta s DM.

Na glykemickej krivke 2 je znázornený pokles glykémie ako následok cca jednoodhodinovej hry futbalu. Glykémia klesla z pôvodných 17,0 mmol/l na 12,5 mmol/l (vlastné údaje).



Použitá literatúra

- Sabbah, H., Bode, B.W., McCulloch, K.: A randomized, controlled study: use of a continuous glucose sensor improves HbA1c levels [abstract]. *Diabetologia*, Vol. 44, Suppl.1, 2001, s. 919.
- Adolfsson, P., Rentoul, D., Klinkenbijl, B. et al.: Hypoglycaemia Remains the Key Obstacle to Optimal Glycaemic Control- Continuous Glucose Monitoring in the Solution. *Eur Endocrinol*, 2018, Vol. 14, Suppl. 2, s. 50-56.
- Cefalu, W.T.: ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, Vol. 39, Suppl. 1, 2016, s. 99-104.
- Xia, D., Zu- Chun, L., Lu, Z. et al.: Artificial Pancreas as an Effective and Safe Alternative in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta- Analysis. *Diabetes Therapy*, Vol. 9, Suppl 3, 2018 s. 1269-1277.
- Wang, H., Lee, A. Recent developments in blood glucose sensors. *Journal of food and drug analysis*, Vol. 23, Suppl. 2, 2015, s.: 191-200.
- Dunn, C.T., Xu, Y., Hayter, G. et al.: Real- world flash glucose monitoring patterns and associations between self- monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes research and clinical practice*, Vol 137, 2018, s. 37-46.
- Haak, T., Hanaire, H., Ajjan, et al.: Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther*, Vol. 8, 2017, s: 55-73.
- Kalra, S., Mukherjee, J. J., Venkataraman, S. et al.: Hypoglycemia: the neglect complication. *Indian J Endocrinol Metab.*, Vol. 17, Suppl. 5, 2013, s. 819-834.
- Tanenber, R.J., Pfeife, M.A.: Continuous glucose monitoring system: a new approach to the diagnosis of diabetic gastroparesis. *Diabetes technology & Therapeutics*, Vol 2, Suppl.1, 2000, s.73-80.
- Renard, E., Place, L., Gantwell, M. et al.: Closed-Loop Insulin Delivery Using a Subcutaneous Glucose Sensor and Intraperitoneal Insulin Delivery. Feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care*, Vol. 33, No. 1., 2010, s. 121-127.
- Davis, I.CH., Ahmadzadeh, I., Randell J. et al.: Understanding the impact of hypoglycemia on the cardiovascular system. *Expert Rev Endocrinol Metab.*, Vol. 12, Suppl. 1, 2017, s.: 21-33.