

Pokroky ve vývoji inzulinových pump a jejich pokročilých automatických funkcí

Martin Prázný

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

Souhrn

Pacienti s diabetem 1. typu jsou vystaveni neustálé zátěži vyplývající z nutnosti pečlivého selfmonitoringu glykemie a přesného dávkování inzulinu na základě zjištěných hodnot, obsahu sacharidů v potravě a plánované i neplánované fyzické aktivity. Chyby při dávkování inzulinu se projeví hypoglykemií nebo hyperglykemií, přičemž výskyt hypoglykemií je nejčastějším faktorem limitujícím dosažení optimální kompenzace diabetu. Proto jsou pokroky při vývoji automatických prvků pro dávkování inzulinu v inzulinových pumpách velmi významné i z klinického hlediska. V současnosti dostupné systémy LGS a PLGM umožňují omezit výskyt a dobu strávenou v hypoglykemií a jsou dalším krokem na cestě k uzavřenému okruhu dávkování inzulinu.

Klíčová slova: kontinuální monitorace glykemie – prediktivní management nízké glykemie – pumpy – senzory – uzavřený okruh

Progress in the development of insulin pumps and their advanced automatic functions

Summary

Patients with type 1 diabetes are exposed to permanent burden consisting of careful glucose self-monitoring and precise insulin dosage based on measured glucose values, carbohydrates content in the food and both planned and non-planned physical activity. Erroneous insulin dosing causes frequent both hypoglycemia and hyperglycemia. Hypoglycemia is, however, the most clinically significant complication limiting the optimal diabetes control. Automatic features for insulin dosage integrated in insulin pumps are thus very important. Low glucose suspend (LGS) and Predictive Low Glucose Management (PLGM) use glucose sensor values to prevent hypoglycemia, shorten the time spent in hypoglycemic range and present further step forward to fully closed-loop system of insulin treatment.

Key words: closed-loop system – continuous glucose monitoring – predictive low glucose management – pumps – sensors

Úvod

Léčba inzulinem u pacientů s diabetem 1. typu (DM1T) patří k nejnáročnějším postupům v diabetologii jak pro lékaře, tak i zejména pro pacienty. Pokud je léčba vedena na principu počítání sacharidů v dietě, který je z hlediska dávkování inzulinu nejpřesnější, je často nutné přemýšlet nad aplikační technikou pro inzulin a volit její nejvhodnější variantu. Inzulinová pera jsou dostatečně přesná pro většinu pacientů, nicméně u pacientů s nízkou celkovou denní dávkou inzulinu je často nutné přesnější dávkování inzulinu s krokem po desetínách jednotky. Jedinou cestou, jak potom dosáhnout požadované přesnosti dávkování inzulinu, je použití inzulinové pumpy. Z léčby inzulinovou pumpou ale profitují i další skupiny pacientů, zejména ti, u kterých je

vyžadována větší flexibilita dávkování inzulinu. Kontinuální aplikace inzulinu vede zpravidla ke snížení celkové denní dávky inzulinu, poklesu glykovaného hemoglobinu a snížení glykemické variability a výskytu hypoglykemií.

Léčba inzulinovou pumpou je ale nesmírně komplexní a vyžaduje ze strany pacienta řadu úkonů, které ho nepřiměřeně zatěžují a snižují kvalitu jeho života. Jde především o pravidelný a častý selfmonitoring glykemie pomocí glukometrů, pečlivé odhadování množství jídla nebo jeho vážení, rozvahu nad vývojem glykemie v předchozím období a odhad vývoje glykemie v období následujícím, samozřejmě s přihlédnutím k plánované fyzické aktivitě, jídlu, množství aktivního inzulinu v organizmu, psychickému stavu a např. u žen

i k fázi menstruačního cyklu. Na základě zmíněných faktorů pak pacient vypočítá nebo odhadne dávku inzulínu a v zásadě doufá, že vše dobře dopadne a jeho glykemie skončí v cílovém rozmezí.

