

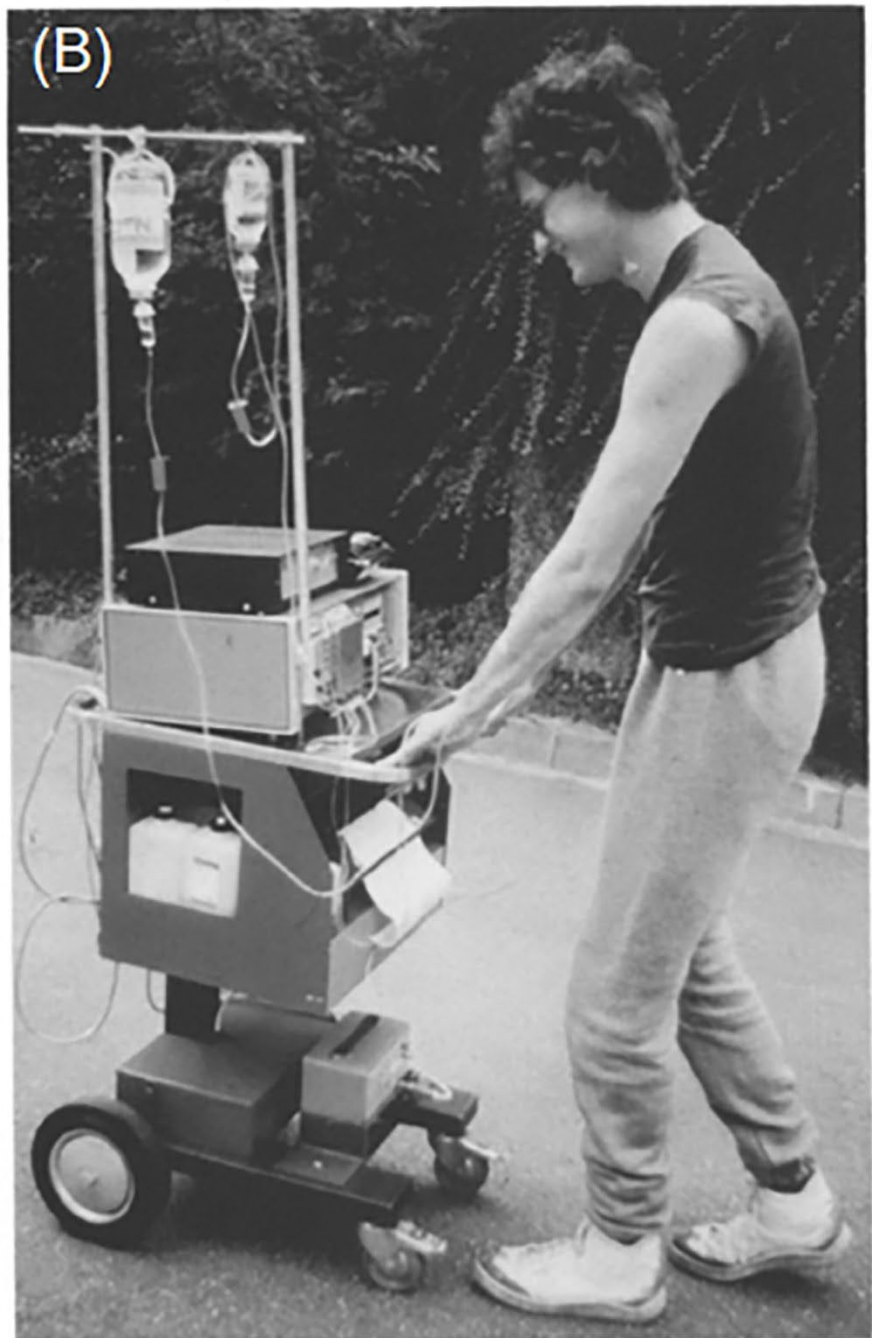
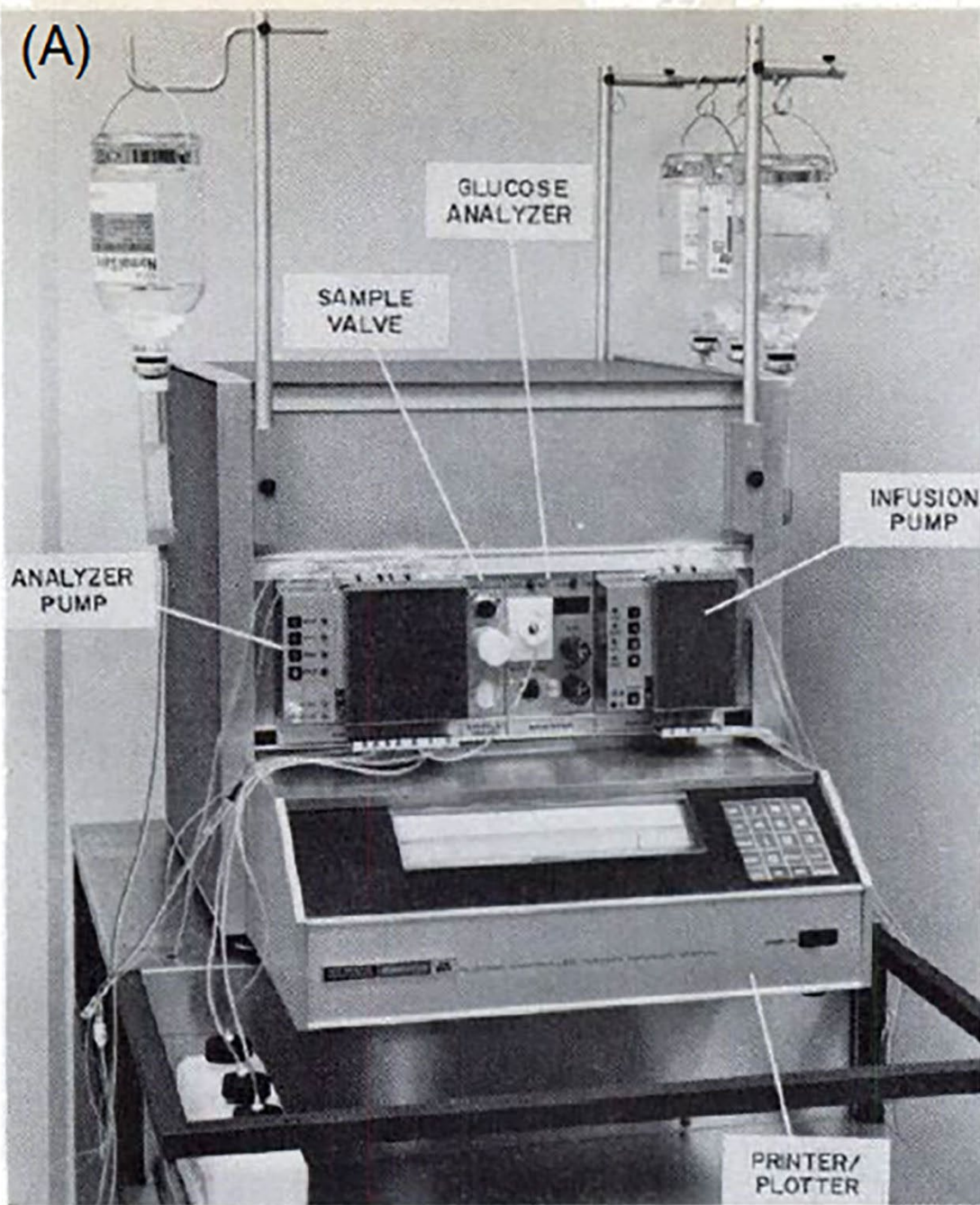
Kontinuální monitorace glukózy v intenzivní péči

Co se událo v roce 2022?

