



Glukózové senzory v léčbě diabetu

Jan Šoupal

3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze

K úspěšné léčbě diabetu 1. typu (DM1) je nutné přesné dávkování inzulínu a spolehlivé způsoby monitorace glykémie. Ke každodenní monitoraci lze využít glukometry (SMBG), systémy pro tzv. okamžité monitorování glukózy (FGM) a kontinuální monitoraci glukózy (CGM). Základem kontinuální i okamžité monitorace jsou glukózové senzory. Přestože se vžil název kontinuální a okamžitá monitorace glykémie, senzory se zavádějí do podkoží a stanovují koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, nikoli v krvi. CGM informuje pacienta o vývoji glukózy automaticky přibližně v pětiminutových intervalech. V případě FGM je pacient informován až poté, co přiloží přijímač do těsné blízkosti senzoru. Přesnost měření CGM i FGM se výrazně zlepšila a v posledních letech je srovnatelná s přesností glukometrů. Zvýšení kvality senzorů přináší stále větší nebo úplnou nezávislost CGM a FGM na glukometrech a přesnost CGM již přestala být překážkou při konstrukci tzv. umělé slinivky břišní. Hlavní překážkou, která brání širokému použití CGM a FGM, je prozatím vyšší cena. Následující text podává přehled poznatků o kontinuálním a okamžitém monitorování u pacientů s DM1, u kterých lze v blízké budoucnosti očekávat široké uplatnění těchto systémů.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu, kontinuální monitorace glukózy, okamžitá monitorace glukózy, glukometry, glukózové senzory.

Glycemic sensors in treatment of diabetes

Successful treatment of Type 1 diabetes (T1D) requires precise insulin dosing and reliable ways of glycemia monitoring. Self-monitoring of blood glucose (SMBG), Flash glucose monitoring (FGM) and continuous glucose monitoring (CGM) can be used for day-to-day monitoring. The basis of

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Šoupal, Ph.D., Jan.Soupal@vfn.cz
3. interní klinika VFN a 1. LF UK v Praze
U Nemocnice 504/1, 128 00 Nové Město

Cit. zkr.: Prakt. lékař. 2018; 14(4e): e10–e17
Článek přijat redakcí: 4. 10. 2018
Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2018



CGM and FGM is glycemic sensor inserted into the subcutaneous tissue. CGM automatically informs the patient about glucose development at approximately five-minute intervals. With FGM, the patient is informed only after placing the receiver in close proximity to the sensor. The accuracy of both CGM and FGM measurements has improved significantly and has been comparable in recent years to the accuracy of high quality glucometers. Improved sensor quality makes CGM and FGM independent of glucometers, and means CGM accuracy is no longer an obstacle to constructing a closed loop system. So far, the major obstacle to the widespread use of CGM and FGM is the higher cost. The following text provides an overview of the findings on CGM and FGM in patients with T1D, both of which can be expected to be widely adopted in the near future.

