

**Tab. 2.** Přehled hypoglykemických alarmů u nejpoužívanějších systémů CGM v České republice (dle 10, 11, 12, 13)

Název CGM	Alarmy	Specifikace a nastavení
Dexcom G6	Urgentní alarm nízké glykemie	Upozornění, pokud senzor zaznamená hodnotu $\leq 3,1$ mmol/l; nelze nastavit ani vypnout
	Urgentní výstraha rizika nízké glykemie	Upozornění, pokud hladina glukózy klesne na $\leq 3,1$ mmol/l během 20 min. bez ohledu na aktuální glykemie; lze vypnout
	Výstraha nízké glykemie	Upozornění, pokud senzor zaznamená hodnotu pod cílovým rozmezím; lze nastavit a vypnout
Medtronic Guardian	Výstraha při nízké glykemii	Spustí se, pokud naměřené hodnoty glykemie senzorem klesnou na $\leq 3,0$ mmol/l; nelze jej změnit
	Výstraha před nízkou glykemii	Výstraha 30 min. před dosažením limitu nízké glykemie (limit lze nastavit v rozmezí 2,8–5,0 mmol/l pro maximálně osm různých časových úseků); lze nastavit a vypnout
Medtrum S7	Výstraha nízké glykemie	Upozornění, pokud senzor zaznamená hodnotu pod cílovým rozmezím; lze nastavit a vypnout
	Prediktivní alarm nízké glykemie	Upozornění, pokud hladina glukózy dosáhne nastaveného dolního limitu glykemie v nastaveném časovém rozmezí (5–30 min.); lze nastavit i vypnout
	Alarm rychlého poklesu glykemie	Upozornění, pokud hladina glukózy klesá rychleji než nastavený limit (0,065–0,275 mmol/l/min.)

( $2,29 \pm 2,35$  % a  $0,53 \pm 0,68$  %) v porovnání s těmi, kteří měli výstrahu nízké glykemie nastavenou  $< 4$  mmol/l ( $4,70 \pm 5,03$  %;  $p = 0,005$  a  $1,5 \pm 2,55$  %;  $p = 0,016$ ), avšak zároveň dosahovali vyšší průměrné glykemie ( $9,7 \pm 1,8$  mmol/l vs.  $8,5 \pm 1,8$  mmol/l;  $p = 0,002$ ) a menšího procenta času v cílovém rozmezí (Time-In-Range – TIR) ( $57,3 \pm 18,7$  % vs.  $67,6 \pm 16,2$  %;  $p = 0,005$ ). Podobný trend byl zaznamenán jak během dne, tak během noci. Nastavení výstrahy nízké glykemie na vyšší hodnotu ( $\geq 4,0$  mmol/l) znamenalo zkrácení doby trvání hypoglykemie  $< 3,9$  mmol/l o 51 % a  $< 3,0$  mmol/l o 65 % a zároveň se nezvýšilo množství výstrah.

Pacienti, kteří měli zapnutou (87 % účastníků) a nastavenou výstrahu při vysoké glykemii na hodnotě  $\leq 11,4$  mmol/l (průměrné nastavené hranici ve sledované kohortě), dosahovali nižší průměrné glykemie ( $8,6 \pm 1,5$  mmol/l) než ti, kteří měli tuto výstrahu nastavenou  $> 11,4$  mmol/l ( $9,5 \pm 2,2$  mmol/l,  $p = 0,020$ ). Zároveň také strávili méně času nad cílovými hodnotami glykemie (Time-Above-Range – TAR)  $> 10$  mmol/l ( $30,0 \pm 16,4$  % vs.  $37,1 \pm 22,5$  %;  $p = 0,099$ ),  $> 13,9$  mmol/l ( $8,36 \pm 8,08$  % vs.  $14,5 \pm 14,8$  %;  $p = 0,016$ ) a  $> 17,8$  mmol/l ( $2,02 \pm 3,21$  % vs.  $5,13 \pm 7,02$  %;  $p = 0,007$ ). Výsledky byly obdobné během dne i noci. Rozdíl mezi dosahovaným TBR a TIR nebyl mezi těmito dvěma skupinami statisticky významný. Nastavení výstrahy vysoké glykemie na nižší hodnotu ( $\leq 11,4$  mmol/l) zkrátilo dobu setrvání nad hodnotami  $> 13,9$  mmol/l o 42 % a  $> 17,8$  mmol/l o 61 % (bez současného zvýšení TBR), ale zároveň se zvýšilo množství výstrah. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen v případě glykemické variability, resp. variačního koeficientu (CV – coefficient of variation) v žádné ze skupin.

