

Glykemická variabilita a kontinuální monitorace glykemie

Martin Prázný, Jan Šoupal

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn

Koncentrace glukózy v krvi není konstantní ani za fyziologického stavu, ale pohybuje se v závislosti na příjmu potravy, fyzické aktivitě, psychologických a dalších faktorech v poměrně úzkém rozmezí přibližně mezi 3,9 a 7,5 mmol/l a nalačno za standardních podmínek v ještě užším intervalu 3,9–5,5 mmol/l. U diabetiků se kolísání hodnot glykemie zvyšuje, protože – jak vyplývá z definice diabetu – na jedné straně dochází k hyperglykemii, ale na druhé straně se díky nepřiměřenému účinku antidiabetické léčby objevují i hypoglykemie. Míra kolísání glykemie se nazývá glykemická variabilita (GV). Glykemická variabilita se dostává do centra pozornosti hned pro několik skutečností: zvýšená glykemická variabilita je spojena se zvýšeným výskytem hypoglykemií, možná se podílí na rozvoji pozdních komplikací diabetu, negativně ovlivňuje psychickou pohodu pacienta a konečně díky příchodu nové technologie – kontinuální monitorace glykemie – ji nyní dokážeme lépe popsat, změřit, zkoumat, ale i ovlivnit.

Klíčová slova: glykemická variabilita – kontinuální monitorace glykemie – inzulinová pumpa – senzor

Glycemic variability and continuous monitoring of glycemia

Summary

Blood glucose levels are not constant in the human body even in physiological status. It fluctuates depending on food intake, exercise, psychological and other factors. Normally it fluctuates between 3.9 to 7.5 mmol/l and in fasting in the standard conditions it does not exceed even more narrow range 3.9 to 5.5 mmol/l. Fluctuations are more pronounced in patient with diabetes. Hyperglycemia is a common and basic pathology in diabetes, however, antidiabetic drug often cause hypoglycemia, both increasing the range for glucose fluctuations. The level of glucose fluctuation is called glycemic variability (GV). Glycemic variability is now a favorite target of scientific research in diabetology. Increased glycemic variability is associated with hypoglycemia, possibly may contribute to chronic diabetes complications and negatively influences quality of life of diabetic patients. Last but not least, thanks to the new technology of continuous glucose monitoring, we can better describe and measure it. Finally, glycemic variability emerges as a potentially important therapeutic target.

Key words: continuous glucose monitoring – glycemic variability – insulin pump – sensor augmented pump

Glykemická variabilita a její místo v hodnocení kompenzace diabetu

Kompenzaci diabetu můžeme hodnotit různými způsoby. Nejjednodušeji ji lze popsat dvěma parametry: hodnotou glykemie a glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} . Zatímco první parametr je průřezová hodnota popisující současný stav, která nevypovídá téměř nic o minulém ani budoucím průběhu glykemie, druhý parametr podává souhrnnou informaci o míře hyperglykemie, které byl organismus exponován v průběhu posledních 6–8 týdnů. Nelze z něho však zjistit, zda byla hyperglykemie setrvalá s mírným kolísáním, nebo zda se vyskytovaly střídavě hypoglykemie a hyperglykemie a jaká byla jejich četnost. Ani jedna samostatně naměřená hodnota tedy nepřináší informaci o kolísání glykemie. Pokud je však k dispozici více po sobě

jdoucích hodnot, lze různými způsoby vypočítat i míru jejich variability. Více informací o glykemii získávají pacienti např. při pravidelném samostatném měření glykemie (selfmonitoringu) pomocí osobního glukometru (self-monitoring of blood glucose – SMBG). Diabetici 2. typu si, pokud nejsou léčeni inzulinem, zpravidla měří glykemii maximálně několikrát za týden, naopak diabetici 1. typu by měli provádět selfmonitoring nejméně 3–4krát denně a ti nejmotivovanější provádějí za den až kolem 10 měření. Přestože je taková frekvence měření většinou zcela dostatečná pro správné vedení léčby, ani v tomto případě nelze zachytit veškeré poklesy a vzestupy glykemie, ke kterým v průběhu dne dojde (obr. 1).