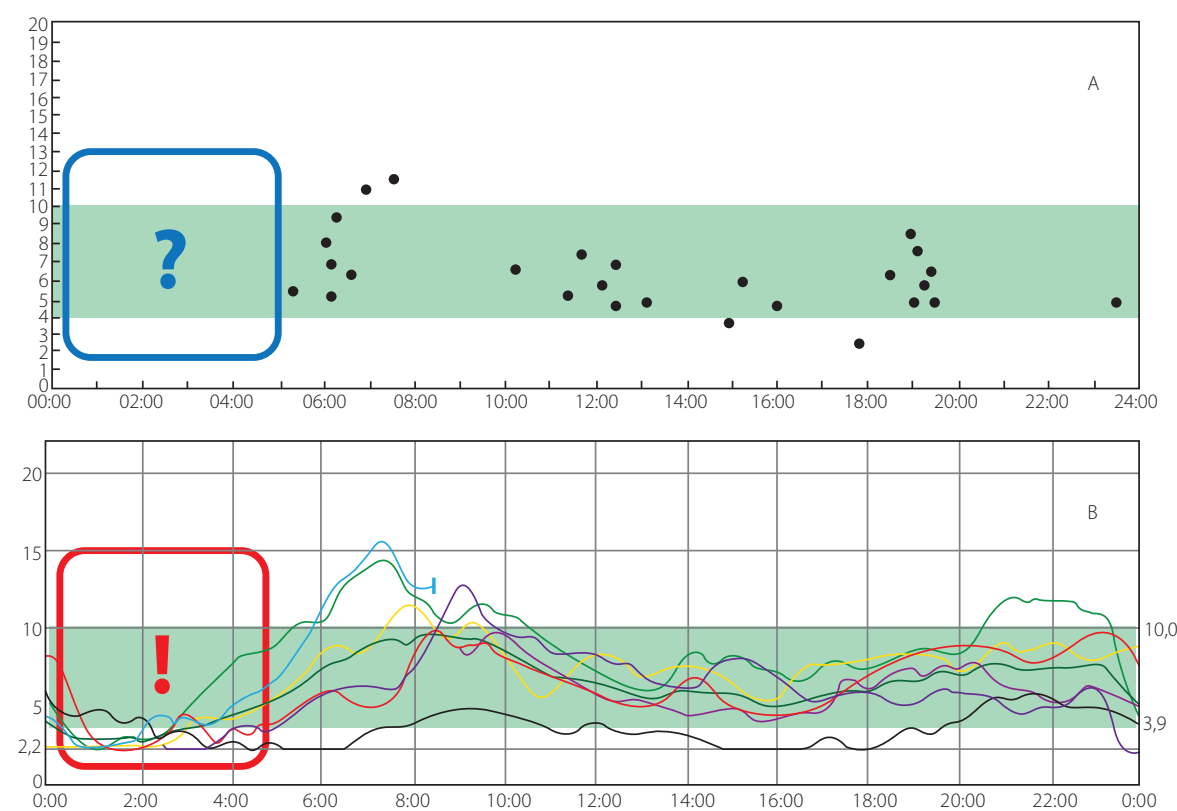
Key words: Type 1 diabetes, continuous glucose monitoring, flash glucose monitoring, glucometers, glycemic sensors.

Úvod

Kontinuální i okamžitá monitorace glukózy přináší nové a do značné míry revoluční možnosti ve snaze zlepšit kompenzaci pacientů s diabetem. Je známo, že dobrá kompenzace diabetu vede ke snížení výskytu a progresu diabetických komplikací. Na druhou stranu, při snaze o co nejtěsnější kompenzaci, narážíme často na hlavní limitaci léčby pacientů s diabetem – hypoglykémii. Optimální léčba diabetu by tedy měla vést k co nejlepší kompenzaci a současně nezvyšovat riziko hypoglykémie. V léčbě diabetu 2. typu se v posledních letech objevilo mnoho nových léků, které riziko hypoglykémie minimalizují (1). Naproti tomu u pacientů s diabetem 1. typu jsou hypoglykémie stále velmi častým a mnohdy obtížně řešitelným problémem. Navíc více než 70 % dospělých a více než 80 % dětských pacientů s diabetem 1. typu nedosahuje cílových hodnot glykovaného hemoglobinu (HbA1c) (2). V obou případech může pacientům výrazně pomoci CGM i FGM. Je prokázáno, že při trvalém použití CGM se zobrazením v „reálném čase“ (rt-CGM) dochází ke snížení HbA1c a snížení výskytu hypoglykémie (3–5).

CGM i FGM lze s úspěchem použít v situacích, ve kterých glukometry běžně selhávají, a to i v případech, kdy si pacient měří glykémii velmi často. Ani časté měření pomocí glukometrů totiž nedokáže dostatečně

Obr. 1 Limitace klasického selfmonitoringu glukometrem. A. Záznam z glukometru, který se zobrazí po stažení do počítače (program Diasend). Každý z černých bodů označuje jedno měření. B. Záznam z kontinuální monitorace glukózy. Každá z barevných linií odpovídá jednomu dni monitorace. CGM odhalila opakující se noční hypoglykémie (zaslepený záznam; systém iPro2, Medtronic)



postihnout trend vývoje glykemie během celého dne. To má za následek nedostatečný přehled o postprandiální glykemii a výskytu hypoglykemií v noci i během dne (Obr. 1).

