



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

Diabetes mellitus – flash monitorace glykémie

Diabetes mellitus – flash glucose monitoring

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Zdravotní laborant

Autor bakalářské práce: Barbora Fiklíková

Vedoucí bakalářské práce: MUDr. Daniela Obitková

Kladno 2020



ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Fiklíková** Jméno: **Barbora** Osobní číslo: **478119**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**
Studijní program: **Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Diabetes mellitus - flash monitorace glykémie

Název bakalářské práce anglicky:

Diabetes mellitus - flash glucose monitoring

Pokyny pro vypracování:

Diabetes Mellitus 1. typu je v dnešní době velmi časté onemocnění. Pro léčbu pacientů je klíčové sledování hodnot glykémie. Vedle klasických glukometrů se rozšiřuje měření pomocí senzorů. Toto zařízení má pacient podkožně aplikované 24 hodin denně. Jedním typem je tzv. flash monitoring. Existují dvě možnosti snímání hodnot z tohoto zařízení. První možností je přiložení čtecího zařízení k senzoru. Alternativní, ale neoficiální možností je použití speciálního zařízení MiaoMiao, které online odesílá data do telefonu. Předmětem bakalářské práce bude porovnat hodnoty získané oběma způsoby a zjistit, zda se liší či nikoliv a pokud ano, zda je tento rozdíl významný. Jako referenční hodnota glykémie bude použito měření pomocí glukometru.

Seznam doporučené literatury:

- [1] LEBL, Jan, Štěpánka PRŮHOVÁ a Zdeněk ŠUMNÍK, Abeceda diabetu, ed. 5. rozšířené a přepracované vydání, Praha: Maxdorf Jessenius, 2016, ISBN 978-80-7345-479-1
- [2] ŠTECHOVÁ, Kateřina, Technologie v diabetologii, Praha: Maxdorf Jessenius, 2016, ISBN 978-80-7345-479-1
- [3] Bidonde J, Fagerlund BC, Frønsdal KB, Lund UH, Robberstad B., FreeStyle Libre Flash Glucose Self-MonitoringSystem: A Single-Technology Assessment, Norwegian Institute of Public Health, 2017, 107 s., ISBN 978-82-8082-852-1

Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

MUDr. Daniela Obitková

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **23.09.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**

prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc., MBA, dr.h.c.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem Diabetes mellitus – flash monitorace glykemie vypracovala samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 28.05.2020

.....
Barbora Fiklíková

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji vedoucí této bakalářské práce MUDr. Daniele Obitkové za cenné rady, konstruktivní připomínky a nekonečnou trpělivost. Dále bych ráda poděkovala oběma pacientkám, které poctivě měřily a zaznamenávaly glykemie.

ABSTRAKT

Jednou z možností monitorace glykemie u pacientů s diabetem mellitem typu 1 je senzor FreeStyleLibre, který měří hladinu glykemie z podkoží, na rozdíl od glukometrů, které ji získávají z krve. Pro získání dat je nutné přiložit speciální čtecí zařízení, senzor je neumí odesílat sám. Čtečka po přiložení k senzoru ukáže aktuální glykemii, graf předchozích hodnot a trendovou šipku znázorňující, jakým směrem se pravděpodobně bude glykemie vyvíjet. Druhým způsobem, jak číst data ze senzoru FreeStyleLibre je přístroj MiaoMiao. Ten se připevní přímo k senzoru, ze kterého získává data a odesílá je do spárovaného zařízení. Tím může být mobilní telefon nebo chytré hodinky s aplikací xDrip+, která data vyhodnotí a opět ukáže aktuální glykemii, trendové šipky a graf.

Předmětem této práce je porovnat čtecí zařízení FreeStyleLibre s přístrojem MiaoMiao a zjistit, kterým z nich se získávají přesnější data. Jako referenční metoda byl použit glukometr. Hodnoty glykemií byly dodány dvěma pacientkami s diabetem mellitem 1. typu.

Pomocí T-testů a krabicových grafů, prostřednictvím kterých byla data vizualizována, bylo zjištěno, že hodnoty z přístroje MiaoMiao byly podobnější hodnotám z glukometru, který sloužil jako referenční metoda, než data ze čtečky. To znamená že MiaoMiao, které je neoficiálním zařízením a lékař ho nesmí doporučit, měří přesněji než oficiální čtečka. Míra rozdílu mezi přístroji se u obou pacientek lišila.

Klíčová slova

Diabetes mellitus; glykemie; monitorace glykemie; senzor do podkoží, FreeStyle libre čtečka; MiaoMiao

ABSTRACT

Patients with type 1 diabetes mellitus can use sensor FreeStyle Libre to measure glycemia. Glucose level values are measured from subcutaneous tissue instead of blood used by glucometers. It is necessary to have a special reader to scan data from the sensor, which is not able to send data of its own. The reader evaluates the data and shows actual glycemia, graph of values and trend arrow indicating if the glucose level is increasing or decreasing. Another way of reading data from sensor is the MiaoMiao device. It is attached to the sensor and transfers data to mobile phone or smart watch with xDrip+ application (app). This app shows actual glycemia, trend arrow and graph.

The aim of this thesis is to compare FreeStyle Libre reader with MiaoMiao and find out which one provides more accurate data. Glucometer was used as a reference method. Glucose values in the blood were provided by two diabetic patients. The data sets were compared using T-test and visualized as box plots. It was discovered that MiaoMiao data are more similar to the data from glucometer than the data from FreeStyle reader. It implicates that the unofficial MiaoMiao (which cannot be recommended by a doctor) is more accurate than the reader. The difference between these two devices was not the same in both patients.

Keywords

Diabetes mellitus; glycemia; glucose monitoring; subcutaneous sensor, FreeStyle Libre sensor, MiaoMiao

Obsah

1	Úvod.....	9
2	Cíle práce.....	10
3	Přehled současného stavu.....	11
3.1	Diabetes mellitus	11
3.2	Glukóza	11
3.3	Inzulín	11
3.4	Typy Diabetu mellitu	13
3.5	Diabetes mellitus 1. typu.....	15
3.6	Laboratorní vyšetření.....	17
3.6.1	Diagnostika	17
3.6.2	Sledování kompenzace	19
3.7	Historie měření glykemie	21
3.7.1	Glykemie z moči.....	21
3.7.2	Glukometry	23
3.8	Současné metody měření glykemie	25
3.8.1	Glukometry	25
3.8.2	Kontinuální monitorace glykemie (CGM).....	27
3.9	Novinky	30
3.9.1	Mobilní aplikace	30
3.9.2	Uzavřený okruh.....	30
3.10	Komplikace Diabetu	31
4	Metodika.....	32
4.1	Glukometr.....	32

4.1.1	Odběr krve.....	33
4.1.2	Testovací proužek.....	34
4.1.3	Samotné měření.....	35
4.2	FreeStyle Libre senzor.....	36
4.3	FreeStyle Libre čtečka.....	38
4.4	MiaoMiao.....	39
4.5	Statistické testy.....	40
5	Výsledky.....	41
6	Diskuze.....	46
7	Závěr.....	50
8	Seznam použitých zkratek.....	51
9	Seznam použité literatury.....	54
10	Seznam použitých obrázků.....	57
11	Seznam použitých tabulek.....	58
12	Seznam Příloh.....	59

1 ÚVOD

Diabetes mellitus, neboli cukrovka, je stále častější onemocnění postihující děti i dospělé. V dětském věku převažuje 1. typ. Je to inzulin-dependentní typ diabetu, který se nedá úplně vyléčit. Pokud je pacient dobře kompenzovaný, může žít prakticky bez jakýchkoliv omezení.

Ještě před 100 lety každý pacient s tímto onemocněním zemřel. To bylo změněno objevem léčebných účinků inzulinu. Díky tomu se začaly vyvíjet metody, jak monitorovat hladinu glykemie. Do nedávna se jako zlatý standard využívaly glukometry, které dnes již ustupují a používají se spíše jako doplňková metoda. S příchodem moderních technologií a nových poznatků byly vytvořeny senzory, které měří hladinu glukózy z podkoží.

Tato bakalářská práce se bude zabývat senzorem FreeStyle Libre a způsobem, jak z něj získat data. Bude se porovnávat přesnost měření oficiální čtečky a neoficiálního zařízení MiaoMiao.

2 CÍLE PRÁCE

Hlavním cílem bakalářské práce bude porovnat přesnost měření glykemie získané ze senzoru FreeStyle Libre pomocí oficiální čtečky a neoficiálního zařízení MiaoMiao. Jako referenční metoda bude použit přenosný glukometr. Ke statistickému zpracování dat a vyhodnocení významnosti naměřených odchylek bude použit studentův T-test.

3 PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU

3.1 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus neboli cukrovka je onemocnění provázené hyperglykemií. Tento stav je způsoben tím, že tělo neumí dobře hospodařit s glukózou [1,2].

V ČR bylo v roce 2018 přibližně 1 018 300 pacientů s diabetem mellitem. Ročně přibývá až 115 000 nových pacientů. Na světě je přes 422 000 000 diabetiků [3,4].

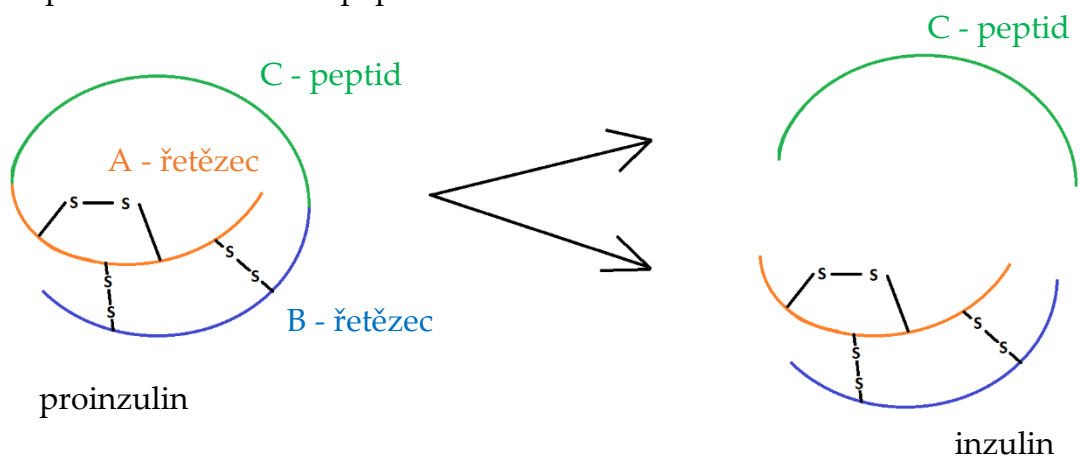
3.2 Glukóza

Glukóza je monosacharid sloužící jako hlavní zdroj energie pro všechny buňky a orgány. Do organismu se dostává v potravě ve formě cukrů. Po těle je rozváděna krví. Část přechází z krevního řečiště do buněk, které jí tak mohou využít ke svému fungování. Nadbytečná glukóza se ukládá v játrech ve formě zásobního cukru glykogenu. Hladina glukózy v krvi neboli glykémie je regulována hormony slinivky břišní – inzulínem a glukagonem; a adrenalinem syntetizovaným v nadledvinách [1].