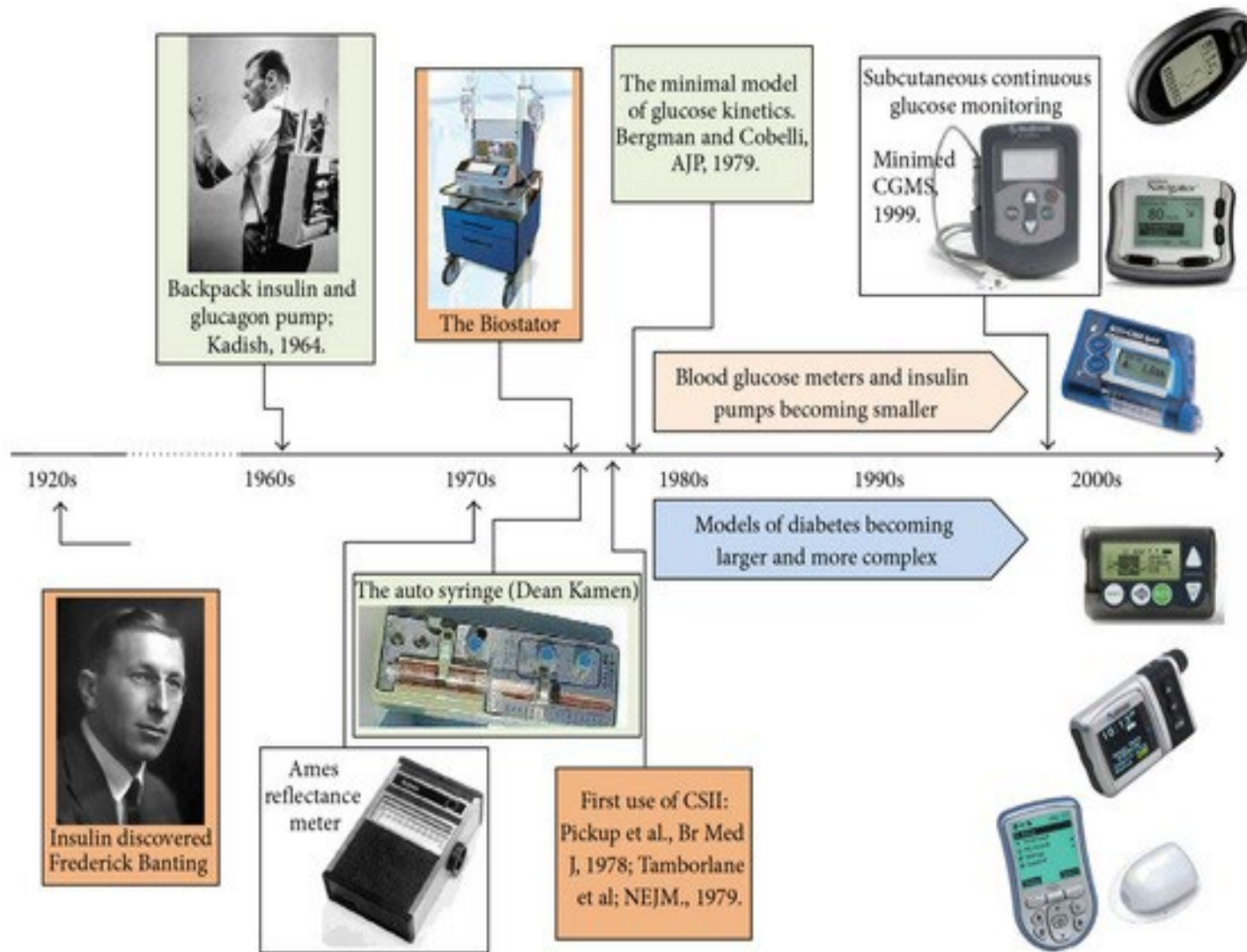
Barbora Hagerf, Lenka Némětová, Marek Protuš

Klinika diabetologie IKEM, KARIP IKEM





(A) Biostator (Fogt et al., 1978) **(B)** A mobile version of the Biostator (Pfeiffer et al. 1987)



Spolehlivé a
použitelné pro
intenzivní péči?

Kontinuální monitorace glukózy

Senzor zaveden do podkoží + vysílač + přijímač (telefon, pumpa, samostatný přístroj)

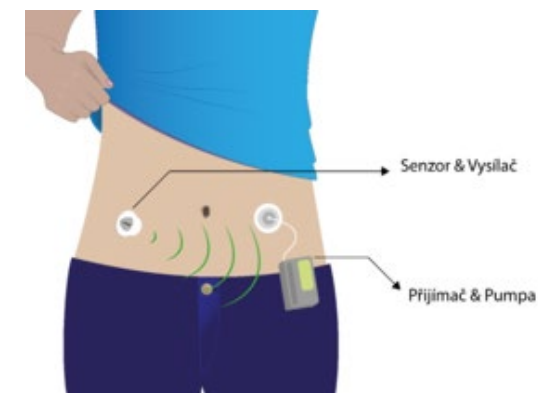
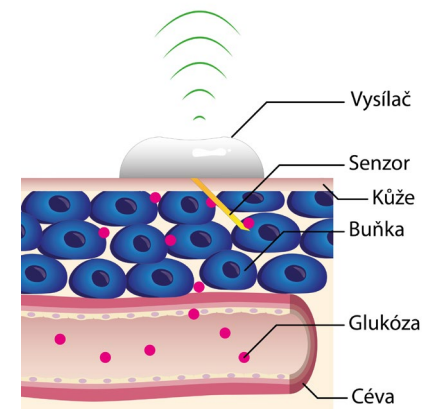
Měří glukózu v intersticiální tekutině, à 5 minut, podobně jako glukometr založeno na elektrochemickém principu – redoxní reakce

ALE: mírné zpoždění oproti hladinám glukózy v krvi – cca 10-15 min

Flash glucose monitoring – tzv. okamžité monitorování glukózy FreeStyle libre – pacient kontroluje glykemie sám přiložením čtečky (schváleno pro všechny pacienty s DM1)