Komponenty systémů pro každodenní kontinuální monitoraci glukózy

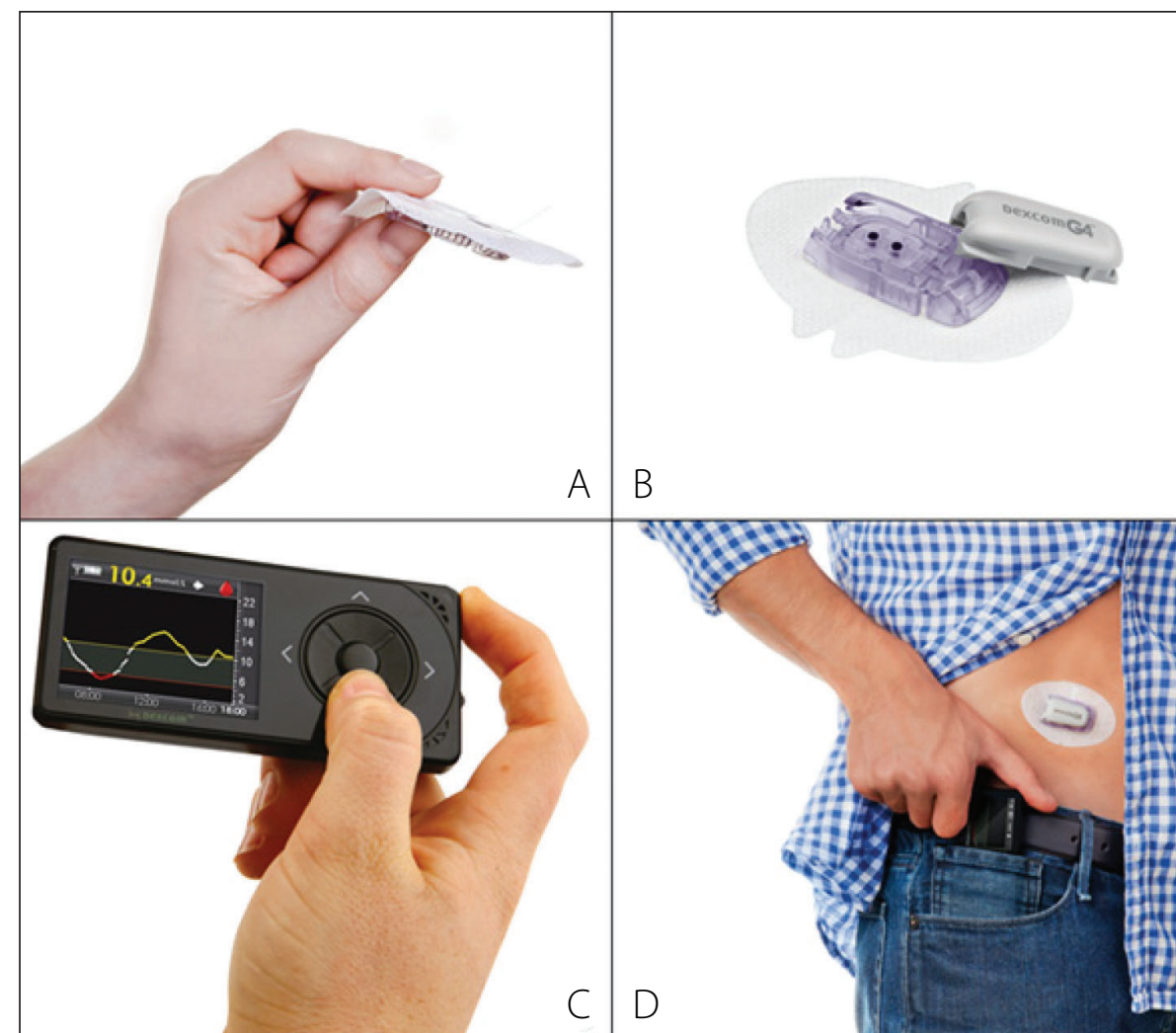
Základem systému pro CGM je miniinvazivní senzor (Obr. 2), který se zavádí do podkoží pomocí speciálního aplikátoru. Další komponentou systému je vysílač (transmitter), který odesílá informace bezdrátově do přijímače. Jako přijímač mohou fungovat samostatná zařízení, některé inzulinové pumpy a u některých systémů také mobilní telefony.

