

Kontinuálne monitorovanie tkanivovej koncentrácie glukózy

Matej Bendžala, Boris Krahulec, Peter Sabaka, Michal Makovník, Ľudovít Gašpar

II. interná klinika LF UK a Univerzitná nemocnica Bratislava

Abstrakt

Kontinuálne monitorovanie glykémie predstavuje podobnú technologickú revolúciu v diabetológii ako holterovské monitorovanie v kardiológii. Pri celi terapie diabetu dosiahnuť takmer normálne hodnoty koncentrácie glukózy v krvi, monitorovanie hladín glykémie môže pomôcť pri minimalizácii rizík hypoglykémie. Kontinuálne monitorovanie glykémie poskytuje aktuálne hodnoty glykémie longitudinálne po celý deň, s možnosťou vyhodnocovať spätný záznam hodnôt a signalizácie pri prekročení stanovených hraníc glykémie. Umožňuje okamžitú reakciu diabetika úpravou liečby, príjmu stravy alebo fyzickou aktivitou, ale tiež analýzu spätných záznamov. Následne je možné takto usmerniť dlhodobú liečbu. Mimoriadny význam kontinuálneho monitorovania glukózy spočíva v odhalení nepoznaných hypoglykémii, najmä počas spánku.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – diagnostika – monitorovanie glykémie

Continuous glucose concentration monitoring

Abstract

Continuous glucose monitoring is technology revolution in diabetology similar to holter ECG monitoring in cardiology. With goal of the diabetes treatment to achieve almost normal glucose concentration in blood, continuous glucose monitoring can help in hypoglycemia risk reduction. Continuous glucose monitoring offers actual value of glycaemia longitudinal whole day, with possibility of analyzing records and signalization when programmed thresholds are exceeded. It offers immediate patients reaction by modification of insulin treatment, food intake or physical activity, and also retrospective analysis of records. Subsequently it is possible to improve long-term treatment. Special contribution of continuous glucose monitoring is in recognizing undetectable hypoglycaemias, especially during sleep.

Key words: diabetes mellitus – diagnosis – glycaemia monitoring

História a význam monitorovania glykémii

Vzhľadom na technické možnosti boli počas prvých 50 rokov liečby inzulínom diabetici odkázaní na vyšetrenie odobratých vzoriek v biochemických laboratóriách. Pri liečbe inzulínom a množstve ďalších faktorov ovplyvňujúcich hladinu glykémie je pritom nemožné udržať hodnotu glykémie v úzkom rozmedzí bez jej monitorovania. Až v priebehu 80. a 90. rokov minulého storočia sa stalo používanie glukometrov súčasťou bežnej praxe [6,30]. Základnou úlohou selfmonitoringu glykémii je overenie adekvátnosti liečby inzulínom, prípadne u pacientov s diabetom 2. typu pri perorálnej alebo diétnej liečbe tiež overenie efektu prijatej potravy, stanovenie glykemického indexu neznámych potravín a overenie glykemického stavu počas atypických situácií, napríklad choroba, šport, cestovanie, subjektívne pocity [30,31]. Aj výborne kompenzovaný diabetik by mal mať vyšetrený tzv. veľký glykemický profil minimálne raz za 14 dní, pričom pri zhoršujúcej sa kompenzácii sa frekvencia

vyšetrení zvyšuje spolu s následnou konzultáciou u diabetológa [1,42,43].

Kontinuálne monitorovanie glykémie

Kontinuálne monitorovanie glykémie predstavuje podobnú technologickú revolúciu v diabetológii ako holterovské monitorovanie v kardiológii. Do roku 2000, kedy bol predstavený prvý kontinuálny glukózový monitor, bolo možné podrobnejšie informácie o stave glykémie získavať len frekventnejším meraním glykémie pomocou glukometrov [6,23].

