

Moderné technológie v manažmente diabetes mellitus

Modern technologies in treatment of diabetes mellitus

Ingrid Dravecká

I. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

✉ **doc. MUDr. Ingrid Dravecká, PhD.** | ingrid.dravecka@upjs.sk | www.upjs.sk

Doručené do redakcie 13. 10. 2020

Prijaté po recenzii 20. 11. 2020

Abstrakt

Príchod snímačov kontinuálneho monitorovania glukózy (CGM) spôsobil progres v monitorovaní glukózy u diabetikov 1. typu. Schválenie terapeutického použitia CGM prispelo k zvýšeniu počtu používateľov CGM na celom svete, ktoré by sa malo v nasledujúcich rokoch ďalej zvyšovať, keď budú k dispozícii presnejšie a lacnejšie senzory. Hlavné spoločnosti vyvíjajúce CGM, ako napríklad Dexcom a Medtronic, ohlásili vývoj nových zariadení navrhnutých tak, aby boli menšie a lacnejšie ako súčasné najmodernejšie systémy, ktoré by sa mohli zameriavať nielen na pacientov s diabetes mellitus 1. typu, ale aj na oveľa väčší trh ľudí s diabetom 2. typu. FDA nedávno definovala novú triedu CGM zariadení, t. j. integrované systémy kontinuálneho monitorovania glukózy (iCGM), vrátane zariadení, ktoré sa majú používať ako súčasť integrovaného systému s inými kompatibilnými zariadeniami. Prvým snímačom CGM, ktorý získal schválenie FDA so značkou iCGM, je zariadenie Dexcom G6, uvedené na trh v roku 2018. CGM s údajmi o inzulínovej pumpke umožnia vylepšiť algoritmy na predikciu glukózy a automatickú moduláciu bazálneho inzulínu.

Kľúčové slová: modulácia bazálneho inzulínu – inzulínová pumpa – kontinuálne monitorovanie glukózy

Abstract

Continuous glucose monitoring (CGM) sensors have made progress in glucose monitoring in type 1 diabetics. The approval of the therapeutic use of CGM has contributed to increased number of CGM users worldwide, which should increase further in the next years as more accurate and cheaper sensors become available. Major CGM companies, such as Dexcom and Medtronic, have announced the development of new devices designed to be smaller and less expensive than current sophisticated systems, which could target not only patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) but also people with DM2. The FDA recently defined a new class of CGM devices, i. e. integrated continuous glucose monitoring systems (iCGM), including devices to be used as an integrated system with other compatible devices. The first CGM sensor with FDA approval is the Dexcom G6, launched in 2018. CGM with insulin pump data can improve glucose prediction and automatic basal insulin rate algorithms.

Key words: automatic basal insulin rate – continuous glucose monitoring systems – insulin pump

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je ochorenie, ktoré vzniká v dôsledku neprimeranej sekrécie alebo účinku inzulínu. Nedostatočná kompenzácia ochorenia s osciláciou glykémii vedie k rozvoju akútnych a chronických komplikácií DM [1]. Glykemická kontrola s minimálnym výskytom hypoglykémii je hlavným cieľom manažmentu DM, pretože ako hyperglykémia tak aj hypoglykémia sú nezávislými rizikovými faktormi mortality diabetikov [2]. Glykémia sa môže vyšetřovať v celej krvi, plazme alebo v sére. Glykémia v celej krvi je približne o 15 % nižšia. Súčasná techniky sú založené na enzymatických a hexokinázov-

vých metódach. Obe techniky sú vysoko presné a špecifické. Meranie glukomerom je založené na enzymatickej metóde. **Selfmonitoring glykémii** nie je pre väčšinu pacientov príjemný. Konvenčné zariadenia pre monitorovanie glykémie využívajú elektrochemickú metódu, ktorá si vyžaduje malé množstvo krvi získanej pichnutím do prsta pri meraní glukomerom (Self-Monitoring Blood Glucose – SMBG) alebo senzorom zavedeným do podkožného priestoru (Continuous Glucose Monitoring – CGM). Oba spôsoby môžu viesť k určitému diskomfortu a bolesti pri opakovanom užívaní. Preto je trend vyvíjať minimálne invazívne metódy s potrebou

extrakcie biotekutiny (napr. intersticiálna tekutina, slzy) s meraním glukózy enzymaticky a neinvazívne zariadenia bez potreby extrakcie tekutiny, napr. na princípe rádiácie [1]. Najväčším technologickým pokrokom pri liečbe DM je využitie inzulínových púmp a stúpajúca dostupnosť CGM pri manažmente pacienta s diabetes mellitus 1. typu (DM1T) aj diabetes mellitus 2. typu (DM2T) [2].

Porovnanie SMBG a CGM

Pri meraní glukózy CGM v 5-minútových intervaloch je každý deň generovaných 288 meraní. Pacienti na SMBG kontrolujú glykémiu 4- až 7-krát denne [3,4]. CGM taktiež poskytuje informácie o trende a rýchlosti zmeny koncentrácie glukózy. Väčšina CGM produktov má alarmy pre nízku a vysokú glykémiu, klesajúci a stúpajúci vývoj glukózy. Nevýhodou CGM v porovnaní so SMBG je, že CGM senzory občas zlyhajú alebo generujú nesprávne údaje. Preto v minulosti boli CGM schválené ako pomocná metóda, na základe ktorej neboli realizované terapeutické rozhodnutia. Pacienti si museli overiť glykémiu glukomerom a podľa nej upraviť liečbu. To sa zmenilo v roku 2016, kedy FDA (Food and Drug Administration – Úrad pre kontrolu potravín a liečiv) schválila Dexcom G5 Mobile ako prvý CGM, pri ktorom mohli byť terapeutické rozhodnutia robené bez overenia glykémie glukomerom [3]. CGM zariadenia merajú glukózu v intersticiálnej tekutine (IST) s časovým oneskorením 6–12 minút, čo znamená, že hodnota z CGM nereflektuje aktuálnu glykémiu. SMBG je jednoduchšia metodika a odráža aktuálnu presnú glykémiu [1].

Publikované **randomizované kontrolované štúdie** (Randomized Controlled Trial – RCT) potvrdili pri užívaní CGM zlepšenie kontroly glykémie, zmiernenie hypoglykemických epizód a zníženie glykemickej variability [4,5]. Nie všetky výsledky boli spojené so štatisticky významným poklesom HbA_{1c} , čo sa dá vysvetliť nízkym východiskovým HbA_{1c} pri vstupe do štúdie, znížením výskytu hypoglykémii a znížením variability glukózy [5]. Randomizovaná cross-over štúdia GOLD sledovala 161 pacientov s DM1T s východiskovým HbA_{1c} 8,6 % používajúcich SMBG vs CGM počas 26 týždňov. Použitie CGM bolo spojené so štatisticky významným poklesom HbA_{1c} o 0,4 %. Použitie CGM bolo tiež spojené so signifikantným skrátením času strávenom v hypoglykémii < 3,8 mmol/l počas dňa o 40 %, večer o 48 % [6]. Štúdia IN CONTROL sledovala 52 participantov s DM1T (44 % v liečbe intenzifikovaným inzulínovým režimom – Intensive Insulin Therapy/IIT, 56 % v liečbe kontinuálnou subkutánnou infúziou inzulínu – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion/CSII), ktorí boli randomizovaní na monitorovanie SMBG alebo CGM. Medzi inklúzne kritériá patrilo fenomén nevedomia si hypoglykémie. Nepozoroval sa rozdiel v hladine HbA_{1c} . CGM bol asociovaný so signifikantným poklesom času strávenom v hypoglykémii < 3,8 mmol/l o 75 % [7]. Štúdia COMISAIR zhrňala 65 pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} 8,3 % randomizovaných do 4 skupín: IIT +

SMBG (n = 18), CSII + SMBG (n = 20), IIT + CGM (n = 12) alebo pumpy podporované senzormi (sensor augmented pump – SAP), n = 15. Účastníci boli sledovaní 1 rok v 3-mesačných intervaloch. Skupiny SAP a IIT + CGM preukázali porovnateľné výsledky so štatisticky významným znížením HbA_{1c} (7,1 % na konci štúdie), ako aj glykemickej variability. Skupina CSII + SMBG tiež preukázala zlepšený HbA_{1c} 7,9 % a glykemickú variabilitu. Autori štúdie však poznamenali, že IIT + CGM boli „jednoznačne lepšie“ ako CSII + SMBG. Skupina IIT + SMBG nezaznamenala významné zlepšenie v žiadnom z koncových ukazovateľov štúdie [8]. Prieskum 1 040 adolescentov a ich rodičov potvrdil, že užívanie CGM znížilo výskyt emočného stresu vo vzťahu k cukrovke v porovnaní s IIT, CGM + CSII a samotnou CSII [9].

