

# Kontinuálny monitoring glykémie v manažmente diabetes mellitus – pomocník pri individualizácii liečby

## Continuous monitoring of blood glucose in diabetes mellitus management – aid in individualization of treatment

Dana Prídavková, Ľudovít Šutarík, Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

✉ MUDr. Dana Prídavková, PhD. | danapridavkova@gmail.com | www.jfmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 28. 10. 2019

Prijaté po recenzii 7. 11. 2019

### Abstrakt

Kontinuálny monitoring glykémie (Continuous Glucose Monitoring – CGM) je spôsob zaznamenávania glykémie v intersticiálnej tekutine prostredníctvom podkožného senzora s istým časovým zdržaním za glykémiou stanovenou krvnou cestou. Predstavuje diagnosticky cennú modalitu, ktorá podporuje spoluprácu pacientov, ich motiváciu a záujem o vývoj ich ochorenia. Lekárom prináša informácie o glykemickom vývoji počas sledovaného obdobia a je aj základnou zložkou vo fungovaní moderných inzulínových púmp charakteru AID (Automated Insulin Delivery/automatické dávkovanie inzulínu).

**Kľúčové slová:** glukózová variabilita – hyperglykémia – hypoglykémia – kontinuálny monitoring glykémie

### Abstract

Continuous glucose monitoring (CGM) is a method of recording blood glucose in interstitial fluid via a subcutaneous sensor with some time delay beyond the blood glucose determined by the bloodstream. It represents a diagnostically valuable modality that promotes patient cooperation, motivation and interest in the development of their disease. It provides doctors with information on glycemic development during the period under review and is also an essential component in the functioning of modern insulin pumps of the AID (automated insulin delivery) nature.

**Key words:** glucose variability – hyperglycemia – hypoglycemia – continuous glucose monitoring

### Úvod

Záver štúdie the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) jasne preukázali, že glykemická kontrola je kauzálna spojená s mikrovaskulárnymi komplikáciami DM1T (diabetes mellitus 1. typu) [1], a dlhotrvajúce sledovanie v štúdií the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (EDIC) potvrdilo, že udržiavanie glykémie blízko normálneho rozmedzia pozitívne ovplyvňuje vývoj mikrovaskulárnych ale aj kardiovaskulárnych komplikácií v tej istej kohorte [2]. Intenzívna glykemická kontrola redukuje riziko diabetických komplikácií, náhlych kardiovaskulárnych príhod a mortality, ako preukázali závery štúdie the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [3]. Hoci dodatočná intenzifikácia glukózyovej kontroly u DM2T (diabetes mellitus 2. typu) poskytla jasné benefity, bola asociovaná aj s vážnymi náhlymi ne-

priaznivými následkami, akou je i zvýšená mortalita [4], ktorá bola s najväčšou pravdepodobnosťou spôsobená agresívnou antihyperglykemickou liečbou [5]. Hodnotu GHbA<sub>1c</sub> (glykozylovaný hemoglobín) < 7 % DCCT nedosahuje takmer 50 % pacientov s DM2T [6,7], > 70 % dospelých a 80 % detských pacientov s DM1T [8]. Koncept univerzálneho posudzovania pacienta s diabetom je prežitý, do popredia sa dostáva individuálny prístup, ktorý zohľadňuje ďalšie premenné, v ktorých kruciálnu úlohu zohráva získanie čo najpresnejšej glykémie.

### Možnosti glykemického monitoringu

Zatiaľ čo GHbA<sub>1c</sub> je zavedeným markerom rizika vaskulárnych komplikácií a zostáva zlatým štandardom na hodnotenie glykemickej kontroly v populácii jedincov s DM, použitie CGM môže byť užitočné pri prijímaní persona-

lizovaných terapeutických rozhodnutí požadovaných v ére súčasnej medicíny. Aj keď hodnoty  $\text{GHbA}_1$  tvoria klasický parameter glykemickej kompenzácie, samotná hodnota poskytuje len časť informácie o jej skutočnej úrovni, neinformuje o osciláciách, hypoglykémii, či postprandiálnych glykémii. Monitoring glykemickej kontroly je v súčasnosti založený na „selfmonitoringu“ glykémii (SMG) a laboratórnom stanovení  $\text{GHbA}_1$ , ktorý je náhradným markerom priemernej glykémie za posledné 2–3 mesiace. Hoci závažnosť hyperglykémie a glykemickej variability prispievajú k patogenéze komplikácií diabetu, stanovenie hladiny  $\text{GHbA}_1$  odráža len malú časť týchto dôležitých premenných [9], poskytuje však príležitosť na včasnú zmenu liečby. Podľa posledných odporúčaní pacienti s DM2T so stabilnou glykémiou v stanovenom rozmedzí môžu byť dokonca testovaní len 2-krát do roka, nestabilní alebo intenzívne manažovaní pacienti, napr. tehotné ženy s DM1T môžu vyžadovať častejšie testovanie viac ako každé 3 mesiace [10]. Na hodnotu  $\text{GHbA}_1$  vplyvajú viaceré známe chorobné okolnosti (napr. anémia, chronické obličkové ochorenia a pod), ale aj vek. Vek je asociovaný s postupným zvyšovaním hodnoty  $\text{GHbA}_1$  u nediabetických jedincov nezávisle od pohlavia a hladiny glykémie, čo naznačuje, že vekovo špecifické intervaly rozmedzia  $\text{GHbA}_1$  môžu pomôcť zlepšiť manažment diabetu [11]. Nedávna metaanalýza zameraná na skúmanie vplyvu etnicity na hodnotu  $\text{GHbA}_1$  preukázala, že osoby kaukazského pôvodu dosahujú mierne nižšie hodnoty v porovnaní s osobami z iných etník [12]. Na ovplyvnení výslednej hodnoty  $\text{GHbA}_1$  sa podieľajú aj iné vplyvy. Medzi 60 genetickými charakteristikami, ktoré ovplyvňujú jeho hodnotu bolo identifikovaných 19 variantov asociovaných s glykemickými dráhami a medzi zostávajúcimi variantmi, ktoré boli zahrnuté v nonglykemických dráhach, sa našlo až 19 variant [13].