Kontinuální monitorace glykemie

Zaslepené systémy pro kontinuální monitoraci (profesionální CGM)

Zaslepené systémy pracují na podobném principu jako „černá skříňka“ nebo holterovské monitorování EKG. Jde o retrospektivní metodu určenou pro profesionální nebo experimentální použití. Pacientovi je zaveden systém, který informace o změřených hodnotách glukózy ukládá do paměti. Záznamy se pak po ukončení monitorace (obvykle za 6–7 dní) a stažení do počítače vizualizují prostřednictvím příslušného programu. I při monitoraci v zaslepeném módu přetrvává nutnost kalibrace CGM. V případě systému iPro2 (Medtronic, USA), který je v současné době nejpoužívanějším systémem pro zaslepenou monitoraci, je kalibrace prováděna ex post po ukončení monitorace a stažení dat z CGM a glukometru do počítače nebo po ručním vložení dat z glukometru do databáze. Systém Dexcom G4 se kalibruje bezprostředně po změření glykemie a jejím zadání do přijímače. Při monitoraci v zaslepeném

Obr. 2. Systém pro kontinuální monitoraci glukózy (Dexcom G4). A. Senzor; B. Senzor a vysílač; C. Přijímač; D. Celý systém pro kontinuální monitoraci po zavedení do podkoží



módu nemocný informace o glykemii nevidí, a nemá tedy bezprostředně možnost ovlivňovat výsledky měření. Proto je tento systém určen především pro zdravotníky (profesionální monitorace) a jeho cílem je např. ověřit stav kompenzace diabetu před změnou terapie (například k odhalení nepoznaných hypoglykemií – Obr. 1) nebo hodnotit efekt po změně léčby. Toto nastavení systémů je také často využíváno při výzkumu. Zaslepený záznam tedy slouží



především ke krátkodobé monitoraci glukózy. V posledních letech se ukazuje, že krátkodobé profesionální použití CGM je efektivní především u pacientů s diabetem 2. typu, u kterých nejen že vede ke zlepšení kompenzace (26, 27), ale může také ušetřit celkové náklady spojené s léčbou (27).

Monitorace v „reálném“ čase (Real-Time CGM, otevřený záznam)

Poskytuje informaci o aktuální glykemii, graficky zobrazuje vývoj glykemie v čase a umožňuje predikci dalšího vývoje glykemie a jeho vizualizaci pomocí tzv. trendových šipek. Při překročení hraničních, předem nastavených hodnot glykemie nebo rychlosti její změny mohou systémy pro rt-CGM pacienta varovat pomocí alarmů. V tomto ohledu se rt-CGM zásadním způsobem liší od FGM, které alarmy nemá. Uvedené funkce rt-CGM přispívají k prevenci hypoglykemií a hyperglykemií. Systémy pro monitoraci v reálném čase jsou dodávány buď samostatně (např. systémy Dexcom G4 a G5, systémem Guardian Connect Mobile a systém Eversense) nebo mohou být součástí inzulinové pumpy (MiniMed 640G nebo Paradigm Veo se senzorem Enlite, dosluhující pumpa Animas Vibe se senzorem Dexcom G4, případně t:slim X2TM Insulin Pump se senzorem Dexcom G5 dostupná v USA). U pacientů, kteří používají delší dobu rt-CGM, dochází ke snížení hladiny HbA1c (3, 6, 7) a současně ke snížení výskytu hypoglykemií (3, 4, 5), včetně hypoglykemií závažných (4, 8). Navíc se ukazuje, že rt-CGM může být účinným nástrojem při snižování glykemické variability (GV) (4, 5, 9, 10). Snížení lability glykemií je přitom u řady pacientů základním předpokladem k postupnému zlepšení kompenzace diabetu. Navíc je možné, že GV nepředstavuje pouze akutní problém, ale že může mít význam i pro dlouhodobou prognózu pacientů (možný vztah ke vzniku a rozvoji makro- i mikrovaskulárních komplikací) (11–13). Opakovaně bylo potvrzeno, že zlepšení kompenzace úzce souvisí s frekvencí používání rt-CGM a že dobrých výsledků

dosahují v průměru ti pacienti, kteří používají rt-CGM po více než 70 % času, a výborných výsledků ti, kteří jsou na rt-CGM trvale (3, 6, 7).