Real time CGM: Dexcom G6 a Guardian - bluetooth propojení s přijímačem, smart phone, smart watch anebo inzulinovou pumpou – možnost alarmů

Při připojení na wifi umožňuje i přidat tzv. partnera v péči – příbuzný, lékař ... který může také sledovat vývoj glykemií



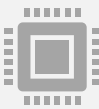
Praktické využití



Pacient má **kontinuálně přehled o vývoji svých glykemií** – po jídlech, při fyzické aktivitě, nemoci – lepší pochopení, snažší samostatná úprava dávek inzulínu dle aktuální glykémie, odhad citlivosti na inzulín a adekvátní dávky k jídlu a korekci



Možnost nastavení **alarmu** – důležité zejména u hypoglykemií – upozorní už při rychlém trendu poklesu glykémie



Propojení s inzulínovou pumpou - **prediktivní zastavení dávky inzulínu** u poklesu glykémie a u tzv. **hybridního uzavřeného okruhu** (Tandem, Minimed 780 G, CamAPS) možnost **dávkování bazální dávky inzulínu** a malých korekčních bolusových dávek inzulínu inzulínovou pumpou

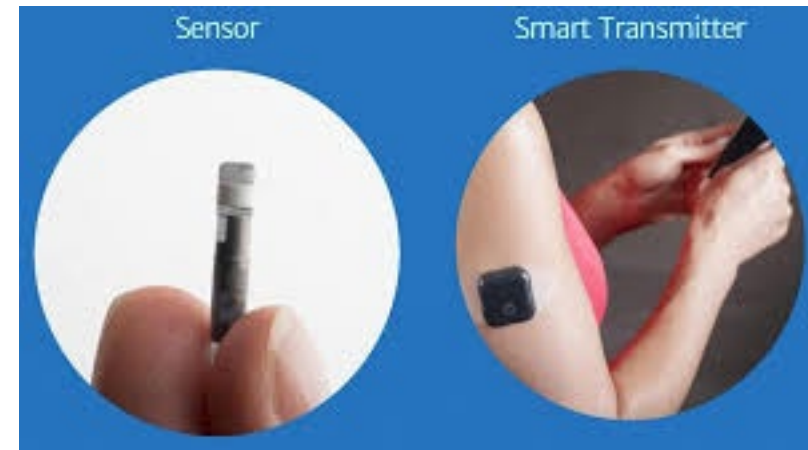
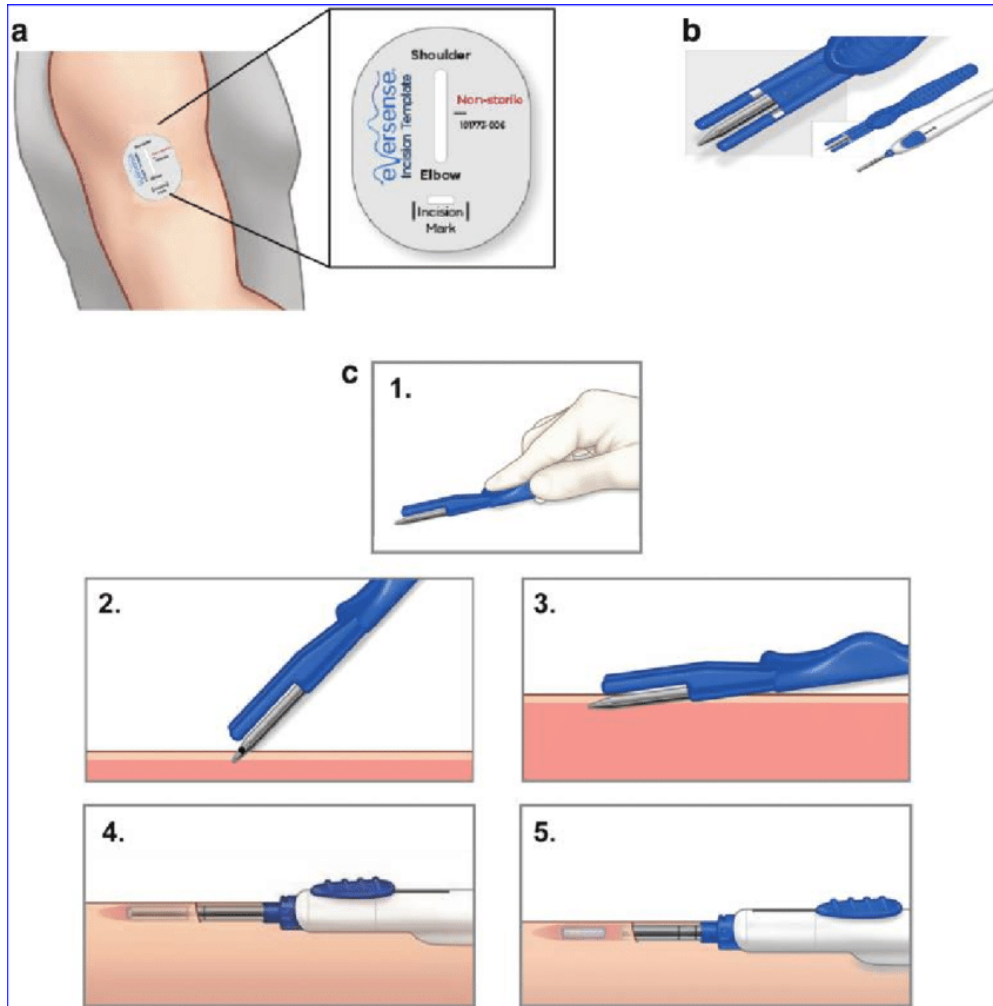


Lékař má k dispozici podrobná data, trendy vývoje glykémie v různých situacích... individualizace léčby

Kontinuální a okamžitá monitorace glukózy



Eversense implantabilní senzor



Propojení s inzulínovou pumpou – hybridní uzavřený okruh

Minimed 780G



INSULIN DELIVERY
Medtronic offers a wide range of infusion sets so that you can choose the right infusion set for your comfort and safety.

CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING
The Enlite™ sensor provides a reliable² CGM experience for you.³

THERAPY MANAGEMENT TOOLS
CareLink™ Pro software includes insightful trend reports and therapy considerations to help you make informed treatment decisions for you.

BLOOD GLUCOSE TESTING
CONTOUR™ NEXT LINK 2.4 meter links wirelessly to MiniMed 640G and provides proven^{4,5} testing accuracy and discreet remote bolusing.