Štúdie DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) a UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes study) dokázali, že účinná liečba s dosiahnutím hodnôt takmer fyziologických glykémii znižuje riziko komplikácií diabetu, ktoré vedú k vážnym následkom ako renálne zlyhanie, strata zraku a amputácie [46]. Pri tomto celi terapie diabetu, dosiahnuť takmer normoglykemické hodnoty koncentrácie glukózy, s minimalizáciou rizika hypoglykémie, je monitoring hladín glykémie

nevyhnutný. Hypoglykémia je častá komplikácia pri inzulínovej liečbe a často je najväčšou prekážkou lepšej glykemickej kontroly [2,13]. Jednotná definícia hypoglykémie neexistuje, podľa American Diabetes Association (ADA) je hypoglykémia definovaná ako každá epizóda abnormálne nízkej hladiny plazmatickej glukózy, ktorá vystavuje pacienta potencionálnemu riziku. Nie je možné stanoviť jednu hranicu glykémie, ktorá by definovala hypoglykémiiu, pretože glykemické prahy sú dynamické [8]. ADA odporúča považovať u diabetikov liečených inzulínom za hraničnú hodnotu glykémie hodnotu 3,9 mmol/l, od ktorej nižšie hrozí riziko hypoglykémie [2]. Táto hranica je vyššia ako hodnota glykémie nevyhnutná na vznik symptómov hypoglykémie u nediabetikov (ktorá je približne 2,8 až 3,1 mmol/l), a podstatne vyššia ako u dobre kompenzovaných diabetikov liečených inzulínom. Naopak u diabetikov so zle kontrolovaným diabetom sa niekedy môžu vyskytnúť symptómy aj pri vyššej glykémii [38].

Kontinuálne monitorovanie glykémie poskytuje aktuálne hodnoty glykémie kontinuálne po celý deň, v každej situácii, s možnosťou vyhodnocovať spätný záznam hodnôt, alarmu pri prekročení stanovenej spodnej hranice pre hypoglykémiiu a vrchnej pre hyperglykémiiu. Umožňuje okamžitú reakciu diabetika úpravou liečby, stravy alebo fyzickou aktivitou, ale tiež analýzu spätných záznamov a dlhodobú úpravu liečby aj podľa hodnôt glykémii ťažko získateľných selfmonitoringom glukometrom, ktorý za špecifických okolností poskytuje len niekoľko hodnôt denne [6,11,33].

Prvý predstavený prístroj poskytujúci neinvazívne kontinuálne monitorovanie glykémie bol CGMS (Continuous Glucose Monitoring System) a následne CGMS Gold vyrobený spoločnosťou Medtronic MiniMed v USA. Oproti dnešnej generácii prístrojov bolo jeho použitie a funkcie obmedzené, napriek tomu znamenal revolúciu v sledovaní glykémii. Poskytoval dáta iba retrospektívne, v 5 minútových intervaloch po dobu 3 dní, nezobrazoval glykémiiu pre pacienta [23,43].

Tento prístroj pozostával zo senzora, monitora a komunikačnej stanice na sťahovanie dát a ich vyhodnotenie. Senzor sa zavádza do podkožia, najčastejšie v oblasti brucha. Monitor je prepojený so senzorom káblom a zaznamenáva hodnoty koncentrácie glukózy v intersticiálnej tekutine v rozpätí od 2,2 do 22,2 mmol/l. Ak nedochádza k rýchlym a prudkým zmenám glykémie, rozdiel medzi intersticiálnou koncentráciou glukózy a glykémiiou v krvi je minimálny. Kvôli presnosti merania je nevyhnutná kalibrácia prístroja minimálne 4-krát denne hodnotami glykémii z kapilárnej krvi stanovených glukometrom alebo laboratórne [43]. Senzor je miniatúrna elektróda s glukóza-oxidázou vložená do podkožia. Intestriálna glukóza je enzýmom glukóza-oxidázou v elektróde konvertovaná na peroxid vodíka, a ten následne na tok elektrónov. Tok elektrónov je úmerný koncentrácii glukózy v interstíciu. Senzor je semiinvazívny – narúša kožnú bariéru, ale nenarúša žiadne krvné cievy [23,43]. Vyhodnotenie je možné len spätne na osobnom počítači pomocou špeciálneho

programu. Pri analýze dát je prospešné, ak si pacient zaznamenáva do prístroja podanie inzulínu, príjem jedla, pohyb, stres a iné neobvyklé situácie. Program vytvára zo získaných hodnôt glykémie časové krivky, z ktorých možno určiť glykémiiu v ktoromkoľvek čase, jej smerovanie, vyhodnotiť amplitúdu, trvanie hypo- alebo hyperglykemickej epizódy. Podľa podrobných záznamov pacienta v prístroji je možné určiť vplyv dávky inzulínu, stresu, pohybovej aktivity a konkrétneho druhu jedla na priebeh glykemickej krivky, spôsobom aký klasický selfmonitoring s niekoľkými vzorkami denne nikdy nemôže poskytnúť [6,23,43].

