

POUŽITÍ INZULÍNOVÉ PUMPY A GLUKÓZOVÝCH SENZORŮ U PACIENTŮ S DIABETEM LÉČENÝCH INZULÍNEM



MARTIN PRÁZNÝ, ZDENĚK RUŠAVÝ, ZDENĚK ŠUMNÍK, JAN ŠOUPAL, LENKA PETRUŽELKOVÁ, KLÁRA PICKOVÁ, ZDENĚK JANKOVEC, DANA DOLANOVÁ, RADIM LÍČENÍK, MILOSLAV KLUGAR

Tento doporučený postup je adaptovaný doporučený postup podle: Diabetes Technology — Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy and Continuous Glucose Monitoring in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2016), Continuous Glucose Monitoring: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011), a update výše uvedených: Advances in Glucose Monitoring and Automated Insulin Delivery: Supplement to Endocrine Society Clinical Practice Guidelines (2018).

Doporučený postup byl vytvořen v rámci projektu „Klinické doporučené postupy“ Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV ČR). Partneři projektu jsou Ministerstvo zdravotnictví České republiky (MZ ČR) a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS).

Klinický doporučený postup se zabývá čtyřmi otázkami:

1. **Může léčba CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) u pacientů léčených inzulínem ve srovnání s intenzifikovaným inzulínovým režimem formou více injekcí denně zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?**
2. **Může monitorace pomocí rt-CGM (Real-Time Continuous Glucose Monitoring) ve srovnání se selfmonitoringem pomocí osobních glukometrů u pacientů s diabetem léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem (formou více injekcí denně nebo CSII) zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?**
3. **Může monitorace pomocí FGM (Flash Glucose Monitoring) ve srovnání se selfmonitoringem pomocí osobních glukometrů u pacientů s diabetem léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem (formou více injekcí denně nebo CSII) zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?**
4. **Může bolusový kalkulátor ve srovnání s fixním dávkováním inzulínu u pacientů s diabetem léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem (formou více injekcí denně nebo CSII) zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?**

* * *

Základní popis metodiky

Zahrnuté KDP byly vytvořeny podle metodologie Endocrine Society, která vychází z metodologie GRADE Working Group. Celá metodologie je stručně popsána v těchto publikacích (**Atkins D, Best D, Briss PA, et al.** Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490; **Swiglo BA, Murad MH, Schünemann HJ, et al.** A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:666–673), na které se autorské kolektivy odkazují. Detailně je tato metodika popsána v GRADE Handbook. Tento KDP obsahuje několik typů doporučení vytvořené podle české národní metodiky tvorby KDP^[1]:

- **Doporučení**, jejichž síla je hodnocena podle metodiky GRADE Working Group

(doporučeno udělat)	⊕⊕⊕⊕
(navrženo udělat)	⊕⊕⊕⊖
(navrženo nedělat)	⊕⊕⊖⊖
(doporučeno nedělat)	⊕⊖⊖⊖

Symbole doporučení jsou doplněny číselnými údaji 1 a 2, **1 znamená “doporučeno udělat” a 2 znamená “navrženo udělat”**.

- **Negradované sdělení správné klinické praxe**

Byla vytvořena v případě, že nebyl dostatek přímých důkazů nebo jejich kvalita byla nízká, ale skupina tvůrců cítila potřebu doporučení vytvořit. Benefit je nezvratný a dostatečně velký. Taková doporučení byla vytvořena metodou konsensu „Task force“ Endocrine Society.

- **Konsenzuální stanoviska**

Části doporučení, která se týkají FGM 3.2. a Bolusových kalkulátorů 4.2 byla z hlediska nekonkluzivnosti a klinické heterogenitě přímých i nepřímých vědeckých důkazů formulována na základě konsensu pracovního týmu tohoto KDP. Systematicky dohledané studie však byly použity při formulování konsensu [2-6].

Stanoviska, u nichž bylo posouzení založeno na konsensu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy, byla označena jako expertní konsensus (EK). Pro EK nebylo provedeno systematické review. Nicméně bylo použito formulářů pro Expertní důkazy (ED) (viz příloha B), kdy každý člen pracovního týmu, který byl kompetentní a bez střetu zájmů formulovat ED je formuloval. Všechny ED pracovní tým pod vedením garanta MP a hlavního metodika MK použil k formulaci výsledného EK. Doporučení založená na EK nepoužívají symboly ani písmena, která by představovala sílu doporučení a kvalitu důkazů. Síla doporučení vychází výhradně ze slovní formulace **[je doporučeno/navrženo/mohlo by se]**.

* * *

DOPORUČENÍ

1. Může léčba CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) u pacientů léčených inzulínem ve srovnání s intenzifikovaným inzulínovým režimem formou více injekcí denně zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?

SHRNUTÍ DOPORUČENÍ:

1.1. Léčba inzulínovou pumpou bez kontinuální monitorace glukózy

1.1.1. Doporučujeme léčbu inzulínovou pumpou proti vícečetným injekcím inzulínu v režimu bazál-bolus (MDI) s aplikací inzulínových analog u pacientů s diabetem 1. typu, kteří nedosahují cílového glykovaného hemoglobinu, pokud jsou pacienti a jejich pečovatelé ochotni a schopni přístroj používat. (1|⊕⊕⊕⊖)

1.1.2. Doporučujeme CSII proti MDI v režimu bazál-bolus s aplikací inzulínových analog u pacientů s diabetem 1. typu, kteří dosahují cílového glykovaného hemoglobinu, ale mají těžké hypoglykémie nebo vysokou glykemickou variabilitu, pokud jsou pacienti a jejich pečovatelé ochotni a schopni přístroj používat. (1|⊕⊕⊕⊖)

1.1.3. Navrhujeme CSII u pacientů s diabetem 1. typu, kteří potřebují vyšší flexibilitu v aplikaci inzulínu a jsou schopni zařízení používat. (2|⊕⊕⊖⊖)

1.2. Použití inzulínové pumpy v nemocnici

1.2. Navrhujeme, aby lékaři pokračovali v léčbě inzulínovou pumpou u pacientů s diabetem přijatých do nemocnice, pokud má instituce jasné protokoly pro hodnocení pacientů, náležité monitorování a bezpečnostní procedury. (2|⊕⊕⊖⊖)

1.3. Výběr kandidátů pro léčbu inzulínovou pumpou

1.3. Doporučujeme, aby před předepsáním CSII provedli lékaři zhodnocení mentálního a psychologického stavu pacienta, dosavadní adherence k péči o diabetes, ochoty a zájmu o vyzkoušení zařízení a možnosti následných kontrol. (1|⊕⊕⊖⊖)

1.1. Léčba inzulinovou pumpou bez kontinuální monitorace glukózy

1.1.1. Doporučujeme léčbu inzulinovou pumpou proti intenzifikovanému inzulinovému režimu bazál-bolus (MDI) s aplikací inzulinových analog u pacientů s diabetem 1. typu, kteří nedosahují cílového glykovaného hemoglobinu, pokud jsou pacienti a jejich pečovatelé ochotni a schopni přístroj používat. (1|⊕⊕⊕⊖)

DŮKAZY:

Alternativní léčbou diabetu 1. typu je léčba bazál-bolus s rychle působícím analogem a bazálním inzulinovým analogem^[7]. Bohužel mnoho komparativních studií s inzulinovými pumpami proběhlo dříve, než byla tato moderní analoga (která jsou spojena s menším výskytem hypoglykemií) dostupná^[8]. Některé studie porovnávaly CSII s užitím rychle působících analog vs. MDI užívající ne-analoga nebo směsi inzulinu; nicméně, toto není přímo aplikovatelné na současné režimy MDI, které primárně používají inzulinová analoga. Neustálý pokrok ve vývoji inzulinových pump také komplikuje analýzu. Uživatelská rozhraní, velikost a tvar, kalkulátory bolusu se u pump vyvíjejí, stejně jako datová komunikace (např. s CGM, glukometry, internetem). Přidaná hodnota pokroku v designu pump by byla překryta metaanalýzou studií, které zahrnovaly také zastaralé pumpy. Konečně, dvojitě slepé studie nejsou možné, protože jednotlivci by si byli vědomi jim přidělené léčby.

I přes tato omezení však několik metaanalýz porovnálo malé množství komparativních randomizovaných klinických studií účinnosti léčby u dospělých s diabetem 1. typu^[8-13]. Cochrane analýza léčby CSII u diabetu 1. typu z roku 2010 našla statisticky významné snížení HbA1c o cca 3 mmol/mol u dospělých léčených CSII^[10]. Tato analýza však zahrnovala mnoho studií s inzulinovými pumpami a humánním inzulinem dokončených před rokem 2000. Vzhledem ke změnám dostupných inzulinů a technologie pump jsou nejvíce relevantní systematické analýzy publikované za posledních 15 let, které hodnotí studie s pumpami užívajícími rychle působící analoga. Poslední metaanalýza Yeh a kol.^[13] zahrnovala pouze studie, které používaly rychle působící analoga a našla pouze čtyři vhodné studie. Autoři opět našli významný přínos léčby CSII se snížením HbA1c o cca 3 mmol/mol ve srovnání s

MDI. Výsledky však byly významně ovlivněny největší studií, která zjistila snížení HbA1c o cca 9 mmol/mol při léčbě CSII; nicméně to byla také studie s nejvyšším HbA1c při randomizaci (průměrná hodnota 78 mmol/mol)^[14]. Tato 16týdenní studie byla zamýšlena jako 32týdenní zkřížená studie, avšak autoři zveřejnili jen první fázi z důvodu vysokého úbytku pacientů v době zkřížení. Navzdory tomuto významnému nedostatku byla tato studie jedinečná v tom, že zahrnovala 14týdenní "kvalifikační fázi" a randomizovala pouze pacienty, kteří splnili nejméně 70% doporučeného monitorování glykemií. Nejsou žádné poznatky o tom, že jiné provedené studie před zařazením identifikovaly pacienty ohledně podobně motivace. Pouze jedna z reportovaných studií byla delší než 16 týdnů. V malé 9měsíční studii Tsui a kol.^[15] uvedli, že výchozí hodnota HbA1c byla přibližně o 5 mmol/mol vyšší ve skupině MDI, ačkoli také sdělili, že to znamenalo nevýznamný rozdíl. Žádné ze studií v analýze Yeh a kol.^[13] nepoužívaly kalkulátor bolusů, přestože jedna ze studií zahrnovala pumpu, která má tuto funkci k dispozici^[16]. Tato studie byla také jediná, která používala moderní bazální inzulin (glargin).

Pětítýdenní zkřížená studie s použitím CGM zjistila, že plocha pod křivkou pro hladiny glukózy nad 7,8 mmol/l byla redukována o 40% u pacientů s diabetem 1. typu na CSII (inzulin aspart) vs. MDI (inzulin aspart / inzulin glargin)^[17]. Snížení hladiny fruktosaminu bylo také velmi významné u CSII vs. MDI.

Observační studie prováděné na pracovištích s významnými zkušenostmi s inzulinovou pumpou a pečlivě aplikovanými protokoly výběru pacientů a edukace naznačují, že kompenzace může být lepší na těchto pracovištích ve srovnání s výzkumem, kde jsou kritéria zařazení pacientů proměnlivá a zřídka optimalizovaná pro ideální kandidáty.

Například nedávná observační studie na 200 dospělých pacientech s diabetem 1. typu převedených z MDI na CSII prokázala, že u těchto špatně kompenzovaných pacientů, CSII snížila HbA1c průměrně o >11 mmol/mol a výrazné zlepšení přetrvávalo průměrných 6 let sledování^[18]. Randomizované kontrolované studie důsledně nevyužívají (a metaanalýzy obvykle neanalyzují) kritéria výběru, postupy edukace nebo probíhající hodnocení a podporu zkušených lékařů a vybavení pracovišť. Podrobně níže popisujeme, co definuje vhodné kandidáty (1.3. Výběr kandidátů pro léčbu inzulinovou pumpou).

Navzdory omezením dostupné literatury existují poměrně konzistentní důkazy, že současná léčba CSII pravděpodobně zlepšuje kompenzaci diabetu u motivovaných pacientů s nedostatečnou kompenzací, kteří jsou náležitě edukovaní a podporováni. Protože tato oblast technologie léčby inzulinem postupuje ve směru využití senzorů, je nepravděpodobné, že uvidíme smysluplné studie hodnotící izolovaný přínos CSII, které rozšíří současný soubor důkazů.

