

**Doc. MUDr. Kateřina Štechová, Ph.D.
a kolektiv**

TECHNOLOGIE V DIABETOLOGII

maxdorf jessenius

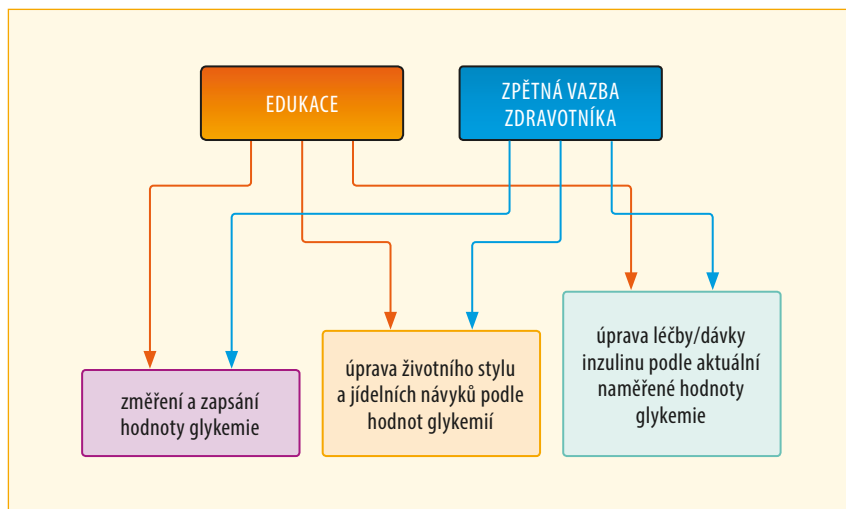
1 SELFMONITORING GLYKEMIE – GLUKOMETRY

Pavλίna Piřhová

1.1 VÝZNAM SELFMONITORINGU

Selfmonitoring (SMBG – samostatné domácí měření glykemie glukometrem) se dnes již stal nedílnou součástí komplexní léčby diabetu 1. i 2. typu (DM1 i DM2). Prostřednictvím SMBG může pacient lépe „poznat“ svůj diabetes, může zhodnotit změny glykemie před jídlem a po něm, v průběhu fyzické aktivity a v nočních hodinách. Ve spolupráci s lékařem je podle naměřených hodnot možné volit typ léčby či upravovat léčbu stávající. Pravidelné měření glykemií pomáhá udržovat zdravý životní styl a zvyšovat i sebevědomí pacienta. Sebejistota při znalosti vlastních hodnot glykemií posléze může vést i k uvolnění režimu a zlepšení kvality života. Glukometr se stává spojencem diabetických pacientů a jejich základním pomocníkem.

Pomocí selfmonitoringu glykemií jsou pacienti „vtahováni do hry“, stávají se základním článkem léčby svého diabetu. Z tohoto důvodu ale musí mít základní znalosti o patofyziologii onemocnění a zákonitostech chování glykemií v různých denních dobách a v závislosti na jídle a pohybu. Změření a zapsání hodnoty glykemie je však jen jednou součástí, dalším stupněm se stává reakce pacienta na naměřenou hodnotu a úprava vlastní léčby diabetu, především dávky inzulínu. Informace a znalosti musí pacient získat cílenou edukací. Velmi důležitá je i následná zpětná vazba, zpětné zhodnocení glykemií při kontrole u lékaře (obr. 1.1). Právě zanedbání zpětné vazby jako základní součásti domácího měření glykemií vedlo v řadě studií k nepřesvědčivým výsledkům. Naopak drtivá většina klinických studií, kde pacienti používali selfmonitoring k optimalizaci léčby (zejména treat-to-target strategie s titrací dávky perorálních antidiabetik nebo dávky inzulínu), prokázala významné zlepšení metabolické kompenzace a efektivitu měření. O přínosu selfmonitoringu v léčbě DM1 i DM2, tak již dnes nikdo nepochybuje.



Obr. 1.1 Princip selfmonitoringu

1.2 HISTORIE VÝVOJE GLUKOMETRŮ

Počátek historie glukometrů lze datovat do druhé poloviny 20. století, kde americká vědecká dvojice Leland C. Clark a Champ Lyons přišla s myšlenkou využití pro stanovení glukózy v krvi specifické enzymatické reakce, a tak již počátkem 60. let byl představen první koncept biosenzoru, na počátku pochopitelně ve „stolní“ velikosti, který byl schopen změřit koncentraci glukózy v předloženém vzorku (viz též kap. 2 Kontinuální monitorace koncentrace glukózy – CGM). Technologie se vyvíjela dál a revoluci posléze představoval vynález testovacích proužků, obsahujících speciální reagenty (enzymy, koenzymy, mediátory a indikátory), které po nanesení kapky krve spouštějí elektrochemické reakce, jejichž výsledkem je analytický signál, který malý přístroj (tentokrát již „kapesní“ velikosti) dokáže interpretovat jako koncentraci glukózy v krvi. První skutečně osobní glukometr uvedla na trh v roce 1987 firma LifeScan (*The One Touch*). Měl testovací proužek na *fotometrické bázi*, kdy chemickou reakcí došlo ke změně zabarvení měřicí zóny testovacího proužku, jehož intenzitu posléze přístroj vyhodnotil kvantitativně (fotometrické stanovení glukózy je založeno na změně absorbance vhodné vlnové délky elektromagnetického záření, způsobené některým produktem či meziproduktem chemické reakce, jejíž součástí je samotná glukóza, většinou se jedná o chromogen tmavě červené barvy). Fotometrické stanovení koncentrace glukózy se ještě dnes používá v testovacích proužcích pro stanovení glukózy v moči.

V 90. letech minulého století jsme byli svědky intenzivní aktivity ve vývoji glukózových biosenzorů, které používají k měření *elektrochemických reakcí* po stanovení koncentrace glukózy mezi glukózou a enzymy glukózo-oxidázou nebo glukózo-dehydrogenázou. Přístroje se stávaly postupně stále menšími, rychlejšími a vyžadovaly stále menší velikost nanášené krevní kapky.

1.3 JAK SE VLASTNĚ GLYKEMIE STANOVUJE

Glukometr si můžeme představit jako elektronické zařízení, převádějící signál elektrochemické reakce na digitální hodnotu, která se zobrazí na displeji přístroje. Jednorázové testovací proužky do přístroje vkládané lze označit jako biosenzory. Elektrodotový systém je v bezprostředním kontaktu se vzorkem, který se před vlastním měřením neředí (ani jinak neupravuje). Při stanovení se glukóza spotřebovává a současně se spotřebovává i kyslík ve vzorku rozpuštěný. Enzym glukózo-oxidáza katalyzuje oxidaci glukózy kyslíkem, vzniká kyselina glukonová a peroxid vodíku. Peroxid vodíku je posléze redukován elektrochemicky na vodu a vzniklý elektrický proud (*amperometrická metoda*) nebo prošlý elektrický náboj (*coulometrická metoda*) jsou úměrné koncentraci glukózy. Amperometrická metoda není ovlivněna přesnou velikostí vzorku krve, ale výsledek může být ovlivněn složením krve, zatímco coulometrická metoda nezáleží na složení krve, ale výsledek může být ovlivněn objemem kapky krve (*Dohnal L a Štern P, on line zdroj*). Reakce katalyzovaná glukózo-dehydrogenázou je proti glukózo-oxidázovým reakcím odolnější vůči zkresení výsledku různou saturací hemoglobinu kyslíkem (což má význam např. u nemocných s plicními onemocněními), naopak nevýhodou je nemožnost použít tuto metodu u pacientů léčených peritoneální dialýzou (hodnotu glykemie zkreslují látky z roztoků užívaných pro peritoneální dialýzu, např. icodextrin).