3.3 Inzulín

Inzulín je hormon produkováný beta-buňkami Langerhanzových ostrůvků slinivky břišní. Jeho funkcí je snižování hladiny glykémie tím, že umožňuje vstup glukózy do všech buněk těla, kromě mozku nebo její ukládání do jater ve formě glykogenu. Syntetizuje se v inaktivní formě – proinzulin [1].

Ten je transportován do organel beta-buněk, kde probíhá jeho aktivace odštěpením části zvané C-peptid.



Obrázek 1 - Aktivace inzulinu [vlastní zdroj]

Aktivovaný inzulin je poté uložen v blízkosti cytoplasmatické membrány. Při zvýšení hladiny glykemie je vyplaven do krevního řečiště. Buňky mají na svém povrchu specifické receptory, které reagují jen s inzulinem. Tomuto principu se říká zámek-klíč. Po nasednutí inzulinu na receptor buňky dojde k reakci, kdy inzulin otevře transportní kanál uložený v cytoplasmatické membráně buňky a glukóza může volnou difuzí prostoupit dovnitř. Tím dojde ke snížení její hladiny v krvi [1,5,6].

Antagonistou inzulinu jsou glukagon a adrenalin. Adrenalin je tvořen ve dřeni nadledvin. Glukagon je produkován alfa-buňkami Langerhanzových ostrůvků. Má glykogenolytický účinek – účastní se v játrech štěpení glykogenu na glukózu a glukoneogenetický účinek – vyvolává tvorbu glukózy z aminokyselin. Oběma způsoby zvyšuje hladinu glykemie [1,5,7].

3.4 Typy Diabetu mellitu

„Diabetes mellitus je chronické heterogenní onemocnění provázené hyperglykemií v důsledku absolutního nebo relativního nedostatku inzulinu“ [2, s.3].

Dělí se na několik typů:

Tabulka 1 - rozdělení typů diabetu [2]

Diabetes mellitus	Obvyklá zkratka
I. Diabetes mellitus 1. typu	DM1, včetně klinického průběhu LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)
A. Imunitně podmíněný	pozitivní protilátky
B. Idiopatický	negativní autoprotiátky
II. Diabetes mellitus 2. typu	DM2
III. Ostatní specifické typy diabetu	monogenní diabetes - MODY; při chronickém onemocnění pankreatu; při imunosupresi, endokrinopatiích a další
IV. Gestační diabetes mellitus	GDM
Prediabetes	
zvýšená glykemie na lačno	IFG (Impaired Fasting Glucose)
Porušená glukózová tolerance	IGT (Impaired Glucose Tolerance)
Kombinace obou poruch	IFG (Impaired Fasting Glucose) + IGT (Impaired Glucose Tolerance)

- Diabetes mellitus 1. typu (Dále DM1). Ten může být imunitně podmíněný nebo idiopatický. Tento typ vzniká většinou v dětském věku. Je způsoben tím, že beta-buňky přestávají produkovat inzulin. To způsobí, že glukóza není zpracována a volně koluje krví, kde je jí tedy nadbytek. Vysoká hladina glukózy v krvi se nazývá hyperglykemie. Jedinou možnou léčbou je dodávání inzulinu. Proto se tento typ nazývá inzulin-dependentní diabetes [1, 2].

Tvorba inzulinu se již nikdy neobnoví, pacient je na aplikaci inzulinu doživotně závislý. Diabetes mellitus 1. typu je typický vysokou hladinou protilátek proti vlastním beta-buňkám, proto patří mezi autoimunitní onemocnění. Tyto autoprotilátky, konkrétně anti-GAD a IA2 lze detekovat v laboratoři a slouží k diagnostice diabetu mellitu typu 1 [1,2].

- Diabetes mellitus 2. typu. Tento typ je nejčastější, tvoří přibližně 85 % případů cukrovky. Vzniká převážně v dospělosti. Častý je také u lidí s nadváhou. V tomto případě se inzulinu tvoří dostatek, jen buňky těla k němu ztrácí vnímavost a nereagují na něj. Pokud pacient s nadváhou dostatečně zhubne, většinou cukrovka úplně zmizí.

Jako léčebný postu se tedy doporučuje dieta v kombinaci s léky zvyšující vnímavost buněk k inzulinu. Pokud tato léčba nezabírá, zahajuje se v pozdější fázi léčba inzulinem nebo tzv. inkretiny [1,2].

- Ostatní specifické typy diabetu. Do této skupiny patří typ zvaný MODY (maturity-onset diabetes of the young). V tomto případě je porušen některý z genů potřebných ke správnému fungování beta-buněk. Z pravidla se dědí z generace na generaci [1,2].
- Gestační diabetes mellitus vznikající u těhotných žen [1,2].

3.5 Diabetes mellitus 1. typu

V této bakalářské práci se budeme zabývat jen Diabetem mellitem 1. typu. DM1 vzniká nejčastěji u dětí, ale může vzniknout i v dospělém věku. V tom případě se někdy označuje jako LADA (latent autoimmune diabetes of adults). V ČR žije něco přes 3 000 dětí s cukrovkou a ročně přibývá více než 300 pacientů do 15 let [1,8,9].

I u toho typu hrají roli geny. Není však dědičný sám o sobě. Dědí se vloh, neboli pravděpodobnost, že se DM u dítěte rozvine, či nikoli. Geny se dají vyšetřit, ale narozdíl od diabetu typu MODY, kde genetické vyšetření hraje důležitou roli, u DM1 toto vyšetření ničemu nepomůže. Jak přesně však geny ovlivňují vznik DM není zatím objasněno [1].

DM1 se může projevit až dlouho poté, co ničení beta-buněk začne. Tělo jich má totiž více, než potřebuje. Proto po určitou dobu dokáže jejich ztrátu kompenzovat. Až když se počet beta-buněk dostane na kritické množství, což je 20–30 % původního množství, neprodukuje se dostatek inzulínu a člověk začíná být hyperglykemický. Dojde k manifestaci onemocnění [1].

Za normálních podmínek je glukóza zpětně resorbována v proximálním tubulu ledvin. Pokud hladina glukózy překročí hodnotu 10 mmol/l, označovanou jako ledvinový práh, začne se dostávat do moči. Přítomnost glukózy v moči se označuje jako glykosurie. Glukóza s sebou odvede i vodu, proto dochází k nadměrnému močení. To vede k žízni. Nadměrné močení a pití je jeden z klinických příznaků diabetu mellitu 1. typu. Přítomnost glukózy v moči lze prokázat a slouží jako ukazatel diabetu mellitu 1. typu [1,9].

Glukóza koluje krví, ale nedostává se k buňkám. Ty musí jako energii využívat glukózu ze zásob. Proto se objeví další klinické příznaky jako hubnutí nebo například únava. Buňky si berou jako zdroj energie tuky. Dochází k chemickému spalování (oxidaci) tuků, což vede ke vzniku ketolátek, které okyselují tělo. Pacient upadá do ketoacidózy. Tento stav vede ke zvracení a tím pádem také k dehydrataci. Často následuje diabetické koma. V moči a krvi jsou tři ketolátky – aceton, kyselina acetonová a kyselina β -hydroxymáselná. V moči se stanovují jen aceton a kyselina acetonová. Ketonurie se prokazuje pomocí diagnostických proužků Diaphan nebo Ketophan. V krvi lze stanovit kyselinu β -hydroxymáselnou, což je nejvýznamnější z ketolátek. Nejpřesněji vypovídá o tvorbě ketolátek v těle. Z krve se ketolátky stanovují pomocí některých glukometrů. Stanovení ketolátek by se mělo vždy, když glykemie přesáhne 17 mmol/l [1].

Pokud se DM1 včas odhalí a je zahájena léčba, beta-buňky se částečně vzpamatují. Inzulin jim trochu uleví, proto se dávky inzulínu na čas sníží. To je označováno jako remise. Ta může trvat i několik let. Ubývání beta-buněk to však nezastaví. Nakonec odumřou všechny a tvorba vlastního inzulínu je navždy zastavena [1].

Ačkoliv se technologie léčby neustále zdokonaluje, DM1 je stále nevyléčitelnou nemocí. Je to inzulin dependentní typ diabetu. To znamená, že pacient si doživotně musí aplikovat inzulin [1].

Vzhledem k tomu, že inzulin má bílkovinnou povahu, nemůže být podáván perorálně. Byl by rozložen trávicími šťávami, proto musí být podáván injekčně. K tomu se využívají inzulínová pera nebo pumpy [1].

Léčebné účinky inzulínu objevil Frederick Banting a Charles Best. Spolu s Jamesem Collipem a Johnem Macleodem v roce 1921 izolovali na univerzitě v Torontu inzulín z psí slinivky břišní [6].

Do té doby byla doba přežití pacienta s diabetem mellitem 1. typu několik měsíců a smrt byla nevyhnutelná. Prvním léčeným pacientem byl čtrnáctiletý Leonard Thompson, který díky léčbě přežil dalších 13 let [6].

Na psí inzulín se však mohly objevit nežádoucí alergické reakce. Dnes se využívá genové inženýrství. Inzulín se syntetizuje v bakteriích, do kterých se vpraví gen pro výrobu lidského inzulínu. Malou změnou molekuly je možné vytvořit tzv. inzulínová analoga. Ta dělí na pomalá a rychlá, na základě rychlosti působení [1,6].

3.6 Laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření se využívají nejen k diagnostice DM, ale i ke sledování průběhu léčby a lze díky nim včas odhalit i hrozící komplikace [9].

3.6.1 Diagnostika

Nejčastějším biologickým materiálem pro vyšetření glykemie je plasma venózní krve. Pokud se stanovení neprovádí bezprostředně po odběru, docházelo by ke glykolýze. Musí se tedy krev odebrat do zkumavky s Na₂EDTOU a fluoridem draselným, což zajistí stabilitu vzorku na 24 hodin. Před odběrem by pacient měl být bez fyzické a psychické námahy, měl by se vyvarovat kouření, alkoholu a kofeinu. Odběru krve by mělo předcházet alespoň 8 hodin lačnění, proto se odběr provádí ráno. Pro stanovení v laboratoři se využívají 2 reakce: buď hexokinázová nebo glukózaoxidázová. [6, 9].

Hexokinázová reakce je složena ze dvou enzymatických reakcí. V první se glukóza přeměňuje za přítomnosti enzymu hexokináza na glukóza-6-fosfát. Ten se dále přeměňuje pomocí glukóza-6-fosfát dehydrogenázy. Při druhé reakci se z koenzymu NADP stává jeho redukovaná forma NADPH+H⁺. Ten se následně měří pomocí fotometrie, tzv. Warburgovým optickým testem [9].

Při glukokinázové reakci se glukóza přeměňuje na kyselinu glukonovou a peroxid vodíku. Ten reaguje s 4-aminoantipyrinem a fenolem a v přítomnosti enzymu peroxidázy se dále mění na chinoniminové barvivo a vodu. Intenzita zbarvení se opět měří spektrofotometricky [9].