Frekvencia vykonávania SMG je individuálna, závisí na type diabetu, anti diabetickej liečbe, zmenách liečby, adekvátnosti glykemickej kontroly, na sklone k hypoglykémii, k syndrómu neuvedomenia si hypoglykémie, pracovných požiadavkách a prítomnosti akútneho ochorenia [14]. Presnosť merania je však do značnej miery závislá nielen na type používaných glukomerov, ale ako sa ukazuje v praxi, aj od predanalytických chýb. V nezávislom prehľade 17 komerčne bežne dostupných glukomerov a ich testovacích prúžkov od 9 výrobcov sa zistilo, že ich presnosť je veľmi variabilná a vykazuje rozsah  $\text{MARD}$  (Mean Absolute Relative Difference) 5,6–20,8 % [15]. Dostupné dáta uvádzajú, že u pacientov s DM1T na inzulínoterapii došlo pri frekvencii merania glykémie  $\geq 3$ -krát denne k zníženiu  $\text{GHbA}_1$  o 1 % [16] a zlepšenie glykemickej kontroly nastalo aj u pacientov s DM2T, ktorí sa testovali  $\geq 3$ -krát denne [17]. U pacientov s DM2T na neinzulínovej liečbe sa v sérii štúdií používajúcich rôzne metodiky a inklúzne kritériá preukázalo, že používanie SMG malo len malý prínos k redukcii  $\text{GHbA}_1$  oproti pacientom, ktorí ho nepoužívali, pričom absolútna hodnota tejto redukcie bola od 0,2 do 0,5 % [16]. Uvádza sa, že najviac efektív-

nym je SMG u pacientov s DM2T v prvých 6 mesiacoch po stanovení diagnózy [18].

Flash glucose monitoring (FGM) je spôsob merania hladiny glykémie v intersticiálnej tekutine, ale nevyžaduje kalibráciu s krvnou glykémiou. Užívateľ získava informáciu o hodnotách glykémie priložením čítacieho zariadenia, ktoré zaznamenáva glykemický profil za posledných 8 hodín získaných z interpolovaných glykémii, ktoré sa načítavajú každých 15 minút a súčasne znázorňuje aj ich trendové šípky (FreeStyle Libre, Abbott Diabetes Care Inc.) [14]. Tento druh senzora t.č. neposkytuje výstražné alarmy pri hypoglykémii a hyperglykémii, aj keď druhá generácia tohto zariadenia je už touto funkciou vybavená a v súčasnosti je dostupná len v Nemecku.

### Kontinuálny monitoring glykémie

CGM poskytuje dynamický pohľad na vývoj glykémii aj v období, kedy sa bežne SMG nevykonáva, ako je spánok, cvičenie a pod. Redukuje sa pri ňom potreba kapilárnych odberov, usmerňuje individualizáciu a vedenie anti diabetickej liečby. Celý CGM systém pozostáva z podkožného senzora, vysielača a prijímača, ktorým môže byť inzulínová pumpa ale aj osobitné snímacie zariadenie. Bežné glykemické senzory fungujú na princípe použitia glukózooxidázovej reakcie. Základnou komponentou systému je podkožná platínová elektróda potiahnutá glukózooxidázou, výsledkom glukózovej oxidácie je glukonolaktón, peroxid vodíka, ktorý sa transformuje na signál elektrického prúdu. Tento signál sa kalibračným procesom stanoveným na podklade krvnej glykémie prevedie na koncentráciu glykémie [19]. V prípade implantabilného senzora Eversense (Senseonics, Inc.) sa k meraniu koncentrácie glukózy využíva fluorescenčný princíp, ktorý je porovnateľný so súčasnými transdermálnymi senzormi [20].