Ke stanovení glykemie používají glukometry kapku „arterializované“ kapilární krve. Za běžných okolností, které se při použití glukometru předpokládají, nejsou zásadní rozdíly ve složení mezi žilní a kapilární krví; v kapilární krvi jsou hodnoty glykemie cca jen o 0,3 mmol/l vyšší než v krvi žilní, ale například postprandiální glykemie či glykemie za stresových situací se mohou lišit významněji (až o 2,5 mmol/l).

Za normálních okolností glukóza prochází volně z cytoplasmy krevních elementů do krevní plasmy a naopak, její aktivita je tedy v intracelulárním a extracelulárním prostoru stejná. Konvenčními metodami však v plné krvi nacházíme koncentrace glukózy zhruba o 10–15 % nižší než v plasmě, příčinou je různý obsah vody v krvinkách a plasmě. V těchto případech může být koncentrace glukózy ovlivněna hematokritem a v dokumentaci přístroje by mělo být vždy uvedeno, v jakém rozsahu hematokritu je měření spolehlivé (*Wiener K, 1995*). Pracovní skupina Mezinárodní federace klinické chemie (IFCC) v roce 2001

doporučila, aby všechny glukometry, bez ohledu na použitou technologii, udávaly koncentraci glukózy v plasmě (Burnett R et al., 2001). Řada přístrojů, které pracují s plnou krví, potom softwarově hodnotu přepočítává a v dokumentaci nalezneme údaj, že hodnoty jsou vyjádřené jako „plasmatický ekvivalent“.

1.4 PŘESNOST MĚŘENÍ GLUKOMETREM

Glukometry by měly splňovat kritéria stanovená Mezinárodní organizací pro standardizaci ISO 15197 z roku 2012 (ISO – International Organization for Standardization), výrobci by se jimi měli závazně řídit od začátku roku 2016, ale celá řada glukometrů již tyto normy splňuje. Celková chyba měření glukometrů pro glykemie $\geq 5,6$ mmol/l by měla být menší než 15 % a pro glykemie $< 5,6$ mmol/l by se hodnota glykemie neměla lišit o více než 0,8 mmol/l v 95 % měření. Česká diabetologická společnost přijala v roce 2012 Doporučený postup pro testování přesnosti glukometrů. Všechny typy glukometrů by měly být 2× ročně testovány v akreditované laboratoři, která vydá příslušný atest. Výsledky testování jsou pravidelně zveřejňovány na stránkách České diabetologické společnosti www.diab.cz. Přesnost měření může ovlivnit mnoho vnějších faktorů (kalibrace glukometru, teplota prostředí, velikost a kvalita kapky krve, hematokrit, nečistoty, stáří testovacích proužků atd.). Jednotlivé glukometry se liší ve schopnosti eliminovat tyto faktory a upozornit na ně např. chybovým hlášením.

Testováním přesnosti glukometrů se zabýval celý soubor prací, požadavkům na přesnost v různých souborech glukometrů nevyhovělo 31–40 % systémů (Freckmann G et al., 2010, 2012). Německá pracovní skupina laboratorní medicíny vyselektovala glukometry, které pracují dokonce s chybou pod 10 %, a jsou tedy vhodné a použitelné v Německu i pro stanovení diagnózy gestačního diabetu (Kotschinsky T, 2013). Na stránkách www.diab.cz lze dohledat aktuální výsledky testů chybovosti v procentech a v rozdílu hodnot měření mezi žilní a kapilární krví u glukometrů, které prošly testováním.

1.5 ROZDÍL MEZI MĚŘENÍM GLYKEMIE V LABORATOŘI A MĚŘENÍM GLYKEMIE GLUKOMETREM

V laboratorních podmínkách stanovujeme glykemii ze žilní krve za pomoci tzv. *mokrě chemie*, po naředění a dokonalé přípravě vzorku. Tato metoda je velmi přesná a jako *jediná by měla být používána pro stanovení diagnózy diabetu*. V osobních glukometrech je používána tzv. *suchá chemie*, bez úpravy vzorku před stanovením. Měření glykemie glukometrem je sice rychlé, dostupné a flexibilní, ale na úkor nižší přesnosti a možnosti interference s jinými látkami.

Chyba při měření může nastat na několika úrovních. Preanalytickou chybu mohou způsobit změny hodnot hematokritu, vysoké hodnoty triglyceridů, hypoxie a hypotenze. Zdrojem analytické chyby je nejčastěji interference použité metody s jinými cukry v krvi než pouze glukózou (např. maltózou, galaktózou, fruktózou) nebo dalšími látkami (kyselina askorbová, kyselina močová) či roztoky pro peritoneální dialýzu (icodextrin). Měření mohou ovlivnit i vnější podmínky – teplota a vlhkost vzduchu, ale například i nadmořská výška. I neopatrná manipulace pacienta s proužky (např. vystavení vzdušné vlhkosti a vyšším teplotám) může vést k jejich znehodnocení a následně k nepřesným výsledkům měření (*Prázný M, 2013*).

1.6 DŮLEŽITÉ TECHNICKÉ PARAMETRY V DOKUMENTACI GLUKOMETRU

Pro většinu koncových uživatelů je důležitá velikost a hmotnost přístroje, tím spíše, že většina diabetiků musí svůj přístroj nosit stále s sebou. Dalšími důležitými parametry, které nás mohou ovlivnit při výběru přístroje, jsou kapacita paměti a možnost ukládání dodatečných informací k hodnotě glykemie (před jídlem, po jídle, po fyzické aktivitě apod.). Naprostá většina glukometrů je dnes schopna komunikovat s osobním počítačem a přenášet uložená data do specializovaného počítačového programu pomocí kabelu nebo pomocí některé z bezdrátových technologií. Objevují se i přístroje, které přenášejí výsledek přímo na displej chytrého telefonu.

V seznamu technických parametrů bychom měli vždy hledat rozsah měření (schopnost měření extrémně nízkých a extrémně vysokých hodnot může být zavádějící), rychlost měření (nezvykle velmi rychlé měření může být rovněž zavádějící) a doporučená velikost krevní kapky (pozor na extrémně malé hodnoty!).