Základem jednotlivých systémů pro rt-CGM je transdermální senzor, který se skládá z vnitřní měřicí části a části vnější, do které se vkládá vysílač. Výjimkou je v tomto ohledu implantabilní senzor Eversense (Senseonics Inc.), který se po provedení drobné kožní incize implantuje do podkoží za pomoci speciálního aplikátoru. V závislosti na generaci tohoto senzoru zde zůstává zavedený 90–180 dní. Vysílač se přikládá nad tento senzor na kůži, na kterou se fixuje pomocí náplasti. Studie PRECISE ukázala, že přesnost implantabilního senzoru Eversense, který využívá k měření glukózy fluorescenčního principu, je srovnatelná se současnými transdermálními senzory měřícími glukózu na principu glukózaoxidázové reakce (14). Výhodou je, že u tohoto systému odpadá nutnost pravidelných týdenních výměn a také fakt, že monitorace je zajištěna nepřetržitě (odpadají přestávky, typické mezi výměnami klasických senzorů). Uživatelé systému Eversense mají, jako první, možnost využít tzv. „chytré“ inzulinové pero, které pomocí bluetooth komunikuje s aplikací v mobilním telefonu. Nově tak tito pacienti s inzulinovými pery dostávají důležitou informaci o hladině tzv. aktivního inzulinu. Nevýhodou je naopak nutnost výměny senzoru, která se provádí opět z drobné incize vždy ve zdravotnickém zařízení. Systém Eversense zatím není dostupný v ČR.

Okamžité monitorování glukózy

Okamžité monitorování glukózy – tzv. flash glucose monitoring (FGM) představuje technologii na pomezí mezi glukometry a rt-CGM. Jediným zástupcem je v současnosti systém FreeStyle Libre (Abbott). Informaci o vývoji glykemie poskytuje teprve v okamžiku, kdy pacient přiloží speciální čtečku (nebo „chytrý“ telefon s operačním systémem Android a příslušnou



aplikací) do blízkosti senzoru. Senzor může být používán 14 dní, je drobný, poměrně přesný a není jej nutné kalibrovat pomocí glukometru. Vysílač je fixní součástí senzoru. Systém FGM ale nemá integrovanou funkci alarmů, jejichž přítomnost je často nezbytná. Na druhou stranu řada pacientů alarmy rt-CGM netoleruje. Účinnost FGM byla porovnávána s monitorací glukometrem v randomizované klinické studii IMPACT provedené u pacientů s DM1. V této studii došlo k signifikantnímu snížení výskytu hypoglykemie při současném nezvýšení průměrné glykemie a HbA1c (15).

Je prokázáno, že kompenzace diabetu se zlepšuje se vzrůstající frekvencí měření glukometrem (16). Doporučená frekvence měření glukometrem je u DM1 nejméně čtyři a více měření denně. Tento cíl je ale pro mnoho pacientů obtížně dosažitelný. Při použití FGM se však průměrná frekvence skenů („měření“) pohybuje okolo patnácti denně (15). Podobně jako je tomu u rt-CGM, je navíc pacient po naskenování informován o aktuálním trendu glykemie. Významnou výhodou FGM je jednoduchost systému, což se, mimo jiné, projevuje nižšími nároky na edukaci při zahájení používání FGM ve srovnání s iniciací rt-CGM. Odpadá například nutnost edukace alarmů a potíže spojené s kalibrací systému. Pacienti navíc nemusejí nabíjet vysílač, jako je tomu u systémů Medtronic, ani myslet na včasné zajištění nového vysílače, buď před skončením životnosti baterie, nebo po softwarově naprogramovaném ukončení jeho životnosti, jako je tomu například u systémů Dexcom G4 respektive Dexcom G5 a G6.

Pozice kontinuální a okamžité monitorace v selfmonitoringu diabetu

Ze studie SWITCH a GOLD (3, 4) víme, že přidání rt-CGM k inzulinové pumpě nebo perům vede ke zlepšení kompenzace, a naopak po odebrá-

ní rt-CGM se kompenzace pacientů rychle zhoršuje, a to i přes to, že si pacienti velmi pravidelně měří glykémii s frekvencí více než pěti měření za den. Znamená to, že efekt na zlepšení kompenzace není trvalý a že rt-CGM není možné plnohodnotně nahradit glukometrem.