Pri monitorovaní glykémii možno hovoriť aj o tzv. „glykemickom Holteri“, pokiaľ je však CGM súčasťou AID systémov, ktoré automaticky vydávajú inzulín na základe dát získaných zo senzorov, možno tento spôsob monitoringu a liečby v istom pohľade porovnať k implantabilným kardioverterom defibrilátorom. CGM je benefitom v starostlivosti o diabetickeho pacienta, pretože znižuje riziko hypoglykémie aj hyperglykémie, glykemickej variability a zlepšuje kvalitu života pacientov pre široké spektrum populácií a klinických indikácií. Ukázalo sa, že je užitočný v manažmente pacientov s DM1T, aj s DM2T, či už na MDI režime (Multiple Daily Injections/mnohoperotné denné injekcie) alebo CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion/kontinuálna subkutánna inzulínová infúzia) alebo iných režimoch, v profesionálnom, či personálnom monitorovaní glykémie v reálnom čase [21]. Schopnosť vizualizovať aktuálne aj trendové hodnoty intersticiálnej glykémie v reálnom čase (rtCGM, real time-CGM), prispieva k redukcii hodnoty  $\text{GHbA}_1$ , ale aj k zníženiu glykemickej variability [22,23,24]. Aj ďalšie výsledky zo senzorom podporovaných inzulínových púmp a senzor integrovaných inzulínových púmp demonštrujú nielen zníženie  $\text{GHbA}_1$  [25,26,27], redukcii glukózovej variability

[24,27,28], ale tiež redukciu hypoglykémie [29,30]. Neza-nedbateľným atribútom CGM, resp. rtCGM je aj spokojnosť s liečbou [31,32] a aj predpoklad znížených liečebných nákladov [33] pri oddialení, či zabránení vzniku komplikácií diabetu.

Glykemická variabilita hrá dôležitú úlohu vo vývoji dlhodobých komplikácií DM. U pacientov s DM1T ale aj DM2T liečených intenzifikovaným inzulínovým režimom – či už MDI alebo CSII, teda režimov, ktoré sa najviac približujú k fyziologickej sekrécii inzulínu, došlo k redukcii glykemickej oscilácie a k poklesu mikrovaskulárnych komplikácií [34]. Metaanalýza 13 štúdií u pacientov s DM2T však preukázala, že dlhotrvajúce glykemické oscilácie merané koeficientom variability alebo štandardnou odchýlkou  $\text{GHbA}_1$  boli asociované s makrovaskulárnymi príhodami a mortalitou, ale nie s mikrovaskulárnymi komplikáciami [35].

Najmä u pacientov s DM1T s častými hypoglykémiami môže použitie CGM znížiť riziko vývoja hypoglykémie až o 33–50 % [36,37]. Dosiahnutie tesnej kompenzácie je však rizikové z pohľadu hypoglykémie, ktorá skresľuje stav celkovej glykemickej kompenzácie a prispieva k bludnému kruhu vysokej glykemickej variability. Podľa výsledkov experimentov zaoberajúcich sa oxidačným stresom a endotelovou dysfunkciou sú výsledky horšie pri oscilácii glykémii medzi 5–15 mmol/l každých 6 hodín počas 24 hodín ako pri konštantne zvýšených glykémiiach 10,0 mmol/l alebo 15,0 mmol/l [38].

Výsledky štúdií GOLD a DIAMOND preukázali, že u pacientov s DM1T liečených MDI inzulínovým režimom zlepšuje CGM glykemickú kontrolu viac ako konvenčná liečba. Štúdie u pacientov s DM2T preukázali, že použitie CGM pomáha zlepšiť priemernú amplitúdu glykemických exkurzií (Mean Amplitude of Glycemic Excursions – MAGE) s lepšou glykemickou kontrolou. Metaanalýza v skupine pacientov s DM2T preukázala prospešnosť rtCGM, aj retrospektívneho CGM, ktorý pomohol redukovat'  $\text{GHbA}_1$ , aj čas strávený v hypoglykémii [39].

### CGM: presnosť merania – základ úspechu

Signifikantný vývoj v monitorovaní glykémii nastal v posledných 4 dekádach, pričom revolučné zmeny v objektivizovaní glykémie prišli s uvedením prvých glukomerov na trh v roku 1970 [40]. Od tých čias snaha o frekventné a čo najpresnejšie monitorovanie glykémie priniesla úspech v podobe prvého CGM, ktorý FDA (Food Drug Administration) povolila v roku 1999. Tento systém využívali zdravotnícki pracovníci pri posudzovaní retrospektívnej glykémie, systém však nebol celkom presný [40]. Presnosť je základným predpokladom optimálneho fungovania systémov, v praxi sa posudzuje viacerými ukazovateľmi, z ktorých najpoužívanejším je vyššie spomínaný MARD [41]. Bariérou pri širokom používaní „prvej generácie“ senzorov tejto technológie bola nízka presnosť zariadení v porovnaní s glukomerami, ktoré majú MARD 5–10 % [42].

V roku 2004 spoločnosť Medtronic predstavila prvý rtCGM pre personálne používanie (Real-Time Guar-