1.7 SPRÁVNÝ POSTUP MĚŘENÍ GLYKEMIE GLUKOMETREM

Pro měření glykemie glukometrem lze definovat několik základních zásad, jejichž dodržení může eliminovat mnoho chyb:

- před prvním použitím glukometru důkladně prostudovat návod, nepostupovat intuitivně
- pravidelně kontrolovat nastavení data a času v glukometru, špatně nastavený časový údaj může být zavádějící při zpětném hodnocení glykemických profilů
- pravidelně kontrolovat stav baterie glukometru
- před vlastním měřením si umýt ruce mýdlem a teplou vodou a osušit je

- krevní kapku odebírat z laterální strany bříška prstu, alternativní místa vpichu (thenar, hypothenar) nepoužívat v případě akutních stavů či rychlých změn glykemie
- vytvořená kapka musí být dostatečně velká
- autolanceta pro odběr krve by měla být používána jen jednou osobou
- lancety by měly být pravidelně vyměňovány, tupá lanceta kůže příliš traumatizuje a vpich bolí
- testovací proužky jsou většinou samonasávací, krev není nutné nanášet na proužek, ale jen proužek přiblížit k prstu, krevní vzorek se na příslušné místo nasaje, což zajistí dostatečné množství krve v testovací zóně proužku
- nepoužívat testovací proužky s prošlou expirační dobou
- testovací proužky uchovávat na teplém a suchém místě, pod 30 °C
- testovací proužky skladovat vždy v originálním balení, nepřemísťovat do jiného obalu ani „nesesyřovat“ různé šarže proužků

1.8 FREKVENCE SELFMONITORINGU

Četnost měření a rozložení měření v průběhu dne se liší u jednotlivých pacientů a i v doporučeních pro léčbu diabetu je uveden „individuální přístup“. Jiná potřeba selfmonitoringu bude u pacientů s DM1, jiná u DM2. Úroveň selfmonitoringu se bude rovněž lišit podle typu léčby (dieta, perorální antidiabetika, konvenční inzulinový režim, intenzifikovaný inzulinový režim, inzulinová pumpa apod.) a podle compliance pacienta. Častější měření budeme rovněž vyžadovat ve zvláštních situacích, kdy je nutné zajistit přísnou metabolickou kompenzaci (gravidita, před chirurgickým výkonem, v případě orgánových komplikací diabetu), nebo za okolností, jako jsou opakované nepoznávané hypoglykemie, při nutnosti zajistit bezpečnost pacienta (např. při řízení motorového vozidla) nebo během nemoci.

- U pacientů s DM2 léčených perorálními antidiabetiky je selfmonitoring vhodný k odhalení vysokých hodnot glykemie nalačno nebo postprandiálně, slouží i k edukaci stravování pacienta a je důležitý ke zhodnocení účinnosti dosavadní léčby. Pro zpětné vyhodnocení lékařem je podle našich zkušeností důležité, aby pacient provedl soubor měření v průběhu jednoho dne, optimálně nalačno, po snídani (1,5–2 h), po obědě (1,5–2 h) a po večeři (1,5–2 h), a to optimálně 1× týdně.
- U pacientů s DM2 léčených konvenčním inzulinovým režimem nebo kombinací perorálních antidiabetik a bazálního inzulinu se zdá jako optimální provádění jedno- až dvoudenních měření glykemie (nalačno + před večeří nebo před spaním) a 1× týdně soubor glykemií během jednoho dne (nalačno + po snídani + po obědě + po večeři).

- U pacientů s DM2 na intenzifikovaném inzulinovém režimu jsou vhodná tří- až čtyřdenní měření glykemie.
- U pacientů s DM1 je denně vhodné provádět 4–8 měření, s přihlédnutím k stabilitě/stabilitě diabetu a úrovni metabolické kompenzace. Pro zpětné zhodnocení lékařem je podle našich zkušeností výhodné alespoň 1× týdně provést soubor měření v průběhu jednoho dne (nalačno + po snídani + před obědem + po obědě + před večeří + po večeří + před spaním + ve 3 hodiny ráno).

1.9 PROPOJENÍ S OSOBNÍM POČÍTAČEM (POČÍTAČOVÉ ZPRACOVÁNÍ DAT Z GLUKOMETRU)

V nedávné minulosti byla jedinou možností počítačového zpracování dat z glukometru návštěva lékaře, který příslušným vybavením disponoval.

Dnes však již většina moderních glukometrů umožňuje pacientovi stahovat data jednoduchým způsobem do počítače, kde je příslušný software dále zpracuje, archivuje a nabídne z naměřených hodnot další výstupy. Uživatelé glukometrů tak mají možnost zpětně posoudit své hodnoty glykemie, a to především v kontextu s denním režimem a dávkováním inzulinu. Velmi důležitou součástí léčby diabetu je zpětná vazba. Při zapisování glykemií do deníčku ručně může pacient zjistit vyšší výskyt nízkých nebo vysokých hodnot glykemie v určitou denní dobu. Počítačové zpracování dat nabídne ale ještě sofistikovanější analýzu, kdy nejen základní statistika, ale i automatická interpretace mohou pomoci diabetikovi odhalit, v které části dne nejvíce chybí. Aplikace data roztrídí, nabídne zpracování v tabulce podle denních hodnot, v koláčových grafech (nejčastější je rozdělení hodnot glykemií na nízké–normální–vysoké a vyjádření jejich procentuálního zastoupení během dne) a v trendových grafech.

Tím, že je na trhu velké množství glukometrů, není způsob vyjadřování výsledků jednotný. Z tohoto důvodu (standardizace formátu výsledků a způsobu analýzy dat z glukometrů, ale i CGM) vznikl tzv. *AGP* čili *ambulantní glukózový profil* (Ambulatory Glucose Profile), který vzniká sumací výsledků z mnoha dní a je považován za nejefektivnější způsob zobrazování glykemických dat. AGP je možné vizualizovat pomocí různých způsobů, například se zobrazením percentilů (10., 25., 50., 75. a 90. percentilu). Rovněž je možné počítat různé indexy (index glykemické kontroly, hyperglykemický index apod.). Zajímavý je grafický přístup známý jako „glukózový pentagon“, který v sobě zahrnuje tyto parametry související s kompenzací diabetu: průměrná glykemie, HbA_{1c}, SD (směrodatná odchylka), plocha pod glykemickou křivkou, která je ale nad hranicí hyperglykemie, a procento času v hyperglykemii. Tento způsob výborně odráží prodělané hyperglykemie, ale již ne tak efektivně hypoglykemie. Důležité je také nezapomínat na glykemickou variabilitu, jejíž nejjednodušším, ale velmi efektivním způsobem vyjádření je SD (*Rodbard D, 2013; Bergenstal RM et al., 2013*).

Z praktického hlediska bych ještě dodala toto: součástí balení glukometru bývá samozřejmě kabel (nejčastěji mikroUSB) a v návodu glukometru odkaz na stažení počítačového software z internetu (blíže tab. 1.1). Po vytvoření uživatelského účtu a zaregistrování čísla glukometru může být systém používán. Stále více se objevují i mobilní aplikace pro chytré telefony a komunikace glukometru a mobilního zařízení probíhá pomocí Bluetooth propojení.

1.10 ÚHRADA ZDRAVOTNÍMI POJIŠŤOVNAMI

Bohužel, potřeba selfmonitoringu mnohdy nekorresponduje se stanovenou úhradou testovacích proužků zdravotními pojišťovnami. Řada pacientů, zejména s potřebou častějšího měření, si musí testovací proužky dokupovat.