Přestože se vžil název „kontinuální monitorace glykemie“, současné systémy poskytují výsledek měření intermitentně v určitých intervalech (obvykle zcela postačujících každých pět minut) a zároveň stanovují koncentraci glukózy v intersticiální tekutině, nikoli v krvi. Pokud však dochází k rychlým změnám glykemie, může se koncentrace glukózy v podkoží od glykemie (koncentrace glukózy v krvi) lišit. Tento časový posun označujeme jako tzv. lag-time (obvykle 5–10 minut). I když je koncentrace glukózy měřena senzorem v intersticiální tekutině a nemusí být nutně shodná s koncentrací glukózy v krvi, snahou výrobců systémů CGM je, aby byly mezi výsledky CGM a skutečnou glykemií co nejmenší rozdíly. Novější generace systémů pro rt-CGM i FGM jsou po této stránce velmi přesné a ve většině případů umožňují pacientovi uvažovat o hodnotách udávaných senzorovým systémem jako o glykémii. Neznamená to ale, že je rt-CGM zcela nezávislá na glukometrech. Většina současných systémů pro rt-CGM musí být kalibrována pomocí hodnot zjištěných glukometrem (nejméně 2× denně). Naopak, systém pro FGM – FreeStyle Libre – kalibraci nevyžaduje (17, 18).

Nižší přesnost starších typů senzorů ve srovnání s glukometry je hlavním důvodem, proč drtivá většina systémů pro rt-CGM nebyla doposud akceptována FDA (Food and Drug Administration) jako plnohodnotná náhrada glukometrů. Výjimkou je pouze nový systém Dexcom G6, který je dostupný v USA.

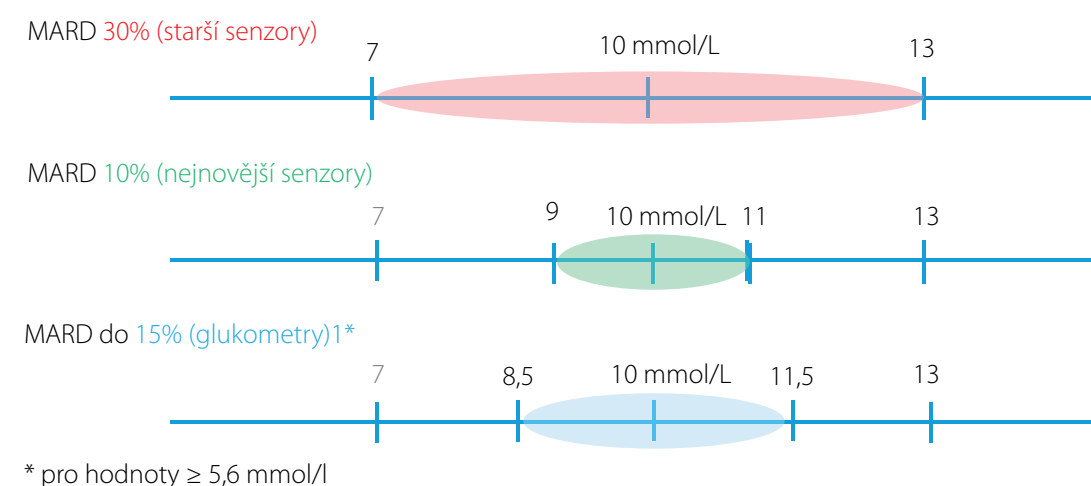
Pacienti, kteří používají většinu současných systémů pro rt-CGM, by si dokonce měli před každou aplikací inzulínu změřit glykémii glukometrem. Klinická praxe však ukazuje, že v řadě případů se pacienti spoléhají především

na hodnoty ze senzoru a dodatečné ověření glukometrem rutinně neprovádějí. Přesto dosahují velmi dobrých výsledků. Důvodem je především vysoká přesnost současných systémů, která mnohdy dosahuje přesnosti kvalitních glukometrů (19). Paradoxně se tak stává, že hodnota zjištěná senzorem může být dokonce přesnější než hodnota stanovená glukometrem. Přesnost glukometrů i senzorů pro CGM se běžně vyjadřuje v procentech pomocí hodnoty MARD (mean absolute relative difference) (Obr.3).

Uvádí se, že k tomu, aby pacienti mohli provádět bezpečná terapeutická rozhodnutí pouze na základě hodnot zjištěných senzorem, by se měla přesnost rt-CGM vyjádřená pomocí hodnoty MARD, pohybovat pod hranicí 10 % (19). Pro srovnání, v České republice platí od roku 2014 poměrně přísná pravidla pro glukometry (20), která pracují s hodnotou MARD do 15 % (pro hodnoty $\geq 5,6$ mmol/l). U systému Dexcom G5 a G6 uvádí výrobce hodnotu MARD 9 % (17). Jedná se o jediné dva systémy pro rt-CGM, které pacientům oficiálně umožňují provádět běžná terapeutická rozhodnutí bez automatické nutnosti ověřování výsledků glukometrem – tzv. nonadjuvantní neboli terapeutické systémy pro rt-CGM (17). U systému Dexcom G5 stále neodpadá nutnost kalibrace glukometrem, ale tento nedostatek byl již odstraněn u nejnovější generace systému Dexcom G6, který by měl být v dohledné době dostupný i v ČR.