Kvalitativně zcela nové informace o kompenzaci diabetu přináší kontinuální monitorace glykemie (continuous glu-

cose monitoring – CGM), při které je koncentrace glukózy sledována pomocí malého senzoru zavedeného do podkožní tkáně. K senzoru je připojen vysílač, který přenáší data ze senzoru do přijímače. Tam jsou data uložena, na jejich podkladě může být přímo zobrazen průběh glykemie a jsou spouštěny varovné signály při vybočení z cílového pásma glykemie. Zařízení může sloužit i jako pouhý záznamník dat, která pacient nevidí, a tudíž je nemůže ovlivňovat – v tomto případě metoda slouží (např. podobně jako 24hodinové monitorování krevního tlaku) k hodnocení úspěšnosti léčby, jako podklad pro její úpravu a také pro výzkumné účely. Glykemie je měřena vždy po 5 min, a pokud vše funguje správně, systém poskytuje celkem 288 hodnot glykemie za den. K dosažení potřebné přesnosti je nutno jej nejméně 2krát denně kalibrovat pomocí osobního glukometru. Kontinuální monitorace glukózy je v poslední době jednou z nejdiskutovanějších technologických novinek v diabetologii. Zavedení kontinuální monitorace glykemie do běžné klinické praxe lze přirovnat k počátku éry osobních glukometrů v 80. letech minulého století – s tím rozdílem, že CGM poskytuje informace o glykemii na kvalitativně

mnohem vyšší úrovni. Díky širší dostupnosti této technologie se uvažuje o tom, zda v současné době postačuje k hodnocení kompenzace diabetu pouze glykemie a glykovaný hemoglobin a zda by nebylo vhodné jako další metodu, která přispívá k popisu kompenzace diabetu, používat i glykemickou variabilitu.

Hodnocení glykemické variability

K hodnocení glykemické variability (GV) je možno použít různé metody a vzorce, žádná z nich však není v současné době akceptována jako zlatý standard [1]. Přestože lze GV vypočítat i z dat získaných klasickým selfmonitoringem glykemií pomocí glukometru, v současné době je jednoznačně preferován výpočet glykemické variability z dat získaných při kontinuální monitoraci glykemie. Přehled některých způsobů stanovení GV je uveden v tab.

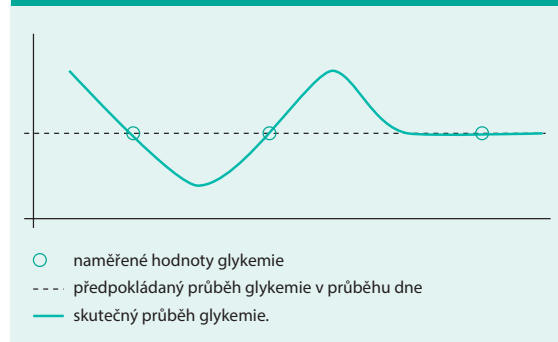
Standardní odchylka (SD) a variační koeficient (CV)

SD a CV představují nejjednodušší a nejpoužívanější metody výpočtu GV. Oba parametry je možné vypočítat i z běžného glykemického profilu, což usnadňuje jejich použití v praxi. Přesnější výsledek poskytuje kalkulace GV ze záznamu CGM. SD a CV může jednoduše vypočítat běžný software používaný ke zpracování dat stažených z glukometrů a kontinuálních senzorů.

Mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)

MAGE je často používaná metoda, pomocí které lze vypočítat průměrnou velikost kolísání glykemie mezi sousedními vzestupy a poklesy během dne. Jako referenční hodnota slouží střední hodnota glykemie, výkyvy glykemie menší než 1 SD jsou ignorovány. Může se tak stát, že nemusejí být zaznamenány menší, ale přesto potenciálně důležité výkyvy glykemie. MAGE je v současné době využíván především ke stanovení GV z CGMS.