1.1.2. Doporučujeme CSII oproti MDI v režimu bazál-bolus s aplikací inzulinových analog u u pacientů s diabetem 1. typu, kteří dosahují cílového glykovaného hemoglobinu, ale mají těžké hypoglykémie nebo vysokou glykemickou variabilitu, pokud jsou pacienti a jejich pečovatelé ochotni a schopni přístroj používat. (1|⊕⊕⊕⊖)

DŮKAZY:

Údaje o snížení počtu hypoglykemií jsou smíšené a je obtížné je analyzovat pomocí systematických přehledů kvůli různorodým definicím hypoglykémie a variabilním schématům monitorování k detekci celodenního nebo nočního výskytu hypoglykemií^[10,13]. Po zvážení všeho, neexistují žádné dobré důkazy, že CSII snižuje celkový výskyt hypoglykemií u pacientů s diabetem 1. typu. Většina srovnávacích studií CSII vs. MDI vyloučila pacienty s těžkými hypoglykemiemi (obvykle definované jako hypoglykémie vyžadující pomoc) v měsících před vstupem do studie^[9, 10]. Metaanalýza studií, kde

jsou tito pacienti specifikováni, ukazuje, že těžké hypoglykémie jsou signifikantně redukovány při léčbě CSII ve srovnání s MDI, i když tyto studie používaly zastaralé inzulinové režimy^[19].

Existují také důkazy, že CSII je spojena se sníženou glykemickou variabilitou^[20-23]. To je důležité, protože variabilita je jednou z primárních indikací pro CSII na některých pracovištích^[24]. Navíc vyšší variabilita je častěji spojena s vyšším výskytem hypoglykemií a existuje nepotvrzená obava, že variabilita může mít nezávislý vliv na komplikace^[25].

1.1.3. Navrhujeme CSII u pacientů s diabetem 1. typu, kteří potřebují vyšší flexibilitu v aplikaci inzulinu a jsou schopni zařízení používat. (2|⊕⊕⊖⊖)

DŮKAZY:

Jak bylo uvedeno výše, neexistují žádné důkazy ze systematických přehledů, které by naznačovaly nedostatečnou kompenzaci diabetu při CSII ve srovnání s MDI^[10, 11, 26]. Rozšířené použití CSII je tedy omezeno vyššími náklady a marginálním přínosem, pokud neexistují další výhody nad rámec kompenzace. Flexibilita poskytnutá CSII s rychlým analogem inzulinu může být výhodou pro ty, kteří cvičí a potenciálně pro pacienty s gastroparézou, z důvodu možnosti modifikovat bazální dávku^[27-31].

Série případů pacientů s gastroparézou, kteří přešli z MDI na CSII, ukázala méně hospitalizací, zlepšení HbA1c a menší glykemickou variabilitu^[29]. Nicméně neexistují žádné randomizované kontrolované studie podporující tento potenciální přínos. Mnoho studií ukázalo zlepšení kvality života nebo zlepšení spokojenosti pacienta s terapií CSII ve vztahu k léčbě MDI, z nichž některé přínosy mohou být způsobeny zlepšením kompenzace. Nicméně, postoj pacienta k různým technologiím a způsoby

implementace, ačkoli významné, není snadné definovat. Bohužel různé studie používaly různé nástroje měření nebo referovaly odlišné specifické kategorie nálezů [32]. Proto, zatímco téměř všechny pozitivní nálezy jsou ve prospěch CSII, nesrovnalosti vedou k omezené jasnosti metaanalýz [13-16, 22, 33, 34].

Je dobře známo, že léčba inzulínovými pumpami je bezpečná a účinná u dětí, zvláště těch starších 7 let. Dle poznatků autorů doporučení Endocrine society nebyla v posledních 2 letech publikována žádná data o léčbě inzulínovou pumpou u dětí, ale doporučení American Diabetes Association (ADA) a International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) podporují její použití. ISPAD

Clinical Practice Consensus Guidelines z roku 2014 doporučují CSII jako možnost léčby u pediatrických pacientů, ale nepreferují tuto léčbu před MDI, vzhledem k obavám z výběru pacientů a zkrácení v observačních studiích. Nicméně hodnotí možný pozitivní dopad CSII na spokojenost pacientů, a to i bez zlepšení HbA1c [35]. Naopak, doporučení ISPAD pro léčbu diabetu u dětí předškolního věku konkrétně doporučuje terapii inzulínovou pumpou pro děti mladší 7 let [36]. Uvádějí data o zvýšení flexibility a volnosti, stejně jako menší stres a úzkost související s léčbou u předškolních dětí s diabetem využívajících CSII [37]. Stejně jako u dospělých uživatelů CSII, je zdůrazněna potřeba náležité edukace a sledování.

1.2. Použití inzulínové pumpy v nemocnici

1.2. Navrhujeme, aby lékaři pokračovali v léčbě inzulínovou pumpou u pacientů s diabetem přijatých do nemocnice, pokud má instituce jasné protokoly pro hodnocení pacientů, náležité monitorování a bezpečnostní procedury. (2|⊕⊕⊕⊕)

DŮKAZY:

Žádné randomizované kontrolované studie nehodnotily relativní přínos pokračování CSII v porovnání s přechodem na intravenózní infuzi inzulínu nebo MDI, pokud jsou pacienti s ambulantní CSII léčbou hospitalizováni pro akutní onemocnění nebo operaci. Nicméně, studie uvádějí, že nemocnice, které mají dobře nastavena kritéria a postupy pro péči o diabetes, mohou během hospitalizace poskytnout bezpečnou a účinnou léčbu CSII [38-43].

Jak American Diabetes Association (ADA), tak American Association of Clinical Endocrinology (AACE) podporují tyto nálezy za předpokladu, že pacient má fyzické a mentální předpoklady pro pokračování léčby CSII [44, 45]. Existují faktory (např. léčené onemocnění, další léky, stupeň akutní inzulínové rezistence, změny duševního stavu), které by mohly ovlivnit, zda je terapie CSII pro hospitalizovaného pacienta vhodná; nicméně žádné studie tyto faktory systematicky nezkoumaly. Proto mohou instituce, které nejsou schopny zaručit

odpovídající zhodnocení a podporu, rozhodnout o zákazu použití CSII u hospitalizovaných pacientů (z důvodů, jakými jsou např. obavy ze zdravotní odpovědnosti). Často se doporučuje, aby toto zhodnocení provedl diabetolog se zkušenostmi s terapií inzulínovou pumpou. Žádné specifické důkazy v tomto ohledu neexistují a je pravděpodobné, že každý poskytovatel s důkladnými znalostmi a zkušenostmi s pumpami by mohl tento proces vhodně řídit. Je-li léčba CSII přerušena, je nutný přechod na inzulínovou terapii v režimu bazál-bolus.

Léčba CSII může pokračovat u pacientů, kteří podstupují jednodenní či ambulantní chirurgický zákrok, který může doprovázet lačnění a/nebo sedace vědomí. Nicméně lékaři potřebují vědět, že pacient je na inzulínové pumpě a má doporučení k přípravě na operaci s ohledem na nastavení pumpy. Pokud lékaři nejsou spokojeni s pokračující terapií CSII, měli by podávat inzulín injekcemi.

1.3. Výběr kandidátů pro léčbu inzulinovou pumpou

1.3. Doporučujeme, aby před předepsáním CSII provedli lékaři zhodnocení mentálního a psychologického stavu pacienta, dosavadní adherence k péči o diabetes, ochoty a zájmu o vyzkoušení zařízení a možnosti následných kontrol. (1|⊕⊕⊕⊕)

DŮKAZY:

Existuje jen málo studií a žádné randomizované kontrolované studie nebo systematické přehledy, které konkrétně zkoumaly nebo identifikovaly faktory předpovídající úspěšné použití CSII [9-11, 13, 19, 44, 46]. Někteří pacientům vyhovuje léčba CSII, aniž vykazují charakteristiky, které jsou považovány za příznivé pro úspěch léčby. Ještě méně jsou k dispozici důkazy o tom, jaké znalosti, odbornost a zdroje potřebují lékaři pro edukaci a podporu léčby CSII. Ze studií, které zkoumaly faktory úspěšné léčby CSII, existují poměrně konzistentní důkazy, že vyšší hladiny HbA1c na počátku léčby jsou spojeny s větší redukcí HbA1c při léčbě CSII [18, 19, 47-49]. Nicméně, Orr et al. [18] uvádí, že hladina HbA1c nad 86 mmol/mol je spojena se špatnými výsledky léčby CSII. Je zajímavé, že Nixon et al. [50] uvedl, že mezi pacienty léčenými CSII pro zvýšenou hodnotu HbA1c asi u 12% léčba pumpou nepřináší žádný benefit po přechodu z MDI a u 57 % došlo k časnému snížení HbA1c následovaného pozdějším zhoršením. Co se týče ostatních faktorů, studie od Orr et al. [18] zjistila, že duševní onemocnění a anamnéza zmeškaných ambulantních kontrol předpovídala horší výsledky s léčbou CSII. Stejně tak, Grant et al. [51] popsal, že významná úzkost nebo deprese je spojena s horšími výsledky při

léčbě CSII. Chybí data popisující vztah mezi frekvencí selfmonitoringu glukometrem a úspěchem léčby CSII. Nicméně jedna studie hodnotící zkušenosti z klinické praxe popsala souvislost mezi četností měření glukometrem a úspěchem léčby CSII [52]. Nezdá se, že by mezi dospělými pacienty hrál věk hlavní roli [53].

Klinické zkušenosti naznačují, že dospělí kandidáti na CSII by měli být před zahájením důkladně zhodnoceni s cílem posoudit širokou škálu návyků v samostatné péči o diabetes. Faktory, které je třeba zvážit, jsou: vstupní HbA1c, anamnéza pacienta stran adherence a dodržování následných kontrol a doporučení lékaře, monitorace glykemií, realistické rozpoznání limitací léčby CSII pacientem, přítomnost významné psychologické poruchy, která by mohla ovlivnit adherenci, a potvrzená dostupnost pro následné kontroly bezprostředně po zahájení léčby. Je také doporučeno, aby před zahájením léčby CSII lékaři zhodnotili a vyplnily obecné mezery ve znalostech pacienta o diabetu a péče o něj, včetně počítání sacharidů a specifických postupech při akutním onemocnění. **Tabulka 1** obsahuje doporučení k edukaci a tréninku CSII.

Tabulka 1. CSII - Doporučení k edukaci a tréninku

PACIENT

- Spolupracujte se členy diabetologického týmu, kteří dohlížejí na používání CSII, dodržujte pravidelné kontroly.
- Podílejte se na využívání prostředků pro správu dat, abyste upravil terapii a zhodnotili vaši vlastní léčbu.

POSKYTOVATEL ZDRAVOTNÍ PÉČE

- Poskytněte edukaci pro řešení nedostatků nebo při přechodu na nové technologie.
- Zhodnoťte léčbu CSII a posuďte ztrátu schopnosti léčby inzulínovou pumpou kvůli kognitivní, fyzické nebo věkové změně; změny pojistného krytí; nebo změny ze strany poskytovatele zdravotní péče.

ČASOVÁ OBDOBÍ PRO POSOUZENÍ PACIENTOVA CHOVÁNÍ A ZNALOSTÍ:

Před zahájením léčby CSII posuďte:

- Monitorování glykemií pomocí glukometru a / nebo CGM, splnění individuálních cílů kompenzace.
- Počítání sacharidů nebo jiný způsob stanovení dávky prandiálního inzulínu.
- Schopnost ovládat CSII a provádět změny v důsledku faktorů, jako je manuální zručnost, zhoršení zraku, mentální zdraví nebo zhoršení kognitivních funkcí - samostatně nebo s asistencí druhé osoby.
- Výběr a péče o místa zavedení kanyly.
- DKA - prevence a léčba.
- Hypoglykémie - prevence, detekce a léčba.
- Rezervní/nouzové zásoby.
- Pokud používáte kalkulátor bolusu, posuďte tato nastavení: inzulín-sacharidový poměr, citlivost na inzulín, cílové hodnoty glykémie a doba působení inzulínu.

Každoročně a / nebo při změně na novou inzulínovou pumpu přehodnoťte:

- Monitorování glykemií pomocí glukometru a / nebo CGM, splnění individuálních cílů kompenzace.
- Upravte nastavení bazálních dávek inzulínu dle provedeného testu bazální dávky inzulínu.
- Nastavení bolusového kalkulátoru, pokud je používán.
- Místa zavedení kanyly a typ infuzního setu.
- Schopnost řešit situaci při poruše inzulínové pumpy.
- Prevence a léčba diabetické ketoacidózy.
- Prevence, detekce a léčba hypoglykémie.
- Rezervní/nouzové zásoby.
- Záložní plán pro použití inzulínových injekcí při selhání inzulínové pumpy

Při přerušení léčby CSII nebo přechodu na MDI přehodnoťte:

- Monitorování glykemií pomocí glukometru a / nebo CGM, splnění individuálních cílů kompenzace.
- Nový plán léčby pro MDI režim.

* * *

2. Může monitorace pomocí rt-CGM (Real-Time Continuous Glucose Monitoring) ve srovnání se selfmonitoringem pomocí osobních glukometrů u pacientů s diabetem léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem (formou více injekcí denně nebo CSII) zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?