Kontinuálne monitorovanie glukózy (CGM)

Indikácie CGM

Pacienti s **DM1T**: opakované merania SMBG, časté hypoglykémie s fenoménom nevedomia si hypoglykémie, nočné hypoglykémie [3,10], glykemická variabilita, HbA_{1c} nad optimálnou hodnotou, diskrepancia medzi SMBG a HbA_{1c} , športovci, zamestnania, pri ktorých je nutné sa vyhnúť hypoglykémiam [3,4], inzulínové pumpy podporované senzormi (SAP), tehotenstvo [4,10], liečba IIT alebo CSII [4]. Technológie pre CSII a CGM boli pôvodne určené pre pacientov s DM1T, ale teoreticky môžu byť využité aj u **DM2T**, hlavne u pacientov na IIT režime [11].

Glukózové senzory

CGM je sprostredkovaný nositeľným senzorom, ktorý automaticky a opakovane meria glukózu v pravidelných intervaloch najčastejšie v IST. Väčšinou pozostáva z 3 častí: senzor, transponder, ktorý bezdrôtovo prenáša informáciu, a prijímač, ktorý zobrazuje hodnoty [3]. CGM zariadenia môžu byť **invazívne** (intravaskulárne – venózne a arteriálne), **minimálne invazívne** (subkutánne) a **neinvazívne** (slzy, sliny, IST a pot) (obr. 1) [2]. Glukóza je meraná v IST na princípe glukózovej oxidácie alebo intravenózne na elektrochemickom princípe, fluorescenčne, optickou polarimetriou, optickou koherenčnou tomografiou, spektroskopicky alebo termálnou emisnou spektroskopiou a elektrochemickou spektroskopickou impedanciou. Z ďalších možných technológií je meranie glukózy ultrasonograficky, sonoforézou a ionoforézou [1]. Medzi limitácie technológií, ktoré znižujú presnosť subkutánnych senzorov, patrí potreba pravidelnej kalibrácie, oneskorenie merania a interferencia substancí (maltóza, kyselina askorbová, dopamín, manitol, kyselina močová, kyselina salicylová). Taktiež nie je dostatok informácií o presnosti senzora počas hypotenzie, hypotermie a hypoxie [2].

História senzorov CGM

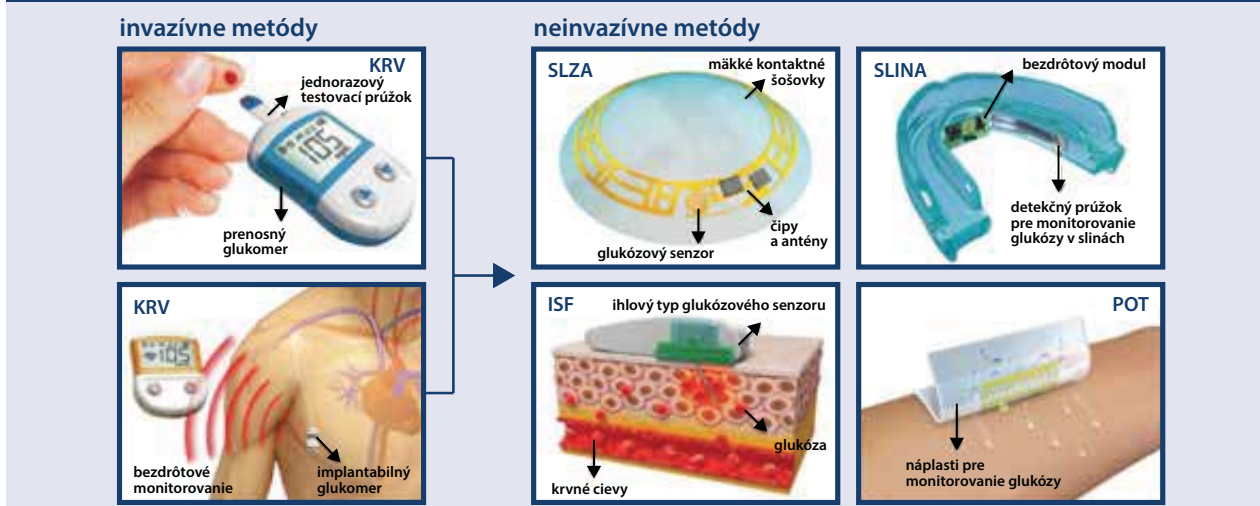
Prvé prototypy CGM na princípe glukózo-oxidázy (GOx) sa objavili na trhu v roku 1999 na analýzu retro-

spektívnych údajov [4]. Medzi obmedzenia patrila nedostatočná presnosť, ktorá sa zvyčajne hodnotí porovnaním krivky CGM s veľmi presnými laboratórnymi hodnotami glykémie. Na základe týchto rozdielov je možné vypočítať priemerný absolútny relatívny rozdiel (Mean Absolute Relative Difference – **MARD**), ktorý sa v súčasnosti považuje za najviac akceptované hodnotenie presnosti CGM, SMBG, minimálne invazívnych a neinvazívnych zariadení. Hodnota pozostáva z priemeru všetkých absolútnych chýb medzi meranými hodnotami zariadenia a referenčnými hodnotami. Vyjadruje sa v percentách a reprezentuje blízkosť nameraných údajov k skutočnej hodnote. Čím je hodnota nižšia, tým je meranie presnejšie [1,4]. V roku 2004 spoločnosť Medtronic predstavila prvý systém CGM v reálnom čase (Medtronic Real-Time Guardian). Tento systém poskytoval pacientom hodnoty glukózy každých 5 minút, po dobu 3 dní s alarmom, pokiaľ hladina glukózy bola buď príliš

vyšoká alebo príliš nízka. MARD bol odhadnutý na 15 %. Následne bol vyvinutý Dexcom SEVEN Plus so životnosťou 7 dní a MARD 16,7 %. V tom istom roku bol uvedený na trh produkt Abbott Freestyle Navigator s glukózovým senzorom, ktorý sa mohol nosiť 5 dní a dosiahol MARD 12,8 %. V porovnaní s SMBG, ktorého MARD je medzi 5–10 %, predstavovala nízka presnosť (t. j. zvýšený MARD) týchto CGM systémov „prvej generácie“ jednu z hlavných prekážok ich užívania [4].