Pomocí ROC analýzy a Youdenova indexu J byla také hledána optimální prahová hodnota pro nastavení výstrahy na nízkou a vysokou glykemii. Touto spodní hodnotou alarmu, při které TBR nepřesahoval 1 %, byla určena glykemie 4,2 mmol/l, horní hodnota alarmu (zkracující TAR na méně než 5 % času a zároveň snižující hodnotu HbA1c  $\leq 53$  mmol/mol) byla vypočtena na 9,4 mmol/l. Data neumožnila nalézt hodnotu alarmu pro konsenzuálně doporučený TBR  $< 4$  %, ani TAR  $< 25$  %. Studie se nezabývala prediktivními výstrahami před nízkou / vysokou glykemii.

### Vztah mezi konfigurací funkcí výstrah CGM a hypoglykemii

Ve studii Ly a kolektivu (4) bylo zkoumáno, zda nastavení alarmů na konkrétní hodnotu glykemie může zcela zabránit vzniku hypoglykemie a tím zlepšit kontraregulační odpověď na hypoglykemii u pacientů s diabetem 1. typu s poruchou rozpoznávání hypoglykemií.

V této studii podstoupilo 11 diabetiků 1. typu (ve věku 12–18 let a průměrnou délkou trvání diabetu 5,8 let) s dokumentovanou poruchou rozpoznávání hypoglykemií (modifikovaný Clarkův dotazník se skórem  $\geq 8$ ) vyšetření kontraregulační hormonální odpovědi na hypoglykemii během hyperinzulinemického hypoglykemického clampu. Poté byli rozřazeni do dvou skupin, přičemž jedna z nich ( $n = 6$ ) během čtyř týdnů využívala RT-CGM (Medtronic MiniMed) s nastaveným alarmem nízké glykemie na hodnotě 6 mmol/l, druhá ( $n = 5$ ) pak využívala klasické měření pomocí osobního glukometru (instruovaná k měření minimálně 4–6x denně). Cílem bylo udržení glykemie nad 6 mmol/l. Před randomizací nebyl mezi skupinami v (oslabené) odpovědi adrenalinu na hypoglykemii rozdíl (procentuální změna plazmatické hladiny adrenalinu ve standardní skupině  $288 \pm 151$  vs.  $214 \pm 72$  % v CGM skupině;  $p = 0,688$ ).

Po uplynutí čtyř týdnů bylo vyšetření během clampu zopakováno. Pacienti využívající CGM dosahovali lepší odpovědi (vyšší hladiny) adrenalinu při hypoglykemii než pacienti používající k měření glykemie glukometr (procentuální změna ve standardní skupině  $114 \pm 83$  vs.  $604 \pm 234$  %, v CGM skupině;  $p = 0,048$ ), což představuje větší procentuální vzestup v koncentraci adrenalinu během hypoglykemie ve skupině s CGM ( $p = 0,375$  ve standardní skupině vs.  $0,031$  v CGM skupině). Pacienti využívající CGM uváděli po skončení studie zlepšení adrenergních příznaků (skóre adrenergních symptomů  $5,4 \pm 0,4$  vs.  $3,4 \pm 0,2$ ;  $p < 0,001$ ). Mezi skupinami nebyl zjištěn rozdíl v hladinách kortizolu, růstového hormonu ani glukagonu.

Limitací studie byla malá kohorta studovaných subjektů. Vzhledem k tomu, že v době provedení této studie nebyla ještě dostupná funkce alarmu predikujícího nízkou glykemii, nebylo nastavení této výstrahy součástí studie. Význam tohoto alarmu s ohledem na snížení rizika hypoglykemie byl studován ve dvou real-world studiích Puhr et al.