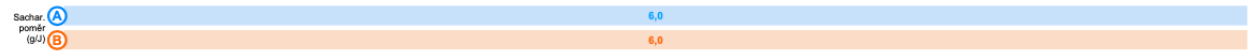
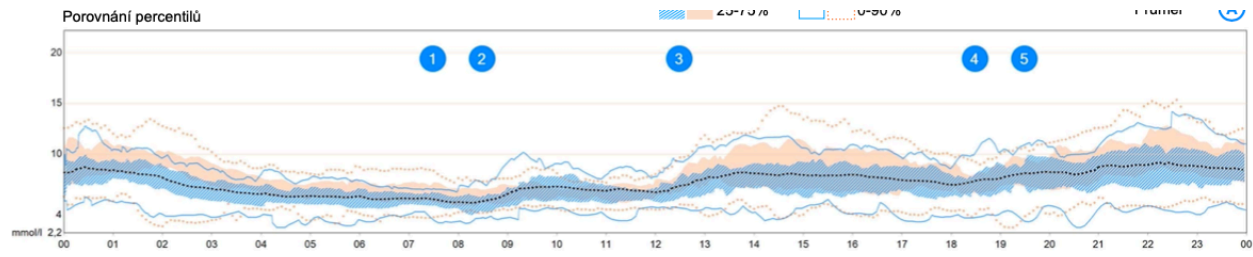
actual size



CamAPS® FX



Tandem
Control IQ



Hypoglykemické profily (2) Počet epizod (za den): **0,7** | Hyperglykemické profily (5)** Počet epizod (za den): **1,4**

1 07:00 - 07:59 (6 událostí)

2 08:00 - 08:59 (4 události)

3 12:00 - 12:59 (5 události)

SmartGuard ukončen

Ukončení	A	B
Žádná kalibrace	0	0
SmartGuard max. výdej	0	0
SmartGuard min. výdej	0	0
Požadována GL pro SmartGuard	0	0
Podhodnocené měření algoritmem senzoru	0	0
Aktualizace senzoru	0	0
Žádné hodnoty GS	0	0
Starý senzor	0	0
Vypnutí SmartGuard uživatelem	3	4
Prodoužené zastavení	0	1
Příprava SmartGuard	0	0
Neidentifikováno	0	0

Statistické údaje

- SmartGuard (z)
- Ruční režim (z)
- Používání sen
- Průměrná GS
- GMI***
- Variační koefi
- Výstrahy nízk
- Průměrná GL
- GL / Kalibrace
- Celková denní
- Množství bolu
- Hodnota autor
- Autom. bazál /
- Výměna setu
- Výměna zásob
- Jídlo (za den)
- Zadané sach
- Doba aktiv. in

Čas v cil. rozs.

Profil	Čas v cil. rozs.
A	87%
B	80%

* Je zobrazena pouze nejvyšší priorita.
** Indikátor řízení glukózy

Neděle 13.03 Celk. denní dávka 88.5 J | Celkový bazál 43% | 38.1 J | Celkový bolus 57% | 50.4 J | Bolus 74% | 37.2 J + Automat. korekce 26% | 13.2 J | Čas v cil. rozs.



Pondělí 14.03 Celk. denní dávka 74.2 J | Celkový bazál 46% | 34.0 J | Celkový bolus 54% | 40.2 J | Bolus 83% | 33.2 J + Automat. korekce 17% | 7.0 J | Čas v cil. rozs.



S ohledem na aktivní inzulín

Cíle léčby DM

a. ČAS V CÍLOVÉM ROZMEZÍ 3,9 - 10 mmol/l

- cíl je $\geq 70\%$ času stráveného v cílovém rozmezí
- cíl je $< 4\%$ času stráveného pod 3,9 mmol/l
- cíl je $< 1\%$ času stráveného pod 3,0 mmol/l

· pro určité skupiny může být třeba cílové rozmezí upravit, př. těhotenství: 3,5 - 7,8 mmol/l, křehké osoby: 3,9 - 13,9 mmol/l či syndrom nepoznání hypoglykémie: 5-10 mmol/l.

b. HODNOCENÍ PRŮMĚRU A VARIABILITY GLUKÓZY

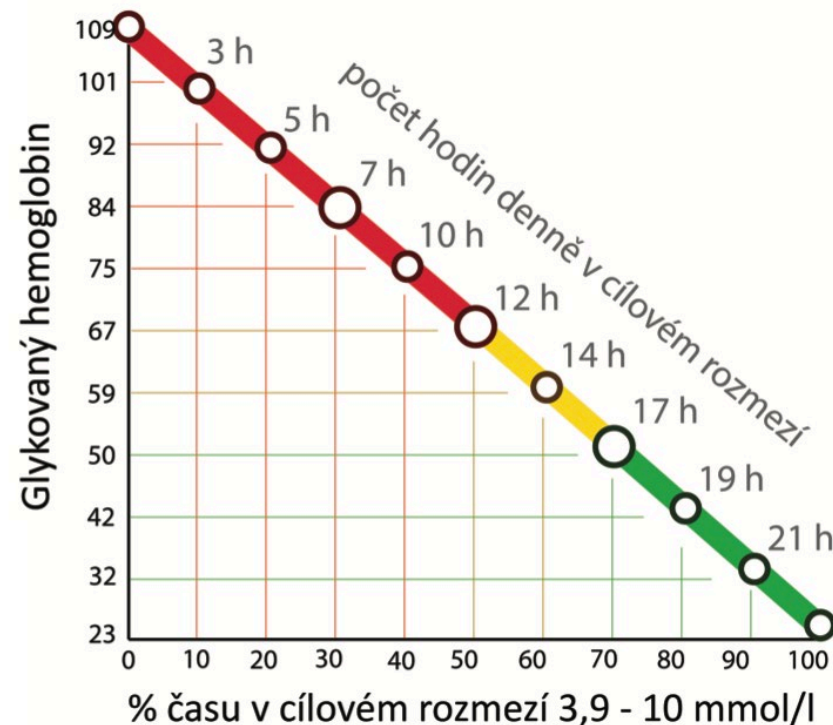
- **průměrná hodnota glukózy** - cílem je co nejnižší průměr
- směrodatná odchylka (SD): $< 3,5$ mmol/l či $< 1/3$ průměrné glukózy
- koeficient variace: $< 36\%$
- různé programy zobrazují jiné ukazatele variability, stačí hodnotit jeden z nich