Laboratorní vyšetření se provádí pouze jsou-li přítomny klinické příznaky jako polyurie (časté močení), polydipsie (nadměrná žízeň), úbytek hmotnosti, glykosurie (glukóza v moči) a ketonurie (přítomnost ketolátek v moči). Jako další indikací je, pokud hladina náhodně stanovená glykemie v plasmě přesáhne hodnotu 11 mmol/l [9].

Hodnoty glykemie v plasmě na lačno se u zdravého jedince pohybují v rozmezí 3,3–5,6 mmol/l. Pokud je hladina nad 7 mmol/l, pacient je diagnostikován jako diabetik. U osoby, která by hodnoty měla v rozmezí 6,1–6,9 mmol/l, je velké riziko, že se jedná o diabetes [9].

Před stanovením této diagnózy se však ještě provádí glukózový toleranční test. Ten může být dvojího typu:

- Orální glukózový toleranční test (oGGT). Změří se glykemie na lačno. Poté se pacientovi dá vypít roztok obsahující 75 gramů glukózy rozpuštěné v 300 ml vody. Po dvou hodinách se opět odebere krev a stanoví glykemie. Hodnota nad 11 mmol/l vypovídá pro diabetes mellitus.

Hodnoty nižší než 7,8 mmol/l diabetes vylučují. Pokud je glykemie mezi 7,8 a 11 mmol/l jedná se o porušenou glukózovou toleranci [9].

- Pokud je porušena absorpce glukózy ze střeva, provádí se intravenózní glukózový toleranční test. Do žíly se aplikuje 0,33 nebo 0,5 g/kg glukózy. Krev se odebírá šestkrát po 10 minutách po podání glukózy. Pro vyhodnocení se vypočítá tzv. asimilační koeficient pro glukózu, který udává pokles glykemie za jednu minutu. Pro diabetes mellitus svědčí hodnota nižší než 1,0 [9].

3.6.2 Sledování kompenzace

Jednorázová glykemie – měří se glukometrem, který patří do POCT metod (point of care testing), neboli testování v místě péče o pacienta. Tyto metody se využívají v nemocničních ambulancích, na lůžkovém oddělení nebo např. v ordinacích praktických lékařů. Kromě glukometrů do této skupiny metod patří např. testy na hodnotu CRP (c-reaktivní protein), drogové testy, těhotenské testy, alkoholtesty atd. Měření glukometrem zvládne pacient sám, proto se také někdy označuje jako self-monitorace glykemie. Glukometr ukazuje aktuální hladinu cukru v krvi. Díky rychlosti výsledku může pacient upravovat terapii [9,10].

Glykemický profil – Glykemie se změří 5 nebo 9 krát denně. Díky tomu může lékař rozhodnout dávku a typ inzulínu. Jedno z měření se provede i ve dvě hodiny v noci. Díky tomuto měření lze odhalit noční hypoglykemie a upravit léčbu. V dnešní době tyto měření ustupují díky sensorům, které umožňují kontinuální sledování glykemie pacienta [9].

Glykovaný hemoglobin – slouží jako ukazatel kompenzace diabetika. Ukazuje průměrnou hodnotu glykemie. Provádí se při kontrole u diabetologa, která bývá většinou jednou za 3 měsíce. Hemoglobin je krevní barvivo. Tato molekula je složena z bílkovinné části globinu a nebílkovinné části hemu.

V erythrocytech se neenzymovou glykací rozloží na 3 frakce – HbA_{1a}, HbA_{1b} a HbA_{1c}. Stanovuje se frakce HbA_{1c}. Nejprve se musí oddělit od celkového hemoglobinu. To lze elektroforézou v agarózovém gelu, chromatografií na sloupci iontoměniče nebo chromatografií s využitím specifické monoklonální protilátky. Glykovaný hemoglobin se dříve vyjadřoval v procentech, dnes se preferuje vyjádření v mmol/mol. Tato jednotka znamená mmol glykovaného hemoglobinu na mol celkového. Cíl kompenzace diabetika je hodnota glykovaného hemoglobinu menší než 53 mmol/mol [6, 7, 9, 11].

Inzulin – Stanovení vlastního inzulinu se neprovádí. Bylo by to zbytečné, protože nelze rozlišit, zda detekovaný inzulin byl syntetizován buňkami pacienta nebo aplikovaný injekčně v rámci léčby. Proto se stanovuje C-peptid. To se provádí pomocí imunologické metody ELISA (enzyme-linked-immunosorbent assay) nebo někdy RIA (radioimunoanalýza). Inzulin je v těle syntetizován v neaktivní formě zvané proinzulin. Je to polypeptidový řetězec, který svým tvarem připomíná smyčku nebo oko. Jeho konce jsou spojeny dvěma disulfidickými můstky. Před sekrecí je proinzulin proteolyticky štěpen na dvou místech, čímž dochází k aktivaci. Uvolní se aktivní inzulin, který je schopen plnit svou funkci. Druhou částí, která vznikne je C-peptid. V injekčně dodaném inzulinu C-peptid není, dodává se jen aktivovaný inzulin. Proto všechen C-peptid stanovený v krvi pacienta je jeho vlastní a dokazuje zachovalou alespoň částečnou vlastní tvorbu inzulinu. Hodnota tohoto ukazatele endogenní sekrece inzulinu u DM1 postupně klesá spolu se snižováním produkce inzulinu, až nakonec vymizí [2,9].

Autoprotilátky – Vzhledem k tomu, že DM je autoimunitní onemocnění, je v krvi pacienta možné detekovat různé autoprotiátky. Jejich absence vylučuje DM1. V rámci screeningu protilátek můžeme laboratorně stanovit protilátky proti: dekarboxyláze kyseliny glutamové (anti-GAD), které mohou v malé míře být i u zdravého jedince; tyrozinofosfatáze IA-2 (anti-IA2) a také inzulinové protilátky (IAA). Dále lze stanovit protilátky proti Langerhanzovým ostrůvkům (ICA), které vypovídají o procesu ničení beta-buněk. Příznaky onemocnění se začnou objevovat až když je zničeno více než 80 % beta-buněk. Proto se tyto autoprotiátky objevují měsíce až roky před vypuknutím cukrovky. Prokázáním ICA protilátek můžeme očekávat vznik diabetu, ale proces ničení buněk nelze zastavit ani oddálit [2,9,10].

3.7 Historie měření glykemie

Sledování glykemie je pro léčbu DM1 klíčové. Podle glykemie se dávkuje inzulin i množství jídla. Metody, kdy si pacient sám doma měří glykemii se označují jako selfmonitoring [1].

3.7.1 Glykemie z moči

Prvním biologickým materiálem pro vyšetření glukózy byla moč. Původně bylo možné hodnotit pouze její vzhled, zápach a chuť. V té době nebylo možné diabetes účinně léčit, pacienti měli hyperglykemii a glukóza byla vylučována do moči. Proto moč diabetického pacienta měla sladkou chuť, nebylo však možné stanovit koncentraci glukózy. Typický acetonový zápach moči, svědčil pro ketoacidózu [6].

Od roku 1848 se začala pro stanovení glukózy v moči používat chemická činidla – nejprve Fehlingovo a později v roce 1908 Benedictovo. Podle zbarvení moči bylo možné odhadnout míru glykosurie. Pro průkaz ketolátek se používalo Lestradetovo činidlo [4, 12, 13].

Fehlingovo činidlo se připravuje slitím Fehlingova činidla I ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) a Fehlingova činidla II (vinan sodno-draselný). Nedříve došlo k reakci $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ s NaOH . Vznikl modrý hydroxid měďnatý. Ten je v nadbytku rozpustný za vzniku komplexu Cu^{2+} s vinanem. Reakce s Fehlingovo činidlem je založena na redukci Cu^{2+} na Cu^+ ionty oxidu měďného. To se děje je-li přítomna aldehydická skupina redukujících sacharidů. Tento jev se projeví jako změna zbarvení z původně světle modré barvy modré na oranžovou, červenou či hnědočervenou [12, 14].

Reakce s Benedictovo činidlem funguje na podobném principu. CuSO_4 reaguje s citrátem sodným. Modrá barva znamená nepřítomnost redukujícího sacharidu. Pokud byla v moči glukóza, obsahující aldehydickou skupinu, zbarvení se změnilo na zelenou. Při vyšší koncentraci glukózy se začal vylučovat oxid měďný, který má rezavou barvu [12].

Pro určení ketonurie se moč nakapala na sypké Lestradetovo činidlo. V přítomnosti ketolátek došlo k reakci s nitroprusidem sodným v alkalickém prostředí a vznikl fialový komplex [12].

Tyto metody však byly složité. Pacient potřeboval zkumavky a moč s činidlem se musela vařit. Proto vynález diagnostických proužků na moč přineslo značné zjednodušení. Moč se nemusela nijak upravovat, stanovení je jednoduché, rychlé a levné. Diagnostické proužky se stále používají. Hojně využívané jsou dnes například proužky DekaPhan pro screening moči [12, 15].

Pomocí jednoho proužku dostaneme informaci o pH, bílkovině, bilirubinu, leukocytech, dusitanech, glukóze, ketolátkách, urobilinogenu, hemoglobinu a specifické hmotnosti. Pro potřeby diabetika jsou tyto proužky zbytečné. Proto se používají proužky DiaPhan, které určují jen glukózu a ketolátky; nebo KetoPhan, které jsou jen pro ketolátky; nebo GlukoPhan pro glukózu. Na proužku jsou reakční čtverečky, obsahující příslušnou chemikálii. Při styku se stanovovanou látkou na čtverečku proběhne reakce a čtvereček změni barvu. Barva se poté odečítá pomocí barevné škály na krabičce. Reakční zóna pro stanovení glukózy obsahuje enzymy glukózaoxidázu a peroxidázu. Glukóza reaguje s glukózaoxidázou za vzniku glukonolaktonu a peroxidu vodíku. Peroxid za přítomnosti peroxidázy vytváří chinoniminové barvivo. Tato reakce je specifická pro glukózu, s jinými cukry nefunguje. Reakční zóna pro ketolátky obsahuje nitroprusid sodný a funguje stejně, jako Lestradetovo činidlo [12, 15].

3.7.2 Glukometry

Měření glykemie z moči nebylo dostačující. Bylo možné prokázat glykemii nad 10 mmol/l. V druhé polovině 20. století dostali američtí vědci Leland C. Clark a Champ Lyons nápad, jak stanovit glykemii z krve. Základní myšlenkou bylo využít specifické enzymatické reakce. Díky tomuto způsobu je možné stanovit aktuální glykemii a její přesnou koncentraci [12].

V roce 1965 byl vynalezen první přenosný přístroj na měření glykemie z krve. Jmenoval se Ames Dextrostix a za jeho vynálezem stál E. C. Adams. Na proužek se kápla krev a nechala se 60 sekund reagovat. Poté se opláchla proudem vody. Výsledné zbarvení reakční zóny proužku porovnal pacient s dodanou barevnou škálou. Změřená glykemie byla přibližná [16].