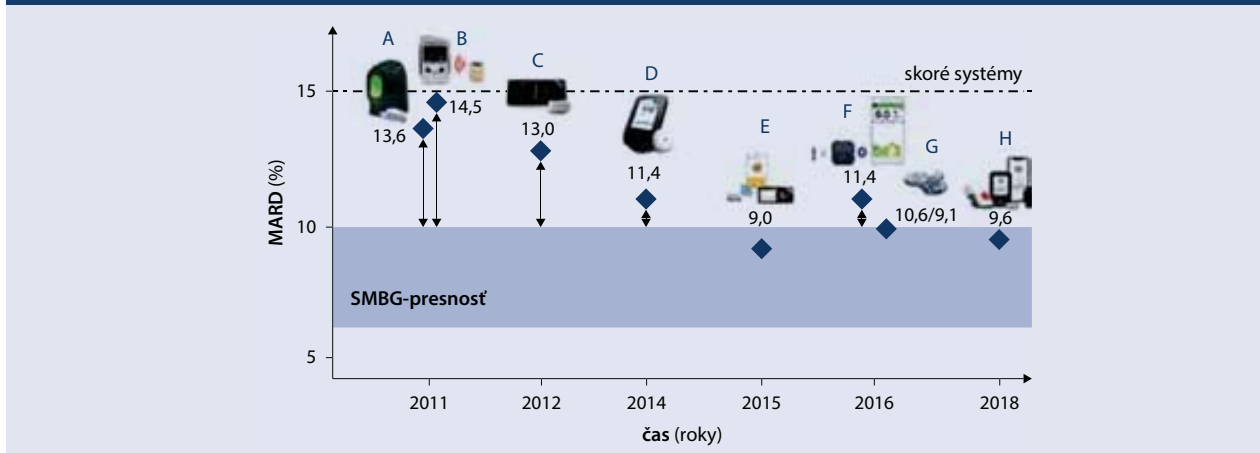
Prvým produktom **novej generácie** bol systém Medtronic Enlite CGM, ktorý okrem dosiahnutia MARD 13,6 % mal predĺženú dobu nosenia až na 6 dní a bol menší a vodotesný, so zapamätaním koncentrácie glukózy až do 10 hodín v prípade, ak bolo pripojenie prijímača a vysielača z akýchkoľvek dôvodov prerušené. V tom istom roku spoločnosť Abbott uviedla na trh nový produkt Freestyle Navigator II, ktorý poskytoval údaje každú minútu s 12,3 % MARD. V roku 2012 spoločnosť

Obr. 1 | Vývoj elektrochemických senzorov na monitorovanie glukózy [12]



ISF – interstrial fluid/intersticiálna tekutina

Obr. 2 | Vývoj presnosti CGM systémov v priebehu rokov [4]



Zľava: **A** Medtronic Enlite **B** Abbott Free-style Navigator **C** Dexcom G4 Platinum **D** Abbott Free-style Libre **E** Dexcom G4 Platinum so softvérom 505 **F** Senseonics Eversense **G** Dexcom G5 **H** Dexcom G6
MARD – Mean Absolute Relative Difference/priemerný absolútny relatívny rozdiel **SMBG** – Self-Monitoring of Blood Glucose/self-monitoring glykémie

Dexcom predstavila menší senzor G4 so 7-dňovým meraním a znížením MARD na 13 %, neskôr sa zlepšil na 9 % vďaka novým algoritmom integrovaným priamo do senzora. V roku 2015 spoločnosť Dexcom uviedla na trh G5 Mobile CGM systém s MARD 9 % a dobou nosenia 7 dní, ktorý umožňuje priamy prenos údajov o koncentrácii glukózy do mobilného telefónu používateľa bez potreby špecializovaného prijímača. Neskôr, v roku 2016, Abbott komercializoval Freestyle Libre s MARD 11,4 %. Tento systém CGM je prvý, ktorý počas nosenia nevyžaduje testovanie glykémie glukomerom. Okrem toho sa predĺžila doba nosenia až na 14 dní. Spoločnosť Dexcom v roku 2017 uviedla na trh G6 systém CGM, ktorý je možné používať bez kalibrácií in vivo počas 10 po sebe nasledujúcich dní, čím sa zabezpečuje rovnaká presnosť ako pri modeli G5 Mobile. V tom istom roku spoločnosť Medtronic uviedla Guardian Sensor 3, ktorého presnosť bola kvantifikovaná ako 9,1 % MARD. Tento senzor je o 80 % menší ako Enlite a zaručuje až 7 dní životnosti, ako aj kratšiu dobu uvedenia do prevádzky. Na obr. 2 je uvedený vývoj presnosti systémov CGM v priebehu rokov [4].

Na rozdiel od zariadení CGM od spoločnosti Dexcom alebo Medtronic, zariadenie Freestyle Libre nemá žiadne alarmy, ak glykémia klesne. Z tohto dôvodu je zariadenie Freestyle Libre označené ako zariadenie na **rýchle monitorovanie glukózy** (Flash Glucose Monitoring – FGM), t. j. zariadenie, ktoré meria glukózu v nepretržitom čase bez potreby kalibrácie, ale zobrazuje namerané hodnoty iba pri skenovaní senzora pomocou prijímača. FGM je niekedy považovaný za separátnu súčasť CGM. Hodnoty glukózy sa zobrazia, len keď užívateľ skenuje senzor priložením čítačky alebo mobilného telefónu. FGM nezobrazuje kontinuálny real-time graf glukózy. Generuje retrospektívne grafy glukózy. Zariadenia sú presné, od výrobcu kalibrované, obsahujú 2-týždňový senzor, sú malé a ľahké s vylepšenou metódou na inzerciu senzora [4,10]. Prehľad v súčasnosti používaných CGM senzorov ukazuje tab [4].

Elektrochemické senzory na báze GOx majú niektoré nedostatky – napríklad možnú interferenciu s aktívnymi látkami, ich závislosť od dostupnosti enzýmu na povrchu elektródy a časové oneskorenie medzi koncentráciou glukózy v IST a glykémiou (5–10 min). V tejto

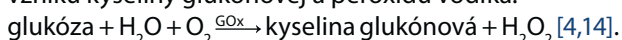
Tab | Hlavné charakteristiky presnosti, funkcií a limitácií dostupných CGM senzorov [4]

zariadenie	CGM systém	presnosť MARD (%)	kalibrácia	životnosť (dni)	inteligentné funkcie	hlavné limitácie
Medtronic	Enlite Sensor	13,6	à 12 od.	6	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, integrácia s pumpami Medtronic	schválený len ako pomocné zariadenie interakcia s acetaminofénom
	Guardian Sensor 3	10,6 (brucho) 9,1 (rameno)	à 12 hod	7	trendové šípky, varovanie pri zmene hypo/hyperalarmy, integrácia s pumpami Medtronic	schválený len ako pomocné zariadenie interakcia s acetaminofénom
Abbott	Freestyle Navigator II	14,5	2, 10, 24 hod a 72 hod po inzercii	5	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy	schválený len v niektorých európskych krajinách ako pomocné zariadenie
	Freestyle Libre	11,4	nie	14	trendové šípky	potreba skenovania na odčítanie glukózy, nevhodný pri fenoméne nevedomenia si hypoglykémie, overenie SMBG pri špecifických epizódach
	Freestyle Libre 2	nedostupné	nie	14	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie	potreba skenovania na odčítanie glukózy, nevhodný pri fenoméne nevedomenia si hypoglykémie, overenie SMBG pri špecifických epizódach
Dexcom	G4 Platinum	9	à 12 hod	7	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie	schválený len ako pomocné zariadenie
	G5 Mobile	9	à 12 hod	7	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie, bezdrôtová komunikácia s 5 zariadeniami	overenie SMBG pri špecifických epizódach interakcia s acetaminofénom
	G6	10	nie	10	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy, vzdialené monitorovanie, bezdrôtová komunikácia s 5 zariadeniami	overenie SMBG pri špecifických epizódach
Senseonics	Eversense	11,4	nie	90	trendové šípky, varovanie pri zmene, hypo/hyperalarmy	senzor musí byť zavedený a odstránený lekárom schválený ako pomocné zariadenie len v Európe

súvislosti boli navrhnuté glukózové senzory založené na optickom snímaní, infračervenej detekcii, Ramanovej spektroskopii a fluorescencii. V roku 2016 spoločnosť Senseonics uviedla na trh značku Eversense, prvý implantovateľný systém CGM založený na snímaní fluorescencie, má životnosť 90 dní a presnosť 11,4 % MARD. Tento senzor je vhodný pre pacienta, ktorý je ochotný podstúpiť jednoduchý chirurgický zákrok (obr. 3) [1,4].