dian), ktorý monitoroval glykémie à 5 minút počas 3 dní, pomáhal zlepšovať glykemickú kontrolu poskytovaním alarmov pri vysokej alebo nízkej glykémii a jeho MARD bol 15 %. Firma Dexcom, Inc. na to uviedla na trh senzor Dexcom SEVEN Plus s MARD 16,7 % [43] a spoločnosť Abbott predstavila senzor Abbott Freestyle Navigator, ktorý mal životnosť 5 dní s MARD 12,8 % [44]. Nová generácia senzorov, ktorá má vyššiu presnosť merania ako aj predĺženú dobu monitorovania, je EnLite CGM system (Medtronic), u ktorého sa MARD zlepšil na 13,6 % [42] a čas snímania sa predĺžil na 6 dní, väčší komfort sa dosiahol aj zmenšením veľkosti a hmotnosti. Pri strate spojenia medzi vysielačom a prijímačom je možné retrospektívne overiť 10 hodín monitorovania. V roku 2012 firma Dexcom, Inc. predstavila senzor G4 Platinum s dobou snímania 7 dní a MARD 13 % [45] a vďaka novým algoritmom v senzore sa o 2 roky nato dosiahol zlepšenie MARD na 9 % [46]. Možnosť využitia prenosu dát snímanej glykémie priamo do mobilného telefónu užívateľa Dexcom uplatnil v G5 Mobile s MARD 9 % [46]. Firma Abbott ďalej priniesla vylepšenie senzora s MARD 12,3 % vo forme novodizajnovaného CGM systému Freestyle Navigator II [47]. V marci 2018 FDA povolila distribúciu Dexcom G6, ktorý je možné využívať počas 10 dní bez in vivo kalibrácií, pričom má rovnakú presnosť ako G5 [48].

Takmer súčasne sa na trh dostal Guardian Sensor 3 (Medtronic), ktorého presnosť merania je lepšia pri inzercii na ramene ako na bruchu a pri kalibrácii 2-krát denne je MARD 9,1 %, pri kalibrácii 3- až 4-krát denne len 8,7 %. Tento senzor je o 80 % menší ako EnLite, má 7-dňovú životnosť a kratší čas nástupu funkcie [49]. V porovnaní s predchádzajúcou generáciou senzorov, najnovší model Guardian Sensor 3 disponuje niekoľkými vylepšeniami: 7-dňová životnosť, updatovaný chemický zásobník, optimalizovaný dizajn elektródy k zlepšeniu stability a výkonu. Aktualizovaný algoritmus vo vysielači nového senzora má rýchlejšiu a adaptívnejšiu reakciu na kalibrácie, čo zvyšuje jeho presnosť. Tento senzor bol vyvinutý ako produkt vhodný pre použitie v hybridných uzavretých systémoch (Hybrid Closed-Loop system – HCL) [50]. The Guardian Sensor 3 je komponentou inzulínovej pumpy MiniMed 670G, ktorá bola schválená FDA pre komerčné použitie v roku 2017. HCL systém využíva kombináciu kontrolných algoritmov, glukózových senzorov a inzulínovej pumpy [51] pri automatickom dávkovaní inzulínu, preto je čo najväčšia presnosť algoritmov stanovujúcich glykémiiu kľúčovou zložkou zariadenia. Automatická úprava rýchlosti bazálnej dávky prebieha na základe senzorom stanovenej glykémie s cieľom udržiavania glykémie okolo hodnoty 6,7 mmol/l [52].

Podľa FDA presnosť zariadení merajúcich krvnú glykémiiu má obrovský vplyv na kvalitu kalibrácie a výkonosť APD systému (Artificial Pancreas Device), preto sa v tomto kontexte kladie súčasne dôraz na aj kvalitu glukomerov [53]. Počet AID systémov (Automatic Insulin Delivery) pre použitie u pacientov s DM1T je v neustá-

lom vývoji (napr. Tandem, Bigfoot Biomedical, Beta Bionics, Insulet). Podľa expertov je však AID systém bez kalibrácie stále ešte ďaleko. Rozdiel v glykémii 0,83 mmol/l sa môže prejavovať odčítanou glykémiou 3,88 mmol/l pri skutočnej glykémii 3,05 mmol/l. V tomto tesnom rozmedzí záleží na presnosti systému a niet rezervy pre chyby v meraní glykémie [54].

V roku 2016 spoločnosť Abbott prezentovala prvý systém monitorovania glykémie bez potreby kalibrácie krvnou vzorkou Freestyle Libre s MARD 11,4 % [55]. Toto zariadenie so životnosťou 14 dní monitoruje glykémie kontinuálne, ale zatiaľ neposkytuje zvukové alarmy pri hypoglykémii a hyperglykémii (sú súčasťou FreeStyle Libre 2). Údaje o nameraných hodnotách sa získavajú priložením prijímača nad vysielateľ, a to najmenej raz za 8 hodín, inak dôjde k strate údajov. Pretože kontinuálne meranie glykémie je možné zobraziť len skenovaním priloženého prijímača, nazýva sa tento typ monitoringu ako flash glucose monitoring. FGM je efektívnym doplnkom manažmentu diabetu, no pri manažovaní liečby blízkej bionickému pankreasu sa nejaví vzhľadom na svoje charakteristiky celkom vhodný. V Českej republike je dostupný od minulého roka, na Slovensku zatiaľ nie.

Od júna t. r. FDA schválila používanie dlhodobého rtCGM – senzora Eversense (Senseonic) na komerčnú distribúciu. Ide o senzor, ktorý sa zavádza drobným chirurgickým zákrokom subkutánne a má životnosť 90 dní [56]. Senzor je implantovaný pod kožu v hornej časti ramena a komunikuje s dobíjateľným a odstrániteľným smart vysielateľom, ktorý je umiestnený na ramene. Dáta o glykémii a glykemické trendy sú dostupné na mobilnej aplikácii Eversense. Navyše, vysielateľ spúšťa alarm v prípade, ak úroveň glukózy klesne príliš nízko alebo stúpne príliš vysoko. Na Slovensku nie je dostupný.

