

Liečba inzulínovou pumpou a hypoglykémia

Insulin pump therapy and hypoglycemia

Dana Prídavková, Ľudovít Šutarík, Peter Galajda, Marián Mokáň

I. interná klinika JLF UK a UN Martin

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

Doručené do redakcie 16. 2. 2020

Prijaté po recenzii 2. 3. 2020

Abstrakt

Liečba kontinuálnou subkutánnou infúziou inzulínu (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) alebo inzulínovou pumpou (IP) s rýchlo účinkujúcim inzulínovým analógom umožňuje priblíženie sa k fyziologickej sekrécii inzulínu a môže tak prispievať k zlepšeniu glykemicko-metabolickej kontroly nielen u pacientov s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) ale aj u vybraných pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T). Redukcia rizika závažnej hypoglykémie počas liečby CSII je asociovaná s nižšou celkovou dennou dávkou inzulínu a vyšším pomerom bolusového inzulínu. CSII umožňuje flexibilnú liečbu s nižšou glykemickou variabilitou, ktorá vedie k zníženiu rizika akútnych aj dlhodobých komplikácií diabetu.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – hypoglykémia – kontinuálna subkutánná infúzia inzulínu – nevedomenie si hypoglykémie

Abstract

Treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) or insulin pump (IP) with rapid-acting insulin analogues allows a more physiologic insulin replacement and may thus contribute to improved glycemic – metabolic control not only in patients with diabetes mellitus type 1 (DM1T), but also in suitable patients with diabetes mellitus type 2 (DM2T). Reduced risk of severe hypoglycemia during treatment of CSII is associated with lower total daily insulin dose and a higher proportion of bolus insulin. CSII allows a flexible therapy with lower glycemic variability, leading to reduced risk of acute and long-term diabetes complications.

Key words: continuous subcutaneous insulin infusion – diabetes mellitus – hypoglycemia – hypoglycemia unawareness

Úvod

Liečba diabetes mellitus inzulínovou pumpou je moderný spôsob liečby, ktorý predstavuje dodávanie inzulínu v malých dávkach s cieľom napodobenia prirodzenej sekrécie inzulínu. Efektívna je hlavne u pacientov s DM1T, za posledné roky však pribúdajú i užívatelia s dlhšie trvajúcim DM2T, či s DM2T s komplikáciami. Aj keď je cesta subkutánnej aplikácie inzulínu nefyziologická (najmä pre stratu porto-systémového gradientu inzulínu a pulzných koncentrácií inzulínu v portálnej žile) [1], v súčasnej dobe nemáme k dispozícii efektívnejší spôsob inzulínovej terapie k udržaniu adekvátnej glykemickej kontroly a k oddialeniu vzniku chronických komplikácií diabetu. Doterajší vývoj v oblasti tohto typu inzulínovej terapie zúročil takmer 50-ročné skúsenosti inovácie inzulínových púmp v systéme tzv. „uzatvorenej slučky“ (closed-loop system), známej tiež ako „umelý pankreas“

(artificial pancreas), ktorý je považovaný za premostenie k biologickej liečbe DM1T [2]. Liečba týmto systémom síce nie je na Slovensku dostupná, ale široko nastavené kritériá pre používanie inzulínových púmp umožňujú využívať benefity reálne dostupnej liečby vo väčšom meradle, ako tomu bolo pred aktualizáciou indikačných kritérií v roku 2015.

Hypoglykémia je hlavný limitujúci faktor v glykemickom manažmente pacientov s DM1T a DM2T. Jej výskyt je asociovaný najmä s rizikom vzniku demencie či deteriorácie kognitívnych funkcií z dlhodobého hľadiska, ale je aj potentným faktorom vysokého rizika kardiovaskulárnych príhod a úmrtnosti [3]. U pacientov s DM2T sa nedá obísť štúdia ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes) [4], ktorá zaznamenala zvýšenú incidenciu úmrtí v intenzívne liečenom ramene, ani štúdia ADVANCE (The Action in Diabetes