Zdravotní pojišťovny proplácejí:

- do 50 ks testovacích proužků/rok u pacientů léčených dietou
- do 100 ks testovacích proužků/rok u pacientů léčených perorálními antidiabetiky
- do 400 ks testovacích proužků/rok u pacientů léčených inzulinem
- množství 401–1000 ks testovacích proužků za rok je možné po předchozím schválení revizním lékařem příslušné pojišťovny uhradit pacientům léčeným intenzifikovaným inzulinovým režimem inzulinovými pery nebo inzulinovou pumpou
- množství nad 1000 ks testovacích proužků za rok je možné po předchozím schválení revizním lékařem příslušné pojišťovny uhradit u těhotných diabetiček 1. typu a u dětí do 18 let věku

1.11 MĚŘENÍ GLYKEMIE POSKYTOVANÉ LÉKÁRNAMI

Řada lékáren nabízí v rámci návštěvy jako benefit měření krevního tlaku a glykemie glukometrem. Cílem této aktivity je včas odhalit nemocné s DM2, protože se předpokládá, že pravděpodobně až třetina nemocných záchyty uniká. Doporučený postup byl vypracován Českou lékárnickou komorou a schválen Českou diabetologickou společností. V lékárně lze použít pro měření glykemie jen jednorázové pomůcky k odběru krevního vzorku a glukometr, který podléhá pravidelné externí kontrole. Protože diagnostikovat diabetes lze pouze ze žilní krve, jsou v lékárně naměřené hodnoty pouze orientační. Nález náhodné glykemie během dne nad 7,5 mmol/l a nalačno nad 5,5 mmol/l v kapilární krvi je následně nezbytné ověřit standardním postupem u lékaře.

Tabulka 1.1 Přehled glukometrů

Výrobce	Typ	Zobrazení	Velikost (v×š×h) (mm)	Hmotnost s baterií (g)	Rozsah měření (mmol/l)	Velikost kapky krve (μl)	Doba měření (s)	Hematokrit (%) Provozní teplota (°C) Provozní vlhkost (%)	Použitá metoda Propojení s PC/software Poznámka
Roche Diagnostics	Accu-Chek Performa		94×52×21	59	0,6–33,3	0,6	5	Htk 10–65 %	chinoprotein glukózo-oxidáza
			69×43×20	40	neuv- deno	0,6	5	TT neuvedena	Accu-Chek Smart Pix, software + čtečka dat v jednom
			87×59×9	37	1,1–27,8 ketony 0,0–8,0	0,6	5	Htk neuvedena vlhkost neuvedena	chinoprotein glukózo-oxidáza Accu-Chek Smart Pix, soft- ware+ čtečka dat v jednom
Abbott	FreeStyle Optium Neo		87×59×9	37	1,1–27,8 ketony 0,0–8,0	0,6	5	Htk 30–60 % TT 10–50 °C	ampermetrie FreeStyle Auto-Assist Neo, stažení z www, mikroUSB kabel
			84×51×16	45,4	1,1–27,8	0,3	3	vlhkost 10–90 % Htk 15–65 % TT 4–40 °C vlhkost 5–90 %	možnost měření ketoláték coulometrie

2 KONTINUÁLNÍ MONITORACE KONCENTRACE GLUKÓZY (CGM)

Kateřina Štechová

2.1 EVOLUCE SELFMONITORINGU PACIENTŮ S DIABETEM

Na úvod této kapitoly bych ráda na praktickém příkladu ukázala, jak se proměnil selfmonitoring pacienta s diabetem za posledních třicet let. Na obrázku 2.1 jsou záznamy mé pacientky; jeden pochází z roku 1985, kdy byla ještě dítě, a druhý z roku 2015.

Myslím, že není potřeba nijak zvlášť komentovat, jak propastný je rozdíl mezi selfmonitoringem (a celou léčbou diabetu) mezi těmito daty. Nicméně pro ty, kteří nejsou pamětníky, připomenu, jak vypadal selfmonitoring v roce 1985, tj. před érou glykemického selfmonitoringu.

Selfmonitoring spočíval ve vyšetření moči pomocí Benediktova a Lestrade-tova činidla (ještě běžně nebyly k dispozici ani diagnostické proužky k testování moče), kdy několik kapek moči bylo nutné ve zkumavce s Benediktovým činidlem vystavit varu, aby se v případě vytvoření barevného zákalu určila glykosurie, jejíž míra se odhadovala podle barvy zákalu (obr. 2.2a). Pokud nebyla v moči glukóza, barva Benediktova činidla zůstala modrá. Pokud ale byla v moči přítomna glukóza, která obsahuje aldehydickou skupinu, došlo po zahřátí směsi ke vzniku zeleného zbarvení, a pokud byl obsah glukózy výrazný, nakonec se vylučoval červený oxid měďný a barva směsi ve zkumavce byla tmavá. Jedná se o obdobnou reakci, kterou měl asi každý možnost vidět v hodinách chemie s použitím Fehlingova činidla (jde o redukci Cu^{2+}). Nakapání několika kapek moči na malé množství sypkého Lestrade-tova činidla sloužilo k určení ketonurie (zde se v případě přítomnosti ketolátek jednalo o reakci s nitroprusidem sodným v alkalickém prostředí za vzniku fialového komplexu – obr. 2.2b).

V roce 1986 vyšla na svou dobu revoluční edukační knížka určená pro dětské diabetiky, jejímž autorem byl doc. MUDr. Alois Kopecký, CSc. Citovala bych z ní dvě pasáže: „Opatřete si několik zkumavek, které mohou být i jen malé a tlustostěnné, dále upotřebenou injekční stříkačku pro jedno použití o obsahu 2 ml a oční kapátko. Provedení: Do zkumavky odměříme 2,5 ml Benediktova činidla (2 ml stříkačka má „na doraz“ 2,5 ml), kapátkem přidáme 4 kapky moči. Kapátkem, nikoli jinou stříkačkou – kapky by neměly standardní velikost. Zkumavkou zatřepeme, vložíme ji do vodní lázně, tj. do hrnečku s vodou, a od uvedení do varu vaříme ještě 8 min. Zkumavku vyjmeme, trochu jí potřepeme



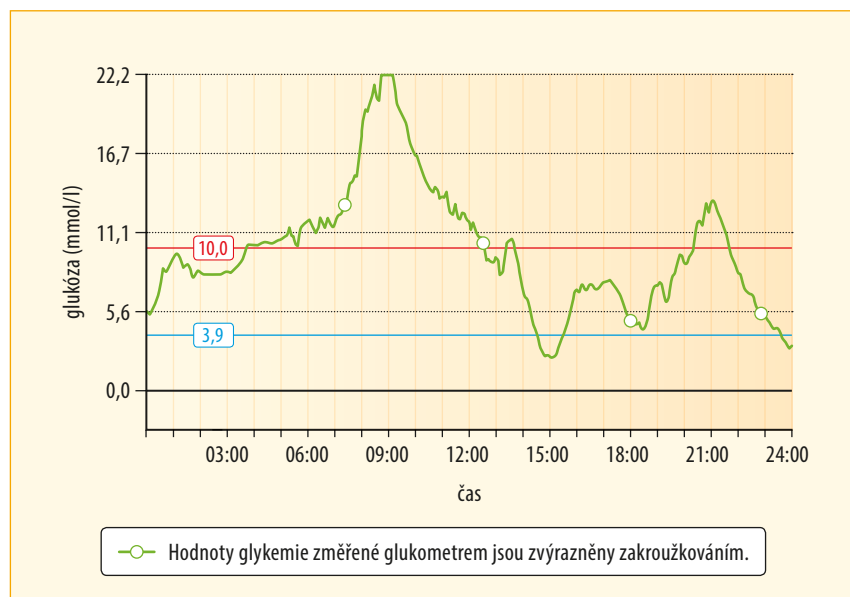
Obr. 2.1 Záznam selfmonitoringu přinesený na kontrolu k diabetologovi v roce 1985 a 2015, stejný pacient, archiv autorky; a) 1985, b) 2015