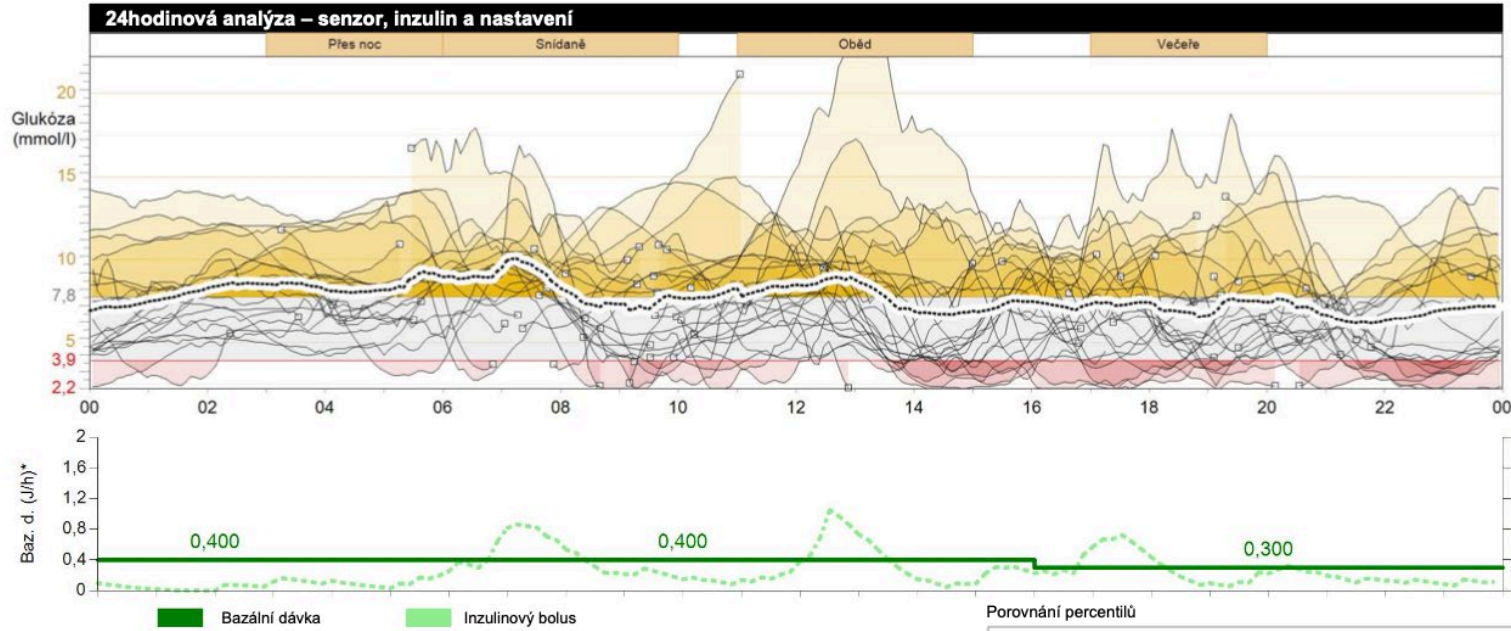
c. GLYKOVANÝ HEMOGLOBIN (HbA_{1c})

- doplňuje informace získané ze senzoru
- souvisí s časem v cílovém rozmezí a průměrnou glukózou
- neodráží dobře variabilitu glukózy ani výskyt hypoglykemií

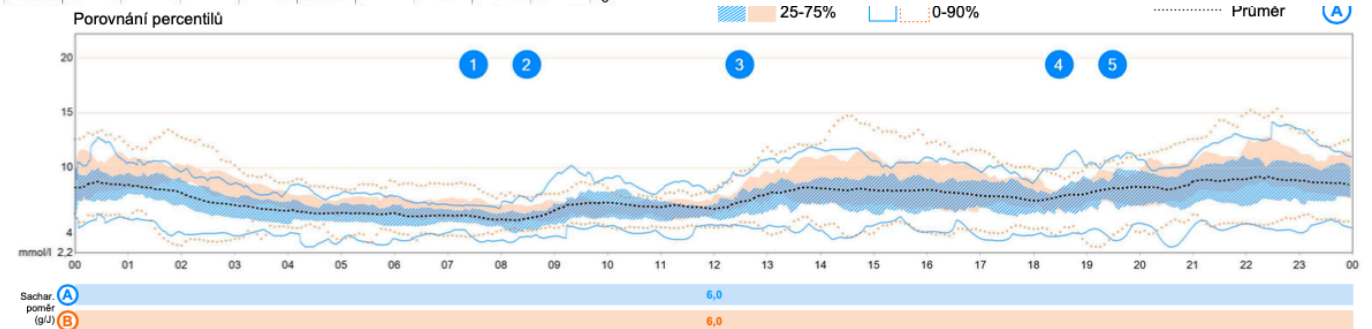
Interpretace hodnot (není-li lékařem určen individuální cíl):

- v cílovém rozmezí: < 45 mmol/mol
- nad cílovým rozmezím: 45 - 53 mmol/mol
- vysoký: > 53 mmol/mol





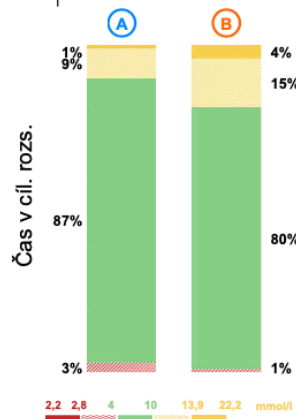
Andrea, 46 let, DM 1.typu od 10 let, HbA1c 49 mmol/mol



Hypoglykemické profily (2)		Počet epizod (za den): 0,7		Hyperglykemické profily (5)**		Počet epizod (za den): 1,4	
1	07:00 - 07:59 (6 událostí)	2	08:00 - 08:59 (4 události)	3	12:00 - 12:59 (5 události)	4	18:00 - 18:59 (4 události)
						5	19:00 - 19:59 (4 události)

SmartGuard ukončen	Statistické údaje	
	A	B
Žádná kalibrace	0	0
SmartGuard max. výdej	0	0
SmartGuard min. výdej	0	0
Požadována GL pro SmartGuard	0	0
Podhodnocené měření algoritmem senzoru	0	0
Aktualizace senzoru	0	0
Žádné hodnoty GS	0	0
Starý senzor	0	0
Vypnutí SmartGuard uživatelem	••• 3	••••• 4
Prodloužené zastavení	0	1 •
Připrava SmartGuard	0	0
Neidentifikováno	0	0
SmartGuard (za týden)	99% (6d 23h)	98% (6d 20h)
Ruční režim (za týden)	1% (01h)	2% (04h)
Používání senzoru (za týden)	96% (6d 17h)	97% (6d 19h)
Průměrná GS ± SD	7,2 ± 2,3 mmol/l	8 ± 2,6 mmol/l
GMI***	6,4% (46,6 mmol/mol)	6,7% (50,1 mmol/mol)
Variační koeficient (%)	31,7%	32,1%
Výstrahy nízk./vys. GS (za den)	0,2 / 0,1	0,2 / 0,4
Průměrná GL	7,7 ± 2,4 mmol/l	8,7 ± 2,4 mmol/l
GL / Kalibrace (za den)	2,2 / 2,2	2,4 / 2,4
Celková denní dávka (za den)	64,8 jedn.	65,6 jedn.
Množství bolusu (za den)	35,3J (54%)	43,7J (67%)
Hodnota automat. korekce (za den)	9,1J (26%)	11,3J (26%)
Autom. bazál / bazál. množství (za den)	29,5J (46%)	21,9J (33%)
Výměna setu	Každý 4,8 dny	Každý 4,2 dny
Výměna zásobníku	Každý 4,8 dny	Každý 4,6 dny