Obr. 1. Hypotetická situace



Tab. Schematické rozdělení příčin inzulinové rezistence (IR)

metoda stanovení GV	název	vzorec	vysvětlení symbolů	popis metody
SD	standardní odchylka	$\sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{k - 1}}$	x_i – individuální pozorování $\bar{x}$ – průměr pozorování k – počet pozorování	jednoduchý výpočet, snadné použití
CV	variační koeficient	$\frac{s}{\bar{x}}$	s – standardní odchylka $\bar{x}$ – průměr pozorování	jednoduchý výpočet, snadné použití
MAGE	mean amplitude of glycemic excursions	$\sum \frac{\lambda}{n}$ if $\lambda > v$	λ – každý nárůst nebo pokles hladiny glukózy (nadir-peak nebo peak nadir) n – počet pozorování v – 1 SD průměru naměřené glukózy ve 24hodinovém období	často používaný parametr při měření CGM
CONGA	continous overlapping net glycemic action	$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^k (D_i - \bar{D})^2}{k - 1}}$ $D_i = GV_t - GV_{t-n}$ $\bar{D} = \frac{\sum_{i=1}^k D_i}{k}$		složitý výpočet, používaný při CGM, intradenní variabilita, složitý výpočet

Continuous overlapping net glycemie action (CONGA-n)

CONGA-n je parametr variability sloužící k hodnocení intradenní GV ze záznamu CGM. Je spočítán jako SD rozdílu mezi současnou hodnotou glykemie a glykemií, která předcházela o n hodin. Parametr CONGA je považován za objektivnější než MAGE, protože nevyžaduje uměle určenou hodnotu glykemie, na které se výpočet zakládá.

Určité omezení validity parametrů glykemické variability vyplývá i ze způsobu jejich výpočtu. Výpočet je prováděn pomocí software, který nejprve zpracuje data získaná z CGM, vyřadí nebo nahradí data ztracená při výpadech daných nepřesností technologie nebo chybou pacienta a provede výpočet. Způsob, kterým jsou data zpočátku zpracována a upravena, ovlivňuje i výslednou hodnotu vypočítaného parametru. Ukazuje se, že i stejné parametry vypočítané ze stejných dat, ale pomocí různých programů, se od sebe mohou velmi lišit, což omezuje srovnatelnost výsledků studií publikovaných různými výzkumnými skupinami použíujícími odlišné softwarové nástroje [2] (obr. 2).

Glykemická variabilita a její souvislost s chronickými komplikacemi diabetu

Za jeden z hlavních mechanismů vzniku specifických komplikací diabetes mellitus (DM) je považován oxidační stres. Setrvalá hyperglykemie aktivuje oxidační stres zvýšením produkce reaktivních forem kyslíku v mitochondriích a endoplazmatickém retikulu, což spouští kaskádu dějů vedoucích ke vzniku chronických komplikací diabetu [3]. Podle některých studií je oxidační stres aktivován nejen při setrvalé hyperglykemii, ale navíc také díky zvýšené glykemické variabilitě [4–6]. Bez ohledu na patofyziologické mechanismy je pro klinickou praxi nejdůležitější otázka, zda GV ovlivňuje morbiditu a mortalitu

pacientů s DM a zda přispívá k rozvoji pozdních komplikací diabetu nad rámec prosté expozice hyperglykemií.

Souvislost GV s pozdními komplikacemi diabetu se začala zvažovat po publikaci výsledků studie DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), do které bylo zahrnuto 1 441 pacientů s diabetes mellitus 1. typu (DM1T). Zdrojem dat pro výpočet GV byl 7bodový profil SMBG stanovený 1krát za každé 3 měsíce. První analýzy ukázaly rozdílný výskyt mikrovaskulárních komplikací u pacientů s podobnou hodnotou HbA_{1c} léčených konvenčním nebo intenzifikovaným inzulínovým režimem [7], a tento rozdíl byl přičítán odlišné GV v obou skupinách. O 10 let později však byla data z této studie přehodnocena a původně publikovaný vztah vyšší glykemické variability a retinopatie byl označen jako nevýznamný. Další subanalýza studie DCCT však ukázala, že je to možná spíše dlouhodobá GV vyjádřená variabilitou HbA_{1c}, která pravděpodobně souvisí s rizikem rozvoje diabetické retinopatie a nefropatie, a že každé 1 % (10 mmol/mol) směrodatné odchylky HbA_{1c} zvyšuje riziko diabetické nefropatie o 80 % a retinopatie dokonce o více než 100 % [8]. Přesto nebyla hypotéza o možné souvislosti krátkodobé glykemické variability s aktivací oxidačního stresu a chronickými komplikacemi DM opuštěna [6,9]. Zajímavou prospektivní studií na relativně malé kohortě 100 pacientů s DM1T publikoval Bragd et al [10]. GV zde byla také vypočítána ze SMBG a výskyt mikrovaskulárních komplikací včetně periferní neuropatie byl hodnocen po dobu 11 let. Studie prokázala pozitivní korelaci mezi výskytem periferní neuropatie a GV, což naznačuje, že periferní nervový systém by mohl být vůči GV citlivější. Tyto závěry však další retrospektivní analýzou dat studie DCCT nebyly potvrzeny [11].