SHRNUTÍ DOPORUČENÍ:

2.1. Kontinuální monitorace glukózy u dospělých pacientů

2.1.1. Doporučujeme použití otevřené kontinuální monitorace glukózy u dospělých pacientů s diabetem 1. typu, kteří mají glykovaný hemoglobin nad cílovou hodnotou a jsou ochotni a schopni používat tyto přístroje téměř denně. (1|⊕⊕⊕⊕)

2.1.2 Doporučujeme použití otevřené kontinuální monitorace glukózy u dospělých pacientů s diabetem 1. typu s výbornou kompenzací, kteří jsou ochotni a schopni používat tyto přístroje téměř denně. (1|⊕⊕⊕⊕)

2.2. Edukace a školení použití kontinuální subkutánní infuze inzulínu a kontinuálního monitorace glukózy

2.2. Pacienti s diabetem 1. typu používající inzulínovou pumpu a kontinuální monitor glukózy by měli být edukováni, školeni a měla by jim být poskytnuta kontinuální podpora s cílem dosáhnout a udržet individuální glykemické cíle (negradované sdělení správné klinické praxe)

2.1. Otevřená kontinuální monitorace glukózy u dospělých pacientů

2.1.1. Doporučujeme použití otevřené kontinuální monitorace glukózy u dospělých pacientů s diabetem 1. typu, kteří mají glykovaný hemoglobin nad cílovou hodnotou a jsou ochotni a schopni používat tyto přístroje téměř denně. (1|⊕⊕⊕⊕)

DŮKAZY:

Studie JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation) [54], studie Guard Control [55] a studie O'Connell et al. [56] prokázaly, že dospělí pacienti s glykovaným hemoglobinem rovným nebo vyšším než 53 mmol/mol dosáhli výraznějšího snížení glykovaného hemoglobinu s použitím otevřené kontinuální monitorace glukózy než s použitím selfmonitoringu glukometrem (0,5; 0,6 a 0,43%

DCCT, v tomto pořadí). Dále, na rozdíl od selfmonitoringu glukometrem, zlepšení glykovaného hemoglobinu při použití kontinuální monitorace glukózy není doprovázeno zvýšením biochemicky zachycené hypoglykémie [55, 57]. Zlepšení glykovaného hemoglobinu u osob s kontinuálním monitorem glukózy v 6měsíční JDRF studii bylo zachováno i během 6měsíční observační doby,

kteřá následovala po dokončení studie [58]. Tento dlouhodobý benefit byl přítomen i přes snížení frekvence ambulantních kontrol během observační doby na frekvenci podobnou běžné péči ($2,7 \pm 1,2$ návštěv během 6 měsíců). Dále klesla incidence těžkých hypoglykémii z 20,5 případů na 100 pacient/roků během původní 6měsíční studie na 12,1 případů na 100 pacient/roků během 6měsíčního observačního období.

Dosavadní studie s kontinuální monitorací glykémie zahrnovaly pacienty léčené inzulínovou pumpou a vícečetnými injekcemi inzulínu, žádné z nich nehodnotily efekt zahájení kontinuální monitorace glukózy u dospělých pacientů léčených

intenzifikovaným inzulínovým režimem. Ve studii JDRF [54] došlo ke srovnatelnému poklesu glykovaného hemoglobinu u pacientů léčených inzulínovou pumpou i intenzifikovaným inzulínovým režimem; ovšem výsledek skupiny léčené vícečetnými injekcemi inzulínu nedosáhl statistické signifikance pro malý počet subjektů (pouze 20% studijní populace). Probíhající studie Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes [59] zkoumající otevřenou kontinuální monitoraci glukózy u pacientů s diabetem 1. a 2. typu léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem by měla poskytnout rozhodující data o možném benefitu této technologie u studované populace.

2.1.2. Doporučujeme použití otevřené kontinuální monitorace glukózy u dospělých pacientů s diabetem 1. typu s výbornou kompenzací, kteří jsou ochotni a schopni používat tyto přístroje téměř denně. (1|⊕⊕⊕⊕)

DŮKAZY:

Studie JDRF ukázala, že v porovnání se standardním selfmonitoringem osobními glukometry dokáže používání otevřené kontinuální monitorace glukózy u pacientů s diabetem 1. typu s glykovaným hemoglobinem nižším než 53 mmol/mol snížit výskyt biochemicky ověřené hypoglykémie (definované jako glykémie nižší než 3,9 mmol/l) a udržet hodnoty glykovaného hemoglobinu pod 53 mmol/mol během 6 měsíců trvání studie. Ze 129 osob zařazených do studie bylo 62 (48 %) mladších 25 let a 67 (52 %) bylo starších 25 let. Medián denní doby strávené s hladinou glukózy pod 3,9 mmol/l byl u skupiny s otevřenou kontinuální monitorací glykémie nižší než v kontrolní skupině; ovšem rozdíl nedosáhl statistické významnosti. V této studii vyšly téměř všechny analýzy (včetně denní doby $\leq 3,3$ mmol/l, denní doba mezi 4,0 a 10 mmol/l a kombinovaného cíle zahrnujícího glykovaný hemoglobin a hypoglykémie) ve prospěch skupiny s otevřenou kontinuální monitorací glykémie v porovnání s kontrolami. Léčebný efekt byl obdobný napříč všemi věkovými skupinami [58]. Pro uživatele otevřené kontinuální monitorace glukózy ve věku od 25 let byla míra incidence těžké hypoglykémie během 6měsíční studie 21,8 událostí na 100 pacient/roků a během 6 měsíců observace po studii 7,1 událostí na 100 pacient/roků. U pacientů s

glykovaným hemoglobinem pod 53 mmol/mol byla míra incidence těžké hypoglykémie během 6měsíční studie 23,6 případů na 100 pacient/roků a 0 případů na 100 pacient/roků během 6měsíčního sledování uživatelů kontinuálního monitoru po skončení studie [60]. Tyto důkazy dlouhodobého zlepšení kompenzace glykémie ukazují na význam schopností a znalostí uživatele technologie kontinuální monitorace glukózy a mohou částečně vysvětlovat selhání jiných randomizovaných studií (které zařadily pacienty s horší kompenzací glykémie) ve snaze prokázat snížení výskytu těžké hypoglykémie [61, 62]. V evropské/izraelské multicentrické randomizované kontrolované studii zahrnující dospělé pacienty s diabetem 1. typu s glykovaným hemoglobinem $<58,5$ mmol/mol ukázala post hoc analýza, že u dospělých pacientů došlo ke snížení času stráveného v hypoglykémii pod 3,5 mmol/l o 50% ($P < 0,02$) [63].

2.1.2.1. Pediatrie

Předchozí doporučené postupy ES doporučují CGM pro pediatrické pacienty s hodnotami HbA1c 53 mmol/mol pro snížení rizika hypoglykémie a pro pacienty s HbA1c nad 53 mmol/mol, kteří jsou schopni používat přístroj téměř na denní bázi. Tyto doporučené postupy ovšem nebyly určeny pro děti

pod 8 let. Doporučené postupy ES z roku 2011 doporučovaly občasné použití CGM pro porozumění výkyvům glykémie a/nebo změnám v inzulinovém režimu [64].

Nedávno publikovaná doporučení od Laffel et al. [65] poskytují přehled, kdy použít CGM (např. u pacientů <2 roky, intenzifikovaný inzulinový režim, časté hypoglykémie, syndrom nerozpoznání hypoglykémie, vysoká variabilita glykémie, nepravidelná či intenzivní aktivita, snaha o zlepšení kompenzace glykémie, porozumění vlivům na kontrolu glykémie, ochota používat CGM na téměř denní bázi, ochota se naučit přístroj používat a dále se edukovat, těhotenství či prekoncepční péče). Autoři prezentují praktický přístup k použití trendových šipek na systému Dexcom G5 u dětí a adolescentů s diabetem. Přístup navržený Laffel et al. [65] kombinuje doporučení z DirecNet [66], Scheinera [67], a Pettuse s Edelmanem [68]. Pro dospělé pacienty je potřeba individuální přístup při volbě přístroje vhodného pro daného pacienta, se znalostí předností a slabin každého ze systémů.

Existují další témata ke zvážení při použití CGM u pediatrických pacientů. Situace ve škole může učinit CGM a vzdálené monitorování náročným, protože rodiče mohou mít očekávání a přání náročnější, než co je schopen školní systém poskytnout. Erie et al. [69] zkoumal odpovědi 33 rodičů a 17 pečovatelských dětských pacientů nosících kontinuální monitor se vzdáleným monitoringem. Rodiče a pečující osoby uvedly snížené obavy a stres při použití CGM a celkově pozitivní dojem a pocit komfortu z použití přístroje.

2.1.2.2. Dospělí pacienti

Trvalá kontinuální monitorace glukózy + MDI. Od roku 2016 byly publikovány 2 studie, GOLD (Glycemic Control and Optimization of Life Quality in Type 1 Diabetes) [70] a DIAMOND [71, 72], které posuzovaly hodnotu trvalé CGM u pacientů s diabetem 1. typu léčených MDI. Studie GOLD byla otevřená, zkřížená, randomizovaná, kontrolovaná švédská studie zahrnující 161 účastníků s HbA1c 58 mmol/mol. Kompletní data byla dostupná u 142 pacientů. Průměrný glykovaný hemoglobin byl 63 mmol/mol během léčby CGM a 68 mmol/mol u pacientů používajících pouze glukometr (léčebný rozdíl 20,4 %, $P < 0,001$). Vyskytla se jedna epizoda

těžké hypoglykémie u skupiny CGM a pět epizod v konvenční skupině. Byly pozorovány statisticky významné rozdíly amplitudy glykemických výkyvů, směrodatné odchylky hodnot glukózy a ukazatelů kvality života či nepohody měřené řadou škál.

Studie DIAMOND 1 byla randomizovaná klinická studie zahrnující 158 pacientů s diabetem 1. typu léčených MDI. Vstupní HbA1c se pohyboval od 58 do 85 mmol/mol. Proběhla randomizace 2:1 se 105 pacienty používajícími CGM a 53 pacienty v kontrolní skupině. Došlo ke snížení HbA1c o 10 mmol/mol za 24 týdnů ve skupině používající CGM a o 5 mmol/mol v kontrolní skupině, s adjustovaným rozdílem skupin léčby 20,6 % ($P < 0,001$). Medián denní doby strávené s hodnotou glukózy <3,9 mmol/l byl 43 minut u CGM skupiny proti 80 minutám u kontrolní skupiny ($P = 0,002$). Byl prokázán benefit CGM i u pacientů starších 60 let bez ohledu na vzdělání či výkon v testech počtů. V obou skupinách se vždy u dvou účastníků vyskytla těžká hypoglykémie. V menší studii pacientů s lepší kompenzací diabetu 1. typu ($n = 11$; HbA1c 55 mmol/mol), použití CGM zlepšilo schopnost poznávat hypoglykémii a snížilo zátěž hypoglykémii, s mírným zlepšením endogenní produkce glukózy po 18 měsících [73].

Tyto studie ukazují přínosy trvalé kontinuální monitorace glukózy u pacientů s diabetem 1. typu léčených MDI a podporují doporučení použití trvalé CGM u pacientů s T1D. Tyto a další studie ovšem prokazují největší přínos u pacientů, kteří používají přístroje velmi často, což poukazuje na potřebu povzbuzovat pacienty k téměř nepřetržitému užití technologie pro optimalizaci jejího přínosu.

CGM místo měření glykémie glukometrem. Studie REPLACE-BG (Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Type 1 Diabetes) byla provedena s cílem zjistit, zda hodnoty z kontinuálního monitoru glykémie mohou být bezpečně a efektivně použity místo hodnot z glukometru u pacientů s dobře kompenzovaným diabetem 1. typu [74]. V této studii bylo randomizováno 226 pacientů používajících CSII v poměru 2:1 na dávkování inzulinu pouze dle CGM ($n = 149$) či CGM s glukometrem ($n = 77$). Průměrný vstupní HbA1c byl 53 mmol/mol a primární cíl byla doba v cílovém rozmezí (3,9-10,0 mmol/l) v průběhu

26 týdnů trvání studie. Pacienti ve skupině používající pouze CGM si měřili glykémii v průměru 2,8x denně (zejména na kalibrace) v porovnání s 5,4 ± 1,4 měřeními za den ve skupině CGM + glukometr. Výsledky neprokázaly žádný rozdíl v času v cílovém rozmezí či hypoglykémii při dávkování inzulínu pouze dle CGM hodnot v porovnání s CGM doplněným glukometrem. Tato studie vedla ke schválení nonadjuvantního použití CGM (použití k rozhodování o terapii bez nutnosti kontroly glukometrem).