Lukáš, 36 let, DM 1.typu od 10 let, HbA1c 49 mmol/mol

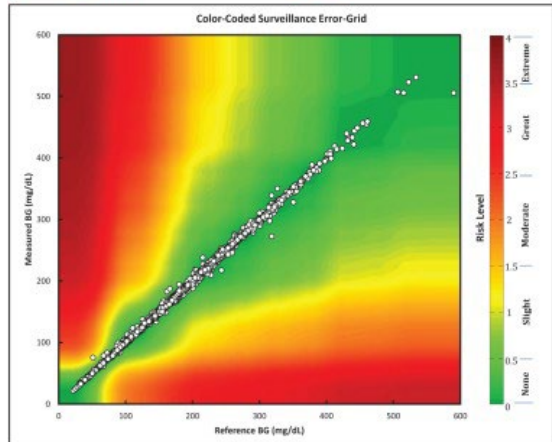


Hodnocení přesnosti měření u kontinuální monitorace

- ISO kritéria jasně stanovená pro glukometr, nově doporučení FDA pro CGM integrované s inzulínovou pumpou
- **MARD** (mean absolute relative difference) – **glukometry < 5%, senzory reálně mezi 10-15%** ... ale současně **ukazují trend**
- Doporučení České diabetologické společnosti a České společnosti klinické biochemie pro POCT glukometry:
 - Celková chyba měření: pro koncentrace $\geq 5,6$ mmol/l < 15 %
pro koncentrace < 5,6 mmol/l < 0,8 mmol/l
 - CGM - MARD mezi 10-15%
- Bias analýza
- **Clark error grid a jeho další varianty** ... systém hodnocení na základě konsenzu odborníků - klinický význam rozdílů v měření - rozvrstvení do několik zón podle závažnosti případné nesprávné intervence na základě chyby měření

A

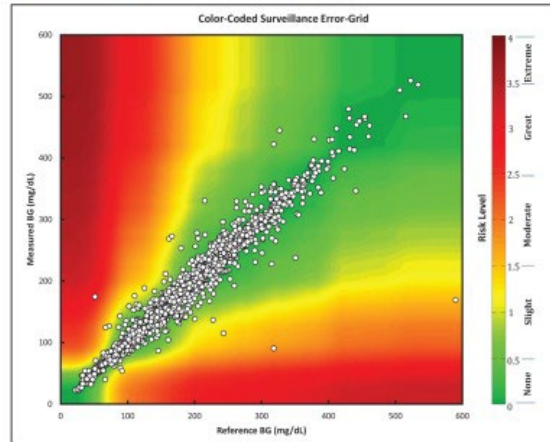
Surveillance Error-Grid Analysis		v 1.0.0	
Device ID:	0% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5
# Hypo. Pairs:	1123	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0
# Hyper. Pairs:	156	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5
# Data Pairs:	3334	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0
# Out of Range:	0	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5
		Extreme	> 3.5



SEG Macros © Christian Wakeman 2013

B

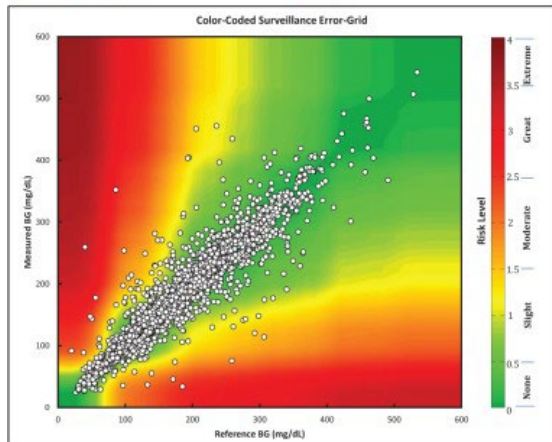
Surveillance Error-Grid Analysis		v 1.0.0	
Device ID:	5% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5
# Hypo. Pairs:	2564	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0
# Hyper. Pairs:	358	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5
# Data Pairs:	3334	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0
# Out of Range:	0	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5
		Extreme	> 3.5



SEG Macros © Christian Wakeman 2013

C

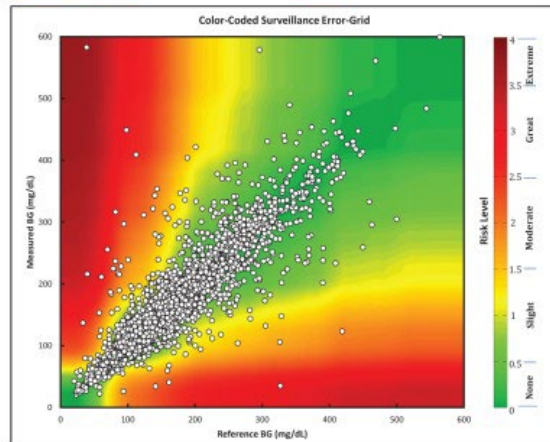
Surveillance Error-Grid Analysis		v 1.0.0	
Device ID:	15% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5
# Hypo. Pairs:	1560	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0
# Hyper. Pairs:	3628	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5
# Data Pairs:	3333	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0
# Out of Range:	1	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5
		Extreme	> 3.5



SEG Macros © Christian Wakeman 2013

D

Surveillance Error-Grid Analysis		v 1.0.0	
Device ID:	25% ISO Error	Degree of Risk	Absolute Value
Date Processed:	5/21/2014	None	0 - 0.5
# Hypo. Pairs:	3635	Slight, Lower	> 0.5 - 1.0
# Hyper. Pairs:	3610	Slight, Higher	> 1.0 - 1.5
# Data Pairs:	3333	Moderate, Lower	> 1.5 - 2.0
# Out of Range:	1	Moderate, Higher	> 2.0 - 2.5
		Great, Lower	> 2.5 - 3.0
		Great, Higher	> 3.0 - 3.5
		Extreme	> 3.5