V roce 2011 byla publikována studie, ve které se hodnotila souvislost GV s přítomností a závažností ischemických změn koronárních tepen u pacientů s DM2T a suspektní ICHS [12]. Do studie bylo zařazeno 344 pacientů s DM2T a bolestí na hrudi, pro kterou byla indikována selektivní koronarografie. Před koronarografií byla pacientům provedena kontinuální monitorace glykemie a z výsledků pak vypočítána GV. Pacienti s ICHS měli signifikantně vyšší GV a také závažnost postižení koronárního řečiště narůstala s mírou GV. Důležité je, že mezi oběma skupinami nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly v hodnotě HbA_{1c} a hodnotou glykemie nalačno – obě klasické metody tedy obě skupiny na rozdíl od GV nedokázaly rozlišit. Výsledky této studie tedy ukazují navíc na možnou souvislost GV s přítomností a mírou aterosklerotických, tedy makrovaskulárních změn. Glykemická variabilita je nadto i nezávislým prediktorem mortality u kriticky nemocných pacientů, a to i u pacientů netrpících diabetem [13,14].

Limitace při hodnocení glykemické variability

Diabetici 1. typu mívají zpravidla vyšší glykemickou variabilitu a méně komorbidit než diabetici 2. typu, a proto

Obr. 2. Senzor systému Dexcom G4 s vysílačem a přijímačem.



je nejspíš výhodnější pokusit se objevit souvislost mezi glykemickou variabilitou a komplikacemi právě u DM1T. Určitou souvislost jsme např. našli i ve studii provedené na našem pracovišti u pacientů s DM1T, kteří byli přibližně stejně staří, měli srovnatelnou dobu trvání diabetu i kompenzaci diabetu, ale lišili se glykemickou variabilitou. Pacienti s mikrovaskulárními komplikacemi měli významně vyšší GV (měřenou z 12–14 dnů kontinuální monitorace glykemie) než pacienti bez komplikací. V celém souboru pacientů jsme našli korelaci mezi hodnotou GV a prahem vibračního čítí (použitého k hodnocení diabetické neuropatie), což opět poukazuje na možnou vyšší citlivost nervového systému ke GV [15]. Na druhou stranu je nutné si uvědomit, že validně prokázat příčinnou souvislost mezi GV a komplikacemi lze pouze v prospektivní studii zahájené nejlépe u recentně diagnostikovaných pacientů, u nichž je ovšem riziko rozvoje komplikací malé, a tudíž doba, po kterou by museli být sledováni, by naopak musela být dlouhá, nejspíše více než 10–15 let. Studie by také musela být provedena na velkém souboru pacientů. Problémem by pak jistě bylo i stanovení vhodné frekvence a délky CGM, ze které by se GV vypočítávala, a compliance pacientů. Senzory by totiž musely být používány v zaslepeném módu, aby na naměřené hodnoty nemohli pacienti okamžitě reagovat a ovlivňovat tak vstupní data – ukazuje se totiž, že používání CGM v klinické praxi vede relativně rychle k poklesu glykemické variability [16].

Glykemická variabilita a hypoglykemie

Glykemická variabilita má i bezprostřední dopad na běžný život pacientů a akutní komplikace léčby diabetu, je totiž nezávislým prediktorem hypoglykemií u diabetiků 1. typu a souvisí i s výskytem hypoglykemií u diabetiků 2. typu. Kilpatrick publikoval další data ze studie DCCT, na nichž ukázal, že HbA_{1c} , průměrná glykemie a glykemická variabilita mají nezávislou úlohu při určení individuálního rizika hypoglykemie [17]. Dokonce i výskyt závažných hypoglykemií u pacientů s DM1T by bylo do určité míry možné predikovat podle GV, protože ta bývá v období 2 dnů předcházejících závažné hypoglykémii zvýšená [18]. U diabetiků 2. typu souvisela variabilita glykemie nalačno s rizikem nočních hypoglykemií např. ve studii PREDICTIVE [19].