Již bylo uvedeno, že jediný zástupce v kategorii FGM – systém FreeStyle Libre – kalibraci glukometrem nevyžaduje. Na druhou stranu, klinická zkušenost s FGM odhalila také nevýhodu absence kalibrace senzorových systémů. Může se stát, že si pacient není jistý hodnotou zobrazenou systémem FGM a glykémii ověří glukometrem. Pokud se ale mezi sebou hodnoty liší, pacient nemá možnost rychle „srovnat“ rozdíl mezi oběma systémy prostřednictvím kalibrační hodnoty zadané do systému FGM a musí čekat nejméně několik desítek minut nebo i hodin, než FGM vyrovná rozdíl v měření sama. Navzdory

Obr. 3. MARD: Grafické znázornění povoleného rozsahu nepřesnosti při teoretickém stanovení glykémie 10 mmol/l.



menším nedostatkům je trend směřující k úplné nezávislosti senzorových systémů na glukometrech logický a eliminace nutnosti používat glukometr povede k zásadnímu zlepšení kvality života pacientů.

Jak bylo uvedeno, pravidelné používání rt-CGM i FGM přináší lepší výsledky ve srovnání s monitorací založenou na glukometrech. V současné době máme k dispozici také randomizovanou studii zabývající se srovnáním rt-CGM a FGM u pacientů s DM1 a poruchou rozpoznávání hypoglykémie a/nebo anamnézou závažné hypoglykémie v posledních 12 měsících (21). Použití rt-CGM, ale nikoli FGM, bylo v této studii spojeno se signifikantním snížením času stráveného v hypoglykémii a s významnějším snížením strachu z hypoglykémie. Tato studie potvrzuje předpoklad, že použití alarmů kontinuální monitorace je z hlediska prevence hypoglykémie velmi důležité.

Úroveň kontinuální monitorace glykémie v léčbě DM1 se bude v příštích letech dále zlepšovat také díky zavedení uzavřeného okruhu („umělé slinivky“) do běžné klinické praxe. Je nepochybné, že uzavřený okruh při-



náš další výrazné zlepšení kompenzace diabetu a zvyšuje kvalitu života pacientů. V USA je již schválený první oficiální uzavřený okruh, systém Medtronic MiniMed 670G, který je na monitoraci senzorem zcela závislý (22). Jedná se o hybridní systém, který automaticky mění rychlost bazální dávky inzulínu na základě informací ze senzoru, bolusy musí zatím pacient aplikovat na základě svého rozhodnutí, přesto se jedná o velice významný krok směrem k plně automatické umělé slinivce.

Závěr

Možnosti monitorace glykemie se v posledních letech dramaticky zlepšily. V současné době rozlišujeme 3 stupně monitorace – monitoraci pomocí glukometru (SMBG), okamžité (FGM) a kontinuální (CGM) monitorování glukózy. Je prokázáno, že každodenní používání rt-CGM nebo FGM přináší lepší výsledky ve srovnání s monitorací založenou na glukometrech (2, 6, 15, 23). Nastává tedy soumrak glukometrů?

V léčbě DM2 lze v budoucnu očekávat pozvolný pokles každodenní frekvence měření glukometrem, který bude souviset, spíše než s nástupem nových

senzorových technologií, se zlepšujícími se možnostmi farmakologické léčby, která se již nyní stala bezpečnější a zároveň účinnější. Příkladem může být fixní kombinace GLP-1 agonistů s bazálním inzulínem. Tato léčba vykazuje podobné nebo i lepší výsledky ve srovnání s intenzifikovanou inzulínovou terapií (24, 25), ale nároky na frekvenci měření glukometrem jsou u ní podstatně nižší.