and Vascular Disease), v ktorej bola závažná hypoglykémia jasne asociovaná so zvýšeným rizikom makrovasikulárnych a mikrovaskulárnych príhod a smrťou z kardiovaskulárnych, aj z nekardiovaskulárnych príčin [5]. Aj keď výsledky štúdie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) u pacientov s DM1T preukázali, že po 18 rokoch boli kognitívne testy podobné u pacientov s ťažkými hypoglykémiami, či bez nich [6], je dokázané, že rekurentné epizódy závažnej hypoglykémie sú spojené s horšími výsledkami kognitívnych testov, pričom bol opísaný aj bidirektívny vzťah medzi rizikom hypoglykémie a demenciou. Prítomnosť hypoglykemických epizód bola spojená s 2-násobne zvýšeným rizikom vývoja demencie a naopak, prítomnosť demencie bola asociovaná s 3-násobne väčším rizikom následných hypoglykemických epizód [7]. Pacienti, u ktorých sa vyvinie porucha kognitívnych funkcií, sú aj v signifikantne vyššom riziku pre následné hospitalizácie z dôvodu hypoglykémie [8]. Starší pacienti s DM sú náchylní na epizódy ťažkej hypoglykémie pre poškodenie kontraregulačnej osi a narušené vnímanie hypoglykémie, ktoré môžu byť príčinou kardiálnych príhod, straty vedomia, pádov, či záchvatov [8].

V roku 2015 ADA (American Diabetes Association) odporučila zmenu rozmedzia preprandiálnych glykémii z 3,9–7,2 mmol/l na 4,4–7,2 mmol/l [3], dôvodom zvýšenia spodného prahu bolo poskytnutie bezpečnostnej rezervy pre prípad poklesu glykémii. Zohľadnené boli aj výsledky štúdie ADAG (The A1C-Derived Average Glucose) s jedincami s DM1T a DM2T, ktorá zistila, že skutočné hodnoty glykémie asociované s konvenčnými cieľmi pre GHbA_{1c} boli vyššie ako v predchádzajúcich odporúčaniach [9]. V priebehu dekády došlo aj k zjednodušeniu odporúčaní pre klasifikáciu hypoglykémie na 3. stupne závažnosti (tab. 1).

Glykémia 3,9 mmol/l je definovaná ako prahová hodnota, pri ktorej sa u jedincov bez DM začína neuroendokrinná odpoveď. Pretože množstvo pacientov s DM má narušenú kontraregulačnú odpoveď na hypoglykémii alebo skúsenosť s nevedenou hypoglykémii, je glykémia 3,9 mmol/l považovaná za klinicky významnú, a to nezávisle od akútnych hypoglykemických symptómov. Pokles glykémie < 3,0 mmol/l je definovaný začiatkom neuroglykopenických prejavov. Pokiaľ pacient pri takýchto hodnotách glykémie nemá adrenergné alebo neuroglykopenické prejavy, veľmi pravdepodobne sa jedná o syndróm nevedomenia si hypoglykémie [3].

Tab. 1 | Stupne závažnosti hypoglykémie.
Upravené podľa [3]

stupeň hypoglykémie	charakteristika
1.	3,0–3,9 mmol/l
2.	< 3,0 mmol/l
3.	závažná príhoda charakterizovaná alterovaným mentálnym alebo fyzickým stavom, ktorá si pre liečbu hypoglykémie vyžaduje asistenciu

Hypoglykémia a strach z hypoglykémie majú signifikantný dopad na kvalitu života u pacientov s DM. Nočná hypoglykémia môže mať dopad na vnímanie pohody počas nasledujúceho dňa, pretože ovplyvňuje kvalitu a kvantitu spánku. Pacienti s rekurentnou hypoglykémiiu mávajú aj chronické poruchy nálady zahŕňajúce depresiu a anxiétu [10]. Strach, či obavy sú dôležitým motivátorom v selfmanažmente diabetu. Predchádzajúce skúsenosti z hypoglykémie a strach z hypoglykémie sú ale aj limitujúcimi faktormi pre dosiahnutie optimálnej glykemickej kontroly [11,12] a môžu viesť k návykom, ako je udržiavanie vyšších hladín glykémie alebo dojedanie [12]. Na druhej strane, strach z komplikácií diabetu môže viesť pacientov s DM1T k udržiavaniu tesnej glykemickej kontroly, čo zase môže byť na úkor frekventnej a signifikantnej hypoglykémie [13]. Strach z hypoglykémie sa však postupne redukuje 12 mesiacov po iniciácii liečby CSII [14].