V roce 1971 byl patentován první glukometr. Nazýval se Ames Reflectance Meter a vynalezl jej A. H. Clemens.



Obrázek 2 - Ames Reflectance Meter [16]

Navazoval na předchozí model Dextrostix. Velkým přínosem byla metoda získání výsledků. To už nedělal pacient, ale přístroj sám odečítal zbarvení fotometricky. Díky tomu odpadla subjektivní chyba pacienta. Tento glukometr byl schopen měřit glykémii v rozmezí 0,6 – 22 mmol/l. V porovnání s dnešními glukometry byl poměrně velký a těžký, vážil přes 1 kg. Také potřeboval mnohem více krve – až 30 μ l. Byl napájen ze sítě, ale než byl připraven k použití, musel se nechat 30 minut „zahřát“. Kvůli jeho vysoké ceně (kolem 500 \$) si ho nemohl dovolit každý, proto býval spíše jen v ordinacích lékařů [13, 16].

Postupně se začaly objevovat další firmy, jejichž glukometry fungovaly obdobně. Všechny měli společné jedno – fungovali na principu fotometrie. Proužek ke glukometru měl reakční zónu, obsahující chemickou látku. Ta zreagovala s glukózou což způsobilo zbarvení reakční zóny [12].

Glukometr následně vyslal paprsek světla. Na základě sytosti zabarvení proužku se část světla pohltí a část odrazí. Odražený paprsek byl přístrojem vyhodnocen a přepočítán na výslednou glykemii [12].

V roce 1987 firma LifeScan představila glukometr OneTouch. Potřeboval menší množství krve. Ta se aplikovala na testovací proužek. Na rozdíl od předchozích glukometrů se krev z proužku neoplachovala. Glukometr poté začal odpočítávat 45 sekund, po jejichž uplynutí ukázal konečnou hodnotu glykémie [13].

3.8 Současné metody měření glykémie

3.8.1 Glukometry

Na konci 20. století došlo k rozvoji glukózových biosenzorů, které využívají elektrochemické reakce. Tato metoda nahradila fotometrii u dnešních glukometrů. Testovací proužky jsou vlastně biosenzory, které mají elektrodový systém. Využívají reakci mezi glukózou a enzymem – glukóza-oxidázou nebo glukóza-dehydrogenázou [12].

V přítomnosti glukóza-oxidázy reaguje glukóza za vzniku glukonolaktonu a peroxidu vodíku. Ten je elektrochemicky redukován na vodu za vzniku volných elektronů. Existují dvě metody pro získání konečné hodnoty glykémie. Amperometrická metoda hodnotí elektrický proud, který při reakci vznikl, zatímco coulometrická metoda využívá prošlý elektrický náboj. Obě veličiny jsou úměrné koncentraci glukózy. U amperometrické metody nezáleží na velikosti vzorku krve, ale její složení může ovlivnit výsledek. U coulometrické metody je to naopak [12].

Pro měření glukometrem se používá arterializovaná kapilární krev z laterální strany bříška prsu ruky. Vzhledem k tomu, že v konečcích prstů je mnoho nervových zakončení, je vpich bolestivý a může docházet ke ztrátě citu v prstech. Proto je možné odebrat kapku krve z alternativních míst, například z předloktí, dlaně, stehna či břicha. Vpich se provádí pomocí speciálních odběrových per. Ty v sobě mají lancetu, což je tenká jehlička. Kapka krve se nanese do kanálku testovacího proužku, který se před tím vloží do glukometru. Proužek nasaje krev pomocí kapilár na elektrodový systém, ten glykemii vyhodnotí a glukometr následně ukáže její hodnotu [12].



Obrázek 3 - měření glykemie glukometrem [vlastní zdroj]

Dnešní glukometry jsou mnohem rychlejší, než dříve. Analýza vzorku krve jim trvá 3–6 sekund. Stačí jim méně než 1 μl vzorku. Dokáží měřit glykemii v rozmezí obvykle 1,1–33,3 mmol/l. Jejich hmotnost je menší než 100 gramů. Většina z nich jde propojit s počítačem, který data ukáže přehledně v tabulkách či grafech, díky čemuž lze zpětně posoudit hodnoty glykemie [12].

Podle normy ISO 15197 musí mít všechny glukometry od roku 2016 celkovou chybu měření pro glykemie $\geq 5,6$ mmol/l menší než 15 % a pro hodnoty $< 5,6$ mmol/l by se hodnota glykemie v 95 % měření neměla lišit o více než 0,8 mmol/l [12].

3.8.2 Kontinuální monitorace glykemie (CGM)

V dnešní době se stále častěji používají senzory, které postupně nahrazují glukometry. Jejich vzniku předcházela vynález kyslíkové elektrody, kterou v roce 1962 společně vytvořili pánové Clark a Lyons. Tím položili základy pro biosenzory, které fungují opět na principu glukózaoxidázové reakce. Výhodou sensorů je, že poskytují kontinuální monitoraci glykemie v reálném čase [12, 17].

Vývoj sensorů se dělí na tři generace. Ty se od sebe liší způsobem převedením redukované formy enzymu použitého v reakci zpět do oxidované formy. První generace využívala okolní kyslík. Druhá generace využívala mediátor, díky kterému došlo k přímému přenosu elektronů mezi enzymem a elektrodou bez kyslíku. Třetí generace je označení pro senzory, které dokáží elektrony přenášet přímo mezi enzymem a elektrodou bez použití mediátoru nebo přítomnosti kyslíku. Jejich konstrukce by byla náročná [12].

Zařízení pro CGM se skládá ze tří částí – glukózový senzor, vysílač a přijímač. Senzor je zavedený do podkoží, kde snímá hladinu glukózy z intersticiální tekutiny. Je to elektroda obalená polopropustnou membránou. Na senzor je napojen vysílač. Je to vlastně transmitter, který vyhodnotí údaje ze senzoru a bezdrátově je odešle do přijímače [12, 17].

Ten data zpracuje a ukáže na displeji. Může jím být inzulinová pumpa, mobilní telefon nebo speciální glukometr. Přijímač zpravidla zobrazí hodnotu glykemie, pomocí trendových šipek ukazuje, zda glykemie stoupá, či klesá a jak rychle se to děje. Z naměřených hodnot také sestaví graf [12, 17].



Obrázek 4 - mobilní telefon jako přijímač [vlastní zdroj]

Dosah komunikace mezi vysílačem a přijímačem je několik metrů. Životnost senzoru se pohybuje mezi 7–14 dny, záleží na značce senzoru [12, 17].

Senzory se zavádějí pomocí speciálního zaváděče do míst, kam je možné aplikovat inzulín, či sety inzulinové pumpy. To znamená do paží, břicha, stehen, či hýždí. Obvykle se ještě přelepují náplastí, či tejpem. Ty zabraňují nechtěnému vytržení senzoru. Senzor zasahuje jen pár milimetrů pod kůži, proto jej lze využít i u malých dětí či kojenců. Je také vodotěsný, neomezuje tedy pacienta [17].

Každý senzor se dá opět připojit k počítači. Zde se zobrazí grafy glykemie, ke kterým má přístup jak pacient, tak lékař. Další výhodou senzorů je možnost nastavení alarmů pro hypo- a hyperglykémii. Obvykle se využívají hodnoty 4 mmol/l pro hypoglykémii a 10 mmol/l pro hyperglykémii. Pokud hladina glykemie dosáhne těchto hodnot, zvukový signál pacienta upozorní [17].

Nejčastěji používané senzory jsou MiniMed senzory od firmy Medtronic, Dexcom G4, který se však u dětí nepoužívá, a FreeStyle Libre. Většina dostupných senzorů se musí pravidelně kalibrovat. Výjimkou je FreeStyle Libre. Ten se od ostatních senzorů liší také tím, že neumí komunikovat s inzulínovou pumpou. Má speciální glukometr, který se musí přiložit k senzoru, aby se získala hodnota glykemie. Tento glukometr však neumí nastavení alarmů. Druhou možností je neoficiální čtecí zařízení MiaoMiao, které komunikuje s mobilním telefonem a neustále odesílá hodnoty, lze zde také využívat alarmů. Na rozdíl od ostatních senzorů, které vydrží pouze 7 dní, FreeStyle Libre má životnost 14 dní. Další zvláštnost má systém MiniMed, který komunikuje s inzulínovou pumpou. Pokud hodnota glykemie dosáhne spodní hranice nastaveného alarmu, pumpa zastaví výdej inzulínu, aby hladina glukózy dál neklesala. To je doprovázeno zvukovou signalizací. Novější pumpa umí i prediktivní zastavení, kdy algoritmus podle trendu glykemie vyhodnotí, že hrozí hypoglykemie a zastaví výdej inzulínu. Většinou tak k hypoglykémii vůbec nedojde [12, 17].

Nově se také objevují dlouhodobé senzory, které se implantují pod kůži. Měly by vydržet až 3 měsíce. Zatím se ale příliš nepoužívají [12].

3.9 Novinky

3.9.1 Mobilní aplikace

V době smartphonů bylo vytvořeno několik mobilních aplikací. Některé umí pouze získat data z glukometru, vytvořit z nich grafy a odeslat je lékaři. Poměrně častá je aplikace Diabetes:M. Kromě hodnot glykemie se zadává i množství aplikovaného inzulínu a množství jídla. Je zde také nabídka fyzických aktivit, z nichž si uživatel vybere a zadá dobu trvání. Dále je dostupná nabídka jídel, kde je uvedeno množství sacharidů, bílkovin, tuků a kalorií. Z informací zadaných uživatelem aplikace sestaví průběh hladiny glykemie během dne. Některé aplikace jsou schopny komunikovat přímo s glukometrem, inzulínovou pumpou, či senzorem a vzít si data, aniž by je pacient musel zadávat ručně [12].

3.9.2 Uzavřený okruh

Za zmínku také stojí uzavřený okruh. Ten je založen na komunikaci senzoru s inzulínovou pumpou. Kromě již zmíněné schopnosti zastavit výdej inzulínu při hrozící hypoglykémii by měl mít schopnost regulovat i hyperglykémii. Opět by zde byla nastavená hranice glykemie, při jejímž dosažení, by inzulínová pumpa jednorázově přidala určité množství inzulínu. Tato technologie je však nebezpečná v tom, že pokud by senzor měřil nepřesně, pumpa špatně vyhodnotila průběh glykemie nebo chybně spočítala množství inzulínu, mohlo by to mít za následek ohrožení pacienta, či dokonce jeho smrt. Existuje však neoficiální patientská aplikace, která to umožňuje na vlastní riziko [12].

3.10 Komplikace Diabetu

S vývojem možností monitorace glykemie se zlepšuje kompenzace diabetu. Čím lepší kompenzace, tím se snižuje riziko komplikací. Kromě poruch vědomí (hypoglykemické a hyperglykemické koma) sem patří například diabetická neuropatie, kdy je poškozen nervový systém. Periferní neuropatie může být rozvinuta do syndromu diabetické nohy. Může také skončit amputací končetiny. Další komplikací může být diabetická retinopatie. Toto poškození sítnice může vyústit až ve slepotu. Dále je častá diabetická nefropatie. Špatná kompenzace diabetu může vést k ischemickému onemocnění velkých cév [1, 2].

