

Kontinuálne monitorovania glykémii

M. Bendžala, I. Očadlík, L. Gašpar, B. Krahulec

Súhrn

Kontinuálne monitorovanie glykémie predstavuje podobnú technologickú revolúciu v diabetológii ako Holterovo EKG monitorovanie v kardiológii. Pri celi terapie diabetu dosiahnuť takmer normoglykemické hodnoty koncentrácie glukózy, s minimalizáciou rizika hypoglykémie, je monitoring hladín glykémie nevyhnutný. Kontinuálne monitorovanie glykémie poskytuje aktuálne hodnoty glykémie po celý deň, v každej situácii, s možnosťou vyhodnocovať spätný záznam hodnôt, alarmu pri prekročení stanovených hraníc glykémie. Umožňuje okamžitú reakciu diabetika úpravou liečby, stravy alebo fyzickou aktivitou, ale tiež analýzu spätných záznamov a dlhodobú úpravu liečby. Mimoriadny význam kontinuálneho monitorovania glukózy spočíva v odhalení nepoznaných hypoglykémii, najmä počas spánku.

Kľúčové slová

diabetes mellitus – diagnostika – monitorovanie – glykémia

Summary

Continuous glucose monitoring. Continuous glucose monitoring represents a similar technological revolution in diabetology as Holter ECG monitoring in cardiology. Glucose level monitoring is essential when diabetes therapy is targeted at nearly normoglycaemic values for glucose concentrations and a risk of hypoglycaemia is to be minimized. Continuous glucose monitoring reveals actual values of glycaemia throughout the entire day, in all situations, enables retrospective evaluation of the measured levels and activates warning signal when the set glycaemia threshold levels have been exceeded. It enables an immediate reaction from a diabetic patient who can adjust his/her therapy, diet or physical activity but also analyses records retrospectively for long-term therapy changes. The utmost significance of continuous glucose monitoring is in identifying undiagnosed hypoglycaemias, especially during sleep.

Keywords

diabetes mellitus – diagnosis – monitoring – glycaemia

HISTÓRIA A VÝZNAM MONITOROVANIA GLYKÉMII

Vzhľadom na technické možnosti boli počas prvých 50 rokov liečby inzulínom pacienti s diabetes mellitus odkázaní na vyšetrovanie 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 efektívneho monitorovania. Až v priebehu 80. a 90. rokov minulého storočia sa stalo používanie glukomerov súčasťou bežnej klinickej praxe [1].

SELFMONITORING GLYKÉMII

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 situá-

cií, napríklad choroba, šport, cestovanie či subjektívne pocity. 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. Veľký glykemický profil mapuje trendovosť glykémii a celodenný stav. Ide o meranie 7 – 8 glykémii pred hlavnými jedlami a minimálne 1,5 hod po nich, pred spánkom a v noci.

KONTINUÁLNE MONITOROVANIE GLYKÉMIE

Kontinuálne monitorovanie glykémie predstavuje podobnú technologickú revolúciu v diabetológii ako Holterovo monitorovanie elektrokardiogramu 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 glukomerov [2].

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 [3]. 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 je najväčšou prekážkou lepšej glykemicko-kontroly [4]. Jednotná definícia hypoglykémie neexistuje. Podľa American Diabetes Association (ADA) je hypoglykémia definovaná ako každá epizóda abnormálne nízkej hladiny plazmatickej glukózy, ktorá vystavuje pacienta potenciálnemu riziku. Nie je možné stanoviť jednu hranicu glykémie, ktorá by definovala hypoglykémiiu, pretože glykemické prahy

sú dynamické [5,6]. ADA odporúča považovať u diabetikov liečených inzulínom za hranicu glykémie, od ktorej hrozí riziko hypoglykémie 3,9 mmol/l [6]. Táto hranica je vyššia, ako glykémia nevyhnutná na vznik symptómov hypoglykémie u nediabetikov (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 [7].

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 hypoglykémiu a vrchnej pre hyperglykémiu. 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 glukomerom, ktorý poskytuje len niekoľko hodnôt denne, za špecifických okolností [8,9].

CGMS, CGMS GOLD (MEDTRONIC MINIMED, USA)

Prvý predstavený prístroj poskytujúci neinvasívne kontinuálne monitorovanie hladiny 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 5min intervaloch po dobu monitorovania troch dní, nezobrazoval glykémiu pre pacienta [10,11].

Prístroj sa skladá 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 glykémiou je minimálny. Kvôli presnosti merania je nevyhnutná kalibrácia prístroja minimálne štyrikrát denne hodnotami glykémii z kapilárnej krvi stanovených glukomerom alebo laboratórne [11].