Senzory na báze glukózo-oxidázy

Senzory na monitorovanie koncentrácie glukózy sú založené na zlúčeninách reagujúcich s glukózou (glukózo-oxidáza, konkanavalin A, kyselina fenyl-borová). Glukózo-oxidáza (GOx) je najviac preštudovaný enzým pri monitoringu hladiny glukózy [14]. Účinkuje ako špecifický biokatalyzátor pri oxidácii glukózy za vzniku kyseliny glukónovej a peroxidu vodíka:



Prvá generácia GOx senzorov monitoruje spotrebu O_2 alebo produkciu H_2O_2 , ktorý reaguje s elektródami, ktoré indukujú množstvo spotrebovanej glukózy [12]. Kofaktory GOx súťažia s tkanivovým kyslíkom, a preto pri hypoxii môže byť koncentrácia glukózy nadhodnotená [3]. **Senzory druhej generácie** nevyžadujú kyslík, preto glukóza nie je ovplyvnená hypoxiou, ale ich kofaktory sú toxické a nemôžu byť implantované [3]. GOx senzory druhej generácie sú vybavené redoxnými mediátormi, ktoré interagujú priamo s enzýmami. Napríklad ferocén je inkorporovaný ako difúzny elektrónový mediátor, ktorý reaguje s GOx v procese výmeny elektrónov. Pri reakcii s glukózou v elektródach obsahujúcich ferocén a GOx sa zvýši prúd. Bežné mediátory fe-

rocénu alebo derivátov ferikyjanidu sa však neodporúčajú pre zariadenia in vivo z dôvodu ich možného vylúhovania a z toho vyplývajúcich problémov s toxicitou [12]. **GOx senzory 3. generácie** nevyžadujú žiadny kofaktor na prijatie uvoľnených elektrónov [3]. Tieto senzory používajú enzýmy upravené pomocou genetického inžinierstva, ktorých štruktúry sú upravené tak, aby uľahčovali priamu výmenu elektrónov medzi elektródami a zabudovanými enzýmami (obr. 4) [12].

Senzory na báze glukózo-dehydrogenázy

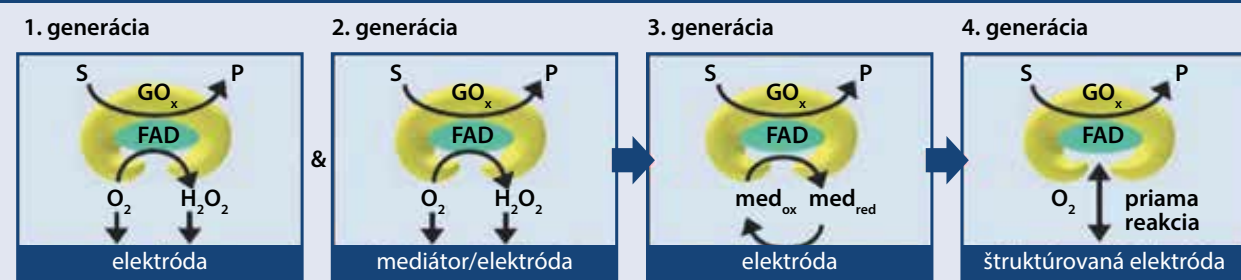
Okrem GOx sa ako kľúčový materiál elektrochemickej reakcie pre glukózové senzory používa ďalšia enzýmová skupina **glukózo-dehydrogenáza** (GDH). Senzory na báze GDH môžu byť klasifikované podľa rôznych kofaktorov, od pevne viazaných FAD (flavin adenin dinukleotid – podjednotka enzýmu GOx) alebo pyrochinolín chinónu (pyrroloquinoline quinone – PQQ) po neviazaný nikotínamid adenín dinukleotid fosfát (NADP). Zatiaľ čo GOx využíva O_2 ako externý akceptor elektrónov, GDH nie je schopná využívať O_2 , čím sa vyhýba problému s jeho dodávkou. Amperometrická detekcia založená na GDH je preto nezávislá od koncentrácie O_2 . Avšak FAD/PQQ-GDH má širokú substrátovú špecifitu a katalyzuje ďalšie analyty v krvi, ako je napríklad maltóza. Preto je potrebné eliminovať aktivitu enzýmov voči iným druhom a zlepšiť tak špecifickosť substrátu [12].

Koncentrácia glukózy v IST môže zaostávať za glykémiou 5–15 minút, hlavne keď sa glykémia mení rapídne. Oneskorenie má 3 zložky: 1. fyziologický čas oneskorenia s gradientom 0,3–0,8, ktorý je spôsobený

Obr. 3 | Implantovateľný glukózový senzor Eversense [13]



Obr. 4 | Glukózové senzory na báze glukózo-oxidázy [12]



prietokom krvi v koži; 2. reakčný čas senzora na difúziu glukózy do senzora; 3 čas spracovania signálu senzorom. Väčšina CGM vyžaduje kalibráciu kapilárnou glykémiou 2-krát denne, ktorá by sa nemala realizovať pri výraznej zmene glykémie (po jedle, po cvičení). Aj príliš častá kalibrácia môže spôsobiť chyby v meraní [3].

Invazívne (implantovateľné) senzory na princípe mikrodialýzy

Medzi nevýhody týchto senzorov patrí krátky čas účinnosti a nízka biokompatibilita. Intravenózna mikrodialýza je metóda, pri ktorej sa do žily zavedie mikrodialyzačná sonda s polopriepustnou membránou, pričom glukóza obsiahnutá v dialyzáte sa zisťuje pripojeným glukózovým senzorom (obr. 5). Keďže senzor je od sondy vzdialený, vzniká 5-minútové oneskorenie. Keď je toto oneskorenie korigované, koncentrácia dialyzátovej glukózy sa dobre zhoduje s referenčnou koncentráciou glukózy v krvi. Systém vyžaduje, aby bola sonda

aplikovaná do žily a pripojená k pumpe a glukózovému senzoru, preto je pre používateľov počas fyzickej aktivity nevhodná. Intravenózna mikrodialýza sa využíva na monitorovanie glukózy u pacientov na jednotke intenzívnej starostlivosti [12].

