

Invazivní a neinvazivní metody kontinuálního monitorování koncentrace glukózy

K. Peterson

ÚVOD

Kontinuální monitory pro zjišťování koncentrace glukózy jsou přístroje, které měří koncentraci glukózy v reálném čase. Aktuální hodnota glykemie se proto ihned zobrazuje na displeji monitoru. Monitor dostává informaci o koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, která koreluje s koncentrací glukózy v plazmě. Na rozdíl od klasického selfmonitoringu lze průběžně upravovat léčbu, aniž by musel být prováděn odběr kapilární nebo žilní krve. Hodnota koncentrace v intersticiální tekutině se však ve srovnání s koncentrací glukózy v plazmě může o několik minut opožďovat (tzv. lag fáze). Délka tohoto zpoždění je ovlivňována rychlostí vzestupu nebo poklesu koncentrace glukózy v plazmě.

Monitorování glukózy v intersticiu se sice označuje jako kontinuální, ve skutečnosti však je koncentrace glukózy měřena intermitentně a do monitoru je ukládána až průměrná hodnota z určitého počtu měření. Délka intervalu i počet měření, z nichž se průměrná hodnota vypočítává, jsou pro každý monitorovací systém specifické.

Kontinuální monitory glukózy slouží při léčbě diabetu ke čtyřem účelům: (1) k rozpoznání a k předpovídání hyperglykemie, (2) k rozpoznání a k předpovídání hypoglykemie, (3) k výpočtu průměrné glykemie a (4) k posouzení variability glykemie.

Pomocí kontinuálního monitorování glukózy lze získat nejvíce informací o změnách koncentrace glukózy. Nejspolehlivější výsledky dávají podkožní senzory (označovány též jako biočipy). Kontinuálního monitorování lze využít za nejrůznějších situací. Patří sem především léčba diabetu a rovněž udržování homeostázy u nediabetiků po traumatu, kde se hyperglykemie vyskytuje pouze dočasně. CGMS se osvědčil i při stanovování glykemického indexu potravin.

Implantace glukózového senzoru má své limity. Je nezbytné přesně dodržovat stanovený postup, podobně jako při monitorování jiných fyziologických

funkcí. Kontinuální monitor poskytuje informace o aktuální koncentraci glukózy a rovněž informaci o trendu jejího vývoje. Umožňuje předpovědět, zda v průběhu následujících 15 až 30 minut lze očekávat vývoj hyper- nebo hypoglykemie. Interpretaci nálezů umožňuje příslušný počítačový software.

Toto sdělení se věnuje současným možnostem kontinuálního měření koncentrace glukózy se zaměřením na přístroje, které jsou schváleny k užívání v České republice.

Ke kontinuálnímu monitorování glukózy se dnes využívá především čtyř technologických postupů, k nimž patří:

1. transkutánní senzory,
2. mikrodialýza kůže,
3. neinvazivní kožní a oční přístroje k měření koncentrace glukózy,
4. senzory pro použití na odděleních intenzivní péče.

TRANSKUTÁNNÍ SENZORY

Transkutánní senzory dosahují v současné době dostatečné spolehlivosti. Proto je lze využívat v rutinním provozu, nicméně jejich výsledky musí být pravidelně kontrolovány glukometrem. Stanovují koncentraci glukózy pomocí glukózooxidázy. Jejich funkce je obvykle zachována po dobu 5-7 dní. Komplikace v místě inserce senzoru jsou přitom zanedbatelné.

Výsledky kontinuálního monitoringu korelují s hodnotami HbA1c. Také klinický stav diabetiků se v jeho průběhu obvykle zlepšuje. Předpokladem pro racionální nasazení kontinuálního monitoringu do léčby je ale intenzivní edukace lékařů, sester i diabetiků.

Mezi schválené a ve světě běžně dostupné kontinuální monitory v současné době patří: CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian® RT (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Paradigm X22 (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Guardian Real Time (Medtronic Minimed, Northridge, CA), Seven (DexCom DST, Dexcom, San Diego, CA) a Navigator (Abbott, Alameda, CA). V České republice jsou zatím registrovány pouze systémy Medtronic Minimed.