Senzor je miniatúrna elektróda s oxidázou vložená do podkožia. Intersticiálna glukóza je enzýmom oxidázou v elektróde konvertovaná na peroxid vodíka a ten následne na tok elektrónov. Tok elektrónov je úmerný koncentrácii glukózy v interstíciu. Senzor je semiinvasívny – narúša kožnú bariéru, ale nenarúša žiadne krvné cievy [11].

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 glykémiu v ktoromkoľvek čase, jej smerovanie, vyhodnotiť amplitúdu, trvanie hypo- alebo hyperglykemické epizódy. Podľa podrobných záznamov pacienta v prístroji je možné určiť vplyv dávky inzulínu, stresu, pohybovej aktivity a konkrétneho druhu jedla na priebeh glykemickéj krivky spôsobom, aký klasický selfmonitoring s niekoľkými vzorkami denne nikdy nemôže poskytnúť [11].

Mimoriadny význam kontinuálneho monitorovania glukózy spočíva v odhalení nepoznaných hypoglykémii, najmä počas spánku. Približne 60 % hypoglykemických stavov zostáva nerozpoznaných počas štandardného monitorovania glykémii glukomerom a navyše 53 % ťažkých hypoglykémii sa vyskytuje v noci počas spánku. Možné je tiež analyzovať príčinu hypoglykémie na základe priebehu a trendu glykemickéj krivky, rovnako posúdiť adekvátnosť liečebného zásahu pri hypoglykémii [12,13,14].

Početné štúdie preukázali zlepšenie metabolickej kompenzácie diabetika pri kontinuálnom monitorovaní glykémie

v porovnaní so sledovaním klasickým selfmonitoringom. Kontinuálne monitorovanie viedlo k významnému poklesu glykovaného hemoglobínu pri súčasnom znížení počtu hypoglykemických epizód [15].

Nevýhodou, ktorú odstraňujú novšie generácie prístrojov, je nezobrazovanie aktuálnej hodnoty koncentrácie glukózy, prípadne ďalších parametrov, pre pacienta v reálnom čase.

GUARDIAN RT (MEDTRONIC)

Guardian RT je treťou generáciou kontinuálnych glukomerov vyrábaných spoločnosťou Medtronic. Umožňuje, na rozdiel od predošlých prístrojov, aktuálne zobrazenie glykémie. Vďaka zvukovým alebo vibračným alarmom pri poklese glykémie pod stanovenú hodnotu alebo vzostupe nad stanovenú hodnotu umožňuje účinne predchádzať a aktívne zasiahnuť v prípade hypo- a hyperglykémii, nie len retrospektívne vyhodnocovať glykemické krivky. Monitor Guardianu RT komunikuje so senzorom bezdrôtovo, čo je ďalšou praktickou vo flexibilitu používania výhodou oproti CGMS. Na kalibráciu prístroja sú potrebné najmenej dve kalibračné glykémie, raz za 12 hod.

PARADIGM RT 722/522 (MEDTRONIC)

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, bez zásahu pacienta [16].

V súčasnosti je na trhu viacero poloinvasívnych, invazívnych aj neinvasívnych kontinuálnych glukomerov od rôznych výrobcov. Novinkou je implantovateľný CGMS od spoločnosti DexCom, ktorý sa implantuje subkutánne do brušnej steny na obdobie jedného roka.

Tendencia vo vývoji kontinuálnych glukomerov smeruje k vyššej presnosti, minimálnej invazívnosti, skráteniu inicializácie, redukcii 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 údaje, ktoré sú len ťažko získateľné selfmonitoringom glukomerom. Tie sú potrebné pre úpravu glykemicko-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 [17,33]. Kvalitu života diabetikov tiež zvyšuje nie len samotné zníženie výskytu hypoglykémii, ale aj zníženie strachu z nepoznanej hypoglykémie [18,34].

V súčasnosti dostupné prístroje poskytujú informáciu o aktuálnej hladine glykémie, jej smerovaní a vývoji a predpokladanú magnitúdu, poskytujú alarm pri prekročení nastavených dolných a horných hraníc glykémie, aj podľa predpokladaného vývoja [19,29].

Štúdiá porovnávajúca detekciu hypoglykémii klasickým selfmonitoringom glukomerom a kontinuálnym monitorom Freestyle Navigator CGMS [20] preukázala, že aj veľmi časté testovanie kapilárnej krvi glukomerom zachytí hypoglykémii v porovnaní s kontinuálnym monitorovaním len veľmi zriedkavo. V prípade selfmonitoringu pomocou glukomera 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 [20]. Rovnako štúdie porovnávajúce záchyt hypoglykémii v nemocničnom prostredí u diabetikov liečených inzulínom pre-

ukázali benefit v kontinuálnom monitorovaní glykémie v skoršom štádiu a citlivejšej diagnostike 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.