4 METODIKA

V léčbě onemocnění diabetes mellitus má nezastupitelné místo denní sledování koncentrace glukózy v krvi samotným pacientem. Za standard je považováno měření glykemie pomocí přenosného glukometru. Spojení výpočetní techniky a biosenzorů nabízí pacientům i moderní řešení monitorace glykemie.

4.1 Glukometr

Od původně využívané fotometrie se již upustilo. Dnešní osobní glukometry jsou elektrochemické. Využívají enzymatické reakce. S glukózou z krve reaguje buď glukóza-oxidáza nebo glukóza-dehydrogenáza. Enzym je obsažen v testovacím proužku.



Obrázek 5 - glukometr [vlastní zdroj]

4.1.1 Odběr krve

Glukometr využívá k měření arterializovanou kapilární krev. Odběr se provádí z laterální strany bříška prstu ruky. Tomu předchází umytí rukou teplou vodou a mýdlem a důkladné usušení. Kdyby se místo zůstalo mokré, krev by se vodou naředila a výsledná hodnota by byla nižší, než skutečná. Desinfekce se nedoporučuje používat, mohla by způsobit falešný výsledek. Vpich se provádí pomocí odběrového pera, někdy zvaného autolanceta.



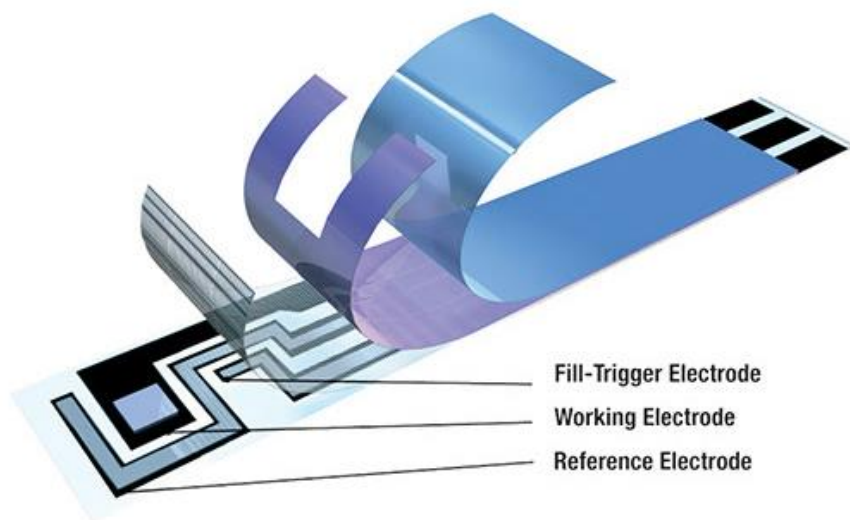
Obrázek 6 - autolanceta [vlastní zdroj]

To má v sobě jehličku – lancetu, kterou vystřelí po zmáčknutí tlačítka. Hloubka vpichu je nastavitelná. Každý pacient má mít svou jehlu, nikdy se nesdílí s někým dalším. Lanceta se po určitém čase tupí a musí se tedy měnit. Po vpichu se krev nechá samovolně vytéci a utvoří kapku. Neměla by se vymačkávat násilím, naředila by se tkáňovými tekutinami [1, 12].

Stává se, že kvůli častým vpichům ztrácí pacient v bříškách prstů cit. Proto někteří preferují odběr krve z alternativních míst. Využívá se například dlaň či předloktí. Tato místa však není dobré použít v případě, že se glykemie rychle mění nebo je podezření na akutní stav. Hodnoty z nich jsou oproti hodnotám naměřených z prstu zpožděné o cca 20 minut [1, 12].

4.1.2 Testovací proužek

K měření glukometrem jsou nezbytné testovací proužky. Jsou vyrobené z plastu a obsahují enzym, který reaguje s glukózou a systém elektrod. Enzymem může být buď glukóza-oxidáza nebo glukóza-dehydrogenáza.



Obrázek 7 - testovací proužek FreeStyle Optimum [20]

Každý proužek má také reakční zónu. Je to tenká kapilárka, která se přiřkládá ke kapce krve. Krev vzlíná a tím se nasává dovnitř proužku. Zde se setkává s enzymem, který katalyzuje reakci, při níž se glukóza přemění na produkt a elektrony. Měří se buď vzniklý elektrický proud (u amperometrické metody) nebo náboj (u coulometrické metody). Pomocí elektrod se proud (nebo napětí) převede do glukometru. Zde se výsledek vyhodnotí. Platí, že vzniklý proud či napětí je přímo úměrné koncentraci glukózy v krvi [12, 16].

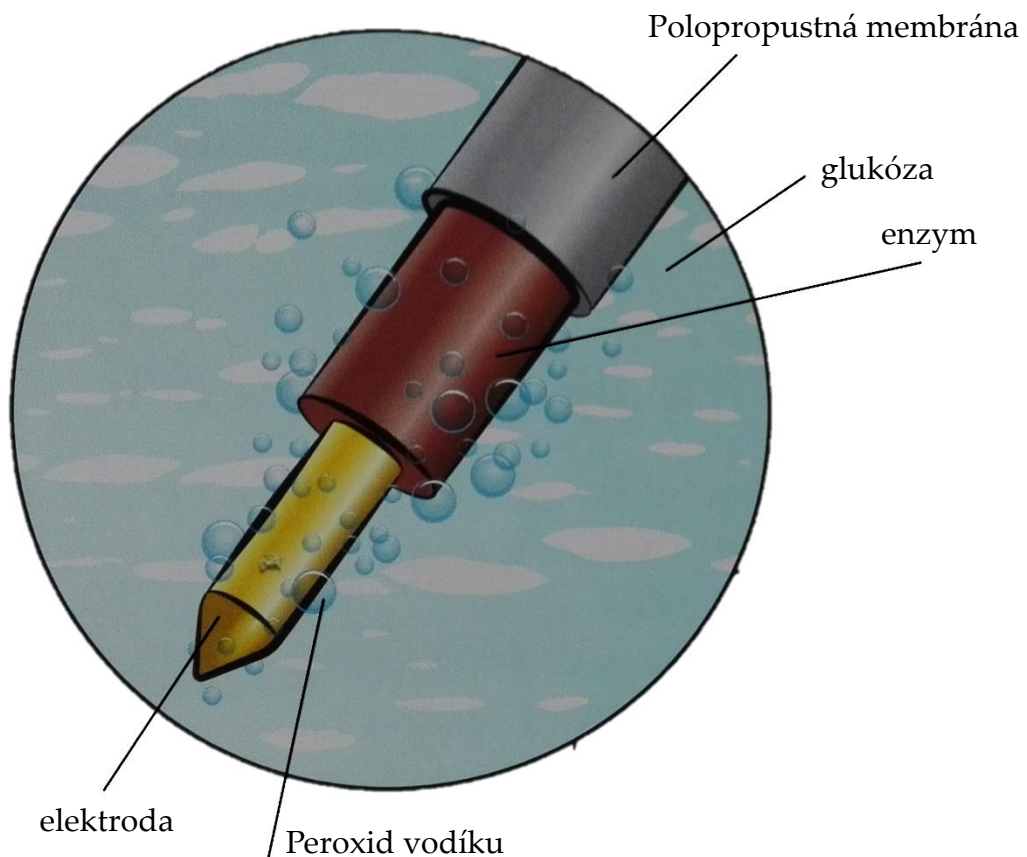
4.1.3 Samotné měření

Do glukometru se vloží testovací proužek. Tím se přístroj zapne. Po pár sekundách se nastartuje a na obrazovce se objeví symbol značící, že glukometr je připraven. Kapka krve se přiloží k reakční zóně testovacího proužku, který jí nasaje. Glukometry značky Freestyle, tedy i čtecí zařízení FreeStyle Libre využívají k měření elektrochemickou metodu s enzymem glukóza-dehydrogenáza. Ta katalyzuje přeměnu glukózy na glukonolakton za vzniku elektronů, a tedy elektrického proudu. Vzniklý elektrický proud je přímo úměrný koncentraci glukózy. Jedná se o amperometrickou metodu [16].

Testovací proužek FreeStyle Optium, který se používá k FreeStyle Libre čtečce potřebuje 0,6 μl vzorku. Glukometr vzorek zpracovává 5 minut. Tento systém měří v rozmezí hodnot od 1,1 mmol/l do 27,8 mmol/l. Pokud je hodnota nižší, než referenční rozmezí, na obrazovce se místo čísla zobrazí „LO“, pokud je hodnota vyšší, zobrazí se „HI“ [18].

4.2 FreeStyle Libre senzor

Senzor FreeStyle Libre patří mezi biosenzory 2. generace. Slouží k měření hodnot glukózy z podkoží pacientů s diabetem melitem 1. typu. Je to bílé plastové kolečko, v průměru měří 35 mm a je vysoký 5 mm. Jeho hmotnost je 5 gramů. Vyhází z něj tenká kovová sonda, která zasahuje do podkoží. Je to klasická biosonda složená z několika vrstev - elektroda, peroxid vodíku a enzymů. To je obaleno semipermeabilní membránou. Glukóza v podkožní tekutině projde membránou. Reaguje s glukóza-oxidázou za vzniku peroxidu vodíku. Elektrony z peroxidu jsou převedeny na elektrický signál. Ten je elektrodou veden k transmitteru a zpracován. Opět platí, že vzniklý elektrický signál je přímo úměrný koncentraci glukóze. Senzor dále obsahuje NFC čip, se kterým komunikuje čtečka, aby získala informace [18, 19].



Obrázek 8 - struktura biosenzoru [12]

Aplikace senzoru není nijak složitá. Provádí se pomocí jednorázového aplikátoru na zadní stranu horní části paže. Aplikátor vypadá jako takové razítko, které po přiložení a stisknutí senzor nastřelí.

Senzor vydrží v paži 14 dní, poté mu dojde baterie a musí se vyndat a zavede se nový. Zaznamenává hodnotu glukózu každých 15 minut. Je voděodolný, takže neomezuje pacienta. Nevýhodou senzorů obecně je, že jelikož snímají hodnotu glukózy v intersticiální tekutině, je hodnota oproti glykemii o 5 – 10 minut zpožděná. Glukóze trvá, než se z krve vstřebá do tkání.

FreeStyle libre však nepatří mezi CGM (continuous glucose monitoring) senzory. Patří do FGM (flash glucose monitoring). Je to proto, že CGM systémy samostatně odesílají data do nějakého přijímače. FGM to samo neumí. Buď se musí přiložit čtecí zařízení, nebo se musí na senzor upevnit zařízení MiaoMiao, které bude data odesílat za něj.



Obrázek 9 - FreeStyle Libre senzor a čtečka [18]

4.3 FreeStyle Libre čtečka

Jak již bylo řečeno výše, čtecí zařízení pro senzor FreeStyle Libre může fungovat dvojím způsobem. Buď jako glukometr, což je spíše doplňková funkce, nebo hlavně jako přijímač dat ze senzoru.