2.1.2.3. CGM pro T1DM v graviditě

V randomizované studii s 325 ženami (n = 215 gravidní, n = 110 plánujících graviditu) bylo použití CGM spojeno se zlepšením výsledků u novorozenců, nejspíše z důvodu menší expozici hyperglykémii [75]. Ve skupině s CGM byl snížen čas nad cílovým rozmezím (P = 0,02) a zvýšen čas v cílovém rozmezí (P = 0,003). Doba strávená v hypoglykémii a epizody těžké hypoglykémie se mezi skupinami nelišily. Zlepšené výsledky u novorozenců zahrnovaly incidenci hypertrofických novorozenců, hospitalizace na neonatální jednotce

intenzivní péče delší než 1 den a o 1 den kratší celkovou dobu hospitalizace. Nebyl patrný přínos CGM na výsledky novorozenců u žen plánujících graviditu [75].

2.1.2.4. Novinky o CGM

Koncem března 2018 obdržel Dexcom schválení systému G6, který sestává z 10denního továrně kalibrovaného senzoru, menšího vysílače a prediktivního alarmu na hypoglykémii. Tento rok byl také schválen systém Senseonic Eversense CGM. Jedná se o implantabilní 90denní CGM senzor s vysílačem nošeným na těle, který přenáší data do aplikace v chytrém telefonu. Je nutné jej 2x denně kalibrovat a jeho použití je zatím pouze adjuvantní. Ve studii PRECISE II (Prospective, Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Continuous Implanted Glucose Sensor), celkový MARD byl 8,8% [76]. Konečně, existuje systém Medtronic Guardian Connect, který sestává z CGM přístroje vyžadujícího 2 kalibrace za den. Používá senzor Guardian Sensor 3. Umožňuje upozornění, pokud je hodnota glukózy 10 či 60 minut od vysoké či nízké hodnoty (nastavené uživatelem).

2.2. Edukace a školení na použití inzulínové pumpy a kontinuální monitorace glukózy

2.2. Pacienti s diabetem 1. typu používající inzulínovou pumpu a kontinuální monitoraci glukózy by měli být edukováni, školeni a měla by jim být poskytnuta kontinuální podpora s cílem dosáhnout a udržet individuální glykemické cíle. (negradované sdělení správné klinické praxe)

DŮKAZY:

Existuje několik málo vysoce kvalitních komparativních studií zabývajících se efektivitou edukačních složek a strategií u použití inzulínové pumpy. Výsledkem jsou omezená data o tom, jak nejlépe edukovat pacienty o použití inzulínové pumpy k optimalizaci kompenzace glykémie. Nejsou známy studie porovnávající edukaci pracovníky firem dodávajících technologie v porovnání s edukací diabetologické ambulance disponující edukátory používajícími standardní rozsah edukace o inzulínové pumpě. Neexistují

žádné randomizované kontrolované studie srovnávající efektivitu edukačních strategií převodu pacientů léčených vícečetnými injekcemi inzulínu na inzulínovou pumpu se samostatnou kontinuální monitorací glukózy či SAP (léčbu senzorem a pumpou, kde je kontinuální monitorace integrována do inzulínové pumpy). Je důležité neopominout eventuální požadavek zdravotní pojišťovny na absolvování edukace před zahájením léčby kontinuálním monitorací glukózy, ev. reedukaci při změně přístroje pacientem.

Tabulka 2 zobrazuje osnovu edukace a školení otevřené kontinuální monitorace glukózy. **Tabulka 3** uvádí klinické a administrativní zdroje, které by měly být dostupné pro podporu léčby inzulinovou pumpou a kontinuální monitorace glukózy.

2.3. SAP léčba s použitím inzulinové pumpy nezávisle doplněné kontinuální monitorací glukózy

Pro úspěšnou léčbu SAP či inzulinovou pumpou, pacienti musí rozumět tomu, jak správně používat technologii kontinuální monitorace v každodenním zvládnutí diabetu. Klíčem k bezpečnému a efektivnímu použití této technologie je poskytnutí informací, jak přístroje fungují a jak s nimi pracovat ještě před jejich nasazením, a také podpora pacientů v průběhu edukačního procesu. V této oblasti je rovněž nedostatek vědecké evidence. Existují dvě multicentrické randomizované kontrolované studie, které sice nebyly navrženy na zkoumání efektivity edukačních programů spojených s použitím kontinuálního monitoru glykémie, avšak poskytují podrobné informace o edukačních a školicích intervencích poskytnutých v léčebné větvi [54, 77]. Studie JDRF CGM Study Group poskytla intervenční i kontrolní větví individuální školení o použití otevřené kontinuální monitorace glukózy a glukometru, stejně tak jako sepsané instrukce úpravy dávek inzulinu a použití software na stahování dat [54]. Pacienti se SAP terapií (pumpa + otevřený CGM) obdrželi další informace o tom, jak upravovat dávky inzulinu s použitím léčebných algoritmů přihlížejících k trendu glukózy. Další studie randomizovala účastníky s diabetem 1. typu (nemající zkušenosti s pumpou či senzorem) na léčbu více injekcemi inzulinu či senzorem a pumpou a poskytla edukační protokol postupného zavedení těchto přístrojů [77]. Osoby v SAP větvi zahájily nejprve léčbu inzulinovou pumpou a zhruba o 2 týdny později zahájily otevřenou kontinuální monitoraci glukózy. Skupina léčená SAP byla také během 3 týdnů specificky edukována o technologiích. Ve studii byla jako edukační nástroj použita pacientova vlastní data. U všech pacientů používajících SAP došlo během 3 měsíců k rychlému poklesu glykovaného hemoglobinu (67 ± 5 mmol/l na 58 mmol/l [absolutní snížení o 9 mmol/mol; $P < 0,001$]). Randomizované kontrolované

studie naznačují, že léčba SAP může snížit výskyt nočních hypoglykemií v populaci vysoce rizikové pro rozvoj hypoglykémie. Pokud chybí důkazy z randomizovaných kontrolovaných studií, řídíme se v praxi klinickou zkušeností.

Přestože léčba senzorem a pumpou není novinkou, neexistují žádné velké randomizované kontrolované studie srovnávající ji s léčbou injekcemi inzulinu v režimu bazál-bolus s použitím podobných metod monitorace glykémie. Existuje ovšem randomizovaná klinická studie zahrnující 329 dospělých pacientů s diabetem 1. typu, která dosáhla o přibližně 6 mmol/mol většího snížení HbA1c v porovnání s režimem léčby více injekcemi inzulinu s použitím inzulinových analogů [77]. Studie nezahrnovala větev léčenou inzulinovou pumpou či větev léčenou více injekcemi inzulinu s kontinuální monitorací glukózy.

Existuje inzulinová pumpa kombinovaná se senzorem obsahující funkci zastavení inzulinu při nízké glykémii. Senzor odečítá hladinu glukózy a podle ní upravuje režim pumpy, je schopen pumpu zastavit, když glukóza klesne na předem nastavenou úroveň. Studie u dospělých pacientů se známou noční hypoglykemií náhodně rozdělila 247 pacientů na léčbu senzorem a pumpou bez této funkce či s funkcí zastavení dávky inzulinu na 2 hodiny [78]. Výskyt nočních hypoglykemií (definovaných jako $3,6$ mmol/l či méně po dobu minimálně 20 minut mezi 22 a 8 hodinou) byl snížen o $13,8$ % bez následné hyperglykémie ($1,5 \pm 1,0$ vs. $2,2 \pm 1,3$ na pacient/týden, $P < 0,001$); ve skupině léčené senzorem a pumpou bez automatických funkcí se objevily 4 těžké hypoglykémie (definované jako kóma, záchvat či hypoglykémie vyžadující zdravotnickou pomoc).

2.4. CSII a AID léčba

Nedávné změny v intenzifikované inzulinové terapii nastaly s postupnými pokroky ve spojení kontinuální monitorace glukózy (CGM) s inzulinovou pumpou. Studie STAR 3 (Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction) prokázala, že léčba senzorem a pumpou (tj. senzorem komunikujícím s pumpou) zlepšila kompenzaci glykémie bez zvýšení výskytu hypoglykémie, v porovnání s léčbou

vícečetnými injekcemi inzulínu a měřením glykémie glukometrem [79]. Skutečnost, že frekvence nošení CGM byla ve studii STAR 3 silným prediktorem úspěchu, vede k otázce, zda je pro dobrou kompenzaci glykémie důležitější senzor nebo pumpa. Nezávislý přínos použití inzulínové pumpy u relativně dobře kompenzovaných pacientů s diabetem 1. typu byl posuzován ve studii REPOSE (Relative Effectiveness of Pumps Over MDI and Structured Education) [80]. V této 2leté studii zkoumající přínos léčby inzulínovou pumpou v porovnání s MDI u pacientů, kteří byli komplexně edukováni stran intenzifikované inzulínové léčby a všichni používali kalkulovaný bolus, léčba inzulínovou pumpou nevedla k významně většímu snížení hladiny HbA1c. Fáze 2 studie DIAMOND (Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes) ukázala, že pacienti s diabetem 1. typu, kteří nejprve užívali senzor s MDI, dosáhli většího času v cílovém rozmezí (TIR, time in range) a nižší variability glukózy po záměně MDI za inzulínovou pumpu, přestože HbA1c se během 6 měsíců významně nesnížil [81].

Přestože tyto studie přináší zajímavé otázky, vývoj umělé slinivky bude vyžadovat inzulínovou pumpu pro dodávku inzulínu. Poté, co byl prokázán přínos léčby senzorem a pumpou, studie ASPIRE (Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response) potvrdila, že spojení senzoru s inzulínovou pumpou a přidání vhodného algoritmu automatizované podpory rozhodování může snížit čas strávený v hyperglykémii při použití funkce zastavení při nízké glykémii [82]. Dalším krokem bylo zastavení před nízkou glykemií, které ještě více snížilo výskyt hypoglykemií a do určité míry i hyperglykémie [83, 84].

V současné době nejpokročilejší systém schválený k použití používá integrovaný CGM k poskytnutí dat pro automatizované rozhodování pumpy mezi jídly a přes noc. V tomto případě, standardní bolusový kalkulátor je používán k určení dávky inzulínu k jídlu, zahrnující inzulín-sacharidový poměr a citlivost na inzulín (korekční faktor). Podobné bolusové kalkulátory jsou již standardní klíčovou výbavou "chytrých pump", ale tato nová funkce nepřetržité úpravy bazální dávky s cílem dosáhnout a udržet cílové hodnoty glukózy je nejnovějším pokrokem technologií. Nedávná prospektivní studie s

dospělými pacienty a hybridním uzavřeným okruhem společnosti Medtronic dokázala snížit HbA1c o cca 5 mmol/mol u pacientů se vstupním HbA1c 57 mmol/mol [85].

Hybridní uzavřený okruh také vedl ke zvýšení času v cílovém rozmezí, snížení doby v hyperglykémii, snížení variability, a redukci hypoglykemií. Podobné výsledky byly pozorovány i u adolescentů [86]. Tyto výsledky jsou slibné, ale design studie postrádal kontrolní větev a studijní populace měla vstupně průměrnou kompenzaci. Současné hybridní uzavřené systémy mají určité limitace. Senzor musí být kalibrován 3-4 x denně k zajištění MARD (měřítko přesnosti CGM přístroje) okolo 10 %, úroveň přesnosti, která byla ustanovena jako nezbytná pro rozhodování o dávkování inzulínu. Pacienti musí nadále vkládat sacharidy a podávat bolus před jídlem, protože systém funguje hůře, pokud se snaží řešit nečekané postprandiální hyperglykémie. Pacienti si musí také být toho, že pumpa se může v řadě situací přepnout do manuálního módu, například při protrahované hypoglykémii, hyperglykémii, ztrátě signálu senzoru či neobvykle vysoké dávce inzulínu. Může být problematické (a potenciálně nebezpečné) v noci ztlumit alarmy a pacienti používající tyto systémy si stěžují na narušený spánek. Někteří pacienti vkládají "falešné sacharidy", aby systém doručil více bolusového inzulínu, avšak vložení nesprávných dat může narušit činnost algoritmu systému. Pro řadu pacientů může být obtížné, aby systém během fyzické aktivity pracoval v "automatickém módu", zejména při intenzivním tréninku a soutěžích, přestože umožňuje nastavit dočasný cíl glykémie na 8,3 mmol/l na 2 hodiny před fyzickou aktivitou (jak doporučuje výrobce).

U většiny pacientů nedokáže systém dosáhnout hladiny HbA1c nižší než 49 mmol/mol, protože cílová hodnota glukózy je nastavena na 6,7 mmol/l a není možné jí změnit, s výjimkou zvýšení při fyzické aktivitě. Průměrné hodnoty glukózy se tak obvykle pohybují okolo 8,3 mmol/l u dospělých a 8,9 mmol/l u adolescentů. Tyto fixní cíle nyní dostupných hybridních uzavřených systémů nejsou vhodné pro pacienty, u nichž doporučujeme nižší glykemické cíle (např. těhotné pacientky). Někteří pacienti s hodnotami HbA1c okolo 48 mmol/mol mohou na tomto hybridním uzavřeném systému zaznamenat vzestup HbA1c. To vedlo některé

pacienty s nižšími hodnotami HbA1c na standardní léčbě inzulinovou pumpou k vytvoření vlastnoručně sestavených hybridních systémů pro automatické dávkování inzulinu - součástky, algoritmy a návody k jejich sestavení se dají nalézt na internetu. Pacienti si mohou si nastavit nižší cílové hodnoty glykémie a dosáhnout nižšího HbA1c a průměrné glykémie. Bezpečnost vlastnoručně vyrobených AID systémů však není vědecky prokázána a pacienti, kteří si jejich použití zvolí, musí být seznámeni s riziky používání neschváleného zdravotnického prostředku.