Obr. 2.2 a) Barevné reakce glukózy v moči s Benediktovým činidlem, b) ketoláték s Lestradetovým činidlem

a barvu odečteme. Dobře se barva odečítá po vylití roztoku do porcelánové výlevky: na bílé a větší ploše lépe vynikne“ (Kopecký A, 1986, str. 32). Zmíněno je již v této knížce i vyšetřování glykemie, nejen proužky pro vizuální odečet, ale i osobními glukometry, a je k tomu uvedeno, že „jde o velmi vítané doplňující vyšetření“ (Kopecký A, 1986, str. 44).

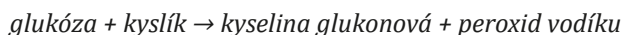
Z vyšetření doplňujícího se stalo vyšetření základní (viz kap. 1 Selfmonitoring glykemie – glukometry), ale stále tomu něco chybělo. Jednak změřením glykemie na glukometru (i když pacient provádí tzv. velký glykemický profil) získáme jen kusé informace a dost podstatných glykemických výkyvů nám může uniknout (obr. 2.3). Při změření glykemie glukometrem též zcela chybí informace o dynamice změny glykemie. Glykemie sama o sobě představuje statickou informaci, kdy pacient neví, zda je naměřená hodnota stabilní, či zda glykemie klesá, nebo naopak stoupá. Znalost trendu změny glykemie je pro správné okamžité rozhodnutí pacienta důležitá. Uvedu tento příklad: Pacient má na glukometru změřenou glykemii 5,5 mmol/l. Jinak bude na glykemii pohlížet, pokud bude vědět, že glykemie stoupá, nebo naopak klesá. V tom případě může včas udělat opatření, aby se nedostal do pásma hypoglykemie. Znalost trendu glykemické změny je spjata s jednou ze dvou forem kontinuální monitorace koncentrace glukózy, a to je ta v reálném čase (RT-CGM, tj. real time continuous glucose monitoring, viz dále).



Obr. 2.3 Srovnání toho, co zachytí čtyřbodový glykemický profil ve srovnání s informací z CGM (zde zaslepená verze, archiv autorky)

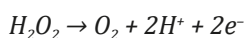
2.2 DETEČNÍ PRINCIP CGM A DĚLENÍ GLUKÓZOVÝCH SENZORŮ

Než se začneme zabývat současností CGM, musíme se ještě jednou vrátit do historie. Ráda bych zde blíže připomněla prof. Lelanda C. Clarka Jr. (1985–2005), o jehož zásadním objevu, který se vztahuje k měření koncentrace glukózy, již byla zmínka v kapitole 1 Selfmonitoring glykemie – glukometry. Tento americký biochemik původem z Rochesteru je znám jako „otec biosenzorů“. Kromě elektrody, která je po něm pojmenovaná a která slouží k měření kyslíku například v krvi či vodě, patří k jeho zásadním objevům glukózový senzor. Jak to tedy bylo s jeho objevem? Práce na něm se odvinula z předchozích experimentů právě na kyslíkové elektrodě. Prof. Clark ve snaze kalibrovat svoji kyslíkovou elektrodu přidával do testovací směsi malé množství enzymu glukózo-oxidázy (GOx) a jejího substrátu, tj. glukózy. Kyslík je při této chemické reakci spotřebováván za vzniku peroxidu vodíku:

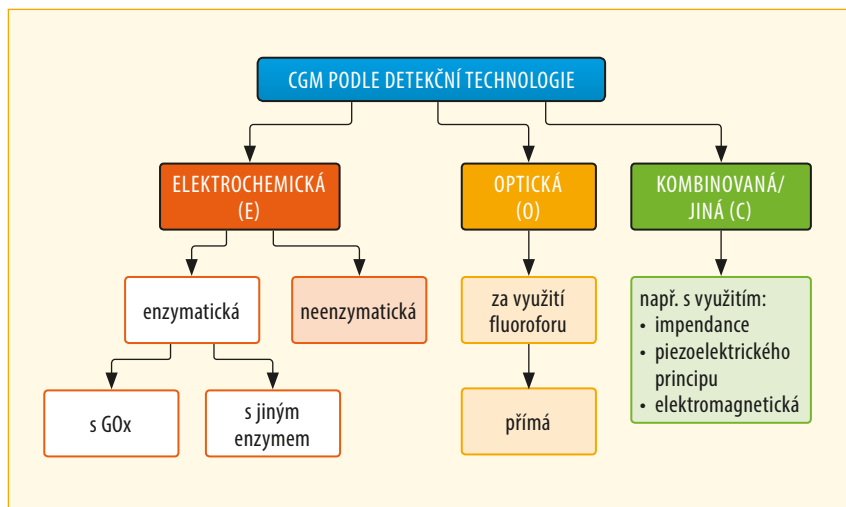


Prof. Clarka při těchto experimentech napadlo, že by systém mohl sám o sobě sloužit jako glukózový senzor, a vytvořil jeho první prototyp imobilizací enzymu GOx na své kyslíkové elektrodě (*Clark L Jr and Lyons C, 1962*). Prof. Clarkovi se sice nesplnil jeho vědecký sen vytvořit umělou krev, zato ale zásadním způsobem ovlivnil diabetologii a život diabetiků. A navíc položil základy éry biosenzorů jako takových (*Heineman WR and Jensen WB, 2006*).

Clarkův originální patent zahrnuje použití jednoho nebo více enzymů pro konverzi elektroinaktivního substrátu na elektroaktivní produkt. Tuto technologii využila společnost Yellow Spring Instrument Company, která v roce 1975 představila první glukózový analyzátor (model 23 YSI analyzátor), který měřil koncentraci glukózy ve 25 μl vzorku plné krve. Ještě bych zmínila, že Guilbault a Lubrano vyvinuli v roce 1973 elektrodu pro amperometrické monitorování množství vytvořeného H_2O_2 (*Wang J, 2001*), která pracuje na základě této chemické reakce:



Takto vzniká proud záporně nabitých částic, jenž může být změřen jako elektrický proud. Velikost proudu odpovídá glykemii. Tento elektrochemický způsob detekce množství vznikajícího H_2O_2 (obr. 2.4) je lepší než fotometrická metoda, která byla využívána některými staršími typy glukometrů, kdy H_2O_2 redukoval barevný chromogen za přítomnosti peroxidázy a výsledkem byl vznik barevného produktu. Problémem však byla nepřesnost a dlouhá doba měření. Optimální



Obr. 2.4 CGM podle detekční technologie (upraveno podle Vaddiraju S et al., 2010)

rovněž nebyla nutnost časté kalibrace glukometru. Měření mohlo být navíc ovlivněno světelnými podmínkami, otřesy při měření apod.