CGMS Gold (Medtronic Minimed, Northridge, CA) - systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu

Tento systém od roku 2003 postupně vytlačil CGMS první generace a dnes je již nahrazován systémem Guardian, který má podobné prvky a používá stejné senzory. U systému Gold lze hodnoty glykemie zjišťovat pouze retrospektivně pomocí počítače.

Guardian® RT (Medtronic Minimed, Northridge, CA) - systém pro kontinuální monitorování koncentrace glukózy v intersticiu

Systém Guardian® RT měří koncentraci glukózy trvale po celých 24 hodin. Systém nepřetržitě zobrazuje na displeji monitoru pětiminutové průměry koncentrací glykémie a upozorní (zvukovým signálem nebo vibrací) na vzestup či pokles glykémie nad nebo pod předem nastavenou hranici. Umožní tak rychle reagovat na aktuální stav, a tím i předejít rozvoji těžkých akutních komplikací včetně komatu. Po stažení dat z monitoru do počítače lze sledovat také trendy v pohybech koncentrace glukózy ve formě grafu (křivek). Poslední verze systému Guardian® RT nese označení Guardian® Real Time; jeho tvar připomíná inzulínovou pumpu a funkce jsou dokonalejší – viz dále.

Součásti systému

Systém Guardian® RT tvoří: vlastní měřicí elektroda (senzor), vysílač (transmitter) a monitor. Součástí systému je rovněž komunikační stanice, jejímž prostřednictvím jsou přenášena data z monitoru do počítače, a software pro tvorbu grafů i tabulek. Tím lze zajistit podrobnější vyhodnocení průběhu glykemie.

1. Senzor

- Glukózový senzor (**Obr. 1**) je tenká jehlová elektroda, která se jednoduchem vpichem zavádí do podkoží (obvykle na dobu tří až sedmi dnů). Senzor se může snadno „nastřelit“ pomocí speciálního automatického zařízení (Sensarter®). Po zavedení senzoru se k němu připojí kabel transmitteru GL nebo jeho poslední pohodlnější varianta Minilink (viz dále).
- Po počáteční dvouhodinové inicializaci senzor generuje minimální, ale stabilní elektrický proud, tzv. ISIG (Input Signal of Glucose). Jeho hodnota se pohybuje v rozsahu 10 – 100 nA a je téměř vždy přímo úměrná koncentraci glukózy v intersticiu.
- Pomocí transmitteru GL (nebo Minilinku) odesílá senzor každých 10 sekund hodnotu generovaného proudu i napětí do monitoru. Zde se každých 5 minut vypočítává průměr ze 30 hodnot, který se uloží do paměti. Za 24 hodin se tedy do monitoru uloží 288 hodnot koncentrace glukózy.
- Stejný senzor je také součástí systémů CGMS® Gold™, Paradigm® X22 (inzulínová pumpa s integrovaným kontinuálním monitorem, viz dále) a Guardian Real Time.
- Kalibrace pomocí glukometru je nezbytná alespoň 2x za den po 12 hodinách.

2. Transmitter GL, resp. miniaturizovaný transmitter Minilink (vysílač)

- Vysílač je spojen krátkým kabelem se senzorem a ke kůži připevněn speciální náplastí (např. Bioclusive, Johnson&Johnson, apod.).
- Pomocí radiových vln transmitter vysílá každých 5 minut informace o koncentraci glukózy v intersticiu do monitoru.
- Životnost klasického transmitteru je limitována životností baterie a činí asi 1 rok při nepřetržitém používání. Po uplynutí této doby nelze funkci transmitteru obnovit. Naproti tomu Minilink je třeba před použitím a poté asi za 10 až 14 dní dobíjet v bateriové nabíječce.
- Vysílač je vodotěsný a uživatel se s ním může bez problémů sprchovat nebo koupat.