Závěrem, komerčně dostupné uzavřené systémy reprezentují krok vpřed v AID. Mohou často zlepšit hodnoty HbA1c a zredukovat hypoglykémie a jsou obecně většinou vybraných pacientů považovány za pokrok. Pacienti musí pod zdravotnickým vedením být schopni upravovat sacharidový poměr, citlivost na inzulin (korekční faktor) a dobu působení inzulinu. Důležitý přínos je, že pacienti mající strach z noční hypoglykémie mohou mít větší důvěru v setrvání v normálnějších hodnotách glykémie přes noc díky automatickým úpravám hybridního uzavřeného systému. Je také důležité zmínit, že Medtronic vyrobil první komerčně dostupný hybridní uzavřený systém na světě, ale během několika let se nejspíše objeví více HCL systémů. Například systém zastavení před nízkou glykemií Tandem Basal-IQ s použitím senzoru Dexcom G5 prokázal snížení času stráveného v hypoglykémii o 31 % [66]. Algoritmus Control-IQ, který posunuje systém Tandem do kategorie hybridních uzavřených systémů, podobný systému od Medtronicu, nyní dokončuje klinické studie.

2.5. AID systémy (automatizovaná dodávka inzulinu)

Na systémy automatizované dodávky inzulinu existuje více dat u pediatrických pacientů. Současné AID systémy však nejsou schváleny pro použití u pediatrických pacientů, což musí být bráno v potaz při léčebných doporučeních.

AID systémy používají podkožní glukózový senzor a algoritmus počítající dávku inzulinu, který je podáván inzulinovou pumpou. Ve studii s 15 adolescenty používajícími hybridní uzavřený systém Medtronic pod dohledem v kontrolovaném prostředí hotelu [87] byl čas strávený v cílovém

rozmezí 3,9 - 10 mmol/l 69,8 %. Čas strávený pod 3,9 mmol/l byl 2,5 % a průměrná glykémie byla 8,5 mmol/l. Systém vyžadoval kalibrace glukometrem, podání bolusů před jídlem a změnu cílů léčby při fyzické aktivitě, závěry však naznačují bezpečnost a efektivitu použití AID u adolescentních pacientů s diabetem 1. typu. Garg et al. [86] publikoval studii AID systémů u 30 adolescentů ve věku 14 - 21 let s 3měsíčním používáním systému MiniMed 670G. Adolescenti používali systém 75,8% času a jejich průměrný glykovaný hemoglobin poklesl ze 60,7 mmol/mol na 54,1 mmol/mol, procento času v cílovém rozmezí glykemií se statisticky významně zvýšilo, čas v hypoglykémii se snížil – výsledek však nedosáhl statistické významnosti.

Ve Slovinsku byla provedena otevřená randomizovaná zkřížená studie o 2 větvích, prováděná za hospitalizace, která sledovala glykemickou kontrolu u 20 pacientů během neohlášené fyzické aktivity při použití AID systému (Paradigm Veo a Enlite 2 senzor; Medtronic). Použití AID systému zvýšilo čas strávený v cílovém rozmezí glykemií 3,9 – 10,0 mmol/l v porovnání s inzulinovou pumpou bez použití AID. Autoři dospěli k závěru, že AID systém byl bezpečný při a po neohlášené fyzické aktivitě v prostředí nemocnice [88].

Pediatrické doporučené postupy ISPAD 2014 nedoporučují použití AID systémů [35]. Standardy péče ADA 2018 však poskytují doporučení úrovně B pro zvažování AID systémů pro zlepšení kompenzace glykémie a snížení hypoglykemií u adolescentů.

Pochopení patientské zkušenosti s managementem chronického onemocnění je pro zdravotnické týmy klíčové. Zdravotníci se mohou ve světle nových technologií naučit mnoho nového. Iturralde et al. [89] zkoumal u 15 adolescentů a 17 dospělých pacientů očekávání a přístupy k AID systémům. Zjistili, že “uživatelé jsou ochotni akceptovat určité povinnosti a omezení, pokud zároveň vidí zdravotní benefity a zvýšení kvality života v porovnání se současnou léčbou” [89]. Další práce z této skupiny identifikovala faktory kontextové, systémové a personální, které ovlivňují důvěru v AID systémy. Pokud tato důvěra nebyla dostatečná, pacienti prováděli úkony k překonání stávajícího systému. Pokud ovšem systému věřili,

došlo u nich ke snížení zátěže z léčby choroby a snížila se hladina stresu [90]. Tato zjištění jsou pro zdravotnické pracovníky klíčová, protože ochota přijmout překážky spojené s novými technologiemi

a důvěra v AID systém se budou mezi pacienty a jejich rodinami lišit a oba faktory budou vyžadovat nepřetržitou pozornost.

Tabulka 2:

Kontinuální monitorace glukózy - Doporučení k edukaci a tréninku pro osobní užití

PACIENT

- Spolupracujte se členy diabetologického týmu, kteří dohlížejí na používání kontinuální monitorace glukózy, dodržujte pravidelné kontroly.
- Podílejte se na využívání prostředků pro správu dat, abyste upravit/a terapii a zhodnotil /a vaši péči o sebe samotného.

POSKYTOVATEL ZDRAVOTNÍ PÉČE

- Poskytněte edukaci, jak je uvedeno, pro řešení nedostatků léčby nebo při přechodu na novou technologii kontinuální monitorace glukózy.
- Průběžně hodnotte používání kontinuálního monitoru a posuďte ztrátu schopnosti ovládat systém kontinuální monitorace vzhledem ke kognitivní, fyzické či věkové změně; změně pojistného plánu; nebo změně ze strany poskytovatele zdravotní péče.

ČASOVÁ OBDOBÍ PRO POSOUZENÍ PACIENTOVA CHOVÁNÍ A ZNALOSTÍ:

Před zahájením otevřené kontinuální monitorace glukózy posuďte:

- Pacient pochopil, že senzor zcela nenahrazuje glukometr.
- Faktory a chování ovlivňující vlastní péči, které mohou ovlivnit úspěch kontinuální monitorace.

Při zahájení otevřené kontinuální monitorace glukózy posuďte:

- Znalost komponent systému kontinuálního monitoru glykémie - přijímač, senzor a vysílač.
- Porozumění tomu, jak se data ze senzoru liší od dat z glukometru.
- Použití informací o trendech založených na změnách úrovní glykémie pro úpravu dávek inzulínu.
- Použití glukometru pro kalibraci senzoru.
- Výběr a péče o místa zavedení senzoru.
- Alarmy (zkontrolujte, zda jsou alarmy nastaveny tak, aby byly přínosné pro pacienta a minimalizovaly vyčerpání z častých hlášení při nízkých glykemiích a klesajících trendech. Vysoké výstrahy lze vypnout nebo nejprve nastavit vyšší cíle, pokud jsou glykémie trvale vysoké a pacient nemá z těchto výstrah přínos)

Každoročně a / nebo při přechodu na novou verzi technologie (pro pravidelné užívání kontinuální monitorace glukózy), přehodnoťte:

- Schopnost provést úpravy dávky inzulínu na základě informací o glykemických trendech. Použití glukometru pro kalibraci.
- Stav a péče o místa zavedení senzoru.

Tabulka 3: Navrhované zdroje pro poskytovatele zdravotní péče na podporu bezpečného a efektivního využívání inzulinové pumpy a otevřené kontinuální monitorace glukózy

- Lékaři by měli zavést formální edukační plán pro zahájení a dlouhodobou podporu užívání CSII a otevřené kontinuální monitorace glukózy. Lékaři by měli s potenciálními kandidáty probrat edukační plán.
- Klinická pracoviště by měla mít diabetologický multidisciplinární tým, který zhodnotí potenciální kandidáty, zahájí terapii a edukaci a bude podporovat dlouhodobé používání CSII a kontinuální monitorace glukózy v reálném čase. Alternativně může poskytnout lékařskou péči i edukaci v rámci léčby CSII diabetolog ve spolupráci s dalšími zdravotnickými pracovníky či firemními konzultanty. Do týmu pro CSII a kontinuální monitoraci glukózy v reálném čase mohou a mají být zahrnuti: diabetolog, zdravotní sestra, certifikovaný edukátor diabetu, nutriční terapeut se zkušenostmi s diabetickou dietou a psychoterapeut.
- Podpůrný personál nebo pacient by měli umět stahovat data z glukometrů, inzulinových pump a kontinuálního monitoru glukózy, a měli by tato data stáhnout před ambulantní kontrolou, aby byla k nahlédnutí buď vytištěná, na zabezpečeném portálu pro patientské pumpy či v elektronickém zdravotním záznamu pacienta.

* * *

3. Může monitorace pomocí FGM (Flash Glucose Monitoring) ve srovnání se selfmonitoringem pomocí osobních glukometrů u pacientů s diabetem léčených intenzifikovaným inzulinovým režimem (formou více injekcí denně nebo CSII) zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?

SHRNUTÍ DOPORUČENÍ:

3.1 FGM proti monitoraci pomocí glukometrů v prevenci hypoglykémie

3.1. Navrhujeme použití FGM proti SMBG v prevenci hypoglykémie u pacientů s DM 1. typu. (expertní konsenzus autorů KDP, silný konsenzus)

3.2. FGM proti CGM u pacientů s anamnézou závažné hypoglykémie nebo s poruchou rozpoznávání hypoglykémie

3.2. Navrhujeme použití CGM proti FGM u pacientů s DM 1. typu s poruchou rozpoznávání hypoglykémie a/nebo s anamnézou závažné hypoglykémie. (expertní konsenzus autorů KDP, silný konsenzus)

3.1. FGM proti monitoraci pomocí glukometrů v prevenci hypoglykémie

3.1. Navrhujeme použití FGM proti SMBG v prevenci hypoglykémie u pacientů s DM 1. typu. (expertní konsenzus autorů KDP, silný konsenzus)

DŮKAZY:

Jiná varianta CGM v reálném čase, známá jako „okamžitá“ monitorace glukózy (FGM, Flash Glucose Monitoring) se v současnosti dostupné variantě od klasického CGM liší zejména absencí výstrah a alarmů. Systém zobrazuje hladinu glukózy pouze na vyžádání pacientem, tj. pokud je přijímač přiložený do těsné blízkosti senzoru. FGM však ukládá hodnoty glukózy v pravidelných intervalech a umožňuje retrospektivní načtení dat o předchozím vývoji glukózy stejně tak jako indikaci aktuálního trendu vývoje hladiny glukózy. V současné době je dostupné jediné zařízení – Freestyle Libre, které nevyžaduje kalibraci glukometrem. Rozlišujeme dvě varianty Libre – systém pro profesionální a personální monitoraci. Profesionální varianta zachycuje 2 týdny zaslepené monitorace pro následnou retrospektivní analýzu (v současné době není tento systém dostupný v ČR). Senzor pro personální (osobní) použití je skenován jeho uživatelem a informace o hodnotě glukózy a jejím vývoji jsou k dispozici kdykoli pacient provede naskenování systému. U uspokojivě

kompenzovaných pacientů (HbA1c 50 mmol/mol) s DM 1. typu došlo po 6 měsících používání Freestyle Libre k signifikantnímu poklesu výskytu hypoglykemií o 38 % v porovnání s monitorací glukometry [9]. Výskyt závažných hypoglykemií, byl velmi nízký v obou větvích studie a nelišil se mezi dvěma skupinami a ve studii nebyl pozorován rozdíl v hladině HbA1c. V šestiměsíční studii provedené u pacientů s DM 2. typu (HbA1c 72 mmol/mol), kteří byli léčeni intenzifikovanou inzulínovou terapií v režimu bazál-bolus, došlo ke snížení výskytu hypoglykémie, ale hodnota HbA1c se při používání FGM nezměnila [5]. Snížení výskytu hypoglykémie bylo pozorováno i po skončení šestiměsíčního sledování u pacientů, kteří dále pokračovali v používání FGM [6]. V randomizované 8týdenní studii porovnávající FGM (Freestyle Libre) se systémem pro CGM (Dexcom G5) u pacientů s poruchou rozpoznávání hypoglykémie byl CGM efektivnější v prevenci hypoglykémie [91].