Můžeme se ještě setkat s pojmem *generace senzoru*. Ta je určena procesem, kterým je redukováná forma enzymu konvertována zpátky do oxidované podoby (obr. 2.5). Nejstarší generace byla založena na využití okolního kyslíku. Další generace využívala arteficiálních redox mediátorů. Následovala pak úprava, kdy dochází k přímému přenosu elektronů mezi GOx a elektrodou.

Pro použití výše uvedených principů pro kontinuální monitoraci koncentrace glukózy, a navíc v domácích podmínkách, bylo nutné vytvořit senzor, který si pacient bude schopen sám aplikovat. *CGM zařízení můžeme dělit podle různých hledisek (nejen podle detekční technologie – obr. 2.6), další způsob je právě podle stupně invazivity na:*

1. invazivní
2. minimálně invazivní
3. neinvazivní

Jako invazivní jsou označována zařízení s plně implantabilními senzory. Neinvazivní způsob monitorace, v němž byly vkládány velké naděje, přinesl zatím zklamání. Zmíníme se o něm v dalším textu.

Od roku 1999, kdy byl na trh uveden první senzor pro CGM v podkožní tkáni, již uplynulo 17 let (k datu napsání této kapitoly) a vývoj senzorů podstatně pokročil. Obrázek 2.7 přináší pohled do „anatomie“ současných miniaturních jehlových senzorů, které již naši pacienti rutinně používají.

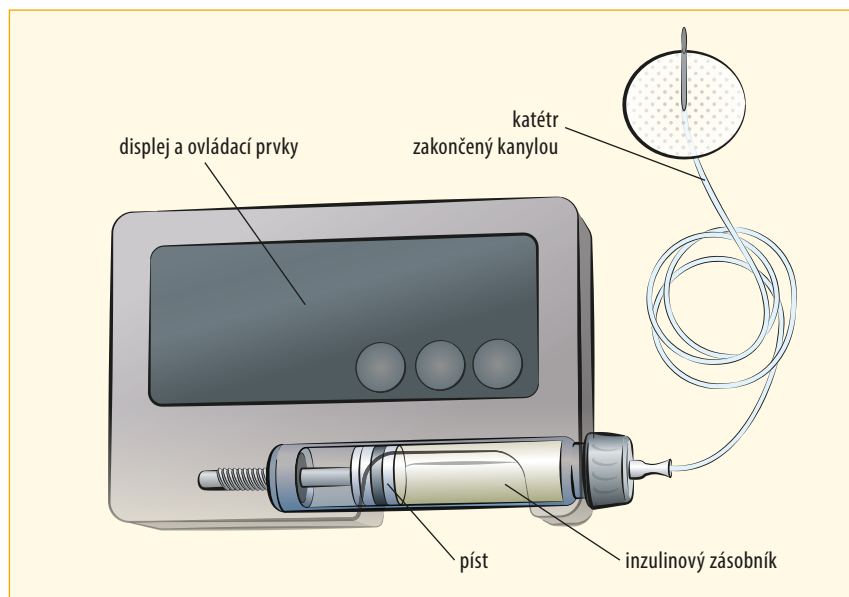
4 LÉČBA INZULINOVOU PUMPOU

Kateřina Štechová

4.1 CO JE A CO NENÍ INZULINOVÁ PUMPA

Inzulínová pumpa (CSII – continuous subcutaneous insulin infusion, tj. kontinuální podkožní infuze inzulínu) je malý přístroj, který obsahuje zásobník na inzulín. Zásobník je katétre napojen na kanylu zavedenou do podkoží. Inzulín je ze zásobníku dávkován přesným tlakem pístu (obr. 4.1).

V dnešní době jsou v inzulínových pumpách používána výhradně rychle působící inzulínová analoga. Inzulínová pumpa pracuje v tzv. režimu bazál-bolus. To znamená, že pumpa podle předem nastavených hodnot dávkuje bazální dávku, která se během dne může samozřejmě měnit. Pacient si pak zadáním pokynu pumpě podá dávku inzulínu k jídlu (prandiální inzulín), tzv. bolus. Svým konceptem se tak inzulínová pumpa nejvíce blíží fyziologickému způsobu sekrece inzulínu. Komerčně dostupné inzulínové pumpy zatím stále ještě neumějí „samy“ přizpůsobit množství dávkovaného inzulínu aktuální potřebě. Za krok



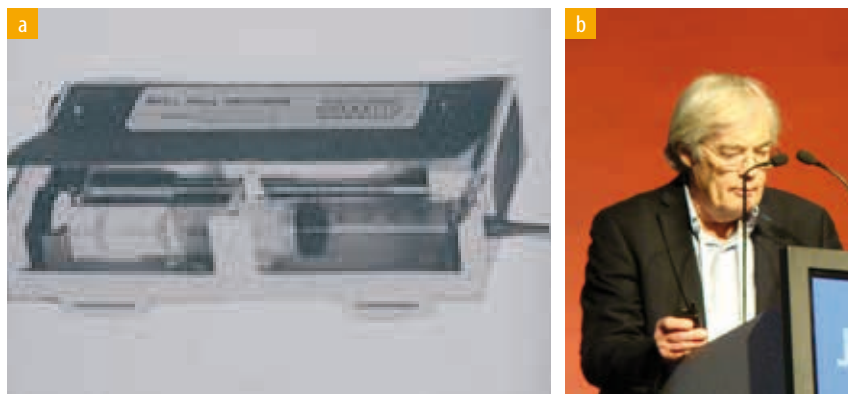
Obr. 4.1 Schéma inzulínové pumpy

tímto směrem (tedy směrem k uzavřenému okruhu nezávislém na pacientovi) se jistě dají považovat inzulinové pumpy s integrovanou funkcí LGS (Low Glucose Suspend, tzv. nízké zastavení) a zejména pak s funkcí prediktivního zastavení (tzv. funkce SmartGuard u pumpy MiniMed G640, obecné označení tohoto trendu v konstrukci softwaru inzulinových pump je PLGM – Predictive Low Glucose Management). Pumpa MiniMed G640 je již v současnosti na našem trhu. O těchto pokročilých funkcích inzulinových pump však bude ještě podrobně pojednáno dále, v kapitole 5 SAP (Sensor-Augmented Pump Therapy).

4.2 HISTORIE INZULINOVÝCH PUMP VE SVĚTĚ A U NÁS

První inzulinovou pumpu sestrojil v roce 1963 dr. Arnold Kadish a měla velikost batohu (také se tak nosila). S verzí podstatně použitelnější pro praxi přišel o 13 let později, v roce 1976, Dean Kamen, který také s cílem uvést toto zařízení na trh založil firmu AutoSyringe, kterou od něj v roce 1981 koupila firma Baxter Health Care. Dean Kamen je velmi zajímavá osobnost. Narodil se v roce 1951 v New Yorku a je vynálezcem. Byla jsem překvapena, když jsem zjistila, že je mimo jiné také autorem vozítka Segway. Koho by napadlo, že inzulinová pumpa tak, jak ji známe dnes, a Segway jsou tedy vlastně příbuzní... (*zdroj: Wikipedia a www.diabeteswellbeing.com*).