Mimoriadny význam kontinuálneho monitorovania glukózy spočíva v odhalení nepoznaných hypoglykémii, najmä počas spánku. Približne 60 % hypoglykemických stavov zostáva nerozpoznaných počas štandardného monitorovania glykémii glukometrom, a navyše 53 % ťažkých hypoglykémii sa vyskytuje v noci počas spánku. Možno je tiež analyzovať príčinu hypoglykémie na základe priebehu a trendu glykemickej krivky, tiež posúdiť adekvátnosť liečebného zásahu pri hypoglykémii [16,36,41].

Početné štúdie preukázali zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetika pri kontinuálnom monitorovaní glykémie v porovnaní so sledovaním klasickým selfmonitoringom. Kontinuálne monitorovanie viedlo k signifikantnému poklesu glykovaného hemoglobínu, pri súčasnom znížení počtu hypoglykemických epizód [19]. Nevýhodou, ktorú odstraňujú novšie generácie prístrojov, je nezobrazovanie aktuálnej hodnoty koncentrácie glukózy, prípadne ďalších parametrov, pre pacienta v reálnom čase.

Nové generácie kontinuálnych monitorov umožňujú, na rozdiel od starších typov, aktuálne zobrazenie glykémie. Vďaka zvukovým alebo vibračným alarmom pri poklese glykémie pod stanovenú hodnotu alebo vzostupe nad stanovenú hodnotu umožňujú účinne predchádzať a aktívne zasiahnuť v prípade hypo- alebo hyperglykémii, nie len retrospektívne vyhodnocovať glykemické krivky. Komunikácia so senzorom je možná bezdrôtovo, čo je ďalšou praktickou výhodou vo flexibilitate používania oproti pôvodnému CGMS. Na kalibráciu prístroja sú však stále potrebné kalibračné glykémie niekoľkokrát denne stanovené glukometrom alebo laboratórne [43].

Inzulínová pumpa so zabudovaným monitorom, spolu so senzorom a transponderom zjednodušuje kontinuálne monitorovanie glykémie u pacientov s inzulínovou pumpou spojením dvoch prístrojov do jedného. Ide aj o významné priblíženie sa k tzv. *closed loop* systému, uzatvorenému okruhu, ktorý by meral hodnotu glykémie, analyzoval ju, vyhodnotil potrebnú dávku inzulínu a podal inzulín automaticky, i bez zásahu pacienta [6,17].

V súčasnosti je na trhu viacero poloinvazívnych, invazívnych aj neinvazívnych kontinuálnych glukometrov od rôznych výrobcov. Tendencia vo vývoji kontinuálnych glukometrov smeruje k vyššej presnosti, minimálnej invazívnosti, skráteniu inicializácie, redukcií

nevyhnutnej kalibrácie, bezdrôtovej komunikácii, dlhšej kapacite batérií.

Klinické využitie kontinuálneho monitorovania

Kontinuálna dostupnosť informácie o koncentrácii glukózy a jej spätný záznam po celý deň v každej situácii poskytuje cenné informácie, ktoré sú len ťažko získateľné selfmonitoringom glukometrom, potrebné pre úpravu glykemickej kontroly diabetika a dosiahnutie už všeobecne akceptovaného cieľa liečby diabetu – takmer normoglykémie. Patria sem napríklad postprandiálne výkyvy glykémie, nočné hypoglykémie alebo hyperglykémie, bezprostredná glykemická reakcia na fyzickú aktivitu [18]. Kvalitu života diabetikov tiež zvyšuje nie len samotné zníženie výskytu hypoglykémii, ale aj zníženie strachu z nepoznanej hypoglykémie [27].

V súčasnosti dostupné prístroje poskytujú informáciu o aktuálnej hladine glykémie, jej smerovaní a vývoji a predpokladajú magnitúdu, poskytujú alarm pri prekročení nastavených dolných a horných hraniciach glykémie, aj podľa predpokladaného vývoja [4,43].