Popisuje sa, že vznik ťažkej hypoglykémie (vyžadujúcej asistenciu inej osoby) u dospelých pacientov s DM1T je cca 1,3 epizódy na pacient/rok a bola popísaná u 36,7 % subjektov [15]. Výskyt závažného poklesu glykémie počas spánku sa podľa DCCT odhaduje na 55 % a u detí je to dokonca 75 % [16]. Hypoglykémia sa javia ako limitujúci faktor v manažmente glykémii u pacientov s DM1T, u ktorých je riziko závažnej hypoglykémie zvýšené, pokiaľ sú znížené aj hladiny GHbA_{1c} pri intenzívnej liečbe [10,17]. V neintervenčnej multicentrickej štúdii (6 mesiacov retrospektívnej a 1 mesiac prospektívnej) s využitím sebahodnotiacich dotazníkov (SAQs – self-assessment questionnaires) a poznámok pacientov (8 022 s DM1T a 19 563 s DM2T), liečených inzulínom viac ako 12 mesiacov na 2 004 miestach v 24 krajinách celého sveta, bol u DM1T výskyt akejkoľvek hypoglykémie 73,3 príhody na pacient/rok, nočnej hypoglykémie 11,3 príhody na pacient/rok a ťažkej hypoglykémie 4,9 príhody na pacient/rok. U pacientov s DM2T bol výskyt akejkoľvek hypoglykémie 19,3 príhody na pacient/rok, nočnej hypoglykémie 3,7 príhody na pacient/rok pričom hodnota GHbA_{1c} nebola v tejto štúdii signifikantným prediktorom hypoglykémie [18].

Tak ako zvýšenie GHbA_{1c} nechráni pred hypoglykémiiu, ani nízky GHbA_{1c} nemusí nevyhnutne znamenať zvýšenie jej incidencie. Vek, trvanie DM, predchádzajúci výskyt ťažkej hypoglykémie, porucha vnímania hypoglykémie, deficit peptidu C a nízky socioekonomický status boli definované ako kľúčové rizikové faktory pre vznik ťažkej hypoglykémie [19], iná štúdia ich dopĺňa aj o periférnu neuropatiu a fajčenie [15]. CSII sa javí lepšou voľbou ako MDI (Multiple Daily Injections) u selektovaných a motivovaných pacientov s DM1T, ktorí sú náchylní na vznik hypoglykémie [20]. Existujú aj výsledky metaanalýz porovnávajúcich jedincov na CSII a MDI, ktoré však preukázali len malé zníženie GHbA_{1c} (-0,2 %) bez výraznejšej diferencie vo výskyte závažnej alebo nočnej hypoglykémie [20].

Hypoglykémie pri MDI-režime a CSII

Využitie CSII ponúka lepšiu stabilitu glykémii v porovnaní s MDI-režimom, väčšiu flexibilitu v životnom štýle, či

redukciu výskytu závažnej hypoglykémie. Výhody tejto inzulinovej liečby (pozostávajúcej z kontinuálneho dodávania bazálnej dávky, adjustácie jej rýchlostí a nízkych inzulinových depotov) umožňuje aj redukciu glykemickej variability, čo prispieva k superiorite nad MDI-režimom [21]. V štúdiu u pacientov s DM1T sa pri liečbe CSII 4,2-násobne zredukoval výskyt závažnej hypoglykémie oproti pacientom na MDI [22]. Princíp tejto liečby zohľadňuje fyziologickejšie hradenie inzulínu, zlepšuje metabolickú kontrolu a prispieva k redukcii vývoja chronických komplikácií [23]. V observačnej štúdií 30 579 mladých jedincov s DM1T liečených CSII a MDI režimom prekonalo v sledovanej kohorte ťažkú hypoglykémiu 6,4 % pacientov, v hypoglykemickej kóme bolo 2,1 % pacientov. Pri porovnaní skupín bol pozorovaný nižší vývoj závažnej hypoglykémie 9,55 vs 13,97 na 100 pacient/rok a aj vývoj ketoacidózy 3,64 vs 4,26 na 100 pacient/rok v prospech skupiny na CSII [23].