Její rozměry jsou: 95 mm x 60 mm x 16 mm. Z krve je schopná měřit glykémii v rozmezí 1,1 – 27,8 mmol/l a ze senzoru od 2,2 mmol/l. Kromě glykemie je možné použít jí i k měření ketolátek v krvi, konkrétně kyseliny β -hydroxymáslé. Stačí použít k tomu určený testovací proužek. Ten vypadá podobně jako testovací proužky na glykémii, jen obsahuje jiné chemikálie. Aby byl snadno rozlišitelný, má na rozdíl od modrého proužku na glykémii barvu fialovou. Ketolátky je schopný detekovat v hodnotách 0 – 8 mmol/l. Je třeba větší množství vzorku – 1,5 μ l a měření trvá 10 sekund. Do nedávna byly přístroje od firmy FreeStyle jediní, kdo uměl měřit ketolátky v krvi. Dnes už to umí i firma Wellion. [18, 19].

Čtečka funguje jako NFC scanner. To je typ bezdrátové radiové komunikace na krátkou vzdálenost. Je to podobný způsob přenosu dat jako např. Bluetooth, jen spotřebovává mnohem méně energie. Pro přečtení dat ze senzoru se musí čtečka k senzoru přiložit. Nemusejí se dotýkat, čtečka má dosah cca 4 cm a lze měřit i přes oblečení. Na obrazovce se objeví hodnota glukózy. Čtečka při každém scanu přečte data za posledních 8 hodin. Z nich sestaví graf, na který je možné se podívat. Zhodnotí také průběh glykemie a zobrazí ho v podobě trendové šipky. Ta může být vodorovná, což značí stálou hladinu glykemie. Dále může být šikmo nahoru či dolů, to znamená mírný vzestup nebo pokles. Pokud je šipka svisle nahoru nebo dolů, znamená to prudkou změnu glykemie. Výhodou tohoto systému je, že se nemusí kalibrovat. Nevýhodou je, že abychom získali hodnotu glykemie, musíme přiložit čtečku, není to tedy klasická kontinuální monitorace glykemie [18].

4.4 MiaoMiao

Toto malé zařízení se připevní k senzoru pomocí náplastí, lepítek nebo například tejpů. Snímá to hodnoty ze senzoru, převede signál na klasické Bluetooth a odešle do mobilního telefonu. Je třeba mít k tomu určenou mobilní aplikaci. Těch je více, ale nejčastěji se používá xDrip+. Aplikace se musí spárovat s MiaoMiao. Nevýhodou tohoto systému je nutnost kalibrace. Obrovskou výhodou ale je, že díky MiaoMiao se ze senzoru FreeStyle Libre stává CGM zařízení, jelikož data jsou tímto způsobem kontinuálně odesílána. Pokud má pacient chytré hodinky, je možné odesílat data přímo do nich. Tím pádem není nutné mít s sebou mobilní telefon. Před použitím se musí nabít, poté vydrží 14 dní, stejně jako senzor. Po dvou týdnech senzor přestane fungovat a musí se dát nový. Každý senzor se po zavedení do podkoží hodinu aktivuje. Po tuto dobu je možné MiaoMiao dobít. K tomu je určena speciální nabíječka, která se k zařízení připojuje pomocí magnetu. Stejně jako senzor je toto zařízení voděodolné [21].



Obrázek 10 - MiaoMiao připevněné k senzoru FreeStyle Libre [vlastní zdroj]

V aplikaci xDrip+ je tedy vidět aktuální glykemie. Opět jsou zde trendové šipky, předpovídající vývoj glykemie a grafy, na kterých je zpětně vidět průběh glykemie. Je možné si nastavit zvukové či vibrační alarmy na nízké i vysoké glykemie.

4.5 Statistické testy

Pro zpracování dat byl použit párový T-test. Někdy je také nazýván studentův test. Jedná se o jednu z metod matematické statistiky. Patří mezi parametrické testy. Předpokladem je normální rozdělení dat. To lze snadno dokázat pomocí histogramu. Pokud má tento graf četností tvar Gaussovy křivky, je to normální rozdělení. Párový T-test má ještě podmínku. Oba výběry dat musí být stejného typu, například data od stejného pacienta. Vždy se určuje hladina významnosti. Obvykle to bývá 5 %. Pokud p-hodnota testu vyjde menší než 0,05 (= 5 %), je možné říci, že výsledek je statisticky významný. Pro zpracování hodnot pomocí tohoto testu je možné využít program Microsoft Excel. Stačí do vzorce zadat data a program vydá výsledky [22].

Statistická data je dobré vizualizovat pomocí grafu. Zde byl použit box plot, neboli krabicový graf. Na každém grafu jsou znázorněny hodnoty – maximum, horní kvartil, medián, dolní kvartil a minimum. Když se dají grafy vedle sebe je vidět podobnost či rozdíl mezi soubory dat, což zjednoduší jejich porovnání.

5 VÝSLEDKY

Hodnoty glykemie byly získány od dvou pacientek s diabetem mellitem 1. typu. Pacientky měřily hodnoty vždy po trojici. Ve stejný čas zaznamenaly hladinu glukózy v krvi získanou pomocí MiaoMiao, FreeStyle Libre čtečky a glukometru, viz tabulky v příloze. MiaoMiao a čtečka získávají data ze senzoru FreeStyle Libre. Jako referenční metoda byl využit glukometr. Měří glykemií z krve a jeho výsledky jsou nejpřesnější, protože má zákonem určenou malou chybovost.

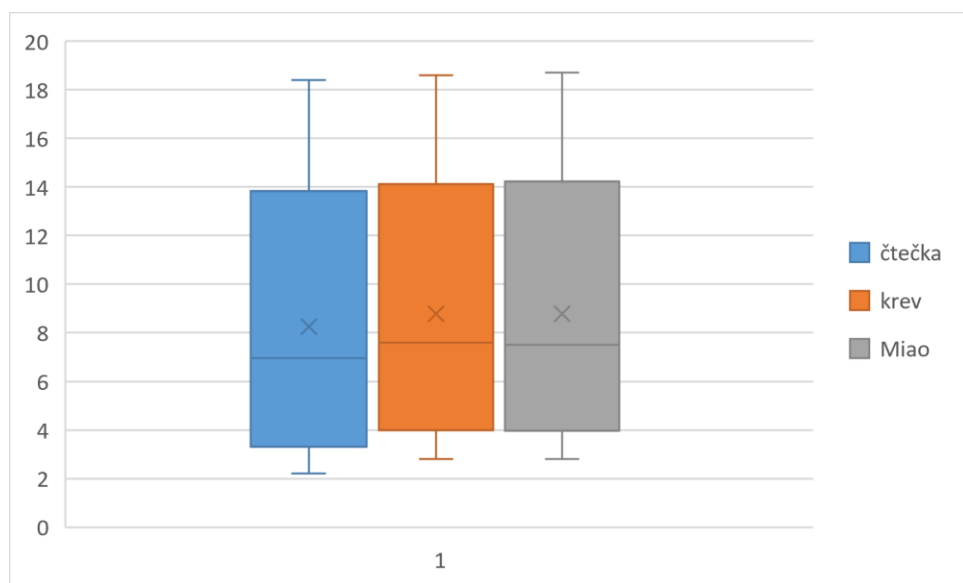
Pro statistické zpracování byl použit párový T-test. Protože data byla po trojicích, bylo nutné nejprve získat dvojice dat. Jako vstupní dvojice pro T-test byly použity hodnoty absolutního rozdílu přístroje od hodnot naměřených glukometrem jakožto referenční metodou. Jedna hodnota pro T-test byla tedy krev-MiaoMiao a druhá byla krev-čtečka. Tím vznikly 2 výběry dat. Protože data pocházejí ze stejného pacienta, je možné použít párový T-test. Všechna data byla zpracovávána pomocí programu Microsoft Excel.

Od pacientky číslo 1 bylo získáno 98 trojic hodnot. V Microsoft Excelu byl proveden T-test, viz. tabulka č. 1.

Tabulka 2 - T-test pacientky 1

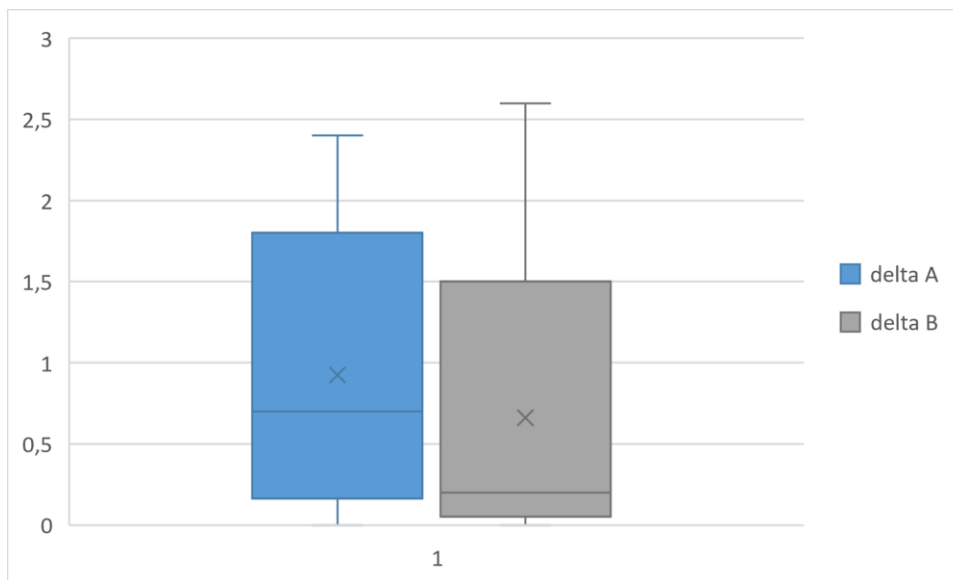
	Soubor 1	Soubor 2
Stř. hodnota	0,834694	0,366327
Rozptyl	0,372805	0,216071
Pozorování	98	98
Pears. Korelace	0,287483185	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	97	
t Stat	7,106452826	
P(T<=t) (1)	1,00663E-10	
t krit (1)	1,66071461	
P(T<=t) (2)	2,01325E-10	
t krit (2)	1,984723186	

Z provedeného T-testu je vidět, že MiaoMiao měřilo přesněji. Podle P-hodnoty, která vyšla mnohonásobně menší, než 0,05 je možné říci, že na hladině významnosti 5 % jsou výsledky statisticky signifikantní. Jako výchozí data pro T-Test se použily absolutní rozdíly hodnot z přístrojů a krve. Na středních hodnotách je také vidět, že střední hodnota absolutních rozdílů čtečky, je oproti MiaoMiao více, než dvojnásobná. To znamená, že hodnoty ze čtečky se oproti MiaoMiao liší více, proto je méně přesná. To potvrzují i následující grafy.



Obrázek 11 - box plot hodnot pacientky 1

Pomocí box plotu 1 je možné porovnat hodnoty obou přístrojů s krví. Na grafu je vidět, že hodnoty glykemie získané pomocí MiaoMiao jsou mnohem podobnější hodnotám z krve. Znamená to, že vůči krvi měří MiaoMiao přesněji, než čtečka.