Štúdiá porovnávajúce detekciu hypoglykémii klasickým selfmonitoringom glukometrom a kontinuálnym monitorom Freestyle Navigator CGMS [29] preukázala, že aj veľmi časté testovanie kapilárnej krvi glukometrom zachytí hypoglykémii v porovnaní s kontinuálnym monitorovaním len veľmi zriedkavo. V prípade selfmonitoringu pomocou glukometra bola hypoglykémia zaznamenaná len v 27,5 % prípadov, pri kontinuálnom monitorovaní s nastaveným alarmom bolo zachytených 90,6 % hypoglykemických epizód, pričom len 22 % alarmov bolo falošných [29]. Rovnako štúdie porovnávajúce záchyt hypoglykémii v nemocničnom prostredí u diabetikov liečených inzulínom preukázali benefit v kontinuálnom monitorovaní glykémie v skoršom a senzitívnejšom záchyte hypoglykémii, ťažké hypoglykémie bolo možné predpokladať kontinuálnym monitorovaním hodiny pred vznikom bezvedomia, ktorému sa opakovane nepredišlo pri klasickom meraní glykémie z kapilárnej krvi a zaslepení k výsledkom kontinuálneho monitorovania [36].

Limitácia v súčasnosti dostupných prístrojov na kontinuálne monitorovanie glykémie vyplýva z technologických a fyziologických aspektov merania [10]. Fyziologické zaostávanie vyrovnania koncentrácie glukózy medzi intersticiálnou tekutinou a krvou je najväčším nedostatkom v súčasnosti dostupných zariadení na kontinuálne monitorovanie glykémie. Dôležité je preto kalibrovať zariadenie pri ustálenej glykémii. V prípade prudkého poklesu alebo vzostupu glykémie môže kontinuálny monitor reagovať oneskorene až o 10–15 minút. Vo všeobecnosti je v súčasnosti dostupné kontinuálne meranie menej presné ako meranie glukometrom z kapilárnej krvi, nutné sú preto kalibrácie niekoľkokrát denne [27,45].

Kontinuálne monitorovanie glykémii je metóda sledovania glykémii, ktorá umožňuje zaznamenávať a v reálnom

čase zobrazovať aktuálnu koncentráciu glukózy, čo je klasickým selfmonitoringom nedosiahnuteľné. V súčasnosti sú dostupné viaceré semiinvasive zariadenia merajúce koncentráciu glukózy v intersticiálnej tekutine a zobrazujúce aktuálnu hodnotu pre pacienta a zaznamenávajúce glykemické krivky pre neskoršie hodnotenie. Jedným z najvýznamnejších prínosov je aj detekcia nočných hypoglykémii, ich konkrétnej hĺbky, trvania a času.

Literatúra

1. American Diabetes Association: Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 1): S3-S5.
2. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia: Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1245–1249.
3. Battelino T, Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4(3): 218–222.
4. Bouček P. Diabetická neuropatie. In: Tošenovský P, Edmonds ME et al. Moderní léčba syndromu diabetické nohy. Praha: Galén 2004: 63–76.
5. Brez S, Berard LRN, Blumer I. Monitoring Glycemic Control. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2008. *Canadian Journal of Diabetes* 2008; 32(Suppl 1): S32-S36.
6. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17(4): 195–212.
7. Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009; 52(1): 35–37.
8. Dassau E, Buckingham BA, Bequette BW et al. Detection of a Meal Using Continuous Glucose Monitoring – Implications for an artificial beta-cell. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 295–300.
9. De Block C, Vertommen J, Manuel-y-Keenoy B et al. Minimal-invasive and non-invasive continuous glucose monitoring systems: indications, advantages, limitations and clinical aspects. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4(3): 159–168.
10. Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: Continuous Glucose Monitoring in Children with Type 1 Diabetes. *J Pediatr* 2007; 151(4): 388–393.
11. Edelsberger T. Diabetická neuropatie. Praha: Maxdorf 2008.
12. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52(1): 31–34.
13. Fritschi C, Quinn L, Penckofer S, Surdyk PM. Continuous Glucose Monitoring: The Experience of Women With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ* 2010; 36(2): 250–257.
14. Golicki DT, Golicka D, Groele L et al. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51(2): 233–240.
15. Guillo L, Comte-Perret S, Monbaron D et al. Nocturnal hypoglycaemias in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes Metab* 2007; 33(5): 360–365.
16. Hanaire H. Continuous glucose monitoring and external insulin pump: towards a subcutaneous closed loop. *Diabetes Metab* 2006; 32(5, part 2): 534–538.
17. Harman-Boehm I. Continuous glucose monitoring in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82(Suppl 2): S118–S121.
18. Jameson JL. *Harrison's Endocrinology*. Chicago: McGraw-Hill Medical Publication Division 2006.
19. 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.