Pri stanovení glykémie senzorom je potrebné zohľadniť isté časové zdržanie koncentrácie glukózy meranej v intersticiálnej tekutine za koncentráciou glukózy v krvi. Časové oneskorenie medzi meraním a zobrazením výsledku glykémie sa vyskytuje z dôvodu fyziologického zdržania (pri difúzii glukózy z vaskulárneho priestoru do intersticiálnej tekutiny). Aj keď je pre najnovšie generácie CGM toto „oneskorenie“ redukované, stále varuje od 4–14 minút [57]. Je menšie u adoles-

centov ako u dospelých, zvyšuje sa s vekom, a je odlišné medzi jednotlivými zariadeniami u tých istých subjektov [58].

### Profesionálne a personálne CGM

Medzinárodný konsenzus o používaní CGM z roku 2017 je krokom vpred a zameriava sa na poskytovanie technických a klinických odporúčaní pre využitie CGM v spojení s GHbA<sub>1c</sub>. Poskytuje komplexný pohľad na najmodernejšie poznatky a využitie zo CGM získaných hodnôt, čím prispieva k zlepšeniu starostlivosti o pacienta a k zlepšeniu klinických výsledkov [59]. Výsledky získané CGM systémami sa však môžu odlišovať od meraní získaných SMG. Príčinou sú odlišnosti, ako je meranie v inom kompartmente, špecifické systémy a iné algoritmy implementované do systémov CGM. Jednou z príčin nízkeho využívania senzorov okrem indikačných obmedzení a finančnej náročnosti je aj nízka výťažnosť v interpretácii výsledkov. Panel expertov na kongrese ATTD (Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) vo februári 2019 vydal usmernenie pre hodnotenie CGM nálezov ako doplnok k bežne používaným metodikám [60]. Pre hodnotenie glykemických cieľov sa o. i. využíva pojem „čas v rozmedzí“ (time in range) ako ukazovateľ glykemickkej kontroly. Bolo stanovené odporúčané percento času stráveného v glykemickom rozmedzí, nad glykemickým rozmedzím, či pod ním (tab. 1).

Oba typy monitorácie glykémie – zaslepené aj personálne uľahčujú identifikovať čas strávený v cieľovom rozmedzí glykémii. Pri synchronnom použití na slovenskom trhu dostupnej inzulínovej pumpy MiniMed 640G (Medtronic) s funkciou SmartGuard a senzora EnLite je možné využiť funkciu prediktívneho zastavenia výdaja inzulínu 30 minút pred tým, ako glykémia dosiahne spodný limit, teda ešte pred vznikom hypoglykémie.

### Profesionálne CGM

Profesionálne meranie glykémie spočíva v retrospektívnom hodnotení glykémie. Ide o zaslepené merania, pri ktorom pacient počas monitorovania nemá dostupné výsledky. Tento systém je vhodný u pacientov s diabetom, u ktorých chceme overiť účinnosť liečby, odhaliť opakujúce sa trendy bez vedomej korekcie. Systém vyža-

**Tab. 1 | Odporúčania pre zhodnotenie cieľovej glykemickkej kontroly pri CGM u dospelých s DM1T a DM2T. Upravené podľa [60]**

	TIR		TBR		TAR	
	% z hodnôt; časový úsek	cieľové rozmedzie	% z hodnôt; časový úsek	pod cieľovým rozmedzím	% z hodnôt; časový úsek	nad cieľovým rozmedzím
DM1T*/DM2T	> 70 %; > 16h 48 min	3,9–10,0 mmol/l	< 4 %; < 1 h < 1 %; < 15 min	< 3,9 mmol/l < 3,0 mmol/l	< 25 %; < 6 h < 5 %; < 1 h, 12 min	> 10 mmol/l > 13,9 mmol/l
starší / vysoko rizikovní jedinci#, DM1T, DM2T	> 50 %; > 12 h	3,9–10,0 mmol/l	< 1 %; < 15 min	< 3,9 mmol/l	< 10 %; < 2h, 24 min	> 13,9 mmol/l

DM1T/DM2T – diabetes mellitus 1. a 2. typu TAR – čas nad cieľovým rozmedzím/Time Above Range, TBR – čas pod cieľovým rozmedzím/Time Below Range TIR – čas v cieľovom rozmedzí/Time In Range

Každé ďalšie zvýšenie TIR o 5 % je spojené s klinicky významnými prínosmi pre pacientov s DM1T aj DM2T.

\* Ak je cieľ GHbA<sub>1c</sub> pre vek 25 rokov < 7,5 %, TIR nastaviť na približne 60 %.