Obrázek 12 - box plot absolutních rozdílů hodnot pacientky 1

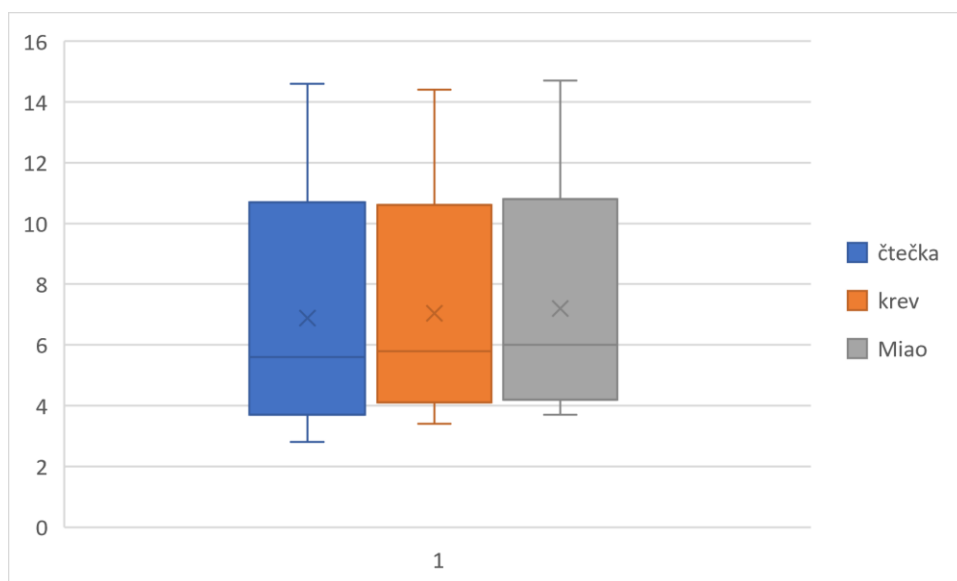
Na druhém box plotu jsou k porovnání absolutní rozdíly. Modře (delta A) je rozdíl mezi krví a čtečkou. Šedou barvou (delta B) je rozdíl mezi krví a MiaoMiao. Z grafu lze vyčíst, že absolutní odchylky přístroje MiaoMiao jsou obecně blíže nule, než je tomu u čtečky. Je pravda, že maximální odchýlení od hodnoty z krve má MiaoMiao, ale děje se tak velmi ojediněle.

Od pacientky číslo 2 bylo dodáno 125 trojic hodnot. Opět byly zpracovávány pomocí Microsoft Excelu. T-test vypadal následovně:

Tabulka 3 - T-test pacientky 2

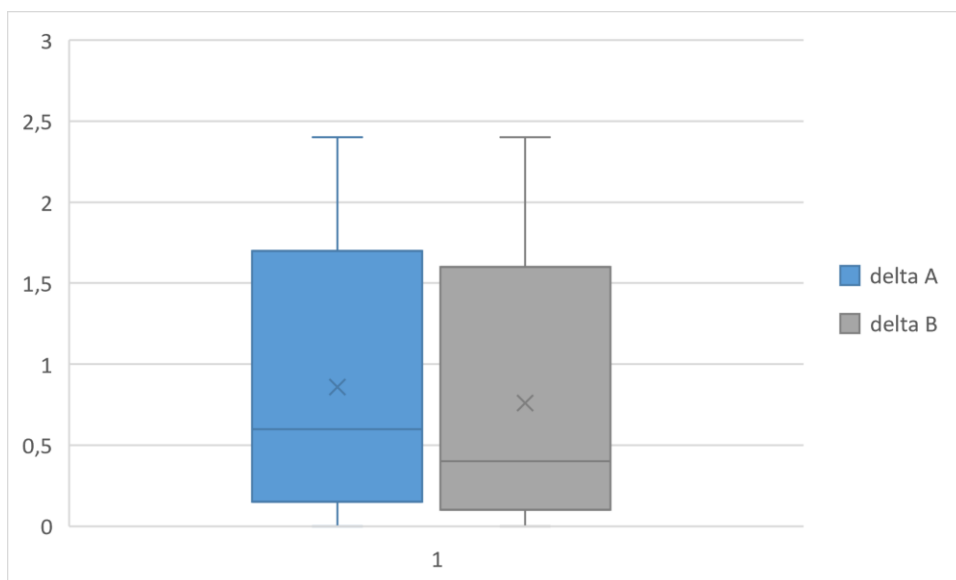
	Soubor 1	Soubor 2
Stř. hodnota	0,6952	0,5376
Rozptyl	0,233041	0,220107
Pozorování	125	125
Pears. korelace	0,261452235	
Hyp. rozdíl stř. hodnot	0	
Rozdíl	124	
t Stat	3,045582639	
P(T<=t) (1)	0,001418642	
t krit (1)	1,65723497	
P(T<=t) (2)	0,002837284	
t krit (2)	1,979280117	

P-hodnota T-testu vyšla opět menší, než 0,05. Proto je možné opět říci, že výsledky jsou na hladině významnosti 5 % staticky signifikantní. I u této pacientky měřilo MiaoMiao přesněji, rozdíl je však menší. Tomu nasvědčuje i fakt, že zde je střední hodnota absolutních rozdílů čtečky vyšší jen nepatrně. Zajímavé je, že u pacientky číslo 2 je střední hodnota absolutních rozdílů čtečky nižší, než u pacientky 1. Čtečka jí tedy měří přesněji, než pacientce 1. Naopak střední hodnota u MiaoMiao je u pacientky 2 vyšší, tudíž měří méně přesně, než pacientce 1. Data pacientky 2 budou opět lépe vidět u krabicových grafů:



Obrázek 13 - box plot hodnot pacientky 2

Na obrázku 11 jsou pomocí box plotu k porovnání naměřené hodnoty glykemie od pacientky 2. Opět je vidět, že tvar grafu pro hodnoty MiaoMiao je podobnější, než je tomu u čtečky. To znamená větší přesnost zařízení MiaoMiao. Oproti pacientce 1 není rozdíl takový.



Obrázek 14 - box plot absolutních rozdílů hodnot pacientky 2

Obrázek 12 jsou krabicovým grafem znázorněné absolutní rozdíly. Modrá (delta A) je stejně jako u pacientky 1 absolutní rozdíl mezi hodnotami z krve a čtečky a šedou barvou (delta B) je rozdíl mezi krví a MiaoMiao. I v tomto případě jsou absolutní rozdíly hodnot z MiaoMiao menší, než je tomu u čtečky.

6 DISKUZE

Monitorování glykemie u pacientů s diabetem mellitem typu 1 je klíčové pro nastavení léčby. Získávání hodnot koncentrace glukózy v krvi je tedy nedílnou součástí každodenního života pacienta. Díky vývoji biosenzorů, které se zavedou do podkoží a vydrží několik dní, odpadá píchání do prstu několikrát denně. To vyžadovaly glukometry, dnes používané jen jako záloha, když pacient nemá dostatečné množství senzorů nebo při jejich poruše.

Zde byl použit senzor FreeStyle Libre. V ČR je hodně rozšířený. Lze totiž lékařem předepsat každému pacientovi, aniž by musel splňovat jakákoliv kritéria. Porovnávala se přesnost měření přístrojů, kterými je možné získávat údaje ze senzoru.

Ze získaných dat a provedených statistických testů je zřejmé, že MiaoMiao je přesnější, než čtečka. Je to možné vyčíst jak z tabulek 1 a 2, tak z krabicových grafů, na nichž je to lépe vidět. U obou pacientek byl tvar hodnot z MiaoMiao podobnější těm z glukometru, než data ze čtečky, viz obrázek 9 a 11. Na zbylých dvou box plotech (obrázky 10 a 12) vidíme, že přesto, že oba přístroje se od hodnot z krve liší, MiaoMiao má tento rozdíl menší, což opět podporuje tvrzení o jeho lepším měření. Díky tomu lze říci, že hodnoty z tohoto zařízení se od hodnot naměřených glukometrem, jakožto referenční metodou, liší méně, než hodnoty získané pomocí čtečky.

Je pravda, že rozdíl, mezi přesností obou zařízení není u obou pacientek stejný. Pacientce č. 1 měřilo MiaoMiao přesněji, než pacientce č. 2. Opačně tomu bylo u čtečky. Ta měřila pacientce č. 2 lépe, než pacientce č. 1.

Co se čtečky týče, je možné, že její přesnost se mění v závislosti na výšce glykemie. Průměrná glykemie pacientky 1 je 7,8 mmol/l. Pacientka 2 měla 6,1 mmol/l. Je tedy možné, že při vyšších hodnotách glykemie se přesnost čtečky snižuje. Druhou možností je, že čtečka má nastavené nějaké rozmezí ideální kompenzace, v němž má vyšší přesnost měření. Čím vzdálenější je aktuální glykemie od tohoto rozmezí, tím je chybovost větší. Pacientka 2 měla průměr glykemií lepší, než pacientka 1, má tedy diabetes lépe kompenzovaný. Je to zajímavý fakt, protože pacientka 2 obvykle využívá pouze MiaoMiao, čtečku používá jen ojediněle. Přesto, že její MiaoMiao měřilo méně přesně, než pacientce 1, má lepší hodnoty glykemie.

V případě MiaoMiao může opět přesnost měření ovlivňovat výše glykemie. Zde je ale ještě jeden velmi podstatný faktor. A tím je kalibrace, kterou toto zařízení vyžaduje. Je tedy možné, že pacientka 2, které tento přístroj měřil méně přesně, neumí správně zařízení kalibrovat. To nelze provádět, pokud dochází k poklesu nebo vzestupu glykemie, např. po aplikaci inzulínu, po jídle nebo při fyzické aktivitě. Hodnota glukózy v podkoží je totiž oproti krvi zpožděná o 5 – 10 minut. Tím by se přístroj nastavil špatně a vydávaná hodnoty glykemie by byla falešná. Proto se kalibrace musí provádět ve chvíli, kdy se předpokládá, že glykemie bude stabilní. [21].

Z toho všeho vyplývá, že pokud by se pacient naučil správně kalibrovat, je pro něj MiaoMiao výhodnější. Nejen, že hodnoty, které získává odpovídají skutečnosti mnohem více, než při používání čtečky, ale posune senzor o úroveň výš. FreeStyle Libre patří do kategorie flash monitorace glykemie. To znamená, že aby se z něj získala data, musí se přiložit čtečka a data naskenovat. MiaoMiao promění tento senzor na kontinuální monitoraci glykemie. Díky tomu, že se na senzor připevní, získává samo data ze senzoru a samostatně je odesílá do aplikace xDrip+ v mobilním telefonu.