3. Monitor

- Monitor zaznamenává naměřené hodnoty glukózy a na displeji zobrazuje jejich pětiminutové průměry.
- Do monitoru lze zadat doplňkové údaje (o jídle, o aplikaci inzulínu, o tělesné zátěži apod.).
- Při vysoké nebo nízké glykémii dává monitor alarm (zvukový signál nebo vibrace).
- Systém je třeba 2x denně kalibrovat pomocí spolehlivého osobního glukometru. Při kalibraci se do monitoru zadává aktuální hodnota glykémie naměřená na glukometru. Interval mezi kalibracemi nesmí být delší než 12 hodin.
- Monitor nesmí přijít do kontaktu s vodou. Aby nedošlo k přerušení přenosu (např. při sprchování), nesmí být monitor vzdálen od transmitteru více než 2 m.

4. Com-Station™ (komunikační stanice) a Guardian® Solutions™ Software

- Prostřednictvím komunikační stanice (tzv. Com-Station) lze převádět data z monitoru do počítače k podrobnějšímu vyhodnocení získaných informací.
- K tomu je určen speciální software (Guardian® Solutions™ Software), který umožňuje hodnocení jednotlivých údajů i celkových trendů prostřednictvím grafů a tabulek. Z jednotlivých výstupů pak lze sledovat vliv různých faktorů (např. jídla, fyzické zátěže, podání inzulínu apod.) na změny glykemie.
- Zprávu je možné vytisknout a zvážit další postup – např. úpravu denního režimu nebo způsobu léčby.

Paradigm X22 (Medtronic Minimed, Northridge, CA), inzulínová pumpa s integrovaným kontinuálním monitorem glykemie

- Zajišťuje kontinuální subkutánní dávkování inzulínu a při zavedeném senzoru s klasickým

transmitterem nebo s Minilinkem (**Obr. 2**) též kontinuální monitorování glykemie v reálném čase.

- Existuje ve dvou variantách, které se liší pouze svojí velikostí (Paradigm 722 – zásobník na 3 ml inzulínu a Paradigm 522 – zásobník na 1,8 ml inzulínu). Je spolehlivá, umožňuje variabilní aplikaci bolusových i bazálních dávek.
- Dávkování inzulínu a zastavení pumpy lze provádět ovládacími tlačítky nebo pomocí dálkového ovladače.
- Může plnit většinu funkcí monitoru Guardian Real Time. Informace o aktuální glykemii se zobrazuje na displeji pumpy a aktualizuje se každých 5 minut. Lze zobrazit i trend vývoje glykemie, ze kterého je zřejmé, zda jsou glykemie na vzestupu nebo na sestupu.
- Minimální hodnota proudového signálu ISIG musí být větší než 2 nA (může být tedy 5x menší než u CGMS Gold nebo Guardian RT).
- Kalibruje se 2x denně pomocí glukometru.
- Z pumpy lze převádět data k dalšímu zpracování do počítače pomocí spojky (interface) **Com-Link**. Com-Station™ použít nelze. V počítači musí být nainstalován Solutions Software v. 3.0C nebo 3.0D. Od roku 2007 lze pomocí spojky ComLink využít rovněž program CareLink Personal na internetu. Do CareLink Personal může každý jednotlivec svá data z pumpy Paradigm X22 převést. Za tím účelem si tam otevře svoji databázi chráněnou přístupovým heslem. Do této jeho osobní databáze může nahlížet pouze ten, kdo jeho přístupové heslo zná (např. lékař, pokud mu diabetik svoje heslo sdělí). K vyhodnocení stavu a výsledků selfmonitoringu tedy diabetik nemusí chodit k lékaři osobně.
- Kontinuální podkožní infuze inzulínu a kontinuální monitorování glykemie dává ve srovnání s konvenční intenzivní léčbou kontrolovanou glukometrem příznivější výsledky.

Systém Guardian® Real Time (Medtronic Minimed, Northridge, CA) – zdokonalená verze systému Guardian® RT

- Systém Guardian® Real Time vzhledově připomíná pumpu Paradigm X22.
- Využívá senzoru a transmitteru Minilink.
- Kalibruje se 2x denně pomocí glukometru.
- Oproti Paradigm X22 je vybaven navíc tzv. prediktivními alarmy, které varují před blížící se hypo- nebo hyperglykemií.
- Rovněž je umožněn výpočet plochy pod křivkou a statistické operace.
- Pomocí Comlink lze data převádět do počítače nebo na internet do Carelink, jak uvedeno u pumpy Paradigm X22.