Tento proces je však zdoluhavý, a proto ho pacienti často nedodržují, nebo nemají dostatečné dovednosti, aby byl dostatečně přesný. Většina pacientů nepoužívá ani asistenční software pro výpočet dávky inzulínu na základě citlivosti pacienta k inzulínu a množství sacharidů v dietě, přestože je v pumpách integrovaný. To je důvodem častých chyb při dávkování inzulínu a častého výskytu glykemie pacientů mimo cílové rozmezí. Největším problémem je u pacientů s DM1T výskyt hypoglykemií, které pacienty nejen obtěžují a zhoršují kvalitu jejich života, ale jsou i významnou příčinou zdravotních komplikací v krátkodobém i dlouhodobém horizontu. Hypoglykemie s poruchou vědomí jsou mimořádně závažné a díky neuroglykopenii mohou vést i k trvalému poškození zdraví nebo i úmrtí pacienta [1]. Hypoglykemie jsou z klinického hlediska velmi významné i v dětském věku, kdy se vyvíjí mozek. Klinicky závažnou komplikací je zejména výskyt nočních hypoglykemií, protože v období spánku je jejich rozpoznávání sníženo a organismus má oslabené kontraregulační mechanismy. Hypoglykemie v noci proto bývají delší i závažnější.

Velmi nadějnou cestou ke snížení zátěže pacientů a zlepšení kompenzace jejich diabetu je zařazení automatických prvků do inzulinových pump. K tomu, aby mohla pumpa reagovat na hodnoty glykemie, je bohužel měření glukometrem nedostačující a nezbytné je současné používání kontinuálního glykemického senzoru. Systém senzoru a pumpy – SAP (Sensor Augmented Pump) umožňuje výrobcům inzulinových pump integrovat automatické funkce, které mohou vést ke snížení výskytu hypoglykemií, jejich závažnosti i délky trvání a ke zlepšení kompenzace diabetu. Jako jeden z hlavních cílů je v současné době testováno použití automatických funkcí SAP přes noc.

Korekce glykemie u pacientů s DM1T v průběhu noci a časného rána

Období spánku je obdobím relativního klidu, kdy není organismus vystaven fyzické aktivitě ani příjmu potravy. Proto je jedním z cílů léčby DM1T stabilizace glykemie v průběhu noci. Zlepšení glykemie dosažené v nočním období se promítne do lepší kompenzace diabetu i v průběhu následujícího dne. Za pomoci kombinace senzoru a pumpy bylo skutečně prokázáno, že zlepšení kompenzace diabetu v průběhu noci je spojeno s lepší hodnotou glykemie ráno a v období snídaně, což je u pacientů s diabetem velmi důležité období, které se na zlepšení hodnoty HbA_{1c} podílí z více než 50 % [2]. Je zajímavé, že podobný vliv zlepšení noční glykemie na kompenzaci diabetu následující den byl popsán i ve studiích s jednodenním, ale i vícedenním použitím uzavřeného okruhu dávkování inzulínu [3,4]. Ve studiích s uzavřeným okruhem došlo i ke

snížení výskytu nočních hypoglykemií, které často omezují použití klasických strategií léčby diabetu. Současný výzkum tedy ukazuje, že úprava glykemie přes noc za pomoci uzavřeného okruhu je dosažitelným cílem [5]. Proto může být právě automatická noční kompenzace diabetu dalším krokem při zavádění systému uzavřeného okruhu inzulínu do klinické praxe.