Efektivitu CSII preukázali aj iné metanalýzy. U starších jedincov s DM1T použitie CSII zlepšilo glykemicкую kontrolu a aj výskyt závažnej hypoglykémie. U pacientov s DM2T liečba CSII redukovala čas strávený v hyperglykémii, bez zvýšenia času stráveného v hypoglykémii [8]. Závažná hypoglykémia u pacientov s DM2T predstavuje významný klinický problém, pretože pacienti s DM2T liečení inzulinom vyžadujú viac hospitalizácií pre závažnú hypoglykémiu ako pacienti s DM1T (30 % vs 10 % prípadov) [24]. Prehľad z 2 000 ambulancií uvádza, že až 85 % pacientov s hypoglykémiou dostávalo liečbu inzulinom, pričom sa nerozlišoval typ diabetu. Priemerný vek týchto pacientov bol 67 rokov [24]. V štúdiu u dospelých pacientov s DM2T na inzuliné (OPT2MISE) sa potvrdil benefit u pacientov liečených CSII vs MDI-režim, hoci výskyt hypoglykémie bol nízky v oboch skupinách [25].

Inzulínová pumpa a kontinuálny monitoring glykémii v reálnom čase

Základným kameňom pre manažment DM1T je intenzívna inzulinová liečba, či už MDI alebo CSII v kombinácii s frekventným selfmonitoringom glykémii. K dispozícii máme recentné dáta českých kolegov zo štúdie COMISAIR (Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes Including Sensor-Augmented Insulin Regimens), ktorá okrem iného preukázala klinický benefit využívania kontinuálneho monitoringu glykémii v reálnom čase na znížený výskyt hypoglykémii, a to bez ohľadu na typ inzulinovej liečby [26].

Bolo preukázané, že technologické pokroky v glukózovom monitoringu, zahŕňajúce real time CGM (continuous glucose monitoring – kontinuálny glukózový monitoring v reálnom čase) a profesionálne (retrospektívne) CGM, rovnako ako systémy podávania inzulínu s automatickým prerušením dodávky inzulínu sú efektívne v optimalizácii glykemickej kontroly. U aktívnych jedincov s DM1T nie je zanedbateľný fakt, že využívanie technológií IP v kombinácii s real time CGM pomáha znižovať aj výskyt hypoglykémie indukovanej náročným a prolongovaným fyzickým cvičením [27]. CGM sa

považuje za 3. éru v manažmente DM po ére testovania glukózy v moči a selfmonitoringu glykémii v krvi. Benefitom je okrem iného signalizácia informácie o hypoglykémii. Možnosť prediktívneho zastavenia podávania inzulínu pred hroziacou hypoglykémiou PLGS (Predictive Low Glucose Suspend) je výhodná funkcia spolupracujúcich púmp, lebo až na 71 % alarmov pri nočnej hypoglykémii sa nezaznamenala odpoveď pacienta. Preukázalo sa tiež, že u pacientov mladších 40 rokov, ktorí zomreli počas 10-ročnej periódy, bolo 6 % úmrtí na vrub „death in bed“, u ktorých bola príčinou veľmi pravdepodobná ťažká nočná hypoglykémia [16].

Využívanie technológie prediktívneho zastavenia dodávania inzulínu sa stalo v „pumpovej“ terapii prelomovým trendom. Pri aktivácii funkcie „SmartGuard“ (MiniMed, 640G; Medtronic) v 75 % prípadov neklesla glykémia k spodnému limitu [28]. Obdobnú technológiu poskytuje aj u nás novozavedená inzulinová pumpa t:slimX2 (Tandem), ktorá pomáha redukovat' čas strávený v hypoglykémii (< 3,9 mmol/l) o 31 % [29]. V metaanalýze 4 štúdií u pacientov na CSII (272 pacientov na 10 735 pacient/nocí) bolo 5 422 pacient/nocí podporených funkciou PLGS a 5 313 pacient/nocí bolo bez tejto funkcie. Výskyt 1 alebo viacerých nočných epizód hypoglykémie bol 19,6 % u PLGS (Predictive Low Glucose Suspend) a 27,8 % u nonPLGS. Využitie PLGS bolo spojené s 8,8 % nižším rizikom vzniku nočnej hypoglykémie [30].