Limitácie v súčasnosti dostupných prístrojov na kontinuálne monitorovanie glykémie vyplývajú z technologických a fyziologických aspektov merania [11]. 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 10 – 15 min. Vo všeobecnosti je v súčasnosti dostupné kontinuálne meranie menej presné ako meranie glukomerom z kapilárnej krvi, nutné sú preto kalibrácie niekoľkokrát denne [18,22,24].

NOČNÉ HYPOGLYKÉMIE A SRDCOVÉ ARYTMIE

Náhla smrť u diabetikov je často spájaná s predĺžením QT intervalu na EKG v dôsledku kardiálnej autonómnej neuropatie a s následnou komorovou tachyarytmiou v dôsledku nočnej hypoglykémie [23,25,26]. Hypoglykémia u diabetikov 1. typu je spojená s predĺžovaním QT intervalu na EKG [2] a tiež hypoglykémia vedie k zvýšeniu plazmatických hladín katecholamínov a zníženiu koncentrácie draslíka, ktoré obe môžu zosilniť arytmogénny efekt predĺženého QT intervalu. Bola sledovaná aj súvislosť medzi nočnými hypoglykémiami a nočnými hypoglykémiami a predĺžovaním QT intervalu a komorovými tachyarytmiami na EKG pomocou kontinuálneho monitorovania glykémie a EKG Holterovho vyšetrenia [27,28,30]. V skupine 25 pacientov s diabetom 1. typu monitorovaných EKG Holterom

a kontinuálnym monitorom glykémie bolo zachytených 13 epizód (v 26 % záznamov) nočných hypoglykémii, osem z nich pod 2,2 mmol/l. Korigovaný QT interval (QTc) na EKG bol predĺžený v priebehu nočnej hypoglykémie v porovnaní s normoglykemickými obdobiami. Poruchy rytmu boli zachytené (bez sínusovej tachykardie) v ôsmich z trinástich nočných hypoglykémii (62 %). Najčastejšie boli detekované sínusová bradykardia, komorové extrasystoly, predsieňové extrasystoly a abnormality P vlny [31,32].

Literatúra

1. 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.
2. Klonoff D. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. Diabetes Care 2005; 28(5): 1231-1239.
3. 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.
4. 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.
5. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? Diabetologia 2009; 52(1): 31-34.
6. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. Diab Care 2009; 32 (Suppl 1): S3-S5.
7. 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.
8. Doničová V, Donič V. Odkrytie výkyvov glykémii kontinuálnym monitorovaním prináša nový pohľad na liečbu diabetika. Diabetes a Obezita 2003; 3(6): 59-68.
9. Nielsen JK, Christiansen JS. Self-Monitoring of Blood Glucose – Epidemiological and Practical Aspects. Diabetes Technol Ther 2008; 10 (Suppl 1): S35-S42.
10. Klonoff D. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. Diabetes Care 2005; 28(5): 1231-1239.
11. Tubiana-Rufi N, Riveline JP, Dardari D. Real-time continuous glucose monitoring using Guardian RT: from research to clinical practice. Diabetes Metab 2007; 33: 415-420.

12. Guilloid 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.
13. 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.
14. Swinnen SG, 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): 38-41.
15. 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.
16. Hanaire H. Continuous glucose monitoring and external insulin pump: towards a subcutaneous closed loop. *Diabetes Metab* 2006; 32 (5 Pt 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. Leinung M, Thompson S, Nardacci E. Benefits of continuous glucose monitor use in clinical practice. *Endocr Pract* 2009; 1-14.
19. Battelino T, Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4(3): 218-222.
20. 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.
21. Wolpert HA. The nuts and bolts of achieving end points with real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S146-S149.
22. Brez S, Berard LR, Blumer I. Monitoring Glycemic Control. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee 2008: S32-S36.
23. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1979; 17(4): 195-212.
24. 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.
25. Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999; 100(8): 813-819.
26. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34(3): 182-185.
27. Gill GV, Woodward A, Casson IF et al. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes - the „dead in bed“ syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52(1): 42-45.
28. Krahulec B. Možnosti využitia kardiovaskulárnych reflexov v diagnostike porúch autonómneho nervového systému u nediabetikov. *Nonivas Cardiol* 1995; 4(3): 165-173.
29. Monnier L, Colette C, Boegner C et al. Continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes: Why? When? Whom? *Diabetes Metab* 2007; 33(4): 247-252.
30. Pourmoghaddas A, Hekmatnia A. The relationship between QTc interval and cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 2003; 249(1-2): 125-128.
31. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH et al. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(2): 312-315.
32. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained sudden death of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8(1): 49-58.
33. Tkáč I. Optimálna glykemická kompenzácia a prevencia diabetickej neuropatie. *Súč Klin Pr* 2008; 2: 13-16.
34. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115(3): 387-397.

MUDr. Matej Bendžala
 MUDr. Ivan Očadlík
 doc. MUDr. Ľudovít Gašpar, CSc.
 doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.

II. Interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava
 mbendzala@gmail.com