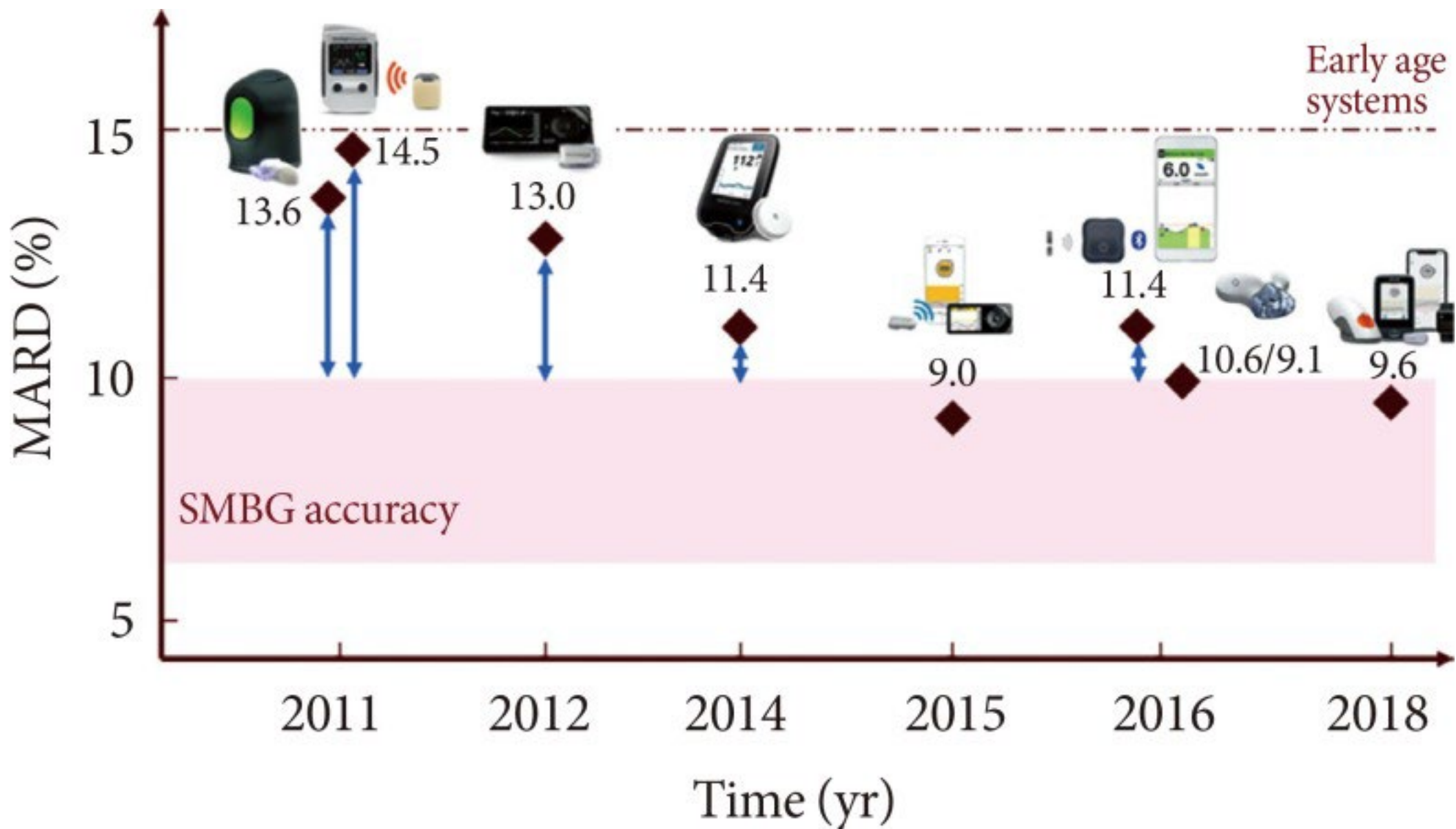
SEG Macros © Christian Wakeman 2013

Surveillance Error Grid simulace

- Počítačová simulace pro glukometry dle ISO 15197:2013

- chyba měření: 0% (A), 5% (B), 15% (C), and 25% (D)

- 5% je dle ISO s doporučený standard



Aktuální doporučení ADA 2023 - CGMS za hospitalizace

- Doporučené u pacientů s DM 1.typu po adekvátní edukaci (B). Jednoznačný benefit pro zlepšení kompenzace, snížení HbA1c a frekvence hypoglykemií (A)
- **Možnost používat během hospitalizace – dle schopností pacienta a zaškolení personálu (E)**
- **Pacienti na hybridním uzavřeném okruhu za hospitalizace – možnost ponechat pokud pacient plně zvládá obsluhu pumpy a je k dispozici ke konzultaci vyškolený personál (E)**
- Počas pandémie COVID 19 využito se snahou omezit rizikový kontaktu personálu s pacientem - bezpečné a efektivní i u pacientu s oběhovou a ventilační podporou ... opatrné doporučení pro individuální případy, malé skupiny pacientů, běží klinické studie
- CAVE: interference: paracetamol (nad 4g/den), kyselina askorbová (nad 500 mg/den), hydroxyurea

Glykemické cíle za hospitalizace a ICU (update ADA 2023)

- Vychází z klasického měření glukometrem
- Van der Berghe – benefit těsné kompenzace u kriticky nemocných
- NICE SUGAR – multicentrická studie, naopak vyšší riziko hypoglykémie
- Vstupně zjistit úroveň kompenzace – HbA1c
- **Obecné doporučení 7.8 – 10.0 mmol/l (A)**
- **U vybraných skupin 6.1 - 7.8 mmol/l (operace, kardiochirurgie) (C)**
- **U „non critically ill“ 5.6 - 10.0 mmol/l – pokud jsme schopni se vyhnout hypoglykemiím (C)**
- U pacientů v následné péči při obtížném zajištění ošetrovatelské péče benevolentnější, u pacientů v terminálním stadiu snaha o co nejméně zatěžující terapii

Novinky z 2022

- Studie z období pandemie COVID 19 – spolehlivost kontinuální monitorace – většinou malé skupiny pacientů, ale MARD senzorů 9-13% ... postupně testované i v intenzivní péči, klinicky Error grid zóna A a B nad 90%
- Použití senzorů v perioperačním období
- Testování tzv. closed loop v perioperačním období – bezpečné a výrazné zlepšení kompenzace



Perioperative Fully Closed-Loop Insulin Delivery in Patients Undergoing Elective Surgery: An Open-Label, Randomized Controlled Trial

Diabetes Care 2022;45:2076–2083 | <https://doi.org/10.2337/dc22-0438>

OBJECTIVE

Perioperative management of glucose levels remains challenging. We aimed to assess whether fully closed-loop subcutaneous insulin delivery would improve glycemic control compared with standard insulin therapy in insulin-requiring patients undergoing elective surgery.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

We performed a single-center, open-label, randomized controlled trial. Patients with diabetes (other than type 1) undergoing elective surgery were recruited from various surgical units and randomly assigned using a minimization schedule (stratified by HbA_{1c} and daily insulin dose) to fully closed-loop insulin delivery with fast-acting insulin aspart (closed-loop group) or standard insulin therapy according to local clinical practice (control group). Study treatment was administered from hospital admission to discharge (for a maximum of 20 days). The primary end point was the proportion of time with sensor glucose in the target range (5.6–10.0 mmol/L).