Minimálne invazívne a neinvazívne CGM

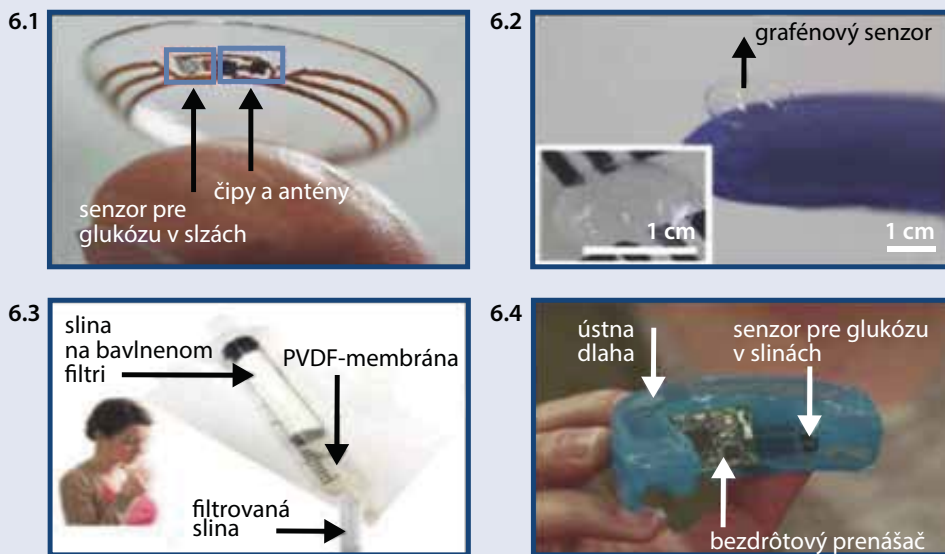
Hladiny glukózy v biotekutinách ako sú slzy, sliny, IST a pot, korelujú s hladinami v krvi [1,12]. Glukózové senzory na princípe kontaktných šošoviek merajú koncentráciu glukózy v **slzách** (obr. 6.1). Pre pohodlie užívateľa by snímač nemal brániť zornému poľu a mal by byť bezdrôtový. Preto čipy a antény na bezdrôtovú komunikáciu, ktoré sú namontované na šošovke, musia byť miniatúrne (obr. 6.2). Ďalším problémom glukózového senzora v šošovke je jeho bezdrôtové nabíjanie. Preto bola vyvinutá bunka na biopalivá, ktorá využíva askorbát ako zdroj paliva [12].

Sliny sú výhodnou biotekutinou, pretože je ich ľahké získať (pluvaním). Presnému meraniu koncentrácie glukózy však môžu brániť rôzne nečistoty v slinách po požití potravy a strávené metabolity. Glukóza v slinách sa dá merať po odfiltrovaní veľkých biomolekúl (obr. 6.3). Na rozdiel od toho bol na priame meranie glukózy v slinách navrhnutý glukózový senzor typu chrániča zubov – protézy, strojčeka (obr. 6.4). Aby bola takáto konštrukcia glukózového senzora praktická, zariadenie by malo byť vyrobené z biokompatibilných a netoxických materiálov, pretože vylúhovanie potenciálnych toxických zložiek do tráviaceho systému môže mať vážne dôsledky. Pri meraní môžu sliny slúžiť ako všestranná biotekutina, pretože sa v nej môžu merať ďalšie klinicky významné analyty vrátane laktátu a cholesterolu, ktoré sa môžu merať súčasne s glukózou. Korelácia medzi hladinami glukózy v krvi a v slinách potvrdzuje, že sliny sú klinicky relevantné. Existujú však určité obmedzenia systémov

Obr. 5 | Schematická ilustrácia mikrodialyzačného katétra pre monitorovanie glykémie [12]



Obr. 6 | Monitorovanie glukózy v slzách (6.1 a 6.2) a slinách (6.3 a 6.4) [12]



PVDF – polyvinylidene difluoride

merania glukózy v slzách a slinách, pretože kontaktné šošovky a chrániče úst sú nepohodlné pri dlhodobom používaní a sú spojené s nepriaznivými účinkami na oči a zuby a množstvo týchto biotekutín je obmedzené [12].

Intersticiálna tekutina obsahuje glukózu v koncentrácii podobnej hladine glukózy v krvi. Senzor kontinuálneho merania glukózy meria glukózu pomocou subkutánnej mikrodialyzačnej sondy (obr. 7.1) alebo mikroihly (obr. 7.2), ktorá sa využíva častejšie. Tento senzor má bezdrôtovú komunikačnú jednotku, ktorá prenáša informáciu o hladine glukózy v krvi do zariadenia, napr. inzulínovej pumpy (obr. 7.3). Pretože senzor nepretržite monitoruje glukózu, odráža presnejšie zmeny glukózy v krvi v reálnom čase (obr. 7.4) [12].

Pri ionoforetickom type sa látka vyvolávajúca pot, ako je pilokarpín, ionoforézou aplikuje do kože, aby sa vytvoril pot a následne sa zmeria intersticiálna glukóza zmiešaná s potom (obr. 7.5). Koncentrácia intersticiálnej glukózy extrahovanej ionoforeticky úzko koreluje s koncentráciou glukózy v krvi (obr. 7.6). Pri type reverznej ionoforézy sa glukóza priamo extrahuje použitím elektrického poľa. Pri fyziologickom pH má pokožka záporný náboj a Na^+ slúži ako hlavný prúdový nosič, čím vytvára prevažujúci iónový tok smerom ku katóde. Nepolárna glukóza je vedená do katódy a detegovaná na katóde. Zariadenie s názvom GlucoWatch založené na tejto technológii bolo komerčne dostupné (obr. 7.7), ale bolo následne stiahnuté z trhu pre viaceré problémy, ako nepresnosť merania, aplikácia elektrického poľa spôsobovala podráždenie pokožky, vyžadovali sa ďalšie kalibrácie pomocou glukomera a potenie narúšalo meranie [1,12]. GlucoWatch navyše nedokázal monitorovať glukózu v krátkych intervaloch, pretože glukóza sa extrahovala a merala v rôznych časoch. Na prekonanie týchto nevýhod bol navrhnutý glukózový senzor reverznej ionoforézy typu tetovania, ktorý aplikuje nižší elektrický prúd a je komfortnejší k pokožke [12] (obr. 7.8).

Pot má pri neinvazívnom monitorovaní glukózy oproti iným biotekutinám výhody, pretože potné žľazy sú distribuované po celom tele a reakcia potu sa považuje za dostatočne rýchlu, aby odrážala fyziologické podmienky v jadre tela. Pot sa vylučuje na povrch kože po izotonicknej sekrécii zo sekréčného kanáliku potnej žľazy a reabsorpcii NaCl cez reabsorpčný kanálik. Pretože glukóza z potu zostáva v tomto kroku neabsorbovaná, dá sa ľahko merať monitorovacími senzormi (obr. 8.1). Boli vyvinuté rôzne typy senzorov, ktoré pohodlne monitorujú glukózu z potu počas cvičenia. Nositeľné náramky (obr. 8.2) a náplasti (obr. 8.3) môžu nepretržite sledovať zmeny glukózy v pote. Jednorazové snímače analogické s testovacími prúžkami ponúkajú jednoduché meranie glukózy v pote, pretože kapilárny kanálik v prúžku efektívne absorbuje pot (obr. 8.4). Taktiež boli vyvinuté integrované systémy elektrochemického snímania na zlepšenie presnosti detekcie glukózy potu. Zatiaľ čo teplota a kyslosť krvi zostávajú homeostatické, tieto parametre v pote sa môžu líšiť v závislosti od podmienok tvorby potu a kolísanie môže oslabiť spoľahlivosť enzymatickej detekcie. Pot môže byť kyslý (pH 4–5) v závislosti od množstva vylučovanej kyseliny mliečnej a jeho teplota je priamo ovplyvnená teplotou okolia. Preto sú snímače teploty a pH integrované spolu so snímačmi glukózy, a tak zvyšujú presnosť monitorovania glukózy na základe vopred kalibrovaných údajov. Zvýšenie teploty spôsobí, že glukózový senzor nadhodnotí namerané hladiny glukózy, pretože vyššie teploty zvyšujú enzymatickú aktivitu. Túto teplotnú závislosť glukózového senzora je možné korigovať integráciou teplotného senzora. Podobne môže byť závislosť od pH korigovaná pomocou integrovaného senzora pH [12].