Seven-day continuous glucose sensor (DexCom, STS, CA, USA) – sedmidenní senzor

- Senzor se zavádí do podkoží. Každých 5 min. předává pomocí radiofrekvenčního transmitteru hodnoty glukózy do přijímače. Při sedmidenním používání nebyly zjištěny žádné problémy a senzor byl dobře tolerován, přičemž hodnoty koncentrace glukózy při srovnání s analyzáto-rem zůstávaly správné.
- Na displeji přijímače se zobrazuje průběh glykemie za poslední časový interval 1, 3 a 9 h. Signál se bezdrátově přenáší na vzdálenost 1,5 m a jsou uchovávána data za posledních 30 dní. Všechna data lze přenést do počítače.

Freestyle Navigator Continuous Glucose Monitoring Systém (Abbott)

- Tento systém (**Obr. 3**) pozůstává podobně jako Guardian ze čtyř komponent: miniaturní elektrochemický senzor zavedený do podkoží, senzorová jednotka pro jedno použití, radiofrekvenční transmitter připojený k senzoru a příruční přijímač, na jehož displeji lze vidět hodnoty glykemie.
- Elektrochemický senzor, zaváděný do podkoží břicha nebo hýždě, je 5,5 mm dlouhý, 0,6 mm široký a 0,25 mm silný. Senzor měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině. Je dodáván ve sterilním balení pro jedno použití; po zavedení funguje 5 dní. Měření glukózy se provádí enzymatickou metodou (modifikovaná enzymatická reakce pomocí glukózooxidázy, která využívá osmiového mediátoru kovalentně vázaného na podpurnou polymerovou matrix).
- Přijímač Navigator obsahuje algoritmy pro zpracovávání signálů, uživatelský interface a displej ukazující koncentrace glukózy. Údaje na displeji jsou aktualizovány jednou za minutu. Obsahují i informace o trendu a rychlosti změn za posledních 15 min. Pomocí interface přijímače lze nastavit alarmy na různé hodnoty glykemie. Alarm upozorňuje uživatele na blížící se hypo- nebo hyperglykemii. Uživatel může nastavit citlivost alarmů a určit dobu působení rizikové koncentrace glukózy (10, 20 nebo 30 min.).
- Do přijímače je vestavěn i Freestyle glukometr, který slouží ke kalibraci kontinuálního glukózo-veho senzoru a podle potřeby rovněž pro potvrzování správnosti hodnot glykemie. Senzor je třeba v průběhu pětidenního používání 4x kalibrovat (asi za 10, 12, 24 a 72 hod po jeho zavedení). Kalibrační hodnoty jsou použitelné v intervalu od 3,3 do 17 mmol/l, jestliže absolutní rychlost změny koncentrace glukózy určené senzorem je menší než 0,1 mmol/l/min (2 mg/dl/min).

- Výsledky koncentrace glukózy pomocí Freestyle Navigator v průběhu 5 dní odpovídají hodnotám referenční laboratoře.

Tab. 1: Srovnání transkutánních senzorů

Senzor	MiniMed Paradigm/Guardian Real Time	DexCom, STS	Navigator, Abbott
Délka	13 mm	13 mm	6 mm
Úhel vpichu	45°	45°	90°
Délka funkce	7 dní	7 dní	5 dní
Inicializace	2 h	2 h	10 h
Interval ukládání hodnot glukózy do paměti	5 min	5 min	1 min
Křivka na displeji	Paradigm 3, 24 h Guardian 4, 6, 12, 24 h	1, 3, 9 h	2, 4, 6, 12, 24 h

MIKRODIALÝZA

Mikrodialýza je metoda založená na měření rychlosti přestupu molekul o určité velikosti přes semi-permeabilní membránu. Protože tento pochod má jen minimální vliv na okolní tekutinu, považuje se za nástroj vhodný pro kontinuální monitorování různých metabolitů. Při léčbě diabetu lze mikrodialýzou získat vzorky pro další zpracování glukózovým biosenzorem. V celém systému je však relativně velký mrtvý prostor, čímž je limitována frekvence měření. Lze předpokládat, že bude možno registrovat změny koncentrace glukózy se zpožděním ne delším než jedna minuta.