Hypoglykemie je v současné době hlavní překážkou při dosažení optimální kompenzace diabetu, a nadto jsou hypoglykemie také významnou příčinou úmrtí pacientů diabetiků. Někteří autoři odhadují, že asi 6–10 % všech úmrtí může být ve vztahu k hypoglykémii u pacientů s DM1T [20] a hypoglykemie jsou patrně primární příčinou úmrtí i u pacientů s DM2T, i když zde přesné údaje zatím chybí. Vysoké riziko úmrtí při hypoglykémii je alarmující, protože hypoglykemie je prakticky vždy iatrogenní komplikací. U některých pacientů se mohou rozvinout obavy z hypoglykemie jako významný psychologický fenomén vedoucí k závažné a dlouhodobé dekompenzaci diabetu. Tento jev se často vyskytuje u pacientů s opakovanými závažnými hypo-

glykemiemi s poruchou vědomí. U těchto pacientů jak hypoglykemie, tak i strach z nich negativně ovlivňují kvalitu jejich života.

Prostředky k ovlivnění glykemické variability

U diabetiků 2. typu má nejvyšší vliv na glykemickou variabilitu postprandiální období. Proto příliš nepřekvapí, že glykemickou variabilitu snižují léky založené na inkretinovém principu (inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 a agonisté receptoru pro GLP1) [21]. Jejich terapeutický efekt (stimulace sekrece inzulínu a inhibice sekrece glukagonu) je závislý na hyperglykémii a při normoglykémii se snižuje, proto mají také velmi nízké riziko hypoglykemie. U pacientů s DM2T léčených inzulínem a všech pacientů s DM1T je jednoznačným prostředkem ke snížení glykemické variability přesné dávkování inzulínu a dodržování režimových opatření. Kromě toho mohou tito pacienti profitovat i z inzulínových analogů, u nichž je nižší riziko hypoglykemií [22,23].

Zejména u diabetiků 1. typu je přesnost dávkování inzulínu kritickým prvkem kompenzace diabetu. Rozhodnutí o množství inzulínu a času jeho aplikace, ať už je inzulín podáván pomocí injekčních stříkaček, inzulínových per nebo inzulínových pump, spočívá v běžném životě dodnes na pacientech, významně je zatěžuje a ovlivňuje kvalitu jejich života. Použití CGM u pacientů s DM1T zlepšuje kompenzaci diabetu [24]. Pokud pacienti souběžně používají inzulínovou pumpu, je účinnost této kombinace přímo závislá na čase, po který je napojen kontinuální senzor. Inzulínová pumpa umožňuje přesné vyladění inzulínové terapie zejména u pacientů s dobrou citlivostí a s potřebou malých dávek inzulínu. Kontinuální monitorace glykemie pak ukazuje pacientům nejen jejich aktuální glykémii, ale včas také varuje, když se dostanou na hranici zvýšené nebo snížené glykemie – CGM neustále počítá rychlost změny koncentrace glukózy a ukazuje trvale trendové šípky (pokles, vzestup, případně rychlý pokles nebo rychlý vzestup). Spojení obou technologií (SAP – Sensor Augmented Pump, případně senzor a pumpa) propojuje jejich hlavní výhody. V současné době jsou v ČR dostupné dva systémy SAP – Minimed Paradigm Veo (Medtronic) a Animas Vibe (Johnson&Johnson), obr. 3 a 4.

Díky SAP mají pacienti neustálý přehled o aktuální glykémii, prediktivní alarmy jsou spouštěny v předstihu, aby pacienti měli dostatek času na reakci – úpravu dávky inzulínu, sacharidů nebo i fyzické aktivity. Pacienti tedy musí neustále věnovat pozornost hodnotě glykemie a reagovat na varování, upravovat dávky inzulínu a přesně plánovat své budoucí činnosti. Kombinace kontinuálního senzoru a inzulínové pumpy výrazně snižuje obavy pacientů z hypoglykemie, zkracuje čas strávený v hypoglykémii, snižuje glykemickou variabilitu a současně příznivě ovlivňuje kompenzaci diabetu [25,26]. S využitím nových technologií mohou pacienti dosáhnout lepší kompenzace, ovšem zároveň tráví svou léčbou více času – při rutinním používání přibližně o 1 hod za týden více než

Obr. 3. Kombinace inzulinové pumpy a CGM – Minimed Paradigm Veo (Medtronic, USA).