Budúcnosť neinvazívnych senzorov (CGM)

Intenzívny výskum sa venuje senzormi, ktoré by merali presnejšie, využívali rôzne technológie a mali algoritmy smerujúce k tzv. closed loop systému. Algoritmy sa môžu rozdeliť na 2 skupiny: korekčné (úprava kvality samot-

Obr. 7 | Monitorovanie glukózy v intersticiálnej tekutine [12]



FPCB – Flexible Printed Circuit Board/flexibilné tlačené spoje ISF – interstitial fluid/intersticiálna tekutina

ného signálu) a prediktívne (odhad vývoja koncentrácie glukózy alebo vylepšenie merania). Pri prístupe s **viacerými senzormi** sú signály z glukózových senzorov kombinované s údajmi z iných senzorov, ktoré merajú teplotu, pohyb, vlhkosť, perfúziu krvi, rovnako ako príjem sacharidov, typ a dávky inzulínu, stres a fyzickú záťaž. Algoritmy predikcie umožňujú predpovedať vývoj glukózy v krátkom a dlhšom čase, hypoglykémii a hyperglykémii. Tento prístup smeruje k umelému pankreasu alebo closed loop systému, ktorý automaticky podá určité množstvo inzulínu na základe predpokladanej koncentrácie glukózy [1].

Súčasná použitia CGM technológií

Profesionálne použitie

Profesionálne systémy CGM sú vo vlastníctve zdravotníkov. Zaslepené CGM zariadenia zbierajú údaje o koncentrácii glukózy kontinuálne, ale nezobrazujú ich používateľom v reálnom čase; údaje sa môžu retrospektívne skontrolovať len na konci monitorovania. Tento systém umožňuje sledovať glukózové profily pacientov bez ovplyvnenia ich správaním. Medzi profesionálne CGM zariadenia patria systém Abbott FreeStyle Libre Pro a systém Medtronic iPro2 (obr. 9). Retrospektívna analýza údajov CGM umožňuje lekárovi extrahovať ukazovatele glykemického variability, identifikovať predtým nevyhodnotenú glukózovú vzorce a zodpovedajúcim spôsobom upraviť terapeutické režimy [4].

Personálne použitie

Okrem retrospektívnej analýzy údajov umožňujú systémy CGM na personálne použitie jednotlivcovi vizualizáciu informácií o aktuálnych trendoch glukózy v prenosnom prijímači alebo smartfónoch v reálnom čase. Väčšina osobných systémov CGM, ktoré sú v súčasnosti na trhu, vrátane zariadení Dexcom G5 Mobile a G6, Medtronic Enlite a Guardian a Senseonics Eversense (obr. 2), poskytuje alarmy pri vysokých a nízkych hodnotách glukózy. Alarmy nie sú k dispozícii pri FreeStyle Libre, ktorý patrí do kategórie zariadení FGM [3,4]. Zariadenia FGM novej generácie, napr. FreeStyle Libre 2, už varujú pacienta pred výkyvmi glukózy. CGM na osobné použitie tiež umožňujú zdieľanie údajov s tretími stranami, ako sú rodičia, partneri a lekári. Sensory Dexcom G5 Mobile, G6 a Eversense môžu zdieľať údaje v reálnom

čase, čo je veľmi užitočné pre detskú populáciu, pretože rodičia majú možnosť vzdialene skontrolovať glykémiu svojich detí počas školy, fyzickej aktivity alebo spánku. Sensory FreeStyle Libre a Medtronic Enlite a Guardian môžu zdieľať údaje, ale nie v reálnom čase [4]. Vďaka najnovšiemu technologickému vývoju a vylepšeniu algoritmov spracovania signálu sa v posledných rokoch presnosť senzorov CGM značne zlepšila a dosiahla rozsah presnosti výkonu zariadení SMBG (MARD < 10 %). Tieto vylepšenia viedli k schváleniu použitia CGM na prijímanie rozhodnutí o liečbe bez potvrdzujúcich overení glukomerom. V rokoch 2014–2015 dostali v Európe toto povolenie 3 senzory CGM: FreeStyle Navigator II, FreeStyle Libre a Dexcom G5 Mobile. Schválenie použitia zo strany FDA prišlo o niekoľko rokov neskôr: Dexcom G5 Mobile získal schválenie v roku 2016, nasledovalo FreeStyle Libre v roku 2017 a Dexcom G6 v roku 2018. Napriek povoleniu rozhodovať sa o úprave liečby bez overenia glukomerom, spoločnosti vyrábajúce senzory stále odporúčajú použitie glukomera, ak sa príznaky nezhodujú s hodnotami snímača [4,10].

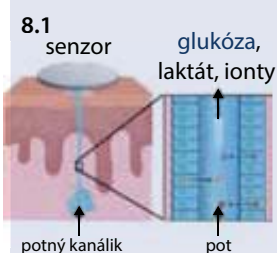
CGM a inzulínové pumpy

Inzulínové pumpy užívané v súčasnosti sú spoľahlivé, bezpečné, malé a ľahké. Ich integrovaný softvér sa taktiež vyvíja a je schopný dávkovať inzulín a merať glykémiu, má funkciu bolusového kalkulátora a povolené prepojenie s inými kompatibilnými systémami [17]. Správne nastavenie bazálnej dávky v inzulínovej pumpe by malo udržiavať glykémiu v stave nalačno v optimálnom rozmedzí. Na základe monitorovania glykémie sa následne upravuje bazálna dávka inzulínu v pumpe. CGM umožňuje kontinuálne monitorovanie koncentrácie glukózy

Obr. 9 | Profesionálne CGM – Abbott FreeStyle Libre Pro a Medtronic iPro2 [15,16]



Obr. 8 | Monitorovanie glukózy v pote [12]



v podkoží každých 5 minút. Väčšina senzorov používaných pri CGM sa aplikuje do podkožia na bruchu alebo ramene. Sensor je prepojený s transponderom, ktorý prenáša informáciu o koncentrácii glukózy do zariadenia, ktoré ukazuje aktuálnu koncentráciu glukózy, trendy a alarmy upozorňujúce na výkyvy glukózy (podľa nastavenia) [18]. **SAP** (Sensor Augmented Pump) je systém, ktorý zobrazuje údaje zo senzora na inzulínovej pumpe, ale nevykonáva žiadne automatické akcie. Tento systém využíva CGM na určenie a úpravy dávky inzulínu v pumpe pacientom – **open loop system**. Od roku 2006 sú komerčne dostupné zariadenia integrujúce CGM senzory a inzulínové pumpy (**SIP** – Sensor Integrated Pump) [3,17]. Systém Medtronic MiniMed Paradigm Real-Time bol prvým zariadením umožňujúcim takúto integráciu [4,17,18]. Od roku 2015 sú niektoré CGM zariadenia schválené aj na terapeutické použitie pri dávkovaní inzulínu. Hlavným benefitom je prepojenie oboch zariadení do integrovaného systému [18].

Pri vývoji umelého pankreasu sa zvažuje 5 úrovní:

1. pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy (Low Glucose Suspend – LGS)
2. prediktívne pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy (Prediction Low Glucose system – PLGS)
3. hybridné closed loop systémy s uzavretou slučkou (Hybrid Closed Loop system – HCL) s podávaním bolusov užívateľom
4. úplné closed loop systémy (dávkujúce iba inzulín)
5. bihormonálne closed loop systémy (dávkujúce inzulín a glukagón) [10]

Pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy

V roku 2009 boli na trh uvedené integrované systémy Medtronic vybavené funkciou LGS, ktorá umožňuje automaticky pozastaviť infúziu bazálneho inzulínu až na 2 hodiny, keď merania CGM klesnú pod užívateľom definovanú prahovú hodnotu glukózy (**Medtronic Paradigm Veo** a **MiniMed 530G**) [4,18].