První zkušenosti s praktickým použitím CSII u dospělých pacientů byly publikovány v roce 1978 (*Pickup J et al., 1978*), u dětí pak o rok později (*Tamborlane WV et al., 1979*). Pojďme se podívat na některá technická specifika přístroje, který tehdy použil profesor Pickup. Jednalo se o prototyp tzv. Mill Hill infuzéru, který vážil 159 g a měl rozměry 14,5 × 2,2 × 4,2 cm. Pracoval na baterie. Obsahoval plastový zásobník o obsahu 2 ml. Jeho funkci ještě nebylo možné charakterizovat jako bazál-bolus v pravém slova smyslu, spíš bych řekla, že to bylo něco jako bazál-bolusobazál. Tato pumpa byla schopna dávkovat inzulin pouze dvěma rychlostmi, tj. 47 $\mu\text{l/h}$ a pak 375 $\mu\text{l/h}$. Vyšší bazál, tj. bolusobazál, se aktivoval stisknutím malého tlačítka po straně pumpy a vrátil se opět k nižší hodnotě po 17 minutách. Bolusobazál se aktivoval 15–30 minut před jídlem, podle typu experimentu, a jednalo se tedy o inzulin k jídlu. Možná vás napadne: jak se zohledňovala individuální potřeba inzulinu u konkrétního pacienta? Vždyť každý by nemohl mít úplně stejnou dávku inzulinu. Řešilo se to na dnešní poměry dosti neuvěřitelným způsobem. Autoři používali v této pumpě inzulin Actrapid MC (monokomponentní) a ten různě ředili fyziologickým roztokem, aby tak byly zohledněny pacientovy potřeby. Tímto způsobem bylo možné nastavit bazální dávku v rozmezí 0,9–3,2 jednotky za hodinu. Vycházeli přitom z toho, jaká byla předchozí celková dávka inzulinu pacienta. Autoři uváděli ze zkušenosti na zdravých dobrovolnících, že nylonovou kanylu, která se zaváděla za sterilních podmínek v místním znecitlivění do podkoží právě podžeberní krajiny, by bylo možné ponechat in situ až 10 dnů, ale jejich vlastní experiment s pacienty byl



Obr. 4.2 Historie léčby CSII (svět); a) Mill Hill Infusor, b) prof. Pickup, který inzulínovou pumpu u pacientů jako první použil a je právem považován za „otce“ této léčby, navíc je obdivuhodné, že je stále v této oblasti velmi aktivní

pouze jednodenní (Pickup *J et al.*, 1978). Dnes by nikdo takovou inzulínovou pumpu pochopitelně nechtěl, ale na svou dobu to byl obrovský technický pokrok a trvalo pak pouhých deset let, než se objevily inzulínové pumpy, které se již v mnohém podobaly těm dnešním (obr. 4.2).

Jak to bylo u nás? Je opět neuvěřitelné, že se v tehdy socialistickém Československu dařilo držet krok se západním světem. Byť šlo v první řadě o snahu vyvinout vlastní přístroj, a ne přejímat technologie z „nepřátelského“ západu (i když i ty se sem nakonec dostaly, viz dále). První domácí pumpu zkonstruoval Ing. RNDr. Pavel Hirš ve Fyziologickém ústavu ČSAV. Na jejím dotvoření se podíleli pracovníci Interní kliniky FDL UK (dnes 2. LF UK) ve FN Pod Petřínem a na tomto pracovišti byl také klinicky zkoušen její první prototyp. To se psal rok 1983. Následně byl tento prototyp, který byl uspokojivě spolehlivý (opět míněno na svou dobu), použit i k dlouhodobé léčbě u glykemicky labilních pacientů. Dokonce byl použit i při operaci a v těhotenství a rovněž během porodu. V roce 1985 pak začala výroba ověřovací série v družstvu Kovo Brno, která se ovšem moc nepovedla (každá pumpa představovala unikát s jinými parametry dávkování). Nakonec se ale výroba rozběhla a pumpa dostala označení IP 1003 a na svou dobu se jednalo o poměrně přesné pumpy s možností variabilního dávkování. Pumpa byla napájena čtyřmi tužkovými bateriemi a dávkovala jednoduchý bazál. Bolusová dávka musela být nastavena (doslova „nacvakána“) pomocí nějakého alespoň trochu zašpičatělého předmětu (například propisovací tužky). Pozdější verze již měla dokonce akustické alarmové zařízení (Dvořáková *L*, 2007) (tab. 4.1).

Další dávkovač inzulínu s označením DI2-PC byl vyvíjen v druhé polovině 80. let Výzkumným ústavem zdravotnické techniky v Brně ve spolupráci s Endokrinologickým ústavem Lubochňa na Slovensku. Součástí dávkovače inzulínu

REJSTŘÍK

A

- Accu-Chek Combo 73
- Accu-Chek Insight 73, 89
- Accu-Chek Performa 20
- Accu-Chek Performa Nano 20
- Accu-Chek Spirit Combo 88
- ADICOL 107
- Afrezza 58
- alarm 96
 - ignorování 40
- alternativní cesty aplikace inzulínu 57
- ambulantní glukózový profil 18
- amperometrická metoda 14
- Animas Vibe 73, 90
- aplikace Diabetes:M 123
- aplikace GlucoseBuddy: Diabetes Log 123
- aplikátory inzulínu 53, 55

B

- bazál-bolus režim 61
- bazální dávky 83
- bezdrátové sítě 118
- bionický (bihormonální) pankreas 112
- biosimilární inzulínu 58
- Biostator 104, 105
- Bluetooth 117
- BMI 85
- Body Area Network (BAN) 118
- body image 143
- bolusové dávky 61, 77
- bolusový kalkulátor 77
 - bazální dávky 78
 - celková denní dávka inzulínu 78
 - čas aktivního inzulínu 81
 - nastavení cílové glykémie 81
 - určení CIR 79
 - určení ISF 79

C

- carbohydrate to insulin ratio 109
- Cellново 76
- certifikace výrobku 121
- CGM 25
 - analýza dat 44
 - časné detekce rozvoje diabetu u protilátkově pozitivních osob 42
 - části 30
 - detekční princip 28
 - DM2 42
 - efekt 47
 - fyzická aktivita 47
 - hypoglykémie 45
 - indikace 43
 - klasifikace 31
 - klinický přínos 37
 - kontraindikace 43, 44
 - období večera a noci 45
 - pacienti s inzulínem 43
 - pohled psychologa 143
 - poškození podkoží 49
 - pre- a postprandiální glykémie 45
 - současné rozšíření 40
 - těhotenství 41
 - určení inzulínové senzitivity 42
 - zajištění operačního a pooperačního období 42
- CIR (carbohydrate to insulin ratio) 77
- Contour Link 20
- Contour Plus 20
- CORE Diabetes Model 135
- coulometrická metoda 14
- C-peptid 54
- CSII viz inzulínová pumpa