Obr. 4. Kombinace inzulinové pumpy a CGM – Animas Vibe (Johnson & Johnson, USA).



pacienti léčení inzulinovými pery [27]. Přestože obecně udávají pacienti s léčbou pomocí SAP spokojenost, velká část z nich postupně vykazuje příznaky vyhoření a přestávají senzor používat. Účinnost technologií jako CGM nebo SAP je zcela jasně dána časem, po který pacienti používají senzor [24], proto je ztráta adherence pacientů ke kontinuální monitoraci glykemie alarmující, i když z psychologického hlediska pochopitelná. Praktické použití SAP je ukázáno na obr. 5 a 6.

Současné pokroky ve vývoji uzavřených (closed-loop) systémů pro dávkování inzulinu

Uzavřený okruh dávkování inzulinu představuje poslední krok v technologii náhrady inzulinové sekrece elektromechanickým zařízením. Předchozí studie ukázaly, že koncept uzavřeného dávkovacího okruhu je možný a zejména díky dostatečné kvalitě senzorů pro kontinuální monitoraci glykemie i funkční, zejména v relativně klidném období noci [28,29]. Největší výzvou pro automatické systémy dávkování inzulinu je provoz nezávislý na pacientově příjmu potravy a fyzické aktivitě. S úspěchem byl uzavřený okruh testován po dobu 36 hod u 12 adolescentů – pacienti si

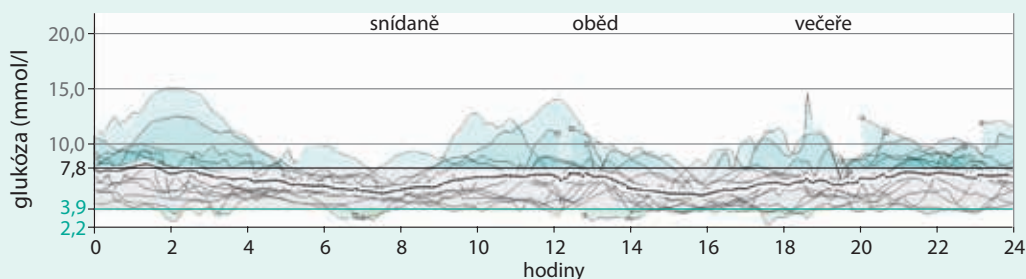
aplikovali bolusy inzulinu manuálně před každým hlavním jídlem, ale svačiny byly pokryty automatickým systémem, 2krát denně byli zatíženi mírnou fyzickou aktivitou, která nebyla řídicí jednotce oznámena. Procento času stráveného v cílovém rozmezí bylo při použití uzavřeného okruhu 84 %, zatímco v kontrolní skupině léčené klasicky pouze 49 %, a v 17 z celkem 24 nocí strávených na systému uzavřeného okruhu bylo dosaženo 100 % času stráveného v cílovém rozmezí glykemie [30]! Také z dalších studií vyplývá, že systémy založené na uzavřeném okruhu dávkování inzulinu jsou v tuto chvíli nejen funkční, ale vykazují i vynikající účinnost. V současné době je nutné hlavně důkladně otestovat jejich bezpečnost.

V současné době existuje pouze jediný typ inzulinové pumpy, který implementuje automatickou reakci na zjištěnou glykemii v klinické praxi v běžně komerčně dostupném zařízení. Low Glucose Suspend (LGS) je volitelná funkce inzulinové pumpy Minimed Paradigm Veo. Pumpa dočasně přeruší dávkování inzulinu v případě, že senzor hlásí hypoglykémii a pacient na toto upozornění nereaguje. Dávkování inzulinu je po 2 hod opět spuštěno. Použití funkce LGS bylo spojeno se snížením výskytu nočních hypoglykemií u dětí a dospívajících. Také snižuje výskyt noční hypoglykemie u vysoce rizikových dospělých diabetiků 1. typu [31,32]. V nejbližší době se očekává vylepšení funkce LGS tak, že bude prediktivní – přívod inzulinu bude zastaven ještě předtím, než nastane hypoglykemie, a dávkování bude opět spuštěno v momentu, kdy bude na základě aktuálního trendu hodnot CGM jasné, že hypoglykemie končí.