Prediktívne pozastavenie infúzie inzulínu pri nízkej hladine glukózy

Systémy **Medtronic MiniMed 640G** a **630G** implementujú funkciu SmartGuard, vďaka ktorej systém automaticky pozastaví podávanie bazálnej dávky, keď je predpoklad, že koncentrácia glukózy do 30 minút dosiahne hodnotu 1,1 mmol/l nad hodnotou nastavenou ako hypoglykemický prah – PLGS [4,18]. Bezpečnosť je hodnotená ako schopnosť algoritmu nevieť k následnej hyperglykémii a diabetickej ketoacidóze pri pozastavení dávkovania bazálneho inzulínu. PLGS je superiórny v porovnaní s LGS a vedie k významnej redukcii výskytu hypoglykemických exkurzií [18]. Dexcom G5 CGM sa môže integrovať s Animas Vibe systémom a Roche Accu-Chek [3]. Algoritmy vyvinuté Buckinghamom et al ako aj tie, ktoré sú implementované v komerčných zariadeniach, môžu zapnúť alebo vypnúť iba bazálne podávanie inzulínu. Iný prístup bol vyvinutý skupinou vedenou prof. Kovatchevom, ktorá navrhla algoritmy na

zníženie (nie pozastavenie) bazálneho podávania inzulínu s 15-minútovou predikciou glukózy v závislosti od predpokladaného rizika hypoglykémie [4].

Hybridné closed loop systémy (s uzavretou slučkou)

Väčšina systémov s uzavretou slučkou (HCL) používa hybridný prístup, pri ktorom bolusy manuálne podáva užívateľ (výpočet bolusu podľa množstva jedla), zatiaľ čo bazálna rýchlosť inzulínu sa automaticky vyladí kontrolným algoritmom [4]. Pumpa **MiniMed 670G** je prvým HCL systémom, ktorý automaticky upravuje dávku bazálneho inzulínu (zvyšuje, znižuje) podľa glukózových trendov meraných CGM [3,19]. Lepore et al sledovali efekt metabolickej kontroly a glukózovej variability pri prechode zo SIP s PLGS (Minimed 640G) na HCL systém (Minimed 670G) u 20 pacientov s DM1T počas 6 mesiacov v porovnaní s 20 pacientmi, ktorí ostali na SIP. Na konci štúdie sa v skupine 670G potvrdil významný pokles HbA_{1c}, sensorovej glukózy, koeficientu variability glukózy a času strávenom v hyperglykemickom rozmedzí, kým v skupine 640G ostali tieto parametre nezmenené. Percento času strávené v euglykemickom rozmedzí (time-in-range – TIR) bolo významne vyššie len v skupine 670G. V oboch skupinách sa nepotvrdila zmena času strávenom v hypoglykemickom rozmedzí [20]. Retrospektívna analýza 3-mesačných údajov ukázala zlepšené klinické výsledky u pacientov používajúcich automatický režim MiniMed 670G v porovnaní s pacientmi na manuálnom režime [21]. Systém **MiniMed 780G** predstavuje novú generáciu HCL systému. Využíva najpokročejší algoritmus SmartGuard, ktorý má niekoľko aktualizácií v porovnaní s 670G ako automatizované korekčné bolusy pri vysokých hladinách glukózy, pripojenie bluetooth, diaľkové monitorovanie a aktualizácie softvéru. Prvé štúdie potvrdzujú približne 80 % času strávenom v TIR (3,8–10 mmol/l) až o 2 hodiny denne viac v porovnaní so 70 % TIR pri 670G. Systém MiniMed 780G umožňuje prispôbenie cieľov glukózy s nastavením na 5,5 mmol/l, čo je nižšie ako ktorýkoľvek iný pokročilý HCL systém. MiniMed 780G tiež inovuje Guardian Sensor 3, čím umožní dávkovanie bolusu inzulínu bez overenia glukomerom [22]. Systém t:slim X2 s Control-IQ technológiou pozostáva zo senzora Dexcom G6 a algoritmu, ktorý automaticky podáva korekčné bolusy inzulínu, má bezpečnostný systém varujúci pred hypoglykemiou a zabezpečuje intenzívnejšiu kontrolu v noci s glykemiou nalačno v rozmedzí 5,5–6,6 mmol/l [23].

Úplné closed-loop systémy (dávkujúce iba inzulín)

Jedným z hlavných problémov je odhadnutie dávky prandiálneho bolusu. Preto si pacienti museli kontrolovať prandiálne bolusy a upraviť ich aj pomocou bolusového kalkulátora, ktorý predtým používali pri inzulínovej pumpe s otvorenou slučkou. Prandiálne bolusy kontrolované užívateľom sa znížili o 30–50 % v porovnaní s vypočítanou dávkou, čo viedlo k menšiemu počtu

hypoglykémii. Klinické štúdie potvrdili vyššie percento TIR. Použitie systémov s uzavretou slučkou vedie k 2- až 3-násobnému zníženiu výskytu hypoglykémie v porovnaní s PLGS. Regulácia v uzavretej slučke niekedy vedie k zníženiu celodennej dávky inzulínu. Účinky na HbA_{1c} boli variabilné a záviseli od základnej hodnoty a od cieľových hladín priemernej glukózy [10]. Systémy s úplne uzavretou slučkou (**closed loop system**), tzv. **artifciálny pankreas** (artificial pancreas – AP) nevyžadujú, aby pacienti zadávali jedlo, hoci u jedincov s DM1T bolo zaznamenané zvýšené riziko hypoglykémie po jedle v porovnaní s HCL [4].

Nightscout pre vzdialené zdieľanie a monitorovanie hladín glukózy získaných pomocou Real-Time CGM viedla k vývoju umelého pankreatického systému s otvoreným prístupom **OpenAPS** (Open artificial pancreas system) [10]. Tento systém sa tiež nazýva uzavretý systém do-it-yourself (**DIY**). Aj keď žiadna klinická štúdia nikdy nehodnotila bezpečnosť a efektívnosť takýchto systémov, užívatelia OpenAPS sami uvádzajú pokles HbA_{1c} , zlepšenie glykemickej variability a kvality života, pričom tento systém považujú za bezpečný [24,25].

Bihormonálne closed-loop systémy (dávkujúce inzulín a glukagón)

Výskum v oblasti AP postupne zvyšuje bezpečnosť a efektívnosť takýchto zariadení, pričom skúma aj bihormonálne systémy umožňujúce kontrolované podávanie inzulínu a glukagónu [4,10].

Budúcnosť CGM a inzulínových púmp

Od senzorov sa očakáva presnosť, menej alebo bez kalibrácií, komfort, dlhšie užívanie, menší rozmer, integrácia s pumpami, prenos dát do prenosných monitorov, centier, smartfónov a real time prehľadov. Odtiaľ budú dáta automaticky stiahnuté do serverov (cloud) za účelom analýzy a úschovy, dostupnosti pre zdravotníkov (so súhlasom pacienta). Na druhej strane CGM musia byť zabezpečené a chránené (cybersecurity) [3].