20. Karam JH, Forsham PH. Pankreatické hormony a diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Baxter JD et al. Základní a klinická endokrinologie. Praha: Nakladatelství H&H 2003: 627–695.
21. Kempf K, Neukirchen W, Martin S et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: a new look at published trials. *Diabetologia* 2008; 51(4): 686–688.
22. Klonoff D. Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1231–1239.
23. Krahulec B. Diabetická neuropatia. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008: 588–608.
24. Krahulec B, Žúži M, Vozár J et al. In: Diabetická polyneuropatia. Súčasné diagnostické a terapeutické možnosti. Bratislava: Lufema 1999.
25. Krahulec B. Možnosti využitia kardiovaskulárnych reflexov v diagnostike porúch autonómneho nervového systému u nediabetikov. *Nonivas Cardiol* 1995; 4(3): 165–173.
26. Leinung M, Thompson S, Nardacci E. Benefits of Continuous Glucose Monitor Use in Clinical Practice. *Endocr Pract* 2010; 16(3): 371–375.
27. Mahgoub MA, Abd-Elfattah AS. Diabetes mellitus and cardiac function. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1998; 180(1–2): 59–64.
28. McGarraugh G, Bergenstal R. Detection of hypoglycemia with continuous interstitial and traditional blood glucose monitoring using FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(3): 145–150.
29. Michálek J. Selfmonitoring glykémie. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008: 323–335.
30. Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P+M 2008.
31. Monnier L, Colette C, Boegner C et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metabolism* 2007; 33(4): 247–252.
32. Nielsen JK, Christiansen JS. Self-Monitoring of Blood Glucose – Epidemiological and Practical Aspects. *Diabetes technology & Therapeutics* 2008; 10(Suppl 1): S35–S42.
33. Orchard TJ, Kretowski A, Costacou T et al. Type 1 Diabetes and Coronary Artery Disease. *Diabetes Care* 2006; 29(11): 2528–2532.
34. Rodbard D, Jovanovic L, Garg SK. Responses to continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily injections. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(12): 757–765.
35. Ryan MT, Savarese VW, Hipszer B et al.: Continuous glucose monitor shows potential for early hypoglycemia detection in hospitalized patients. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11(11): 745–747.
36. Said G. Diabetic neuropathy – a review. *Nature Clinical Practice Neurology* 2007; 3(6): 331–340.
37. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD et al. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79(3): 777–781.
38. Stracke H. Patogenetická terapia diabetickej neuropatie. Nové chápanie možností benfotiamínu a alfa-lipoovej kyseliny. *Súč klin prax* 2008; 5(2): 8–11.
39. Suwa T, Ohta A, Matsui T et al. Relationship between clinical markers of glycemia and glucose excursion evaluated by continuous glucose monitoring (CGM). *Endocr J* 2010; 57(2): 135–140.
40. Swinnen SGHA, Mullins P, Miller M et al. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52(1): 37–41.
41. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained sudden death of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8(1): 49–58.
42. Tubiana-Ruñi N, Riveline JP, Dardari D. Real-time continuous glucose monitoring using Guardian RT: from research to clinical practice. *Diabetes Metab* 2007; 33(6): 415–420.
43. Uličiansky V. Nové trendy v manažmente diabetes mellitus 2. typu. *Interná medicína* 2008; 8(3): 147–153.
44. Wolpert HA. The Nuts and Bolts of Achieving End Points With Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 2): S146–S149.
45. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive insulin treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329(14): 977–986.
46. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 1997; 46(2): 271–286.

MUDr. Matej Bendžala

✉ mbendzala@gmail.com

MUDr. Matej Bendžala
doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.
MUDr. Peter Sabaka,
MUDr. Michal Makovník
doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.

Doručené do redakcie 15. septembra 2012

Prijaté do tlače po recenzii 12. októbra 2012