V případě DM1 bude ve vyspělých zemích zcela jistě pokračovat rychle sílící trend směřující k přechodu na senzorové technologie. Tento fakt bude vedle čistě medicínských kritérií umocněn vzrůstající konkurencí mezi výrobci senzorů a s tím související postupně klesající cenou. Je tedy velmi pravděpodobné, že tak jako zavedení glukometrů před přibližně 30 lety výrazně přispělo především ke snížení výskytu a závažnosti akutních komplikací DM1, tak širší zavedení kontinuálního i okamžitého monitorování glykemie, přispěje k významnému snížení výskytu závažných chronických komplikací.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165 (Supported by Ministry of Health, Czech Republic – conceptual development of research organization 64165, General University Hospital in Prague, Czech Republic)

LITERATURA:

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan; 38(1):140–149.
2. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, Maahs DM, Tamborlane WV; T1D Exchange Clinic Network. Current state of type 1 diabetes treatment in the U. S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. Diabetes Care. 2015 Jun; 38(6): 971–978.
3. Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2012 Dec; 55(12): 3155–3162.
4. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Ólafsdóttir AF, Frid A, Wedel H, Ahlén E, Nyström T, Hellman J. 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 Jan 24; 317(4): 379–387.
5. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price D; DIAMOND Study Group. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jan 24; 317(4): 371–378.
6. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from



the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care*. 2010; 33, 17–22.

7. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22; 363(4): 311–320.

8. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, Diamant M, Snoek FJ, Serné EH. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov; 4(11): 893–902.

9. El-Laboudi AH, Godsland IF, Johnston DG, Oliver NS. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Dec; 18(12): 806–812.

10. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV. Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Mar; 27(3): 734–738.

11. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010;12: 288–298.

12. Bragd J, Adamson U, Backlund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab* 2008; 34: 612–616.

13. Šoupal J, Škrha J Jr, Fajmon M, Horová E, Mráz M, Škrha J, Prázný M. Glycemic variability is higher in type 1 diabetes patients with microvascular complications irrespective of glycemic control. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Apr; 16(4): 198–203.

14. Kropff J, Choudhary P, Neupane S, Barnard K, Bain SC, Kapitza C, Forst T, Link M, Dehennin A, DeVries JH. Accuracy and Longevity of an Implantable Continuous Glucose Sensor in the PRECISE Study: A 180-Day, Prospective, Multicenter, Pivotal Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(1): 63–68.

15. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Nov 5; 388(10057): 2254–2263.

16. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care*. 2013 Jul;36(7): 2009–2014.

17. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Successes, Challenges, and Opportunities. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Feb;18 Suppl 2: S23–213

18. Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, Klaff LJ, Alva S. The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*. 2015 Nov; 17(11): 787–794.

19. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Jun; 19(S3): S25–S37.

20. Prázný M. Selfmonitoring glykémie a přesnost glukometrů. *Interní Med*, 2013, 15, 206–209.

21. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. 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*. 2017 Dec 12.

22. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B, Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. 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 Mar; 19(3): 155–163.

23. Šoupal J, Petruželková L, Flekač M, Pelcl T, Matoulek M, Daňková M, Škrha J, Svačina Š, Prázný M. Comparison of Different Treatment Modalities for Type 1 Diabetes, Including Sensor-Augmented Insulin Regimens, in 52 Weeks of Follow-Up: A COMISAIR Study. *Diabetes Technol Ther*. 2016 Sep;18(9): 532–538.

24. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Liraglutide (IDegLira) vs Basal-bolus Therapy in Patients with Type 2 Diabetes (T2D): DUAL VII Trial (NCT02420262). Oral presentation 136-OR, presented at the 77th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association (ADA), San Diego, USA. 10 June 2017.

25. Rosenstock J, Guerri B, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Roy-Duval C, Souhami E, Wardecki M, Ye J, Perfetti R, Heller S; GetGoal Duo-2. Trial Investigators. Prandial Options to Advance Basal Insulin Glargine Therapy: Testing Lixisenatide Plus Basal Insulin Versus Insulin Glulisine Either as Basal-Plus or Basal-Bolus in Type 2 Diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care*. 2016 Aug; 39(8): 1318–1328.

26. Leinung M, Nardacci E, Patel N, Bettadahalli S, Paika K, Thompson S. Benefits of short-term professional continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther*. 2013 Sep; 15(9): 744–747.

27. Sierra JA, Shah M, Gill MS, Flores Z, Chawla H, Kaufman FR, Vigersky R. Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data. *J Med Econ*. 2018 Mar; 21(3): 225–230.