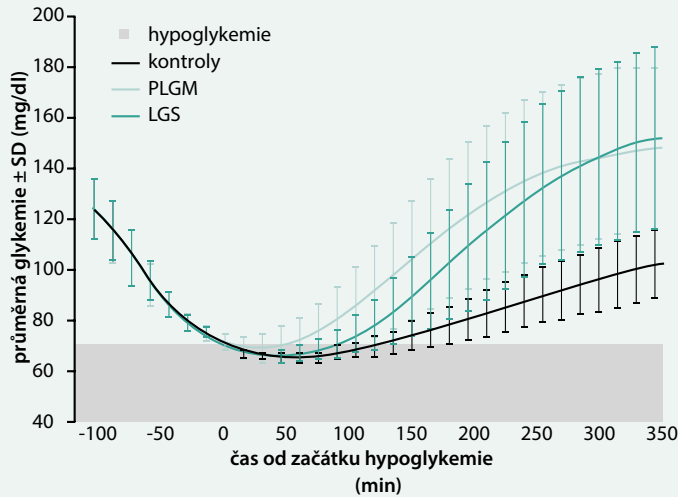
Kombinace senzoru a pumpy – SAP

V současné době lze systém SAP používat několika způsoby. Může být používán nezávisle i v oddělených zařízeních (pumpa, senzor a přijímač dat senzoru), nebo je přijímač dat senzoru integrován v pumpě. Nejpokročilejší technologií je ale propojení analýzy glykemických dat s částí pro dávkování inzulínu. První integrovanou automatickou funkcí SAP byla funkce LGS (Low Glucose Suspend) v pumpách Minimed Veo (Medtronic, USA), která umožňovala zastavení bazální dávky inzulínu při hypoglykémii a její automatické obnovení po 2 hod, pokud pacient nereagoval na opakované výstrahy o nízké hodnotě glykemie. Již tento systém ukázal, že je bezpečný a vede ke zkrácení času stráveného v pásmu hypoglykemie, a naopak k prodloužení času, který pacient stráví v cílovém rozmezí glykemie [6,7]. Úspěch systému LGS, který byl mimo jiné i velmi dobře přijímán pacienty, a zvyšující se přesnost glykemických senzorů vedly k logickému následnému kroku, a to k vývoji systému, který by mohl na základě prediktivního výpočtu přímo hypoglykémii zabránit.

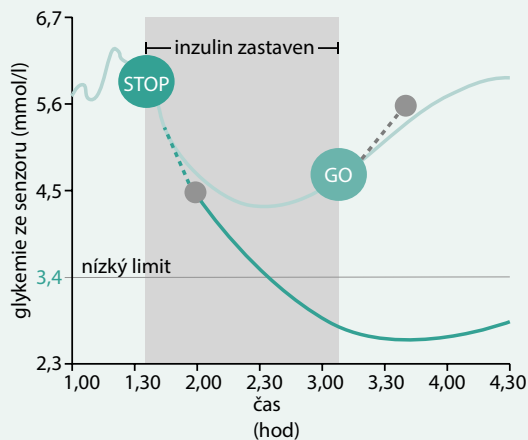
Prediktivní management nízké glykemie

Prediktivní management nízké glykemie (PLGM – Predictive Low Glucose Management) je dalším krokem k uzavřenému systému pro dávkování inzulínu založený na integraci senzoru pro kontinuální monitoraci glykemie a inzulinové pumpy. Systém LGS umožňoval zastavení dávkování inzulínu v případě, že hodnota glykemie klesla pod nastavený limit. Pacienti sice často vstupovali do hypoglykemie, ale systém LGS zkrátí její trvání a hodnoty glykemie byly v průměru vyšší. Pacienti byli hypoglykémii méně vystaveni (v noci až o 38 % kratší čas strávený v pásmu hypoglykemie) a přesto nedošlo k vzestupu HbA_{1c} [8]. Systém PLGM je komplexnější a umožňuje poklesu glykemie do hypoglykemického pásma předcházet. Systém neustále vyhodnocuje aktuální hodnoty glykemie ze senzoru a odhaduje trend, kterým se glykemie bude v krátkodobém časovém horizontu vyvíjet. V případě, že systém predikuje riziko hypoglykemie, zastaví dávkování inzulínu ještě předtím, než hypoglykemie nastane. Podobným způsobem vyhodnocuje vývoj glykemie i po zastavení pumpy a v případě, že hypoglykemie již nehrozí, je dávkování inzulínu opět spuštěno. Celý systém byl úspěšně otestován v softwarovém simulátoru, který je v současnosti uznáván americkou agenturou FDA jako relevantní výzkumný nástroj pro testování prvků automatického dávkování inzulínu, a má za sebou i testování klinické, které přineslo zajímavé výsledky z hlediska

Graf 1. Srovnání průběhu glykemie „in silico“ u virtuálních pacientů při použití technologie PLGM, LGS a u simulovaných kontrol



Graf 2. Princip prediktivního zastavení dávkování inzulinu u technologie PLGM



prevence hypoglykemie při fyzické aktivitě [9]. Testování v softwarovém simulátoru (in silico) zároveň ukazuje zajímavý a nový trend, který by do budoucna mohl urychlit vývoj nových technologických prvků v oblasti systémů uzavřeného okruhu (graf 1).