Efekt IP spolupracujúcich so senzorm a prahovým zastavením dodávania inzulínu potvrdila tiež štúdia u pacientov s DM1T, ktorá preukázala redukciu vzniku závažnej a miernej hypoglykémie oproti štandardnej liečbe CSII bez senzorov [31]. Pokiaľ boli pacienti liečení IP kooperujúcou so senzorm s funkciou prahového pozastavenia dodávania inzulínu, mali o 38 % nižší výskyt nočnej hypoglykémie oproti pacientom na CSII bez tohto systému, a to bez zvýšenia hodnoty GHbA_{1c} [32]. V štúdiu s dospelými pacientami s DM1T v trvaní 12 mesiacov bol medián používania CGM 6,8 dňa za týždeň a priemerná zmena hodnoty GHbA_{1c} od začiatku do 12 mesiacov bola 0,4 +/- 0,6 % (P < 0,001), pri štartovacej hodnote ≥ 7,0 %. Hodnota GHbA_{1c} ostala stabilná u tých pacientov, ktorí mali úvodný GHbA_{1c} < 7,0 %. Incidencia vzniku závažnej hypoglykémie bola 21,8 prípadov v 1. mesiaci a 7,1 prípadov v 6. mesiaci na 100 pacient/rok. Čas strávený v glykemickej rozmedzí 3,9–10,0 mmol/l sa významne zvýšil od začiatku do konca sledovania [33].

Inzulínová pumpa a syndróm nevedomenia si hypoglykémie

Nevedomenie si hypoglykémie u DM1T je spojené s 20-násobne vyšším rizikom pre vznik ťažkej hypoglykémie [34]. Aj keď v medicíne dospelých pacientov s diabetom nejde o raritnú poruchu, prekvapuje, že sa popisuje až u 29% detí s diabetom, pričom strata uvedomenia si hypoglykémie môže byť rezverzibilná, pokiaľ sa jedinec dôsledne vyhýba ďalšej hypoglykémii po 3 týždne [35]. Použitím liečby CSII s funkciou LGS – po-

zastavenia dodávania inzulínu pri nízkej glykémii (low glucose suspend) – sa u 80 % pacientov zlepšilo vnímanie hypoglykémie a zvýšil sa aj prah pre hypoglykémii o 1,72 mmol/l. Senzitívna neuropatia, neliečená hypoglykémia a plocha pod krivkou pre hypoglykemické príhody však boli spojené s menšou pravdepodobnosťou zotavenia u pacientov s DM1T [36].

Edukácia

V nedávnej multicentrickej klinickej štúdií zahŕňajúcej DM1T jedincov na CGM, ktorí mali dobrú počiatočnú kontrolu glukózy, sa preukázalo 50 % zníženie času stráveného v hypoglykémii, pričom nebolo hlásené žiadne významné zníženie GHbA_{1c}. Ďalšia štúdia analyzovala vplyv používania CGM na jednotlivcov s DM2T pri liečbe MDI alebo CSII. Výsledky ukázali významné zníženie hypoglykémie o 53 % pri použití CGM, nepozorovalo sa však žiadne významné zníženie GHbA_{1c}, hoci účastníci štúdie boli nedostatočne kontrolovaní jedinci s DM2T. Dôvodom bol pravdepodobne nedostatok optimálnej edukácie pacientov. Dôsledná edukácia je teda prvou požiadavkou na využívanie moderných technológií liečby diabetu. Existujú dôkazy, že bez adekvátnej edukácie nie je efektívne ani využívanie iných systémov na monitorovanie glykémie, napr. FGM (flash glucose monitoring) [37].

Rizikové faktory hypoglykémie

Pri rozhodovaní o iniciácii a manažmente inzulínovej liečby by mali byť zohľadnené skutočnosti, ktoré predisponujú k vývoju hypoglykémie (tab. 2), či už ako konvenčné faktory, alebo klinické stavy [20,38].

Konvenčné:

- excesívna dávka inzulínu (alebo sekretagóg), zlé načasovanie podania, nesprávny typ inzulínu

- exogénny prísun glukózy je znížený pri vynechanom alebo nízkosacharidovom jedle, počas nočného lačnenia, pri gastroparéze, celiakii
- endogénna produkcia glukózy je znížená, napr. pri pozitív alkoholu, ochorení heparu
- utilizácia glukózy je zvýšená počas cvičenia a krátko po cvičení
- inzulínová senzitivita je zvýšená o polnoci, neskoro po cvičení, pri strate hmotnosti alebo zlepšení kondície
- klírens inzulínu je znížený pri renálnom a hepatálnom zlyhaní, pri hypotyreóze alebo zriedkavo pri vysokých hladinách protilátok proti inzulínu

Klinické stavy poukazujúce na zníženú schopnosť ochrany pre poklesom glykémie:

- absolútny deficit inzulínu; frekvencia hypoglykémie sa zvyšuje s dĺžkou trvania DM; absolútny endogénny deficit inzulínu predikuje aj stratu glukagónovej odpovede na hypoglykémii
- anamnéza závažnej hypoglykémie, syndróm „neuvedomenia si hypoglykémie“, porušeného vnímania hypoglykémie, ale aj naviazanie hypoglykémie na predchádzajúcu hypoglykémii, spánok alebo telesné cvičenie; klinické črty syndrómu autonómneho zlyhania asociovaného s hypoglykémii (HAAF, hypoglycemia-associated autonomic failure)
- intenzívna glykemická kontrola doložená nízkymi glykemickými cieľmi, s nízkym GHbA_{1c}, ktorý je rizikovým faktorom pre hypoglykémii pri intenzívnej liečbe diabetu; štrukturovaná edukácia pacientov má za úlohu redukovať frekvenciu hypoglykémie, aj hodnoty GHbA_{1c}

Možnosti ovplyvnenia hypoglykémie funkciami pumpy aj bez spolupráce so senzormi

Jednou z príčin vzniku hypoglykémie môže byť nadmerná dávka bolusového inzulínu podaná zlým prepočtom na sacharidové jednotky, veľký korekčný bolus, alebo dávka podaná omylom, opakovane. Výhodou IP je možnosť prehľadu vydávkovaného inzulínu v histórii pumpy, v ktorom si môže pacient svoje pochybnosti overiť. Pacienti na MDI-režime na bežných inzulínových perách o túto výhodu retrospektívnej kontroly prichádzajú. V klinickej praxi si pacienti z obavy pred hypoglykémii často podajú nižšiu dávku inzulínu, alebo si nepodajú žiadny inzulín, čím sa dostávajú k ďalšiemu extrému, k hyperglykémii. Udáva sa, 4 nepodané prandiálne bolusy za týždeň môžu vyústiť do zvýšenia GHbA_{1c} o 1 % [39]. Využívanie dočasného zníženia bazálnej rýchlosti inzulínu ako prevencie hypoglykémie je vhodné u pacientov reakčne či aktívne športujúcich, u pacientov, ktorí reagujú výraznejšími poklesmi glykémii pri bežných fyzických aktivitách (napr. práca v domácnosti, záhrade, dynamická chôdza a pod.). Ďalšou funkciou IP je aj výber typu bolusov, či už ide o štandardný bolus, kombinovaný alebo rozložený bolus.

Tab. 2 | Všeobecné odporúčania pre hypoglykémii. Upravené podľa [20]

všeobecné odporúčania
edukovať o hypoglykémii
liečiť glykémii $\leq 3,9$ mmol/l, vyhnúť sa progresii do klinickej iatrogénnej hypoglykémie
pravidelne sa informovať o prahu glykémie, pri ktorej sa začínajú objavovať symptómy hypoglykémie
vývoj hypoglykemických symptómov až pri glykémii $< 3,0$ mmol/l je nutné považovať za rizikový
v prípade, že sa hypoglykémia stáva klinickým problémom:
zvážiť každý konvenčný rizikový faktor a faktory, ktoré poukazujú na narušenú glukózovú kontrareguláciu
vyhnúť sa preparátom sulfonylurey (a glinidom), ak je to možné; ak sa vyžaduje liečba inzulínom, tak využiť inzulínové analógy a zvážiť použitie CSII, CGM, a CSII + CGM u selektovaných pacientov
poskytnúť štrukturovanú edukáciu a u pacientov s porušeným vnímaním hypoglykémie a klásť prísny dôraz na vyhýbanie sa hypoglykémii
snažiť sa dosiahnuť najnižšie hladiny GHbA _{1c} bez závažnej hypoglykémie a zachovať si uvedomenie hypoglykémie s akceptabilným počtom menej závažných epizód hypoglykémie za predpokladu, že je možné očakávať benefit glykemickej kontroly