Subkutánní kontinuální glukózový monitorovací systém (SCGM 1, Roche Diagnostics) měří koncentraci glukózy v dialyzátu intersticiální tekutiny jedenkrát za minutu po dobu 120 hodin, tj. 5 dní. Informace o koncentraci glukózy v dialyzátu jsou bezdrátově přenášeny do nositelné řídicí jednotky (data manager), do které mohou být zadávány i další důležité informace (dávký inzulínu, jídlo, fyzická zátěž).

GlucoDay (A. Menarini Diagnostics)

- K získání vzorku glukózy využívá mikrodialýzačního katetru.
- Patří k minimálně invazivním technikám pro měření koncentrace glukózy v intersticiu u diabetiků 1. i 2. typu.
- Skládá se z biosenzoru a mikropumpy, která je napojena na mikrodialýzační systém.
- Po zavedení mikrovlákna do podkoží v blízkosti pupku je přístroj uložen v kapse na opasku pacienta. Měření probíhá souvisle po dobu 48 h.
- Je registrován v řadě zemí.

NEINVAZIVNÍ KOŽNÍ A OČNÍ PŘÍSTROJE K MĚŘENÍ KONCENTRACE GLUKÓZY

Vzhledem k tomu, že klasické vyšetřování kapilární krve a kontinuální monitorování pomocí transkutánních senzorů je relativně technicky náročné, je vynakládáno velké úsilí na vývoj neinvazivních monitorovacích systémů. V současné době však žádný neinvazivní systém pro monitorování koncentrace glukózy není dostatečně spolehlivý. Žádný není schválen pro rutinní používání v České republice.

Při neinvazivním monitoringu se pozornost výzkumu zaměřuje především na následující metody:

1. Využití proteinu, na který se váže glukóza (Glucose binding protein, GBP). GBP se nachází v perioplasmickém prostoru gramnegativních bakterií. Je odpovědný za chemotaktické odpovědi a aktivní transport chemických látek přes membránu. Vytvářejí se ligandy, přičemž bílkoviny podléhají velkým konformačním změnám. Vlivem uvedených změn se tyto bílkoviny stávají optickými biosenzory. GBP by tedy mohl být využit pro měření mikromolárních koncentrací glukózy.
2. Difuzní reflektance založená na polarizaci. Molekula glukózy má schopnost otáčet rovinu lineárně polarizovaného světla a rovněž měnit refrakční index prostředí. Velikost tohoto efektu závisí na koncentraci glukózy. Poslední studie byly zaměřeny na využívání polarimetrie při vyšetřování nitrooční tekutiny v přední komoře oční. Tohoto principu však lze využít i při sledování koncentrace glukózy v podkoží.

3. Metody, využívající Ramanových spekter. Tyto metody mohou měřit koncentraci glukózy v širokém pásmu. Perspektivně snad bude možno tuto metodu zdokonalit do té míry, že bude použitelná v klinické praxi.
4. Impedanční spektroskopie dává rovněž naděje na neinvazivní získání informací o koncentraci glukózy v intersticiu. Vzhledem k tomu, že výsledky jsou ovlivňovány řadou faktorů (vlhkost, vodivost, teplota, rychlost změny koncentrace glukózy), bude třeba využít více senzorů a komplexních počítačových programů k získání věrohodných výsledků (Pendra Watch, Pendragon Medical, Ltd., Švýcarsko).
5. Reverzní iontoforéza využívá extrakce glukózy přes intaktní kůži (GlucoWatch Biographer, Animas Corporation, USA).
6. Transdermální měření konduktivity a tepelné kapacity (GlucoTrack, Integrity Applications).