3.2. FGM proti CGM u pacientů s anamnézou závažné hypoglykémie nebo s poruchou rozpoznávání hypoglykémie

3.2. Navrhujeme použití CGM proti FGM u pacientů s DM 1. typu s poruchou rozpoznávání hypoglykémie a/nebo s anamnézou závažné hypoglykémie. (expertní konsenzus autorů KDP, silný konsenzus)

DŮKAZY:

Doposud provedené klinické studie u pacientů s DM 1. typu i 2. typu léčených inzulínem ukazují, že ve srovnání se SMBG vede opakované používání FGM ke snížení výskytu času stráveného

v hypoglykemickém pásmu. Toto zlepšení není doprovázeno zhoršením průměrné glykémie a HbA1c. Zatím je však k dispozici pouze omezený počet studií.

KONSENZUS AUTORSKÉHO KOLEKTIVU KDP

Okamžitá monitorace glukózy (FGM) poskytuje podobné množství dat jako CGM a nesrovnatelně větší množství dat než měření pomocí glukometru. FGM stejně jako CGM ukazuje trend vývoje glykémie - informaci, která je u pacienta s diabetem léčených inzulínem potřebná k provedení správného úsudku o úpravě léčby. Nároky na edukaci a zahájení monitorace jsou u FGM nižší než CGM a jednoduchost systému a absence alarmů může být výhodou u pacientů, kteří netolerují nebo nezvládají používání CGM. Současná verze FGM nedisponuje výstrahami a alarmy a nedokáže tak pacienta upozornit na hypoglykémii v době spánku či při syndromu nerozpoznání hypoglykémie. FGM však poskytuje informaci o koncentraci glukózy, kdykoliv ji pacient potřebuje (skenuje senzor), a metoda není limitována počtem skenů/měření, jako je tomu u měření glukometrem, kde s vyšším počtem měření narůstá praktická (vpichy do prstu) i ekonomická (testovací proužky, lancety) náročnost. Z retrospektivní analýzy velkého objemu dat z reálného světa je patrné, že častá frekvence skenování je asociována s větším procentem času v cílové glykémii a zároveň s poklesem času stráveným v hypo- a hyperglykémii^[92].

S užitím systému FGM máme však dosud omezené množství zkušeností i validních studií, které by přinesly jasné důkazy prospěšnosti či naopak limitací tohoto způsobu monitorace glukózy a případně identifikovaly skupiny pacientů, u nichž

bychom měli nebo naopak neměli FGM preferovat. Podle dostupných zdrojů je patrné, že ve srovnání s monitorací glykemií glukometrem (SMBG), může FGM vést k redukcí výskytu hypoglykemií, aniž by došlo ke zhoršení dalších parametrů kompenzace (průměrné glykémie, HbA1c). K úspěšnému využití FGM je podobně jako u ostatních moderních technologií pro monitoraci glukózy důležitá důsledná individuální edukace vedoucí k pochopení základních principů, výhod a interpretace dat (proti SMBG) a jejich využití v úpravě léčby. Motivované pacienty, kteří profitují z použití FGM, je vhodné dále podporovat a povzbuzovat je v dalším pravidelném používání FGM. U pacientů, kteří při používání FGM nevykazují zlepšení, je vhodné volit jiné možnosti monitorace glukózy s ohledem na schopnosti, priority a cíle pacientů. Rutinní použití FGM je vhodné u všech pacientů s DM 1. typu a možné i u pacientů 2. typu léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem pro efektivnější dosažení cílových parametrů kompenzace DM a minimalizaci rizika hypoglykémie. Výjimku tvoří pacienti s těžkými hypoglykemiemi a s poruchou rozpoznávání hypoglykémie, kde by měla být preferována technologie CGM s alarmy. Vzhledem k faktu, že autoři KDP zakládají svůj konsenzus také na klinické zkušenosti a ta je zatím u pacientů s DM 2. typu v ČR omezená, formulují konsenzuální doporučení v bodu 3.1 pouze u pacientů s DM 1. typu.

* * *

4. Může bolusový kalkulátor ve srovnání s fixním dávkováním inzulínu u pacientů s diabetem léčených intenzifikovaným inzulínovým režimem (formou více injekcí denně nebo CSII) zlepšit efektivitu a bezpečnost léčby diabetu?

SHRNUTÍ DOPORUČENÍ:

4.1. Bolusové kalkulátory a inzulínová pumpa

4.1. U pacientů léčených CSII doporučujeme motivovat pacienty k využívání integrovaných bolusových kalkulátorů. Všichni pacienti by měli být edukováni, jak s kalkulátory pracovat, dále by měli být poučeni o jejich výhodách a limitacích. (2|⊕⊕⊕⊕)

4.2. Bolusové kalkulátory a recentní vývoj

4.2. Navrhujeme používat bolusový kalkulátor u pacientů léčených CSII i MDI, pokud jsou edukováni a mají schopnosti a znalosti potřebné ke správnému využívání a úpravě nastavení bolusového kalkulátoru, protože bolusový kalkulátor může zlepšit kontrolu glykémie, snížit zátěž pacienta spojenou s diabetem a zlepšit kvalitu života. (expertní konsenzus autorů KDP, silný konsenzus)

4.1. Bolusové kalkulátory a inzulínová pumpa

4.1. U pacientů léčených CSII doporučujeme motivovat pacienty k využívání integrovaných bolusových kalkulátorů. Všichni pacienti by měli být edukováni, jak s kalkulátory pracovat, dále by měli být poučeni o jejich výhodách a limitacích. (2|⊕⊕⊕⊕)

DŮKAZY:

Mnoho pacientů léčených intenzifikovaným režimem spoléhá na odhad při kalkulaci prandiálního a korekčního bolusu inzulínu [53]. Postupem času se může objevit tendence k používání „přibližného“ bolusu, založeného na „obvyklém“ či „častém“ obsahu sacharidů v jídle, a to s proměnlivým úspěchem [93]. V roce 2002 výrobce Deltec Cozmo pump jako první představil technologii, která pomáhá pacientům vypočítat bolusový inzulín na základě inzulín-sacharidového poměru stejně tak jako korekční bolus při glykémii/hyperglykémii podle citlivosti na inzulín jako součást terapie inzulínovou pumpou. Následně další společnosti představily své vlastní kalkulátory ve snaze snížit glykemickou variabilitu a chybovost pacientů [94]. Studie hodnotící efektivitu bolusových

kalkulátorů ukázaly některé jejich benefity jako snížení průměrné glykémie, snížení spotřeby sacharidů využitých pro léčbu hypoglykémie, snížení frekvence korekčních bolusů (redukce jejich nakupení) a snížení postprandiální glykémie [95-97]. Nicméně závěry studií nebyly jednotné a velká randomizovaná kontrolovaná studie jednoznačně demonstrující benefit bolusových kalkulátorů chybí. Aplikace s kalkulátorem byly specifické pro pacienty léčené CSII, nyní jsou tyto aplikace k dispozici také pro pacienty na režimu MDI. U nich vedlo používání bolusových kalkulátorů ke snížení HbA1c o 0,5 % a k jejich větší spokojenosti, čas strávený v hypoglykémii však zůstal stejný [98-100]. Pro usnadnění přechodu z jednoho terapeutického přístupu na jiný a k dosažení cílové glykémie

navrhujeme, že před zahájením terapie CSII by měl lékař určit algoritmus pro prandiální a korekční bolus (insulin- sacharidový poměr, citlivost na inzulin), cílovou glykémii a dobu aktivního inzulinu individuálně [101]. Plošné užívání bolusových kalkulátorů mimo inzulinové pumpy a certifikovaná zařízení však nedoporučujeme (týká se to především volně dostupných aplikací do smartphonů, které nemají schválení regulačních úřadů). Současný přístup k výpočtu dávek prandiálního bolusu (založeném na insulin-sacharidovém poměru) předpokládá, že sacharidy jsou jedinými makronutrienty, které ovlivňují postprandiální glykémii u pacientů s DM 1. typu. Jak ale ukazuje recentní systematický přehled [102], potraviny s vysokým obsahem tuků a proteinů vyžadující větší množství inzulinu k pokrytí postprandiální glykémie než potraviny s nízkým obsahem tuků a proteinů [103, 104]. Na druhou stranu, Bell et al. [102] ukázal, že dostupné studie zabývající se touto problematikou mají signifikantní metodické rozdíly [105-107] a spolehlivé a jasné doporučení, jak

optimálně nastavit kombinovaný bolus (rozdělení bolusu a délka rozložení) při jídle s vysokým obsahem tuků a proteinů, zatím chybí.

Ačkoliv jsou v současné době středem zájmu hlavně inzulinové pumpy a glukóзовые senzory, a to především díky funkcím podporujícím automatické a bezpečné dávkování inzulinu, mnoho výhod spojených s používáním inzulinových pump vyplývá z používání aplikací určených ke kalkulaci bolusů, které jsou součástí inzulinových pump a přídavného software. Tyto benefity jsou potenciálně dosažitelné i na terapii pomocí MDI. V případě, že je příjemce (např. smartphone) schopný přijmout a zpracovat informace o glykémii, dávce a časování inzulinu a příjmu sacharidů, mohou tyto informace sloužit pro optimalizaci dávky, dokumentaci adherence pacienta a lepšímu vyhodnocení vývoje glykémie.

4.2. Bolusové kalkulátory a recentní vývoj

4.2. Navrhujeme používat bolusový kalkulátor u pacientů léčených CSII i MDI, pokud jsou edukováni a mají schopnosti a znalosti potřebné ke správnému využívání a úpravě nastavení bolusového kalkulátoru, protože bolusový kalkulátor může zlepšit kontrolu glykémie, snížit zátěž pacienta spojenou s diabetem a zlepšit kvalitu života. (expertní konsenzus autorů KDP, silný konsenzus)

KONSENZUS AUTORSKÉHO KOLEKTIVU KDP

V současné době neexistuje jiná standardizovaná metoda určení velikosti bolusu inzulinu u flexibilního režimu než kalkulovaný bolus. Metody jako fixní dávkování inzulinu či sliding scale nejsou určeny pro flexibilní režim léčby diabetu. Manuální kalkulace bolusu samotným pacientem je v klinické praxi obtížná [108].

Využívání bolusových kalkulátorů je rychle se rozvíjející oblast technologie, i když klinické studie na tomto poli z velké části chybí. Nedávné studie prokázaly výrazné významné zvýšení počtu pacientů dosahujících cílů HbA_{1c} a snížení počtu hypoglykemií u pacientů používající bolusový kalkulátor. U pacientů léčených inzulinovou pumpou míra použití bolusového kalkulátoru korelovala se zlepšením kontroly glykémie u dospělé i pediatrické populace. Aktuální studie ukazují, že užívání

bolusového kalkulátoru u pacientů léčených inzulinovou pumpou nebo MDI snižuje zátěž pacienta spojenou s diabetem, zlepšuje kontrolu glykémie a zlepšuje kvalitu života. Efektivita použití bolusového kalkulátoru závisí na nastavení vstupních údajů (provádí zpravidla lékař) a schopnosti pacienta přesně zadávat data (hodnotu glykémie, sacharidy). Zahájení jejich použití proto musí být doprovázeno adekvátní edukací pacienta včetně počítání sacharidů.

O principech flexibilního dávkování inzulinu a o kalkulaci bolusů by měli být informováni všichni pacienti s diabetem 1. typu a jejich pečovatelé (v případě dětského diabetu) a další pacienti s chybějící vlastní sekrecí inzulinu. Bolusové kalkulátory integrované s inzulinovými pumpami i samostatné aplikace v smartphonech ("chytrých"

telefonech) pro pacienty léčené intenzifikovaným inzulínovým režimem pomocí inzulínových per pomáhají pacientům při výpočtu bolusu k jídlu a ke korekci hyperglykémie. Jejich použití je u pacientů s DM 1. typu spojeno se zlepšením kompenzace diabetu a mělo by být podporováno u všech pacientů [100, 109-113] bez ohledu na způsob aplikace inzulínu a monitorace glukózy. Doporučení použití bolusových kalkulátorů by mělo být omezeno na certifikované systémy, protože řada veřejně

dostupných necertifikovaných aplikací na kalkulaci bolusu nespĺňuje bezpečnostní a kvalitativní standardy [114]. Součástí správně vedené léčby pomocí flexibilního dávkování inzulínu má být komplexní edukace, trvalá reedukace, motivace, podpora pacientů v jejich používání a průběžná asistence při nastavení bolusového kalkulátoru. Nedílnou součástí edukace flexibilního dávkování inzulínu je edukace správného počítání sacharidů ve stravě.

* * *

Informace pro pacienty

Pacienti s diabetem 1. typu a jejich pečovatelé (v případě dětského diabetu) a další pacienti s chybějící vlastní sekrecí inzulínu by měli získat od poskytovatelů zdravotní péče informaci o možnosti léčby pomocí inzulínové pumpy, kontinuální a okamžité monitoraci glukózy, flexibilním dávkování inzulínu a používání bolusových kalkulátorů a o principech jejich fungování.