# Individualizovať liečbu, s dôrazom na redukciiu percenta času stráveného v hypoglykémii (<3,9 mmol/l) a prevenciu excesívnej hyperglykémie.

duje kalibráciu po ukončení merania (iPro2, Medtronic) a stiahnutí dát zo CGM a glukomera do počítača alebo po ručnom vložení dát z glukomera do databázy [61]. Pri senzorech Dexcom 4 (Abbott) sa kalibrácia vykonáva hneď po zadaní glykémie do prijímača [61]. iPro2 systém vyžaduje k práci len senzor s pripojeným zariadením na uchovávanie údajov a Dexcom systém potrebuje senzor, vysielac pripojený k senzoru a samostatný prijímač [62]. Profesionálne kontinuálne monitorovanie glykémie prináša neoceniteľnú službu v hodnotení glykemickej kompenzácie u všetkých pacientov s diabetom, vrátane pacientov na neinzulínovej liečbe. Vzostupy glykémii, ktoré sa pravidelne opakujú alebo sú epizodické ako následok napr. nedodržania diabetického režimu, prispievajú jednak k lepšej motivácii pacienta ale tiež umožňujú flexibilne individualizovať liečbu. U starších pacientov môžeme v glykemických trendoch naopak vypozerovať asymptomatické hypoglykémie a pod.

Systém zaslepeného merania typu iPro využíva softvér **CareLink™ Pro**, ktorý je určený pre klinických pracovníkov a nemocnice. Výstupy generované týmto softvérom obsahujú rovnaké údaje zaznamenané pumpou ako správy generované softvérom CareLink Personal, ale nachádza sa v nich viac klinických detailov [63].

### Personálne CGM – real time CGM, monitorovanie v reálnom čase

Personálne CGM umožňuje vizualizovať glykémie a trendy v reálnom čase na prenosnom prijímači alebo v smartfónovej aplikácii. Systémy pre monitorovanie v reálnom čase sú dodávané buď samostatne (napr. systémy Dexcom G4 a G5, Guardian Connect Mobile a systém Eversense) alebo môžu byť súčasťou inzulínovej pumpy (MiniMed 640G alebo Paradigm Veo so senzorom Enlite, či dosluhujúcej pumpy Animas Vibe so senzorom Dexcom G4, prípadne t:slim X2TM Insulin Pump so senzorom Dexcom G5 – dostupné v USA) [61]. Viac zaužívané je použitie rtCGM u pacientov s DM1T, hlavne v prípadoch syndrómu nevedomenia si hypoglykémie či počas gravidity. Na význam rtCGM aj pre pacientov s DM2T poukázali závery štúdie, v ktorých rtCGM bol použitý intermitentne počas 12 týždňov (2 týždne používania, 1 týždeň pauza). Po 12 týždňovej intervencii nasledovalo 40-týždňové sledovanie. Ukázalo sa, že v skupine rtCGM došlo k poklesu GHbA<sub>1c</sub> o 1 % oproti skupine SMG, v ktorej pokles dosiahol 0,5 % (pri glykémiiach meraných 4-krát denne). GHbA<sub>1c</sub> sa znížil bez intenzifikácie liečby alebo zvýšenia výskytu hypoglykémie, čo naznačuje, že jednou z výhod rtCGM je zmena správania a životného štýlu používateľa [62]. Využitie rtCGM sa overilo aj u pacientov s DM2T v štúdiu INITIATON, ktorá ukázala, že pridanie inzulínu k perorálnym antidiabetikám znižuje výskyt hyperglykémie, ale neznižuje glykemickú variabilitu [62].

Pri používaní rtCGM s inzulínovou pumpou MiniMed 640G je osožné využívanie softvéru **CareLink™ Personal**, ktorý je určený pre pacientov a spúšťa sa cez webovú lokalitu. Pomocou tohto bezpečného interne-

tového softvéru na reguláciu liečby pacient môže preberať informácie z pumpy vo forme správ pre rôzne časové obdobia. Nespornou výhodou je možnosť kontroly glykemických výsledkov diabetológom na diaľku, bez nutnosti osobnej návštevy pacienta [63].

### Indikačné kritériá pre senzory na Slovensku platné od 1.10.2019

Glukózový senzor na kontinuálne monitorovanie glykémie z intersticiálnej tekutiny je predpisovaný v počte: 40 ks pre ženy s DM1T počas gravidity alebo príslušný počet kusov podľa počtu týždňov do ukončenia gravidity (indikačné obmedzenie), 26 ks za rok pre deti do 18 rokov s DM1T liečené inzulínovou pumpou (indikačné obmedzenie), 26 ks za rok pre pacientov s DM1T so syndrómom nevedomenia si hypoglykémie s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, ktorí sú indikovaní na liečbu inzulínovou pumpou s funkciou LGS (Low Glucose Suspend) alebo PLGM (Predictive Low Glucose Management) – indikačné obmedzenie.

Systém k inzulínovej pumpke na prenos dát z glukózového senzora a automatickej odozvy inzulínovej pumpy je predpisovaný v počte: 1 ks počas gravidity pre pacientky s DM1T liečené inzulínovou pumpou s funkciou LGS alebo PLGM (indikačné obmedzenie), 1 ks za 4 roky pre deti do 18 rokov veku s DM1T liečené inzulínovou pumpou s funkciou LGS alebo PLGM (indikačné obmedzenie), 1 ks za 4 roky formou príspevku zo zdravotnej poisťovne vo výške 100 EUR pre pacientov s DM1T so syndrómom nevedomenia si hypoglykémie s vysokým kardiovaskulárnym rizikom liečených inzulínovou pumpou s funkciou LGS alebo PLGM (indikačné obmedzenie) [64].