Záver

Schopnosť inzulínových púmp komunikovať s CGM senzormi viedla k vývoju algoritmov s automatickým zastavením alebo znížením bazálnej dávky pri hypoglykémii alebo riziku hypoglykémie a zvýšením pri hyperglykémii [18]. Benefit je hlavne u vysoko rizikových pacientov so závažnými hypoglykémiami a fenoménom nevedomenia si hypoglykémie, hospitalizovaných pacientov za účelom monitorovania a kontroly infúzie inzulínu. CGM môže byť využitý pri IIT aj CSII liečbe. Profesionálny zaslepený CGM sa môže využiť na detekciu problémov, hodnotenie kvality glykemickej kontroly, sledovanie trendov glykémie a rizika hypoglykémie a hyperglykémie. Pre mnohých pacientov, ktorí sú na IIT režime, sú prínosy CGM a CSII približne rovnocenné, pričom kombinácia CSII a CGM môže priniesť ďalšie benefity. CGM (v reálnom čase, personálny, profesionálny) a ďalšie možnosti ako FGM sú v súčasnosti dôležitými technológiami pri ma-

nažmente DM1T a DM2T. CGM je tiež klinicky užitočný pri riešení iných stavov, napríklad cukrovke spojenjej s cystickou fibrózou, nadmernými glykemickými exkurziami pozorovanými po bariatrickej chirurgii, hypoglykémii, Hirtovej chorobe (antiinzulínové autoprotilátky) a zriedkavými stavmi, ktoré možno pripísať autoprotilátkam proti inzulínovému receptorom. S preukázanou klinickou účinnosťou a bezpečnosťou CGM a closed loop systému sa objavil záujem o dlhodobu implantovateľnú glukózovú senzory [10]. Nové materiály, koncepcie a technológie sa vyvíjajú smerom k vývoju neinvazívnych a pre pacienta prijateľných monitorovacích systémov na meranie hladiny glukózy v krvi. Viaceré štúdie potvrdili využitie alternatívnych biotekutín, ako sú slzy, sliny, IST a pot, na neinvazívne monitorovanie glykémie [12]. Údaje CGM by sa mohli integrovať do klinických registrov a elektronických zdravotných záznamov, ktoré poskytnú dôležité klinické súvislosti s údajmi CGM. Umožní sa tým vytvorenie digitálneho ekosystému údajov o cukrovke, ktorý by sa mohol využiť na získanie nových poznatkov o mechanizmoch progresie cukrovky a vyvinúť špičkovú analýzu údajov na personalizovanú liečbu cukrovky a prevenciu súvisiacich komplikácií [4].

Perspektívy do budúcnosti

Príchod snímačov CGM spôsobil revolúciu v monitorovaní glukózy u diabetikov 1. typu. Schválenie terapeutického použitia CGM prispelo k zvýšeniu počtu používateľov CGM na celom svete, ktoré by sa malo v nasledujúcich rokoch ďalej zvyšovať, keď budú k dispozícii menej rušivé a lacnejšie senzory. Hlavné spoločnosti vyvíjajúce CGM, ako napríklad Dexcom a Medtronic, ohlásili vývoj nových zariadení navrhnutých tak, aby boli menšie a lacnejšie ako súčasné najmodernejšie systémy, ktoré by sa mohli zameriavať nielen na pacientov s DM1T, ale aj na oveľa väčší trh ľudí s DM2T. FDA nedávno definovala novú triedu CGM zariadení, t. j. integrované systémy kontinuálneho monitorovania glukózy (iCGM), vrátane zariadení, ktoré sa majú používať ako súčasť integrovaného systému s inými kompatibilnými zariadeniami. Prvým snímačom CGM, ktorý získal schválenie FDA so značkou iCGM, je zariadenie Dexcom G6, uvedené na trh v roku 2018. CGM s údajmi o inzulínovej pumpe umožnia vylepšiť algoritmy na predikciu glukózy a automatickú moduláciu bazálneho inzulínu [12].

Literatúra

1. Villena Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The Progress of Glucose Monitoring. A Review of Invasive to Minimally and Non-Invasive Techniques, Devices and Sensors. *Sensors* 2019; 19(4): 800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/s19040800>>.
2. Umpierrez G, Klonoff D. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Monitoring in the Hospital. *Diabetes Care* 2018; 41(8): 1579–1589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dci18-0002>>.
3. Klonoff D, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 133: 178–192. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.005>>.

4. 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>>.
5. Martin CT, Criego AB, Carlson AL et al. Advanced Technology in the Management of Diabetes: Which Comes First – Continuous Glucose Monitor or Insulin Pump? *Curr Diab Rep* 2019; 19(8): 50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-019-1177-7>>.
6. Lind M et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycaemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317(4): 379–387. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.19976>>.
7. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(11): 893–902. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30193-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30193-0)>.
8. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M et al. Comparison of different treatment modalities for type 1 diabetes, including sensor-augmented insulin regimes, in 52 weeks of follow-up: a COMISAR study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18(9): 532–538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2016.0171>>.
9. Vesco A, Jedraszko AM, Garza KP et al. Continuous glucose monitoring associated with less diabetes-specific emotional distress and lower A1c among adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12(4): 792–799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296818766381>>.
10. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycaemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017; 19(S3): S25-S37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2017.0035>>.
11. Dicembrini I, Mannucci E, Monamiet M et al. Impact of technology on glycaemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21(12): 2619–2625. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13845>>.
12. Lee H, Hong YJ, Baik S et al. Enzyme-Based Glucose Sensor: From Invasive to Wearable Device. *Adv Healthc Mater* 2018; 7(8): e1701150. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/adhm.201701150>>.
13. Informácie dostupné z WWW: <<https://www.senseonics.com/>>.
14. Shen D, Haojie Yu H, Wang L et al. Recent progress in design and preparation of glucose-responsive insulin delivery systems. *J Control Release* 2020; 321: 236–258. Informácie dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.014>>.
15. Dostupné z WWW: <<https://www.freestylelibrepro.com>>.
16. Dostupné z WWW: <<https://www.medtronic-diabetes.sk>>.
17. Schaepeylnck P, Darmon P, Molines L et al. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps. *Diabetes Metab* 2011; 37(Suppl 4): S85-S93. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636\(11\)70972-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1262-3636(11)70972-7)>.
18. Vettoretti M, Facchinetti A. Combining continuous glucose monitoring and insulin pumps to automatically tune the basal insulin infusion in diabetes therapy: a review. *Biomed Eng Online* 2019; 18(1): 37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12938-019-0658-x>>.
19. Dadlani V, Pinsker JE, Dassau E et al. Advances in Closed-Loop Insulin Delivery Systems in Patients with Type 1 Diabetes. *Cur Diab Rep* 2018; 18(10): 88. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-1051-z>>.
20. Lepore G, Scaranna C, Corsi A et al. Switching from Suspend-Before-Low Insulin Pump Technology to a Hybrid Closed-Loop System Improves Glucose Control and Reduces Glucose Variability: A Retrospective Observational Case-Control Study. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22(4): 321–325. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2019.0302>>.
21. Stone M, Agrawal P, Chen X et al. Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the MiniMed 670G system commercial launch. *Diabetes Technol Ther* 2018; 20(10): 689–692. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1089/dia.2018.0202>>.
22. News from Medtronic: Hypoglycemia Prediction (IQcast) with Sugar.IQ and Timing on the Next-Gen MiniMed 780G Closed Loop. Kwon J, Brown A. Dostupné z WWW: <<https://diatribe.org/news-medtronic-hypoglycemia-prediction-iqcast-sugariq-and-timing-next-gen-minimed-780g-closed-loop>>.
23. Brown S, Raghinaru D, Emory E et al. First Look at Control-IQ: A New-Generation Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Care* 2018; 41(12): 2634–2636. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc18-1249>>.
24. Lewis D, Leibrand S. [#OpenAPS Community]. Real-world use of open source artificial pancreas systems. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10(6): 1411. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296816665635>>.
25. Litchman M, Lewis D, Kelly LA et al. Twitter analysis of #OpenAPS DIY artificial pancreas technology use suggests improved A1C and quality of life. *J Diabetes Sci Technol* 2019; 13(2): 164–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/1932296818795705>>.