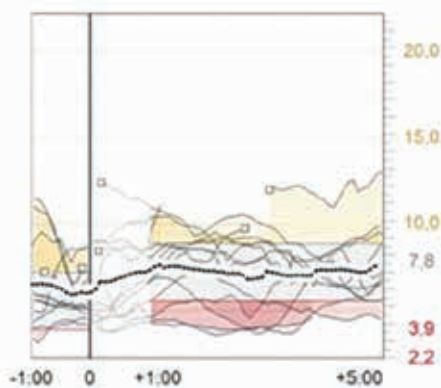
Závěr

Dostupné důkazy z dosud publikovaných studií naznačují možné spojení mezi zvýšenou glykemickou variabilitou (krátkodobou i dlouhodobou) a cévními komplikacemi u pacientů s diabetem. Přestože je příčinná souvislost zatím nejasná, je jednou z možných spojníc mezi glykemickou variabilitou a komplikacemi oxidačního stres. Z tohoto důvodu je ve vztahu ke zvýšené glykemické variabilitě na místě určitá předběžná opatrnost. I kdyby však vyšší glykemická variabilita s pozdními komplikacemi přímo nesouvisela, je spojená se zvýšeným rizikem hypoglykemií u obou typů diabetu a zabraňuje trvalému dosažení cílových hodnot glykemie. **Glykemická variabilita by proto mohla být považována nejen za další prostředek popisující kompenzaci a kvalitu léčby, ale také za jeden z terapeutických cílů při léčbě diabetu.** Technologickou možností, jak ovlivnit glykemickou variabilitu u inzulinem léčených pacientů, je aplikace systému inzulinové pumpy a kontinuálního senzoru glykemie, v ideálním případě propojené automatickou řídicí jednotkou. Plně automatické propojení obou systémů povede k vytvoření uzavřeného okruhu dávkování inzulinu, který nebude vyžadovat zásah pacienta. První systémy, které používají částečné automatické propojení senzoru a pumpy, jsou již v klinické praxi používány ve formě funkce automatického zastavení dávkování

Obr. 5. Záznam CGM u 62leté pacientky s DM1T v trvání po dobu 28 let, léčené kombinací senzoru a pumpy. Průměrná hodnota glykemie ze senzoru je $6,6 \pm 2,1$ mmol/l, celková průměrná dávka inzulinu 25 j/den, 63 % aplikováno ve formě bolusů (celkem v průměru 9 bolusů denně), glykovaný hemoglobin 49 mmol/mol. Pacientka používá k jídlu integrovaný kalkulátor bolusů. Klinicky nevýznamné hypoglykemie se vyskytují obvykle 2krát v týdnu a jsou pacientkou dobře rozpoznávány, žádné závažné hypoglykemie se neobjevují. Software Carelink Pro (Medtronic).



Obr. 6. Postprandiální glykemie po večeři u téže pacientky – CGM záznam použití bolusového kalkulátoru. Vodorovná osa ukazuje čas v hodinách, svislá glykemie v mmol/l. Svislá čára v bodě 0 je softwarově synchronizovaný čas aplikace bolusu, který tak udává přibližný začátek jídla. Průměrná dávka inzulinu před večeří je 3,4 j, glykemie před večeří je 6,3 mmol/l a po večeři 7,2 mmol/l – postprandiální vzestup glykemie je méně než 1 mmol/l. Software Carelink Pro (Medtronic).



inzulinu – Low Glucose Suspend v inzulinové pumpě Minimed Paradigm Veo. Tato funkce je pacienty dobře přijímána, což může naznačovat, jak budou plně funkční uzavřené obvody přijímány i dalšími pacienty a jak jim mohou při snižování zátěže vyplývající z léčby diabetu pomáhat. Uvedení plně automatických systémů pro dávkování inzulinu do klinické praxe se očekává již v nejbližší budoucnosti a bude patrně pro pacienty s diabetem nejvýznamnějším technologickým přínosem od dob prvního klinického využití inzulinu v roce 1922.