Na Slovensku je možný predpis senzora **EnLite (Medtronic, Inc.)**, MMT – 7008B, kód: D88212, cena: 47,43 Eur s doplatkom pacienta: **7,43 Eur** a senzor **DexCom (DexCom, Inc.)**, kód: D84709, cena: 57,00 Eur s doplatkom pacienta: **17,00 Eur**.

### Záver

CGM ukazovatele poskytujú viac personalizovaný prístup k manažmentu diabetu a dopĺňajú výpovednú hodnotu GbA<sub>1c</sub> a SMG. V prípade užívateľov inzulínových púmp a rtCGM sa reprodukovateľnosť výsledkov zhodnocuje v reálnom čase a umožňuje pacientom flexibilnejší životný štýl, v prípade inzulínovej pumpy MiniMed 640G je tento benefit znásobený funkciou prediktívneho zastavenia aplikácie inzulínu pri hroziacej hypoglykémii. Ostáva veriť, že indikačné obmedzenia pre úhrady senzorov u pacientov s DM na Slovensku budú veľkorysejšie nastavené, čo sa v konečnom dôsledku môže prejavíť spomalením alebo zastavením vývoja chronických komplikácií diabetu s menšou záťažou pre zdravotnícky rozpočet.

### Literatúra

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J et al. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;

- 329(14): 977–986. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>>.
2. Nathan DM. [DCCT/EDIC Research Group]. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2112>>.
  3. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Erratum in *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
  4. Gerstein HC, Miller ME, Byington PR et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>>.
  5. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909. Dostupné z DOI: <<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4909>>.
  6. Ali MK, McKeever Bullard K, Imperatore G et al. Characteristics associated with poor glycemic control among adults with self-reported diagnosed diabetes-National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2007–2010. *MMWR Suppl* 2012; 61(2): 32–37.
  7. Ford ES. Trends in the control of risk factors for cardiovascular disease among adults with diagnosed diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2008\*. *J Diabetes* 2011; 3(4): 337–347. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00148.x>>.
  8. Miller KM, Foster NC, Beck RW et al. [T1D Exchange Clinic Network]. Current state of type 1 diabetes treatment in the U. S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2015; 38(6): 971–978. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.2337/dc15-0078>>.
  9. Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes* 2019; 10(1): 1–15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4239/wjdv10.i1.1>>.
  10. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S61–S70 Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-S006>>.
  11. Pani LN, Korenda L, Meigs JB et al. Effect of aging on A1c levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008; 31(10): 1991–1996. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc08-0577>>.
  12. Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA et al. Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(2): e0171315. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171315>>.
  13. Wheeler E, Leong A, Liu CT et al. [EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; Lifelines Cohort Study]. Impact of common genetic determinants of Hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 14(9): e1002383. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002383>>.
  14. Berard LD, Siemens R, Woo V. [Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee]. Monitoring Glycemic Control. *Can J Diabetes* 2018; 42(Suppl 1): S47–S53. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.007>>.
  15. Ekhlaspour L, Mondesir D, Lautsch N et al. Comparative Accuracy of 17 Point-of-Care Glucose Meters. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(3): 558–566. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296816672237>>.
  16. [Consensus Committee]. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement: The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2399–2400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc07-9925>>.
  17. Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose selfmonitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. *Pract Diab Int* 2005; 22(1): 15–22. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/pdi.733>>.
  18. Malanda UL, Welschen LM, Riphagen II et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(1) :CD005060. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005060.pub3>>.
  19. Acciaroli G, Vettoretti M, Facchinetti A et al. Calibration of minimally invasive continuous glucose monitoring sensors: state-of-the-art and current perspectives. *Biosensors (Basel)* 2018; 8(1): E24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/bios8010024>>.
  20. Kropff J, Choudhary P, Neupane S et al. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care* 2017; 40(1): 63–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1525>>.
  21. 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>>.
  22. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317(4): 371–378. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19975>>.
  23. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: 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].
  24. Luo P, Cheng Q, Chen B et al. Hypoglycemia and blood glucose fluctuations in the application of a sensor-augmented insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(12): 984–989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0078>>.
  25. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 311–320. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002853>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 363(11): 1092.
  26. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28(10): 1158–1167. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03256.x>>.
  27. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the realtrend study. *Diabetes Care* 2009; 32(12): 2245–2250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0750>>.
  28. Zucchini S, Scipione M, Balsamo C et al. Comparison between sensor-augmented insulin therapy with continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections in everyday life: 3-day analysis of glucose patterns and sensor accuracy in children. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(12): 1187–1193. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0080>>.
  29. Buckingham B, Cobry E, Clinton P et al. Preventing hypoglycemia using predictive alarm algorithms and insulin pump suspension. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(2): 93–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2008.0032>>.
  30. Choudhary P, Olsen BS, Conget I et al. Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(5): 288–291. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2015.0324>>.
  31. Peyrot M, Rubin RR. [STAR 3 Study Group]. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1c reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013; 30(4): 464–467. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12079>>.
  32. Sharifi A, De Bock MI, Jayawardene D et al. Glycemia, treatment satisfaction, cognition, and sleep quality in adults and adolescents with type 1 diabetes when using a closed-loop system overnight versus sensor-augmented pump with low-glucose suspend function: a randomized crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(12): 772–783. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0288>>.