Tyto technologie by měly být nabídnuty všem pacientům a léčba pomocí nich by měla být vedena u pacientů, kteří budou schopni a dostatečně motivováni je používat po většinu času, protože léčba pomocí těchto technologií zlepšuje komplexně kompenzaci diabetu, snižuje hypoglykémii a zvyšuje kvalitu života pacientů a jejich spokojenost s léčbou. Dále by měli pacienti vědět, že součástí léčby diabetu pomocí moderních technologií je i důsledná edukace, jak tyto technologie používat, protože kvalitní edukace vede k lepším výsledkům při léčbě a ke zlepšení kvality života a spokojenosti s léčbou.

Pacienti by měli dále být informováni o tom, že léčba pomocí moderních technologií u nich bude monitorována a při jejím neúspěchu (nedostatečný terapeutický efekt nebo nedostatečná adherence pacienta) jim nebude technologie dále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Protože je nutno ke každému pacientovi přistupovat individuálně, je nezbytné zvolit vhodnou léčbu po diskuzi s pacientem tak, aby se aktivně účastnil rozhodovacího procesu a nesl za něj svůj díl zodpovědnosti. Důležitá je správná volba konkrétní technologie ve vztahu k možnostem, schopnostem, cílům i limitacím pacienta. Dostupnost nových technologií by měla být rovná pro všechny pacienty bez ohledu na místo jejich sledování.

* * *

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

Spolu s úhradou moderních technologií pro léčbu a monitoraci diabetu je zároveň důležité vytvořit takové podmínky, aby tyto technologie byly dostupné co největšímu počtu pacientů, tj. minimalizovat bariéry nejen ekonomického charakteru, ale také zlepšit dostupnost péče o pacienty, kteří moderní technologie používají. K tomu je nutné vytvořit nové zdravotních výkony

v diabetologii a zajistit jejich nasmlouvání a proplácení tak, aby bylo zohledněno větší časové zatížení zdravotníků, kteří o pacienty používající moderní technologie pečují. Protože se jedná o standardní léčbu, technologie by měly být široce dostupné i pro pacienty mimo diabetologická centra.

Důležitou součástí léčby vedoucí ke zlepšení kompenzace a minimalizaci komplikací je i důsledná a opakovaná edukace pacientů pro správné používání moderních technologií, jejich využití nelze založit na jejich pouhé dostupnosti. Již samotný proces edukace edukátorů je dlouhý, náročný po odborné i praktické stránce. Zvýšená pozornost musí být věnována kvalitnímu zaškolení pacientů, důležitá je i odpovídající úhrada práce zdravotníků (diabetolog, diabetologická sestra, edukační sestra, nutriční terapeut) podílejících se na léčbě spojené s inzulínovou pumpou nebo senzory. Samotný proces edukace edukátorů je dlouhý, náročný po odborné i praktické stránce.

* * *

Doporučení pro zdravotní politiku včetně úhrad plátcí ZP

Existují dostatečné důkazy, že léčba inzulínovou pumpou, ať už s využitím automatických funkcí či bez nich, významně zlepšuje kompenzaci diabetu 1. typu u dětí i dospělých. Inzulínová pumpa je v mnoha indikacích nenahraditelná. Používání kontinuální a okamžité monitorace glukózy patří dnes mezi standardní metody monitorace diabetu a vykazuje lepší výsledky léčby v porovnání s monitorací pomocí osobních glukometrů. Kontinuální monitorace glukózy poskytuje pacientům komplexní přehled o aktuální hodnotě glykémie a o trendu vývoje glykémie v následujících minutách a umožňuje jim tudíž okamžitě reagovat. I zde je dostatek důkazů, že tato technologie vede ke stabilizaci glykemií, snížení glykemické variability, nižšímu riziku hypoglykemií a zlepšené kvalitě života osob s diabetem 1. typu. Možnost okamžité informace o hodnotě glukózy z okamžité či kontinuální monitorace glukózy nikdy nemůže být nahrazena pouhým (byť častým) měřením glykémie pomocí osobního glukometrem. Nejúčinnější možností léčby je propojení obou technologií – inzulínové pumpy s automatickými funkcemi a kontinuální monitorace glukózy, zejména u dětí s diabetem 1. typu a rizikových skupin se jedná o léčebnou metodu volby. V příštích letech lze navíc očekávat nástup systémů pro hybridní či plně automatické dávkování inzulínu (automated insulin delivery, closed-loop system, „umělá slinivka“), které spojují výhody kontinuální monitorace glukózy a inzulínových pump. Je nepochybné, že příchod těchto technologií povede k dalšímu poklesu počtu pacientů se závažnými komplikacemi diabetu.

Tyto metody by proto měly být plně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientů s diabetem 1. typu a dalších pacientů s diabetem bez vlastní inzulínové sekrece (pacienti po opakovaných pankreatitidách se sekundárním pankreatoprivním diabetem, po resecích pankreatu, s transplantací pankreatu nebo ostrůvků), dětem i dospělým, stejně tak jako spotřební materiál nutný k jejich užívání. Metabolická kompenzace, které lze pomocí těchto technologií dosáhnout, výrazně sníží výskyt sekundárních komplikací diabetu. Snížený výskyt sekundárních komplikací výrazně sníží celkové léčebné náklady alokované na léčbu diabetu, přičemž ani plná úhrada těchto technologických pomůcek nepřevyší náklady vynakládané na terapii sekundárních komplikací. Moderní technologie jsou přínosné i u dobře kompenzovaných pacientů, kterým technologie umožní dosáhnout téměř normální glykémii.

Zároveň je důležité vytvořit podmínky, aby tyto technologie byly dostupné co největšímu počtu pacientů, minimalizovat bariéry nejen ekonomického charakteru, ale také zlepšit dostupnost péče o pacienty, kteří moderní technologie používají. S tím souvisí i tvorba nových zdravotních výkonů v diabetologii, jejich nasmlouvání a proplácení tak, aby bylo zohledněno větší časové zatížení zdravotníků, kteří o pacienty používající moderní technologie pečují. Protože se jedná o standardní léčbu, technologie by měly být široce dostupné i pro pacienty mimo diabetologická centra.

Technologie v diabetologii indikuje lékař se specializací v oboru diabetologie nebo endokrinologie a diabetologie, u pacientů v dětském věku pak lékař se specializací v oboru dětská endokrinologie a diabetologie nebo pediatrie a diabetologie po konzultaci s pacientem (nebo jeho pečovateli) a po zhodnocení schopnosti a motivace pacienta (pečovatelů) technologie účelně využívat. Jako další krok k zajištění efektivního vynaložení finančních prostředků je v časovém odstupu vhodné posoudit efektivitu léčby především po stránce četnosti výskytu hypoglykémie, průměrné glykémie, glykemické variability a HbA1c. Data z inzulínových pumpy a kontinuální či okamžité monitorace glukózy by měla být pravidelně stahována z přístrojů a analyzována nebo kontrolována v příslušných aplikacích pomocí telemonitorace. Kromě významu pro optimalizaci léčby je tím dokumentováno a posuzováno optimální používání technologie. Při nedostatečné terapeutické odpovědi, nedostatečné motivaci pacienta nebo závažné non-adherenci pacienta k léčbě pomocí moderních technologií je vhodné zvážit její ukončení a nahrazení jiným terapeutickým přístupem.

Důležitou součástí léčby vedoucí ke zlepšení kompenzace a minimalizaci komplikací je i důsledná a opakovaná edukace pacientů pro správné používání moderních technologií, jejich využití nelze založit na jejich pouhé dostupnosti. Zvýšená pozornost musí být věnována zejména kvalitnímu zaškolení pacientů, důležitá je i odpovídající úhrada práce zdravotníků (diabetolog, diabetologická sestra, edukační sestra, nutriční terapeut) podílejících se na léčbě spojené s inzulínovou pumpou nebo senzory.

* * *

Doporučení pro další výzkum

S užitím systému v klinické praxi FGM je dosud omezené množství zkušeností a v literatuře jsme nenalezli dostatek homogenních konkluzivních studií, které by přinesly jasné důkazy prospěšnosti či naopak limitací tohoto způsobu monitorace glykemií a případně identifikovaly skupiny pacientů, u nichž bychom měli nebo naopak neměli FGM preferovat. Dá se však očekávat, že zkušenosti i literární data budou rychle narůstat, což umožní časnou aktualizaci KDP s přihlédnutím k novým údajům.

Doporučujeme registraci a provedení dostatečně velké ideálně multicentrické randomizované třiramenné kontrolované studie, která bude zahrnovat reprezentativní vzorek pacientů s DM 1. typu, která otestuje použití FGM proti SMBG a CGM v prevenci hypoglykémie zlepšení dalších parametrů kompenzace diabetu u těchto pacientů.

Seznam použitých zkratk:

AID - automated insulin delivery, automatická dodávka inzulínu

CGM - continuous glucose monitoring, kontinuální monitorace glukózy

CSII - continuous subcutaneous insulin infusion, inzulínová pumpa

DKA - diabetická ketoacidóza

FGM - flash glucose monitoring, okamžitá monitorace glukózy

HbA1c - glykovaný hemoglobin A1C

MARD - mean absolute relative difference, průměrný absolutní relativní rozdíl

MDI - multiple daily injections (intenzifikovaný inzulínový režim pomocí více injekcí inzulínu denně)

SAP – sensor augmented pump, pumpa propojená s glukózovým senzorem

Seznam použité literatury a zdrojů

1. Klugar, M., Pokorná, A., Klugarová, J., Líčeník, R., Mužík, J., Dolanová, D., Komenda, M., Gregor, J., Dušek, L, Metodické postupy pro vytvoření a posuzování nově vytvořených KDP. 2018, Prague: AZV ČR.
2. Oskarsson, P., et al., Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2018. 61(3): p. 539-550.
3. Bolinder, J., et al., Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016. 388(10057): p. 2254-2263.
4. Moreno-Fernandez, J., et al., Clinical value of Flash glucose monitoring in patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocrinologia, Diabetes y Nutricion*, 2018.
5. Haak, T., et al., Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther*, 2017. 8(1): p. 55-73.
6. Haak, T., et al., Use of Flash Glucose-Sensing Technology for 12 months as a Replacement for Blood Glucose Monitoring in Insulin-treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*, 2017. 8(3): p. 573-586.
7. American Diabetes, A., 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 2015(38): p. S41-S48.
8. Pickup, J. and H. Keen, Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002. 25(3): p. 593-598.
9. Jeitler, K., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 2008. 51(6): p. 941-951.
10. Misso, M.L., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2010(1).
11. Monami, M., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: A meta-analysis. *Acta Diabetol*, 2010. 47(SUPPL. 1): p. S77-S81.
12. Weissberg-Benchell, J., J. Antisdel-Lomaglio, and R. Seshadri, Insulin pump therapy: A meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003. 26(4): p. 1079-1087.
13. Yeh, H.C., et al., Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 2012. 157(5): p. 336-347.
14. DeVries, J.H., et al., A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care*, 2002. 25(11): p. 2074-2080.

15. Tsui, E., et al., Intensive insulin therapy with insulin lispro: A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care*, 2001. 24(10): p. 1722-1727
16. Bolli, G.B., et al., Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: A randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*, 2009. 32(7): p. 1170-1176.
17. Hirsch, I.B., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care*, 2005. 28(3): p. 533-538.
18. Orr, C.J., et al., Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2015. 17(1): p. 49-54.
19. Pickup, J.C. and A.J. Sutton, Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: Meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Medicine*, 2008. 25(7): p. 765-774.
20. Bruttomesso, D., et al., In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabetic Medicine*, 2008. 25(3): p. 326-332.
21. Hanaire-Broutin, H., et al., Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type I diabetic patients on intensified treatment: A randomized study. *Diabetes Care*, 2000. 23(9): p. 1232-1235.
22. Hoogma, R.P.L.M., et al., Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: Results of the 5-nations trial. *Diabetic Medicine*, 2006. 23(2): p. 141-147.
23. Pickup, J.C., et al., Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: Importance of blood glucose variability. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2006. 22(3): p. 232-237.
24. Papargyri, P., et al., An observational 7-year study of continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinologia y Nutricion*, 2014. 61(3): p. 141-146.
25. Siegelaar, S.E., et al., Glucose variability; does it matter? *Endocrine Reviews*, 2010. 31(2): p. 171-182.
26. Golden, S.H., T. Brown, and H.C. Yeh, AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Methods for Insulin Delivery and Glucose Monitoring: Comparative Effectiveness Review No. 57, 2012.
27. Admon, G., et al., Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005. 116(3): p. e348-e355.
28. Colberg, S., Exercising with an insulin pump. *Diabetes Self Manag*, 2002. 19: p. 63-64.
29. Sharma, D., et al., The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetologia*, 2011. 54(11): p. 2768-2770.
30. Tsalikian, E., et al., Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*, 2006. 29(10): p. 2200-2204.
31. Yardley, J.E., et al., Insulin Pump Therapy is associated with Less Post-Exercise Hyperglycemia than multiple daily injections: An observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2013. 15(1): p. 84-88.
32. Barnard, K.D., C.E. Lloyd, and T.C. Skinner, Systematic literature review: Quality of life associated with insulin pump use in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2007. 24(6): p. 607-617.
33. Linkeschova, R., et al., Less severe hypoglycaemia, better metabolic control and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabetic Medicine*, 2002. 19(9): p. 746-751.
34. Thomas, R.M., et al., A randomized pilot study in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycaemia, comparing rigorous hypoglycaemia avoidance with insulin analogue therapy, CSII or education alone. *Diabetic Medicine*, 2007. 24(7): p. 778-783.
35. Danne, T., et al., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2014. 15 Suppl 20: p. 115-34.