Rozložený bolus znamená, že inzulín sa dávkuje po časťach po určitú vopred nastavenú dobu, pre tento typ bolusu používajú pacienti niekedy označenie „party bolus“ [40], ktorý je teda vhodný pri rautoch, recepciách, degustáciách, ale aj pri gastroparéze. Kombinovaný bolus znamená, že zvolená časť úhrnej dávky inzulínu sa podá ihneď a zvyšok počas predvoleného intervalu. Pre tento bolus, ktorý vlastne zodpovedá fyziologickej sekrécii inzulínu, sa vžilo aj označenie „pizza bolus“. Tento typ bolusu je vhodný pre jedlá s vysokým obsahom sacharidov a tukov, pre potraviny s nízkym glykemickým indexom, či väčšie porcie [40]. Množstvo štúdií preukázalo, že využívanie adekvátnych modalít bolusov je schopné zabezpečiť nielen prevenciu postprandiálnych hyperglykémii, ale aj neskorých hypoglykemických príhod [39]. S výhodou tiež možno využívať bolusového poradcu či kalkulátora, ktorý po zadaní množstva konzumovaných sacharidov odporučí pacientovi prandiálnu dávku inzulínu po zohľadnení aktuálnej glykémie, zostatkového aktívneho inzulínu (zostatku z predchádzajúceho bolusu), sacharidovo-inzulínového pomeru, faktora senzitivity na inzulín, ale aj dĺžky pôsobenia inzulínu a cieľového rozmedzia glykémii. Hlavný prínos tejto funkcie je zníženie počtu hypoglykémii po podaní neadekvátne vysokých dávok inzulínu [41].

Záver

Liečba inzulinovou pumpou predstavuje efektívny spôsob podávania inzulínu v malých dávkach, v snahe o napodobenie pankreatickej sekrécie tak prispieva k udržiavaniu adekvátnej glykemickkej kompenzácie. Efektívne využívanie funkcií inzulinových púmp (dočasného zníženia bazálnej rýchlosti inzulínu v závislosti na glykémii a paralelnej činnosti, či využívanie kombinovaných alebo rozložených prandiálnych bolusov) prispieva aj k väčšej flexibilitě životného štýlu a znižuje obavy z hypoglykémie. Doplňenie liečby inzulinovou pumpou o kontinuálny monitoring glykémii je snom väčšiny užívateľov púmp na Slovensku, a to v dobe, keď výsledky technologického pokroku vo forme hybridného uzatvoreného okruhu s automatickými úpravami dávkovania inzulínu (MiniMed 670G, Medtronic a t:slim X2, Tandem) sú už inde uvedené do praxe. Očakáva sa, že nastavené pravidlá v uhrádzaní CGM, či FGM v Českej republike si osvoja v dohľadnom čase aj zdravotné poisťovne na Slovensku.

Literatúra

1. Bally L, Thabit H, Hovorka R. Finding the right route for insulin delivery – an overview of implantable pump therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2017; 14(9): 1103–1111. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/17425247.2017.1267138>.
2. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. *Expert Opin Drug Deliv* 2016; 13(3): 389–400. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2016.1115013>.
3. [American Diabetes Association]. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl 1): S66–S76. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-S006>.

4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. 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. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363(15): 1410–1418. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>.
6. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM et al. [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group]. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356(18): 1842–1852. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa066397>. Erratum in *N Engl J Med* 2009; 361(19): 1914.
7. Shalimova A, Graff B, Gasecki D et al. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(6): 2239–2249. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01315>.
8. Allen NA, Litchman ML, May AL et al. Using advanced diabetes technologies in patients with dementia in assisted living facilities: Case studies. *Cogent Medicine* 2017; 4(1): 1411632. Dostupné z DOI: https://doi.org/10.1080/2331205X.2017.1411632>.
9. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2015; 38(Suppl 1): S33–S40. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-S009>.
10. Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1384–1395. Dostupné z DOI: <http://doi:10.2337/dc12-2480>.
11. Davis RE, Morrissey M, Peters JR et al. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2005;21(9): 1477–1483. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/030079905X61929>.
12. Gonder-Frederick LA, Vajda KA, Schmidt KM et al. Examining the Behaviour subscale of the Hypoglycaemia Fear Survey: an international study. *Diabet Med* 2013; 30(5): 603–609. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.12129>.
13. Speight J, Barendse SM, Singh H et al. Cognitive, behavioural and psychological barriers to the prevention of severe hypoglycaemia: A qualitative study of adults with type 1 diabetes. *SAGE Open Med* 2014; 2: 2050312114527443. Dostupné z DOI: <http://10.1177/2050312114527443>.
14. Shaban C, Knott J, Jenkins E et al. Diabetes distress and fear of hypoglycaemia: what are the psychological benefits of insulin pump therapy? *Pract Diab* 2017; 34(8): 273–276.
15. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(6): 479–486. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.482>.
16. Buckingham B, Chase P, Dassau E et al. Prevention of Nocturnal Hypoglycemia Using Predictive Alarm Algorithms and Insulin Pump Suspension. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1013–1017. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-2303>.
17. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence, and Prevention. 3rd ed. Amer Diabetes Ass 2016. ISBN 978–1580406499
18. Khunti K, Alsifri S, Aronson R et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18(9): 907–915. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12689>.
19. Weinstock RS, Xing D, Maahs DM et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis in adults with type 1 diabetes: results from the T1D exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): 3411–3419. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1589>.
20. [International Hypoglycaemia Study Group]. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(8): 1583–1591. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-0279>.
21. Didangelos F, Iliadis F. Insulin pump therapy in adults. *Diab Res Clin Pract* 2011; 93(Suppl 1): S109–S113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70025-0>.

22. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25(7): 765–774. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x>>.
23. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA* 2017; 318(14): 1358–1366. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.13994>>.
24. [Joint British Diabetes Societies (JBDS) Inpatient Care Working Group members]. *The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Revised Febr 2018. Dostupné z WWW: <<http://www.diabetes.org.uk/joint-british-diabetes-society>>.
25. Reznik Y, Cohen O, Aronson R et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (Opt2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014; 384(9950): 1265–1272. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61037-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61037-0)>.
26. Šoupal J, Petruželková L, Grunberge G et al. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMSAIR study. *Diabetes Care* 2020; 43(1): 37–43. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc19-0888>>.
27. Thomakos P, Vazeou A, Sakkas D et al. Avoiding hypoglycemia: the use of insulin pump combined with continuous glucose monitor in type 1 diabetes crossing a Rocky Gorge. *QJM* 2018; 111(9): 629–633. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcy136>>.
28. Medtronic data on file: SmartGuard real life data. Medtronic MiniMed evaluated using the voluntary MiniMed 640G uploads to Care-Link Personal from Jan. 13th 2015 to Jan. 14th 2016. Dostupné z WWW: <<https://hcp.medtronic-diabetes.co.uk/files/2016/09/minimed-640g-insights-hcp-mmol-brochure.pdf>>.
29. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA et al. Predictive low glucose suspend reduces hypoglycaemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study. Results of the PROLOG trial. *Diabetes Care* 2018; 41(10): 2155–2161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-0771>>.
30. Chen E, King F, Kohn MA et al. A Review of Predictive Low Glucose Suspend and Its Effectiveness in Preventing Nocturnal Hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21(10): 602–609. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2019.0119>>.
31. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310(12): 1240–1247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.277818>>.
32. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK et al. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 224–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303576>>.
33. Bode B, Beck RW, Xing D et al. [Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group]. Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(11): 2047–2049. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0846>>.
34. Rickels MR, Peleckis AJ, Dalton-Bakes C et al. Continuous Glucose Monitoring for Hypoglycemia Avoidance and Glucose Counterregulation in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(1): 105–114. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-01516>>.
35. Ly TT, Gallego PH, Davis EA et al. Impaired awareness of hypoglycaemia in a population-based sample of children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(10): 1802–1806. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0541>>.
36. Zalzali M, Houdelet-Guerinot V, Socquard E et al. Continuous glucose monitoring and hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes: a pilot study. *Minerva Endocrinol* 2017; 42(3): 195–202. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.23736/S0391-1977.16.02326-9>>.
37. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G et al. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J* 2019; 43(4): 383–397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>>.
38. Spanakis EK, Cryer PE, Davis SN. Hypoglycemia During Therapy of Diabetes. [Updated 2018 Jun 18]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al (eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth(MA): MDText.com, Inc.; 2000. Dostupné z WWW: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279100/>>.
39. Ziegler R, Freckmann G, Heinemann L. Boluses in Insulin Therapy: A Commentary. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11(1): 165–171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296816653142>>.
40. Štechová K. Léčba inzulinovou pumpou. *Interní Med* 2013; 15(2): 64–68. Dostupné z WWW: <<https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2013/02/05.pdf>>.
41. Ziegler R, Kiess W. Hypoglykämien bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes. *Diabetologie* 2013; 9(2): 111–116. Dostupné z WWW: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11428-012-0976-0>>.