33. Roze S, Saunders R, Brandt AS et al. Health-economic analysis of real-time continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015; 32(5): 618–626. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dme.12661>>.
34. Hirsch IB. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1610–1614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2898>>.
35. Gorst C, Kwok CS, Aslam S et al. Long-term glycemic variability and risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2015; 38(12): 2354–2369. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1188>>.
36. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW et al. [Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group]. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(14): 1464–1476. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0805017>>.
37. [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>>.
38. Ceriello A, Espisto L, Piconi L et al. Oscillating glucoses is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose. *Diabetes* 2008; 57(5): 1349–1354. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-0063>>.
39. Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M et al. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther* 2019; 10(3): 853–863. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-019-0619-1>>.
40. Clarke SF, Foster JR. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci* 2012; 69(2): 83–93.
41. Bailey TS. Clinical implications of accuracy measurements of continuous glucose sensors. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(52): S51–S54. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0050>>.
42. Bailey TS, Ahmann A, Brazg R et al. Accuracy and acceptability of the 6-day Enlite continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(5): 277–283. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0222>>.
43. Zisser HC, Bailey TS, Schwartz S et al. Accuracy of the SEVEN continuous glucose monitoring system: comparison with frequently sampled venous glucose measurements. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(5): 1146–1154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/19322968090300519>>.
44. Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL et al. Accuracy of the 5-day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* 2007; 30(5): 1125–1130. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc06-1602>>.
45. Christiansen M, Bailey T, Watkins E et al. A new-generation continuous glucose monitoring system: improved accuracy and reliability compared with a previous-generation system. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15(10): 881–888. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2013.0077>>.
46. Bailey TS, Chang A, Christiansen M. Clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system with an advanced algorithm. *J Diabetes Sci Technol* 2015; 9(2): 209–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296814559746>>.
47. Geoffrey M, Brazg R, Richard W. FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System with TRUstart algorithm, a 1-hour warm-up time. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(1): 99–106. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/193229681100500114>>.
48. Dexcom Inc. FDA authorizes marketing of the new Dexcom G6 CGM eliminating the need for fingerstick blood testing for people with diabetes. 2018. Dostupné z WWW: <<https://www.dexcom.com/news/fda-authorizes-dexcom-g6>>.
49. Medtronic. Manage glucose levels with a smarter CGM (Continuous Glucose Monitoring) system, powered by Guardian™ Sensor 3. Dostupné z WWW: <<https://professional.medtronicdiabetes.com/guardian-sensor-3>>.
50. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016; 316(13): 1407–1408. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.11708>>.
51. Trevitt S, Simpson S, Wood A. Artificial pancreas device systems for the closed-loop control of type 1 diabetes: what systems are in development? *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(3): 714–723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296815617968>>.
52. Aleppo G, Webb K. Intergrated insulin pump and continuous glucose monitoring technology in diabetes care today: a perspective of real-life experience with the Minimed™ 670G hybrid closed-loop system. *Endocr Pract* 2018; 24(7): 684–692. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP-2018-0097>>.
53. [U.S. Food and Drug Administration]. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff The Content of Investigational Device Exemption (IDE) and Premarket Approval (PMA) Applications for Artificial Pancreas Device Systems. November 9, 2012. Dostupné z WWW: <<https://www.fda.gov/media/80644/download>>.
54. Heinemann L, Stuhr A, Brown A et al. Self-measurement of Blood Glucose and Continuous Glucose Monitoring – Is There Only One Future? *Eur Endocrinol* 2018; 14(2): 24–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.17925/EE.2018.14.2.24>>.
55. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(11): 787–794. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2014.0378>>.
56. U.S. Food and Drug Administration. Continuous Glucose Monitoring System – P160048/S006. Dostupné z WWW: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/eversense-continuous-glucose-monitoring-system-p160048s006>>.
57. Freckmann G. New technologies in diabetes technology. How far are we from a closed loop? *Internist (Berl)* 2015; 56(5): 484–492. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00108-014-3627-2>>.
58. Sinha M, McKeon KM, Parker S et al. A comparison of time delay in three continuous glucose monitors for adolescents and adults. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(6): 1132–1137. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296817704443>>.
59. Danne T, Nimri R, Battelino T et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017; 40(12): 1631–1640. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1600>>.
60. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time Range. *Diabetes Care* 2019; 42(8): 1593–1603. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci19-0028>>.
61. Šoupal J. Glukózoové senzory v liečbe diabetu. *Prakt Lékáren* 2018; 14(4e):e10-e17.
62. Carlson AL, Mullen DM, Bergenstal RM et al. Clinical Use of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(Suppl 2): S4–S11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0024>>.
63. Medtronic. Systém na reguláciu liečby CareLink™. Dostupné z WWW: <https://www.medtronic-diabetes.sk/minimed-system/softver-na-riadenie-liečby>.
64. Ministerstvo zdravotníctva SR. Zoznam kategorizovaných zdravotníckych pomôcok k 1.10.2019. Dostupné z WWW: [www.health.gov.sk](http://www.health.gov.sk).