Věnování

Věnováno prof. MUDr. Janu Škrhovi, DrSc., mému váženému učiteli, u příležitosti jeho významného životního jubilea s díky za odborné i lidské vedení spleťtým bludištěm diabetologie.

Literatura

1. Siegelar SE et al. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev* 2010; 31(2): 171–182.
2. Sechterberger MK, Luijck YM, Devries JH. Poor agreement of computerized calculators for mean amplitude of glycemic excursions. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(2): 72–75.
3. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54(6): 1615–1625.
4. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: A hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA* 2006; 295(14):1707–1708.
5. Monnier L, Mas E, Ginet C et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006; 295(14): 1681–1687.
6. Ceriello A, Esposito K, Piconi L et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57(5): 1349–1354.
7. DCCT study group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977–986.
8. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2198–2202.
9. Lachin JM1, Genuth S, Nathan DM et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial – revisited. *Diabetes* 2008; 57(4): 995–1001.
10. Bragg J, Adamson U, Bäcklund L et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade *Diabetes Metab* 2008; 34(6 Pt 1): 612–616.
11. Siegelar SE, Kilpatrick ES, Rigby AS et al. Glucose variability does not contribute to the development of peripheral and autonomic

neuropathy in type 1 diabetes: Data from the DCCT. *Diabetologia* 2009; 52(10): 2229–2232.

12. Su G, Mi S, Tao H et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 19. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1186/1475-2840-10-19>>.

13. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1359–1367.

14. Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH et al. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care* 2014; 18(2): R86.

15. Šoupal J1, Škrha J Jr, Fajmon M et al. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(4): 198–203.

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

17. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(12): 2553–2561.

18. Kovatchev BP, Cox DJ, Farhy LS et al. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11): 4287–4292.

19. Niskanen L, Virkamäki A, Hansen JB et al. Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: evidence from the PREDICTIVE study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86(2): e15–e18.

20. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(3): 641–654.

21. Irace C, Fiorentino R, Carallo C et al. Exenatide improves glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(12): 1261–1263.

22. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer Met al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1130–1136.

23. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(8): 677–684.

24. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1136/bmj.d3805>>.

25. Buse JB, Kudva YC, Battelino T et al. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(7): 644–647.

26. Battelino T1, Phillip M, Bratina N et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 795–800.

27. Kamble S, Weinfurt KP, Schulman KA et al. Patient time costs associated with sensor-augmented insulin pump therapy for type 1 diabetes: results from the STAR 3 randomized trial. *Med Decis Making* 2013; 33(2): 215–224.

28. Elleri D1, Allen JM, Biagioni M et al. Evaluation of a portable ambulatory prototype for automated overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(6): 449–453.

29. Kumareswaran K, Elleri D, Allen JM, et al. Meta-analysis of overnight closed-loop randomized studies in children and adults with type 1 diabetes: the Cambridge cohort. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(6): 1352–1362.

30. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36(4): 838–844.

31. Danne T, Kordonouri O, Holder M et al. Prevention of hypoglycemia by using low glucose suspend function in sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1129–1134.

32. Choudhary P, Shin J, Wang Y et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia: reduction in nocturnal hypoglycemia in those at greatest risk. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2023–2025.

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

✉ mpa@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha
int3.lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce 6. 7. 2014

Přijato po recenzi 17. 7. 2014



Ester, matka Guzmána
Zlepšená kompenzace s pumpou od 2010

MÉ DÍTĚ S DIABETEM 1. TYPU

Guzmánovi bylo pouze 6 let, když se u něj projevil diabetes. První 2 roky byl léčen inzulinovými injekcemi. Bylo to těžké období, jelikož podávání injekcí nesnášel. V nemocnici pak byla doporučena změna léčby na inzulinovou pumpu MiniMed® Veo™. Velmi záhy jsme si uvědomili, že se jedná o mnohem lepší, mnohem pohodlnější způsob zvládání jeho hladiny glukózy. Nyní již Guzmán dělá vše, co dělají ostatní děti: plave a také hraje jeho nejoblíbenější sport, fotbal. Popravdě řečeno, pumpa zlepšila život celé rodině.

Zlepšení kontroly nad diabetem™



MiniMed® Veo™

 **Medtronic**

UC2014030655