SENZORY PRO POUŽITÍ NA ODDĚLENÍCH INTENZIVNÍ PÉČE

Transkutánní kontinuální senzory mohou sloužit i u pacientů na odděleních intenzivní péče. Na těchto odděleních je dnes k dispozici několik automatických monitorů pro měření glykemie ve venózní krvi. Tyto přístroje se využívají paralelně s intravenózním katetrem a zajišťují odběr krve, měření koncentrace glukózy pomocí tradičního monitoru a odběr krve vedlejším portem pro další vyšetření.

Přestože senzory jsou stejné jako senzory pro ambulantní monitoring, jsou kritéria pro jejich spolehlivost u pacientů hospitalizovaných přísnější. Aby mohl být kontinuální senzor a monitor schválen pro oddělení intenzivní péče, je zapotřebí ukázat, že koncentrace glukózy v podkoží odpovídá i při různých diagnózách koncentraci glukózy v krvi, jak jsou její hodnoty ovlivňovány změnami krevního tlaku a dalších ukazatelů. Rovněž je důležité definovat klinický benefit a časovou úsporu. V současné době je třeba všechny údaje kontrolovat glukometrem.

ZÁVĚR

Současné možnosti kontinuálního monitorování koncentrace glukózy využívají především invazivních transkutánních senzorů, které měří koncentraci glukózy v intersticiální tekutině pomocí enzymu

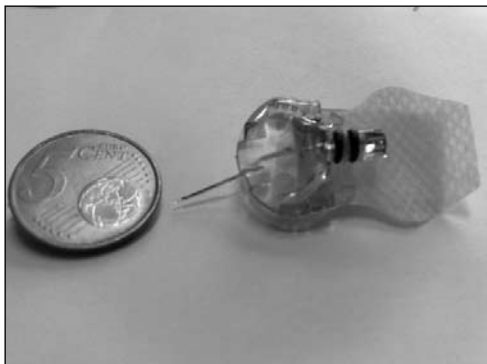
glukózooxidázy. Využívají se především ke zlepšení kompenzace u osob s diabetem 1. i 2. typu. V roce 2008 zařadila zdravotní pojišťovna kontinuální monitoring koncentrace glukózy mezi rutinně prováděné výkony (kód 13075). V České republice jsou schváleny pouze senzory firmy Medtronic-Minimed.

Velké úsilí se věnuje vývoji neinvazivních metod kontinuálního monitoringu glykemie, jehož praktické uplatnění však dosud naráží na technické potíže.

LITERATURA.

1. Bugler J.R., Pryor H., Harris C.: Performance of FreeStyle Navigator against standards for Continuous Glucose Monitoring System and ISO 15197 system accuracy blood glucose meter guidelines. *Diabetologia* 2007; 50(Suppl.1):S419 (A1014).
2. Burgler J., Buell H: MAGE Analysis of the FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes* 2007; 56(Suppl1):A111 (P419).
3. Gravesen P, Poulsen K.R., Dirac H.: Lab-on-a-chip technology for continuous glucose monitoring. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3):372-374.
4. Heinemann L.: Noninvasive glucose monitoring systems: will we ever have such sensors for practical use? *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 936-939.
5. Hsieh Y.CH., Zahn J.D.: On-chip microdialysis system with flow-through glucose sensing capabilities. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(3):373-383.
6. Klonoff D.C.: The benefits of implanted glucose sensors. *J Diab Sci Tech* 2007; 1(6): 797-800.
7. Mastrototaro J., Soundararajan G., Cooper K., Shah R.: Accuracy of Real-Tima Continuous Glucose Monitoring in the MiniMed Paradigm System. *Diabetes* 2007; 56(Suppl1):A112 (P422).
8. Weinstein R.L., Schwartz S.L., Brazg R.L., Bugler J.R., Peyser T.A., McGerraugh G.V.: Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring system. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1125-1130.
9. www.abbott.com
10. www.dexcom.com
11. www.minimed.com

Obr. 1: Senzor (mince pro srovnání velikosti).



Obr. 3: FreeStyle Navigator s příslušenstvím.



Obr. 2: Minilink připojený k senzoru na břiše, inzulinová pumpa Paradigm 722.