36. Sundberg, F., et al., ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*, 2017. 18(7): p. 499-517.
37. Sullivan-Bolyai, S., et al., Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *J Nurs Scholarsh*, 2004. 36(4): p. 316-23.
38. Boyle, M.E., et al., Guidelines for application of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the perioperative period. *Journal of diabetes science and technology*, 2012. 6(1): p. 184-190.
39. Boyle, M.E., et al., Insulin pump therapy in the perioperative period: A review of care after implementation of institutional guidelines. *Journal of diabetes science and technology*, 2012. 6(5): p. 1016-1021.
40. Cook, C.B., et al., Transitioning insulin pump therapy from the outpatient to the inpatient setting: A review of 6 years' experience with 253 cases. *Journal of diabetes science and technology*, 2012. 6(5): p. 995-1002.
41. Houlden, R.L. and S. Moore, In-hospital management of adults using insulin pump therapy. *Can J Diabetes*, 2014. 38(2): p. 126-133.
42. Lansang, M.C., et al., Approach to the adult hospitalized patient on an insulin pump. *Journal of Hospital Medicine*, 2013. 8(12): p. 721-727.
43. Morviducci, L., et al., Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in inpatient setting: Unmet needs and the proposal of a csii unit. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2011. 13(10): p. 1071-1074.
44. Grunberger, G., et al., Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists/ American college of endocrinology insulin pump management task force. *Endocrine Practice*, 2014. 20(5): p. 463-489.
45. Chamberlain, J.J., et al., Diagnosis and management of diabetes: Synopsis of the 2016 American diabetes association standards of medical care in diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 2016. 164(8): p. 542-552.
46. Scheiner, G., et al., Insulin pump therapy guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educator*, 2009. 35(2): p. 29S-41S.
47. Clements, M., et al., Predicting the effectiveness of insulin pump therapy on glycemic control in clinical practice: A retrospective study of patients with type 1 diabetes from 10 outpatient diabetes clinics in Sweden over 5 years. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2015. 17(1): p. 21-28.
48. Pinhas-Hamiel, O., et al., The impact of baseline hemoglobin A1c levels prior to initiation of pump therapy on long-term metabolic control. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2010. 12(7): p. 567-573.
49. Ziegler, R., et al., Proact study: New features of insulin pumps improve diabetes management and Glycemic control in patients after transition of continuous subcutaneous insulin infusion systems. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2013. 15(9): p. 738-743.
50. Nixon, R., R. Folwell, and J.C. Pickup, Variations in the quality and sustainability of long-term glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Medicine*, 2014. 31(10): p. 1174-1177.
51. Grant, P., et al., The impact of anxiety and depression on patients within a large type 1 diabetes insulin pump population. An observational study. *Diabetes and Metabolism*, 2013. 39(5): p. 439-444.
52. Matejko, B., et al., Factors associated with glycemic control in adult type 1 diabetes patients treated with insulin pump therapy. *Endocrine*, 2014. 48(1): p. 164-169.
53. Klupa, T., et al., Clinical usefulness of a bolus calculator in maintaining normoglycaemia in active professional patients with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Journal of International Medical Research*, 2008. 36(5): p. 1112-1116.
54. Tamborlane, W.V., et al., Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2008. 359(14): p. 1464-1476.
55. Deiss, D., et al., Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2006. 29(12): p. 2730-2732.
56. O'Connell, M.A., et al., Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: A randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2009. 52(7): p. 1250-1257.
57. Continuous Glucose Monitoring in Children with Type 1 Diabetes. *Journal of Pediatrics*, 2007. 151(4): p. 388-393.e2.
58. Beck, R.W., The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(8): p. 1378-1383.

59. Price, D., Multiple Daily Injections and Continuous Glucose Monitoring in Diabetes (DlaMonD, 0000.
60. Bode, B., et al., Sustained benefit of continuous glucose monitoring on A1C, glucose profiles, and hypoglycemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009. 32(11): p. 2047-2049.
61. Hirsch, I.B., et al., Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in insulin- and non-insulin-using adults with diabetes: Consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization, and research. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2008. 10(6): p. 419-439.
62. Sequeira, P.A., et al., Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2013. 15(10): p. 855-858.
63. Battelino, T., et al., Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2011. 34(4): p. 795-800.
64. Klonoff, D.C., et al., Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(10): p. 2968-79.
65. Laffel, L.M., et al., A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System to Manage Children and Adolescents With Diabetes. *J Endocr Soc*, 2017. 1(12): p. 1461-1476.
66. Buckingham, B.P.J., PROLOG: A randomized clinical trial to assess the efficacy of predictive low glucose suspend versus sensor-augmented pump therapy in the management of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2018. 20: p. A12.
67. Scheiner, G., Practical CGM: Improving Patient Outcomes Through Continuous Glucose Monitoring, in American Diabetes Association, V.A. Arlington, Editor. 2015.
68. Pettus, J. and S.V. Edelman, Recommendations for Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring (rtCGM) Data for Insulin Adjustments in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*, 2017. 11(1): p. 138-147.
69. Erie, C., et al., Schooling diabetes: Use of continuous glucose monitoring and remote monitors in the home and school settings. *Pediatr Diabetes*, 2018. 19(1): p. 92-97.
70. Lind, M., et al., Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 317(4): p. 379-387.
71. Beck, R.W., et al., Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 317(4): p. 371-378.
72. Riddlesworth, T., et al., Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections. *Diabetes Ther*, 2017. 8(4): p. 947-951.
73. Rickels, M.R., et al., Continuous Glucose Monitoring for Hypoglycemia Avoidance and Glucose Counterregulation in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018. 103(1): p. 105-114.
74. Aleppo, G., et al., REPLACE-BG: A Randomized Trial Comparing Continuous Glucose Monitoring With and Without Routine Blood Glucose Monitoring in Adults With Well-Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 2017. 40(4): p. 538-545.
75. Feig, D.S., et al., Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet*, 2017. 390(10110): p. 2347-2359.
76. Christiansen, M.P., et al., A Prospective Multicenter Evaluation of the Accuracy of a Novel Implanted Continuous Glucose Sensor: PRECISE II. *Diabetes Technol Ther*, 2018. 20(3): p. 197-206.
77. Bergenstal, R.M., et al., Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(4): p. 311-320.
78. Bergenstal, R.M., et al., Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *New England Journal of Medicine*, 2013. 369(3): p. 224-232.
79. Bergenstal, R.M., et al., Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2010. 363(4): p. 311-20.
80. Group, R.S., Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ*, 2017. 356: p. j1285.
81. Beck, R.W., et al., Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017. 5(9): p. 700-708.

82. Bergenstal, R.M., et al., Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 224-32.
83. Choudhary, P., et al., Hypoglycemia Prevention and User Acceptance of an Insulin Pump System with Predictive Low Glucose Management. *Diabetes Technol Ther*, 2016. 18(5): p. 288-91.
84. Zhong, A., et al., Effectiveness of Automated Insulin Management Features of the MiniMed((R)) 640G Sensor-Augmented Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther*, 2016. 18(10): p. 657-663.
85. Bergenstal, R.M., et al., Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*, 2016. 316(13): p. 1407-1408.
86. Garg, S.K., et al., Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*, 2017. 19(3): p. 155-163.
87. Ly, T.T., et al., Automated hybrid closed-loop control with a proportional-integral-derivative based system in adolescents and adults with type 1 diabetes: individualizing settings for optimal performance. *Pediatr Diabetes*, 2017. 18(5): p. 348-355.
88. Dovic, K., et al., Closed-loop glucose control in young people with type 1 diabetes during and after unannounced physical activity: a randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*, 2017. 60(11): p. 2157-2167.
89. Iturralde, E., et al., Expectations and Attitudes of Individuals With Type 1 Diabetes After Using a Hybrid Closed Loop System. *Diabetes Educ*, 2017. 43(2): p. 223-232.
90. Tanenbaum, M.L., et al., Trust in hybrid closed loop among people with diabetes: Perspectives of experienced system users. *J Health Psychol*, 2017: p. 1359105317718615.
91. Reddy, M., et al., A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med*, 2018. 35(4): p. 483-490.
92. Dunn, T.C., et al., Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018. 137: p. 37-46.
93. Rankin, D., et al., How and why do patients with Type1 diabetes sustain their use of flexible intensive insulin therapy? A qualitative longitudinal investigation of patients' self-management practices following attendance at a Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) course. *Diabetic Medicine*, 2011. 28(5): p. 532-538.
94. Zisser, H., et al., Bolus calculator: A review of four "smart" insulin pumps. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2008. 10(6): p. 441-444.
95. Gross, T.M., et al., A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2003. 5(3): p. 365-369.
96. Lepore, G., et al., Bolus calculator improves long-term metabolic control and reduces glucose variability in pump-treated patients with Type 1 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2012. 22(8): p. e15-e16.
97. Quirós, C., et al., Assessment of use of specific features of subcutaneous insulin infusion systems and their relationship to metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Endocrinología y Nutrición*, 2014. 61(6): p. 318-322.
98. Cavan, D.A., et al., Automated bolus advisor control and usability study (ABACUS): Does use of an insulin bolus advisor improve glycaemic control in patients failing multiple daily insulin injection (MDI) therapy? [NCT01460446]. *BMC Fam Pract*, 2012. 13.
99. Klonoff, D.C., The current status of bolus calculator decision-support software. *Journal of diabetes science and technology*, 2012. 6(5): p. 990-994.
100. Ziegler, R., et al., Use of an insulin bolus advisor improves glycemic control in multiple daily insulin injection (MDI) therapy patients with suboptimal glycemic control: First results from the ABACUS trial. *Diabetes Care*, 2013. 36(11): p. 3613-3619.
101. Jayasekara, R.S., Z. Munn, and C. Lockwood, Effect of educational components and strategies associated with insulin pump therapy: A systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 2011. 9(4): p. 346-361.
102. Bell, K.J., et al., Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: Implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care*, 2015. 38(6): p. 1008-1015.
103. Smart, C.E.M., et al., Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care*, 2013. 36(12): p. 3897-3902.

104. Wolpert, H.A., et al., Dietary fat acutely increases glucose concentrations and insulin requirements in patients with type 1 diabetes: Implications for carbohydrate-based bolus dose calculation and intensive diabetes management. *Diabetes Care*, 2013. 36(4): p. 810-816.
105. Chase, H.P., et al., Post-prandial post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2002. 19(4): p. 317-321.
106. Jones, S.M., et al., Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 2005. 7(2): p. 233-240.
107. Lee, S.W., et al., The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged post-prandial hyperglycaemia better than standard bolus in type 1 diabetes. *Diabetes, Nutrition and Metabolism - Clinical and Experimental*, 2004. 17(4): p. 211-216.
108. Sussman, A., et al., Performance of a glucose meter with a built-in automated bolus calculator versus manual bolus calculation in insulin-using subjects. *J Diabetes Sci Technol*, 2012. 6(2): p. 339-44.
109. Ramotowska, A., et al., The effect of using the insulin pump bolus calculator compared to standard insulin dosage calculations in patients with type 1 diabetes mellitus - systematic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013. 121(5): p. 248-54.
110. Schmidt, S., et al., Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care*, 2012. 35(5): p. 984-90.
111. Schmidt, S. and K. Norgaard, Bolus calculators. *J Diabetes Sci Technol*, 2014. 8(5): p. 1035-41.
112. Vallejo Mora, M.D.R., et al., Bolus Calculator Reduces Hypoglycemia in the Short Term and Fear of Hypoglycemia in the Long Term in Subjects with Type 1 Diabetes (CBMDI Study). *Diabetes Technol Ther*, 2017. 19(7): p. 402-409.
113. Vallejo-Mora, M.D., et al., The Calculating Boluses on Multiple Daily Injections (CBMDI) study: A randomized controlled trial on the effect on metabolic control of adding a bolus calculator to multiple daily injections in people with type 1 diabetes. *J Diabetes*, 2017. 9(1): p. 24-33.
114. Huckvale, K., et al., Smartphone apps for calculating insulin dose: a systematic assessment. *BMC Med*, 2015. 13: p. 106.

* * *