V první z nich (5) bylo sledováno, jak se změní % času stráveného v hypoglykemii u pacientů přecházejících z RT-CGM systému Dexcom G5 (s alarmy na nízkou glykemii) na G6 (disponující prediktivním alarmem 20 minut před dosažením glykemie  $< 3,1$  mmol/l). Zařazeno bylo 1424 pacientů, od kterých byla získána data alespoň z posledních 30 dní před přechodem z G5 na G6 a kteří měli následně nastavený prediktivní alarm na hodnoty 4,4 mmol/l nebo 3,9 mmol/l. Pacienti s prediktivním alarmem nastaveným na 4,4 mmol/l dostávali během dne méně výstrah než ti s alarmem nastaveným na 3,9 mmol/l ( $0,6 \pm 0,6$  vs.  $0,9 \pm 0,8$  za den). Při používání prediktivních alarmů (G6) došlo k významnému snížení

frekvence hypoglykemických epizod ( $< 3,9$  mmol/l, včetně klinicky významných  $< 3,1$  mmol/l), nezávisle na zvolené prahové hodnotě alarmu. Klinicky významné hypoglykemie se snížily o 40 % při prahové hodnotě 3,9 mmol/l a o 33,3 % při hodnotě 4,4 mmol/l. Celkově byl výskyt hypoglykemií lehce nižší u pacientů s vyšší prahovou hodnotou prediktivního alarmu. Významně se také mimo jiné snížilo procento času stráveného  $> 13,9$  mmol/l, naopak rozdíl v čase v cílovém rozmezí (TIR), nad 10 mmol/l a průměrné glykemii nedosahoval statistické významnosti, ačkoliv TIR se zlepšil u pacientů používajících prahovou hodnotu alarmu 3,9 mmol/l ( $p = 0,05$ ).

V následující studii (6) byla analyzována data ze senzoru Dexcom G6 a jeho mobilní aplikace (získaných za období nejméně 30 dní) od celkem 15 tisíc uživatelů. Srovnávání byli tentokrát pacienti, kteří měli povolený nebo vypnutý prediktivní alarm před nízkou glykemii (výstraha 20 min před dosažením glykemie  $< 3,1$  mmol/l), navíc v souvislosti s frekvencí aktivního zobrazování obrazovky mobilního telefonu pacientem (hodnocené jako časté při více než 8,25 zhlédnutí za den a jako méně časté při frekvenci  $< 3,30$  za den). Výstrahu mělo aktivovanou více než 93 % pacientů a její použití bylo spjata se signifikantním snížením času stráveného v hypoglykemii ( $< 3,9$  mmol/l i  $< 3,1$  mmol/l), a to bez ohledu na frekvenci zobrazování obrazovky v aplikaci mobilního telefonu (při méně častém zobrazování dosahovalo % času  $< 3,9$  mmol/l a  $< 3,1$  mmol/l při zapnutém alarmu 2,6 % a 0,7 % vs. 4,3 % a 1,1% při jeho vypnutí; při častém zobrazování 2,5 a 0,6 % vs. 4,7 % a 1,2 %). Celkově došlo v porovnání s pacienty, kteří měli prediktivní výstrahu vypnutou k redukci času stráveného v hypoglykemii o 36 % (u pacientů s méně častým zobrazováním), až téměř o polovinu (u pacientů často zobrazujících aplikaci). Mezi pacienty s méně častým a častým sledováním aplikace, kteří využívali prediktivní výstrahu, byl zjištěn malý, ale statisticky významný rozdíl ve snížení času stráveného v klinicky významné hypoglykemii  $< 3,1$  mmol/l (v průměru o méně než 2 minuty u těch, kteří se dívají do aplikace častěji;  $p < 0,005$ ).

### Diskuze

Využívání CGM je u pacientů s diabetem 1. typu jednoznačně spjata se zvýšením kvality života, zlepšením glykemické kompenzace ve smyslu zlepšení HbA1c, průměrné dosahované glykemie, TIR a snížení frekvence hypoglykemií (TBR), včetně závažných a nočních příhod (2, 3). Lze ovšem jen spekulovat, do jaké míry k tomuto zlepšení přispívá specificky funkce alarmů – typ aktivovaného alarmu (výstraha při / před nízkou / vysokou glykemii či výstraha rychlého poklesu / vzestupu glykemie) a jeho nastavení (prahová hodnota a čas do jeho dosažení), které jsou podstatnou součástí RT-CGM.