RESULTS

Forty-five patients were enrolled and assigned to the closed-loop ($n = 23$) or the control ($n = 22$) group. One patient (closed-loop group) withdrew from the study before surgery and was not analyzed. Participants underwent abdominal (57%), vascular (23%), orthopedic (9%), neuro (9%), or thoracic (2%) surgery. The mean proportion of time that sensor glucose was in the target range was $76.7 \pm 10.1\%$ in the closed-loop and $54.7 \pm 20.8\%$ in the control group (mean difference 22.0 percentage points [95% CI 11.9; 32.0%]; $P < 0.001$). No episodes of severe hypoglycemia (<3.0 mmol/L) or hyperglycemia with ketonemia or any study-related adverse events occurred in either group.



David Herzig,¹ Simon Suhner,¹ Jonathan Roos,¹ Daniel Schürch,¹ Luca Cecchini,² Christos T. Nakas,^{3,4} Salome Weiss,⁵ Alexander Kadner,⁵ Gregor J. Kocher,⁶ Dominik P. Guensch,² Malgorzata E. Wilinska,⁷ Andreas Raabe,⁸ Klaus A. Siebenrock,⁹ Guido Beldi,¹⁰ Beat Gloor,¹⁰ Roman Havorka,⁷ Andreas P. Vogt,² and Lia Bally¹

¹Department of Diabetes, Endocrinology, Nutritional Medicine and Metabolism, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

²Department of Anaesthesiology and Pain Medicine, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

³Laboratory of Biometry, School of Agriculture, University of Thessaly, Nea Ionia-Volos, Magnesia, Greece

⁴University Institute of Clinical Chemistry, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

⁵Department of Cardiovascular Surgery, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

⁶Department of General Thoracic Surgery, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

⁷Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, U.K.

⁸Department of Neurosurgery, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

⁹Department of Orthopaedic Surgery and Traumatology, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

¹⁰Department of Visceral Surgery and Medicine, University Hospital of Bern, Bern, Switzerland

Corresponding author: Lia Bally, lia.bally@insel.ch

Received 3 March 2022 and accepted 31 May 2022

Clinical trial reg. no. NCT04361799, clinicaltrials.gov

This article contains supplementary material online.

Studie Kontinuální monitorace v intenzivní péči v IKEM

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05585801

Cíl: ověření přínosu kontinuální monitorace v intenzivní péči

3 skupiny pacientů po velkých operačních výkonech: resekce pankreatu/ totální pankreatektomie, transplantace jater, transplantace ledviny a pankreatu

Randomizace:

- studijní skupina CGMS využívaný na úpravu terapie + standardní léčba
- kontrolní skupina: standardní léčba + zaslepený CGMS

Primární endpoint: čas v cílovém rozmezí glykémie (6-10 mmol/l)

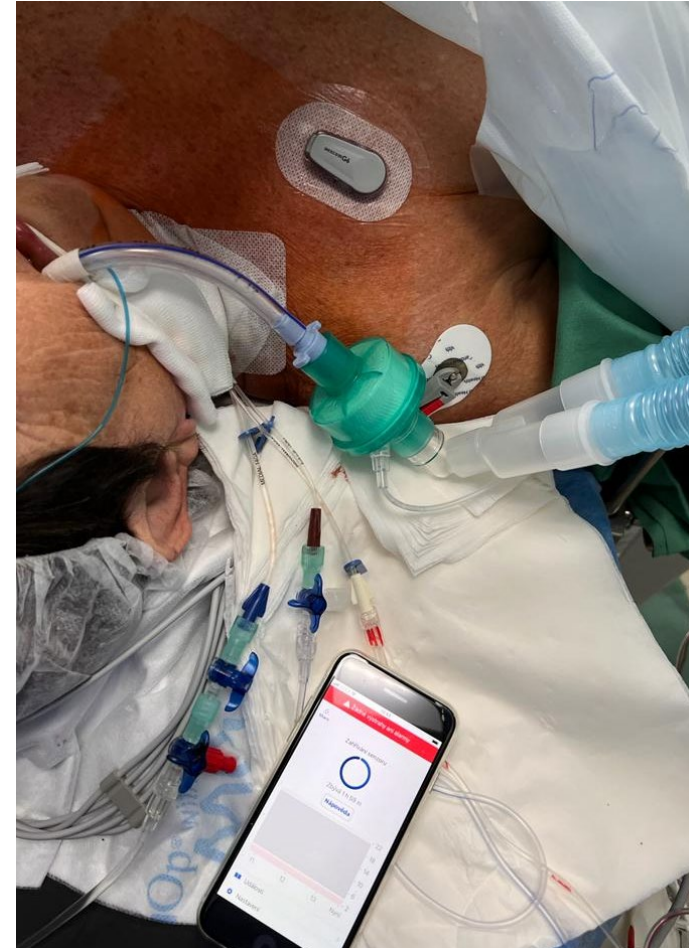
Další sledované parametry: čas v hypo- a hyperglykémii, glykemická variabilita, infekční komplikace, délka hospitalizace

Podpořeno grantem Cooperatio Univerzity Karlovy

Spolupráce KARIP, Pracoviště Laboratorních metod, Klinika diabetologie

Studie Kontinuální monitorace v intenzivní péči v IKEM

- Monitoraci zahajujeme po operačním výkonu – riziko interferencí na operačním sále (dle dat z pilotního projektu)
- Kalibrace 4 x denně první den a poté 1 x denně – referenční hodnota glykemie z Astrup
- Alternativní místo aplikace senzoru vhodné pro intenzivní péči – pod klíčkem
- První fáze porovnání přesnosti měření s hodnotami glykémie z Astrup a POC glukometru



Shrnutí – kontinuální monitorace glukózy

- Jednoduchá minimálně invazivní metoda měření glukózy v intersticiu t.č. plně zavedená v ambulantní praxi – postupně se **zlepšuje přesnost měření i jednoduchost použití**
- Umožňuje sledovat hladinu glukózy v průběhu – **trendy vývoje, kontext, hlubší pochopení** principů regulace glykémie ... INDIVIDUALIZACE léčby
- **Jiná dynamika změn než u měření v krvi – lag time 10-15 minut**
- První výsledky menších studií počas pandemie COVID 19 ukazují, že by kontinuální monitorace mohla být použitelná i u pacientů v intenzivní péči - s individuálním stanovením glykemických cílů
- Možnost použití hybridních a v budoucnu uzavřených okruhů v perioperačním období...

Kontinuální monitorace glukózy v intenzivní péči?



1. Je senzor již dostatečně přesný pro použití na ICU?
2. Známe nejdůležitější interferující vlivy v tomto prostředí a dokážeme toto zkreslení správně interpretovat?
3. Jaké jsou glykemické cíle pro tyto pacienty?
4. Jaké místa pro aplikaci můžeme využít u pacientů kde není možné aplikovat na standardní místo doporučené výrobcem?
5. Můžeme uplatnit protokoly pro úpravu dávek inzulínu, které jsou sestavovány na základě zkušeností pro měření glukometrem?
6. Je potřeba senzory kalibrovat a jak často?