Pokud by pacient nechtěl nosit telefon stále s sebou, je možné spárovat MiaoMiao s chytrými hodinkami. Každopádně, na obrazovce telefonu (či hodinek) je kdykoliv možné podívat se na aktuální glykemii, zjistit, zda má glykemie tendenci stoupat či klesat, a zpětně se podívat na její vývoj, který je zobrazen pomocí grafu. Je to tedy rychlé a bez práce. Pacient navíc nemusí hlídat, aby měl čtečku s sebou a aby měla nabitou baterii. Mobilní telefon nebo chytré hodinky má dnes téměř každý a nosíme alespoň jedno z toho při sobě stále.

Oproti čtečce má MiaoMiao další výhodu. V aplikaci xDrip+ je možné nastavit alarmy, které upozorňují na nízkou či vysokou glykemii. To pomůže předejít například nočním hypoglykemiím. Pokud jsou to opakované noční poklesy, díky CGM systému se odhalí jejich existence. To umožní lékaři upravit množství inzulínu tak, aby již nevníkaly. Pokud se jedná o náhodné hypoglykemie, alarm vzbudí pacienta a ten má čas reagovat. Kdyby se tak nestalo, a pacient měl nízkou hladinu glukózy v krvi, tělo by tento stav kompenzovalo tím, že by uvolnilo glukózu z jaterního glykogenu. Tento proces však není dokonale regulovaný, proto by pacient měl ráno vysokou glykemii. Noční hypoglykemie bývají časté a zhoršuje se tak kompenzace diabetu. [1].

Je tedy paradoxní, že MiaoMiao, které je neoficiálním zařízením a lékař ho tedy nesmí předepisovat, vydává lepší výsledky, než oficiální čtečka. Vzhledem k nutnosti kalibrace a faktu, že data z MiaoMiao se odesílají každých 5 minut, bylo předpokládáno, že hodnoty z tohoto zařízení budou přesnější. Tato hypotéza se tedy potvrdila.

Je pravda, že aby tyto výsledky měly vypovídající hodnotu, bylo by třeba pozorovat více pacientů po delší dobu. Takovýto pokus však již nemá cenu realizovat. Na trh se totiž začalo dostávat zařízení MiaoMiao 2. V ČR se ještě neprodává, tudíž se zde stále používá první model. Je pravděpodobné, že než by se studie provedla a zpracovala, nový typ by se v ČR již začal používat a první model by byl na ústupu. Na druhou stranu lze předpokládat, že MiaoMiao 2 bude vylepšenou verzí prvního typu. Tudíž si velkou přesnost měření ponechá, možná jí ještě zlepší.

7 ZÁVĚR

Diabetes mellitus, neboli cukrovka, je stále častější onemocnění postihující děti i dospělé. V dětském věku převažuje 1. typ. Je to inzulin-dependentní typ diabetu, který se nedá úplně vyléčit. Pokud je pacient dobře kompenzovaný, může žít prakticky bez omezení. K tomu je nezbytné monitorovat hladinu glykemie. Dříve se využívaly glukometry, dnes se přechází na senzory, které měří hladinu glukózy z podkoží. Na základě těchto hodnot se řídí celá léčba, ať už je to množství jídla nebo dávky inzulinu. Čím lépe je pacient kompenzovaný, tím se snižuje riziko pozdních komplikací s diabetem spojených.

V této práci byly porovnávány dva přístroje, které získávají data ze senzoru FreeStyle Libre, konkrétně FreeStyle Libre čtečka a MiaoMiao. Z výsledků vyplývá, že zařízení MiaoMiao měří přesněji, než čtečka, což bylo ostatně očekáváno. Roli v tom hraje i kalibrace přístroje. Pokud by pacient uměl vhodně provádět kalibraci, bylo by pro něj velmi výhodné zařízení používat. Nejen, že hodnoty jím získané odpovídají více skutečnosti, ale navíc používání zařízení MiaoMiao je pohodlnější než čtečka. Pacient by tak posunul svůj senzor do kategorie CGM, čímž si usnadní kompenzaci diabetu.

8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

\$	americký dolar
μl	mikrolitr
Anti GAD	protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové
Anti IA2	protilátky proti tyrozinofosfatáze
CGM	continuous glucose monitoring
CRP	c-reaktivní protein
Cu ⁺	vápenné kationty
Cu ²⁺	vápenaté kationty
CuSO ₄	kyselina sírová
CuSO ₄ . 5 H ₂ O	pentahydrát síranu měďnatého
DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus 1. typu
DM2	diabetes mellitus 2. typu
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FGM	flash glucose monitoring
g/kg	gram na kilogram

GDM	gestační diabetes mellitus
HbA1a, HbA1b, HbA1c	frakce glykovaného hemoglobinu
IAA	protilátky proti inzulinu
ICA	protilátky proti Langerhanzovým ostrůvkům
IFG	impaired fasting glucose
IGT	impaired glucose tolerance
LADA	latent autoimmune diabetes in adults
ml	militr
mm	milimetr
mmol/l	milimol na litr
mmol/mol	milimol na mol
MODY	maturity-onset diabetes of the young
NADP	nikotinamidadeninukleotidsulfát
NaOH	hydroxid sodný
NFC	near field communication
oGTT	orální glukózový toleranční test
POCT	point of care testing

RIA

radioimunoanalýza

9 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. LEBL, Jan, Štěpánka PRŮHOVÁ a Zdeněk ŠUMNÍK. *Abeceda diabetu*. 5. rozšířené a přepracované vydání. Praha: Maxdorf, 2018. ISBN 978-80-7345-582-8.
2. KAREN, Igor a Štěpán SVAČINA. *Diabetes mellitus: Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*. Novelizace 2018. Praha: CDP-PL, 2018. ISBN 978-80-86998-99-2.
3. *Zdravotnická ročenka České republiky 2018* [online]. ÚZIS ČR: Translation ÚZIS ČR, 2019, 2019 [cit. 2020-02-16]. ISSN 1210-9991. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008280/zdrroccz-2018.pdf>
4. *World Health Organisation: Diabetes* [online]. Geneva: WHO, 2019 [cit. 2020-02-16]. Dostupné z: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
5. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
6. PERUŠIČOVÁ, Jindra. *Diabetes mellitus v kostce*. 2. aktualizované vydání. Praha: Maxdorf, [2016]. *Současná diabetologie*. ISBN 978-80-7345-478-4.
7. TROJAN, Stanislav. *Lékařská fyziologie*. Vyd. 4., přeprac. a dopl. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0512-5.
8. *Diabetes mellitus - cukrovka* [online]. IKEM Praha: IKEM, 2016 [cit. 2019-12-14]. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/diabetes-mellitus-cukrovka/a-2654/>
9. RACEK, Jaroslav. *Klinická biochemie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-726-2324-9.
10. FRIEDECKÝ, Bedřich, Josef KRATOCHVÍL, Drahomíra SPRINGER, Martin PRÁZNÝ, Terezie PELIKÁNOVÁ, Tomáš ZIMA a Jaroslav RACEK. *Diabetes mellitus – laboratorní diagnostika a sledování stavu pacientů. Klinická biochemie a metabolismus*. 2019, 2019(1), 2 - 41. ISSN 1210 – 7921

11. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):105–114. <https://doi.org/10.1111/medi.12737>
12. ŠTECHOVÁ, Kateřina. *Technologie v diabetologii*. Praha: Maxdorf, [2016]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-479-1.
13. CLARKE, S. F. a J. R. FOSTER. A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science* [online]. 2018, **69**(2), 83-93 [cit. 2020-02-16]. DOI: 10.1080/09674845.2012.12002443. ISSN 0967-4845. Dostupné z: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09674845.2012.12002443>
14. DŮKAZ REDUKUJÍCÍCH SACHARIDŮ (FEHLINGŮV TEST). *Studium chemie* [online]. Praha: Katedra učitelství a didaktiky chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, 2020 [cit. 2020-02-16]. Dostupné z: <https://studiumchemie.cz/experiment/dukaz-redukujicich-sacharidu-fehlinguv-test/>
15. Sebetestování. *Erba Lachema* [online]. Brno: Erba Lachema, 2014 [cit. 2020-02-16]. Dostupné z: <https://www.erbalachema.com/produkty-a-reseni/sebetestovani/sebetestovani/>
16. BROŽ, Jan. Současné možnosti monitorování glykémie. *Remedia* [online]. Praha: MEDICAL TRIBUNE CZ, 2006, 2006, **2006**(2), 178-185 [cit. 2020-02-16]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Okruhy-temat/Diabetologie/Soucasne-moznosti-monitorovani-glykemie/8-V-eG.magarticle.aspx#resource-5>
17. ŠUMNÍK, Zdeněk. Léčba diabetu v době „chytrých“ technologií. *Remedia* [online]. Praha: MEDICAL TRIBUNE CZ, 2017, 2017, **27**(6), 559 - 562 [cit. 2020-02-17]. ISSN 2336-3541. Dostupné z: <http://www.remédia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2017/6-2017/Lecba-diabetu-v-dobe-chytrych-technologii/e-2eF-2qg-2rN.magarticle.aspx>

18. *FreeStyle* [online]. Praha: Abbott laboratories s.r.o, 2018 [cit. 2020-03-30].
Dostupné z: <https://www.abbottdiabetescare.cz/>
19. BIDONDE J, FAGERLUND BC, FRØNSDAL KB, LUND UH, ROBBERSTAD B., *freestyle libre flash glucose self-monitoring system: a single-technology assessment*, vydavatel: norwegian institute of public health, 2017, 107 stran, isbn: 978-82-8082-852-1
20. *Abbott* [online]. Melbourne: Abbott Australasia, 2020 [cit. 2020-05-16].
Dostupné z: <https://myfreestyle.com.au/products/freestyle-optium-blood-glucose/#>
21. *MIAOMIAO* [online]. Shanghai: Shanghai Yuan Yuan Qing information Technology Co, 2020 [cit. 2020-05-16]. Dostupné z:
<https://miaomiao.cool/pages/how-to-use-miaomiao-with-xdrip>
22. HRACH, Karel. *Základy biostatistiky s využitím Excelu*. Ústí nad Labem: Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, 2011. ISBN 978-80-7414-398-4.

10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 - Aktivace inzulínu	12
Obrázek 2 - Ames Reflectance Meter	24
Obrázek 3 - měření glykemie glukometrem.....	26
Obrázek 4 - mobilní telefon jako přijímač.....	28
Obrázek 5 - glukometr.....	32
Obrázek 6 - autolanceta.....	33
Obrázek 7 - testovací proužek FreeStyle Optimum	34
Obrázek 8 - struktura biosenzoru	36
Obrázek 9 - FreeStyle Libre senzor a čtečka	37
Obrázek 10 - MiaoMiao připevněné k senzoru FreeStyle Libre	39
Obrázek 11 - box plot hodnot pacientky 1	42
Obrázek 12 - box plot absolutních rozdílů hodnot pacientky 1	43
Obrázek 13 - box plot hodnot pacientky 2	44
Obrázek 14 - box plot absolutních rozdílů hodnot pacientky 2.....	45

11 SEZNAM POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 - rozdělení typů diabetu	13
Tabulka 2 - T-test pacientky 1	41
Tabulka 3 - T-test pacientky 2	43

12 SEZNAM PŘÍLOH

Hodnoty glykemií od pacientky 1.

Hodnoty glykemií od pacientky 2.