Ve studii zabývající se výhradně efektem nastavení alarmů na metabolickou kontrolu (3) bylo zjištěno, že prahové hodnoty pro výstrahu při nízké glykemii  $\geq 4,0$  mmol/l byly spojeny s významně nižším počtem hypoglykemických epizod, zkrátily dobu trvání hypoglykemie (včetně klinicky významné hypoglykemie), přičemž průměrné množství samotných zvukových signálů zůstávalo stejné. Na druhou stranu ovšem byly spojeny s vyšší průměrnou glykemii a nižším procentem TIR. Nastavení prahové hodnoty glukózy pro výstrahu vysoké glykemie  $\leq 11,4$  mmol/l naopak vedlo ke snížení průměrné dosahované glykemie

(bez vzestupu počtu hypoglykemií) a zkrácení doby strávené ve velmi vysoké glykemii, avšak za cenu vzestupu množství zvukových signalizací a bez významnějšího navýšení TIR.

Jiné studie však naznačují, že vyšší prahové hodnoty pro hypoglykemii sice jsou spojeny s významně nižším počtem skutečných hypoglykemií, zároveň jsou ale provázeny vyšším počtem alarmů (při ještě normální glykemii), které se pak pro pacienta mohou stát obtěžujícími (7, 8). Tedy nastavíme-li například alarm na 5 mmol/l namísto 3,9 mmol/l dojde sice ke zvýšení detekce skutečných hypoglykemií (zvýší se senzitivita), zároveň se však zvýší množství alarmů při normální a stabilní glykemii (klesne specifita). Podobně je tomu i u prediktivních výstrah.

Analýza dat získaných z hypoglykemických clampových studií na 13 subjektech prokázala při nastavení výstrahy před hypoglykemii na 30 minut před prahovou glykemii přímo 3,9 mmol/l senzitivitu 90 % a specifitu 79 % (8). Tedy že aby došlo k predikci 90 % hypoglykemických epizod 30 minut před jejich dosažením, musí být tolerováno 21 % falešných upozornění. Zvyšování prahové hodnoty až do hodnoty 5 mmol/l bylo provázeno zlepšením senzitivity (dramaticky nižším počtem skutečných hypoglykemických epizod  $< 3,9$  mmol/l), avšak na úkor specifity (významně vyššího počtu falešných výstrah). Zkrácení času predikce (z 30 minut na 20 a 5 minut) senzitivitu i specifitu významně zlepšovalo.

Najít optimální nastavení alarmů není jednoduché a neexistuje žádné univerzální doporučení. Alarmy je naopak nutné velmi pečlivě individualizovat s ohledem na potřeby konkrétního pacienta, jeho cíle léčby (snaha o minimalizaci hypoglykemie, zvýšení TIR apod.) a přítomnost dalších proměnných (věk, komorbidita, riziko hypoglykemie, přítomnost poruchy vnímání hypoglykemií atd.).

Prostor pro individualizaci nastavení alarmů, např. podle rizika hypoglykemie (jak naznačují výsledky výše zmíněné studie (8)), může představovat nastavování prahové hodnoty zároveň v kontextu predikčního času (doby před dosažením prahové hodnoty). V případě nízkého rizika hypoglykemie, kdy bude cílem minimalizovat počet falešných výstrah (zvýšit specifitu), lze nastavit kratší predikční čas (např. na 10 minut) spolu s těsnou prahovou hodnotou (např. na 4,2 mmol/l). Naopak při vyšším riziku hypoglykemie, kde je cílem zachytit co nejvíce skutečných hypoglykemií (zvýšit senzitivitu), bude zapotřebí zvýšit prahovou hodnotu a/nebo predikční čas s tím, že pacient bude muset tolerovat více falešných výstrah. To zřejmě platí zejména pro pacienty s poruchou rozpoznávání hypoglykemií, jak naznačuje výše zmíněná studie Ly a kolektivu (4).

V multicentrické kontrolované randomizované studii HypoCompaSS (9), srovnávající efekt léčby inzulinovou pumpou s injekcemi inzulinu a CGM s kontrolou glykemií pomocí glukometru u 96 dospělých pacientů s diabetem 1. typu a poruchou rozpoznávání hypoglykemií, mimochodem považovali její účastníci za nejučinnější nástroj v prevenci těžké hypoglykemie spíše prediktivní alarm výstrahy před nízkou glykemii (48 %), méně pak výstrahu při nízké glykemii (34 %) a analýzu trendu (18 %). Po skončení studie 75 % účastníků považovalo CGM jako takový za užitečný nástroj v prevenci těžkých hypoglykemií, ale jen 28 % udalo, že je výhodný také v prevenci symptomatických / závažných hyperglykemií.