V průběhu zmíněné studie bylo softwarově generováno 100 náhodných virtuálních pacientů, u kterých byla testována účinnost PLGM ve srovnání s LGS. Technologie PLGM snížila hypoglykemie (< 3,9 mmol/l) o 26,7 % ve srovnání s běžným průběhem, zatímco technologie LGS jen o 5,3 %. Medián doby trvání hypoglykemie (čas strávený < 3,9 mmol/l) s PLGM byl výrazně nižší než u LGS (58 min vs 101 minut, $p < 0,001$). Další testování probíhalo na reálných pacientech, kteří

byli vystaveni řízené fyzické aktivitě pod dohledem. Požadovaný pokles glykemie nastal u 16 z celkem 22 zahrzených pacientů, PLGM byl aktivován v 15 z 16 případů očekávané hypoglykemie a předejít hypoglykémii (< 3,5 mmol/l) se podařilo u 12 z celkového počtu 15 aktivací PLGM. PLGM tedy pomohl předejít 80 % hypoglykemií indukovaných fyzickou aktivitou. Glukóza senzoru v době aktivace PLGM byla $5,1 \pm 0,4$ mmol/l, následoval pokles na minimum $4,3 \pm 1,2$ mmol/l a bazál byl v průměru zastaven na 90 ± 35 min (30–120 min). Bazální dávkování inzulinu bylo restartováno při hodnotě glukózy na senzoru $5,4 \pm 1,1$ mmol/l. Všechny uvedené hodnoty se nacházejí v běžném cílovém pásmu kompenzace DM1T (graf 2).

Závěr

Význam nových technologií v oblasti dávkování inzulinu spočívá zejména v ulehčení situace pacientům s diabetem při zvládání jejich onemocnění. Snížení výskytu hypoglykemií odstraňuje hlavní překážku dosažení optimální kompenzace diabetu. Ukazuje se, že nejjednodušší je udržet normoglykémii pomocí automatických systémů uzavřeného okruhu dávkování inzulinu v průběhu noci. Zároveň má toto zlepšení kompenzace diabetu přes noc velký význam pro její udržení i v období snídane a následujícího dne. Aktuálně je nejvýznamnější novinkou v oblasti technologií v diabetologii prediktivní management nízké glykemie – PLGM v systému senzoru a pumpy Minimed 640G. Dá se očekávat, že s dalším zlepšováním přesnosti senzorů a jejich vyšší dostupností bude na základě informací z klinických studií dalším logickým krokem pro klinickou praxi zavedení kompletního managementu glykemie automatickým systémem v průběhu noci. Testování patrně urychlí i nové postupy, jako jsou experimenty u virtuál-

ních pacientů in silico, ale je nepochybné, že definitivní ověření nových technologií musí být provedeno u reálných pacientů a v reálném životě.

Literatura

1. Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39(3): 641–654.
2. Maahs DM, Chase HP, Westfall E et al. The effects of lowering nighttime and breakfast glucose levels with sensor-augmented pump therapy on hemoglobin A1c levels in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(5): 284–291.
3. Nimri R, Muller I, Atlas E et al. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2014; 37(11): 3025–3032.
4. Brown SA, Kovatchev BP, Breton MD et al. Multinight “bedside” closed-loop control for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17(3): 203–209.
5. Nimri R, Muller I, Atlas E et al. Night glucose control with MD-Logic artificial pancreas in home setting: a single blind, randomized crossover trial-interim analysis. *Pediatr Diabetes* 2014; 15(2): 91–99.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Danne T, Tsioli C, Kordonouri O et al. The PILGRIM study: in silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16(6): 338–347.

doc. MUDr. Martin Prázný, CSc., Ph.D.

✉ mpira@lf1.cuni.cz

III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 18. 3. 2015

Přijato po recenzi 25. 3. 2015



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 zvládnání 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**

UC014026655