D

DALY (Disability – Adjusted Life Year) 135
 Dana Diabecare R 73, 91
 diagnóza diabetu 15
 Diamond
 Prima 23
 dlouhodobý implantabilní senzor 49

E

edukace 148
 elektrochemické reakce 14
 error grid plot 34, 35
 Exubera 59

F

farmakoekonomická analýza 132, 133
 – situace v ČR 137
 – srovnání MDI a CSII 136
 – srovnání SAP vs. standardní terapie CSII 135
 farmakoekonomické modely 135
 farmakoekonomika, terminologie 131
 formát měřených dat 118
 fotometrické stanovení koncentrace glukózy 13
 FreeStyle Freedom Lite 20
 FreeStyle Optium Neo 20

G

gamifikace 123
 generovaný elektrický proud 33
 Glucocard S 23
 Glucose-Controlled Insulin Infusion System 104
 glukagonový modul 109
 glukometr 14
 – aplikace pro chytré telefony 19
 – celková chyba měření 15
 – propojení s osobním počítačem 18
 – přehled 20
 – přesnost měření 15
 – technické parametry v dokumentaci 16
 – zásady měření 16

glukóza
 – koncentrace v plasmě 15
 – koncentrace v plné krvi 14
 glukózo-dehydrogenáza 14
 glukózo-oxidáza 14, 28
 glukózová čtečka 49
 glukózový pentagon 18
 glukózový senzor 28, 30, 115
 – adherence k používání senzoru 39
 – generace 29
 – inicializace 33
 – integrovaného do Biostatoru 105
 – kalibrace 33
 – parametry současných senzorů pro CGM na našem trhu 36
 – přesnost 33
 – přilehnutí 37
 glykemická variabilita 18
 glykemická zátěž 124
 glykemický index jídla 83, 124
 glykemie
 – chyba při měření 16
 – měření poskytované lékárnami 19
 – rozdíl mezi měřením v laboratoři a glukometrem 15
 – správný postup měření glukometrem 16
 – u matky během porodu 41

H

historie vývoje glukometrů 13
 hyperglykemický index 18
 hypoglykemie, porucha vnímání 39

Ch

chronická plicní onemocnění 59

I

ICER (incremental cost-effectiveness ratio) 134
 icodextrin 16
 index glykemické kontroly 18
 informační technologie 119
 „in silico“ testování 108
 inteligentní textilie 116

inzulín

- experimenty na zvířatech 54
- historie léčby 56
- koncentrace v portálním řečišti 54
- perorální 57
- inzulinky 56
- inzulinová analoga 55
- inzulinová pumpa 61
 - aplikační místa 74
 - československá 64
 - datová bezpečnost 86
 - design 87
 - edukace 68, 84
 - farmakoeconomické analýzy v ČR 137
 - funkce CGM 73
 - historie 62
 - indikace léčby 65, 68
 - kanyla 73
 - kontraindikace léčby 65, 69
 - kontrolní seznam znalostí – test 150
 - motivovaný pacient 68
 - nabídka na českém trhu 73, 88
 - pouzdro 74
 - propojení s CGM 96
 - technické problémy 85
 - terapeutický přínos 70
 - u dětí 85
 - u DM2 87
 - vedlejší účinky a komplikace 84
 - velikost zásobníku 73
 - výběr konkrétního zařízení 72
- inzulinové pero 56
- inzulín v cirkulaci 53
- ISF (insulin sensitivity factor) 77

K

- Kalmanův filtr 100
- kontinuální monitorace koncentrace glukózy viz CGM
- korekční bolus 77
- kvalita spánku rodičů dětí léčených pro diabetes 39
- kvalita života 39, 132

L

- lag času 34, 35

M

- MADI dávkovač 56
- makrosomie plodu 41
- MDI 55
- Minimal Model of Glucose Kinetics 107
- MiniMed 640G 73, 93, 97
- MiniMed – Paradigm VEO 554/754 73
- mobilní aplikace 122, 124
 - požadavky na uvedení do rutinní praxe 130
 - technické požadavky 125
- model predictive control 107

N

- náklady na jednotku účinnosti 132
- náramek 124
- neinvasivní monitorace koncentrace glukózy 49
- nízké zastavení 97, 99, 109
- noční hypoglykemie 99

O

- Omnipod 76
- One Touch SELECT Plus 23
- One Touch Verio 23
- One Touch Verio FLEX 23
- ontologie 120
- organizace pilotních projektů 128

P

- Paradigm Real Time Veo 100
- patch pumpy 76
- pedagogické zásady 149
- peritonitida 74
- pilotní nasazení telemedicínských služeb informačního systému 127
- pizza bolus 81
- plasmatický ekvivalent 15
- plnicí bolus 77
- POCT05-A 35
- počítačové zpracování dat z glukometru 18
- porucha vnímání hypoglykemie 39
- poškození podkoží 49
- prahové zastavení viz nízké zastavení
- prandiální bolus 77, 81

prediktivní zastavení 97, 99, 101, 109
 pregestačně přítomný DM1 41
 proportional-derivative controllers 107
 proportional-integral-derivative control 107
 přenosové cesty 116
 převod pacienta z MDI na CSII 83
 psycholog
 – diabetes a technika 141
 – inzulinová pumpa 142
 – kvalita života 141

Q

QALY 132
 quantified self 126

R

Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice 65
 roadmap 108
 rohlíkový pokus 79
 RT-CGM systémy 30

S

SAP 96
 sekrece inzulínu 53
 self-efficacy 141
 selfmonitoring 12
 – evoluce 25
 – frekvence 17
 – princip 13
 – vyšetření moči pomocí Benediktova a Lestradetova činidla 25
 sémantická interoperabilita 120
 Sensor-Augmented Pump Therapy viz SAP
 SmartGuard funkce viz prediktivní zastavení
 sporttester 113
 srdeční frekvence plodu 41
 srovnání CSII a MDI 70
 srovnání SAP a MDI 96
 standardizace informačních systémů 120
 syntaktická interoperabilita 119

systémy pro podporu rozhodování 126
 systémy pro tvorbu doporučení / konzultační systémy 126

T

technika a technologie v diabetologii z pohledu inženýra 115
 testovací proužky 13, 14
 transmitter 30
 TS funkce viz nízké zastavení

U

umělá slinivka 104
 únava z alarmů 151
 University of Virginia-University of Padova type 1 diabetes simulator 107
 uzavřený okruh 104
 – algoritmy 106
 – hybridní 109
 – klinické studie 110
 – úplný 109

W

wearables 122
 Web Ontology Language (OWL) 120
 Wellion Calla Dialog 23
 Wellion Calla light 23
 Wi-Fi 116
 WLAN 116
 WTP (willingness to pay) 133

X

XTW jehly 57

Z

závislost na měření glykemie 145
 – kazuistika 146
 závislost na přístroji 143
 – kazuistika 144
 zdravotní pojišťovny, úhrada 19, 131
 ZigBee 117
 zpětná vazba 18
 – zanedbání 12