

測量血糖的新趨勢： 即時性連續血糖監測 (Real-time CGM)

黃俊達^{1,2} 李淳權¹

¹ 馬偕紀念醫院 內科部內分泌暨新陳代謝科

² 馬偕紀念醫院 健檢中心

摘要

糖化血色素 (glycated hemoglobin, HbA1c) 是評估血糖控制好壞的重要指標，因其檢測方便且準確性高，成了臨床醫師不可或缺的利器，多數研究也常以糖化血色素做為實驗的觀察終點 (endpoint)。糖化血色素的數值雖可反映患者過去二至三個月血糖的平均值，卻仍有諸多細節無法被呈現，包含患者暴露在過高或過低血糖值的時間、血糖變異度 (glycemic variability)、短期內血糖值的快速變化等。為使血糖管理能夠最佳化，除了要定期評估糖化血色素之外，另需仰賴自我血糖監測 (self-monitor blood glucose, SMBG) 彌補其不足，可惜過往利用指尖採血監測血糖所造成的不便常使患者無法有效的遵循醫囑。為克服上述臨床困境，連續血糖監測 (continuous glucose monitoring, CGM) 的技術因應而生。拜科技進步所賜，從第一個連續血糖監測系統發明至今，儀器不論在持久性、功能性與準確性皆有長足的進展，進而改變醫護人員及患者固有的血糖監測模式。本文將針對即時性連續血糖監測 (real-time CGM, 以下簡稱 rtCGM) 進行文獻回顧與臨床運用的探討。

關鍵詞：連續血糖監測 (Continuous glucose monitoring, CGM)

即時性 (Real-time)

糖尿病 (Diabetes mellitus)

低血糖 (Hypoglycemia)

糖化血色素 (Glycated hemoglobin, HbA1c)

前言

良好的血糖控制可以減少糖尿病的相關併發症^{1,2,3}。傳統上，吾人多以糖化血色素作為評估血糖控制好壞的指標。測量糖化血色素雖然便捷可靠，但僅能反映過去二至三個月的血糖平均值，而無法得知其他同樣會影響

預後的重要資訊，例如夜間低血糖 (nocturnal hypoglycemia)⁴、飯後高血糖⁵與血糖變異度⁶等，因此仍需靠自我血糖監測來掌握每日的血糖波動。長久以來，自我血糖監測以指尖採血的方式為主，但操作的不便與扎針的疼痛，常使患者自我監測血糖的頻率都嫌不足，且單一時間點的測量值亦無法預測血糖升降趨勢⁷。隨

著科技的進步，即時性連續血糖監測 (real-time CGM, rtCGM) 的應用已大幅改善指尖採血的缺點，有望成為自我血糖監測的新趨勢。本篇文章將探討 rtCGM 的臨床運用、文獻實證與未來展望。

簡介

一、定義與分類

連續血糖監測儀泛指一種能在規則時間間隔下，自動且反覆地測量人體血糖變化的感應式穿戴裝置。主要由感應探頭 (sensor)、傳送器 (transmitter)、與接收器 (receiver) 三大元件所構成。透過置入皮下的感應探頭可測得組織間液 (interstitial fluid) 中葡萄糖濃度的變化，換算

成血糖值後再傳送至接收器顯示與儲存。依其功能性目前可分為回溯型 (retrospective) 或稱專業型 (profession)、即時型 (real-time) 或稱個人型 (personal) 與整合型胰島素幫浦系統 (sensor-integrated pump system) 三大類。另有一種類似 rtCGM，稱為間歇性掃描 (intermittent scanning) 或稱瞬間感應 (flash) 的連續血糖監測儀，雖然同樣能提供即時血糖數值，但是需靠使用者手動掃描且沒有內建的高低血糖警報功能，將不列入本文的討論範圍。

二、功能性

有別於只能由醫療人員回溯數據的專業型機種，rtCGM 旨在讓患者能針對當下血糖

表一：傳統自我血糖監測與即時性連續血糖監測比較

項目	傳統自我血糖監測	即時性連續血糖監測
功能面		
自動偵測血糖	無	有
高低血糖值警報	無	有
預測血糖改變趨勢與速率	無	有
自動計算血糖平均值	無	有
自動計算血糖波動程度	無	有
自動計算目標血糖內時間	無	有
換算 GMI 功能	無	有
血糖數值圖像化	可搭配軟體輸出後產生	有
操作面		
測量來源	血液中的葡萄糖濃度	組織間液中的葡萄糖濃度
測量方式	採血後在血糖機讀取	探頭感應後傳送至顯示器
測量頻率	依患者需求及動機	每五分鐘自動測量
扎針頻率	依患者需求及動機	每天至少兩次 (校正用) ^註
校正	定期校正 (非每天)	每天校正至少兩次 ^註
準確度	準確	新型探頭準確率較高
干擾準確度的情形	人為誤差、試紙保存不當	部分藥物、血糖快速波動
使用前的操作訓練	較簡單	較複雜
測量數據的判讀	較簡單	較複雜
方便性	低	高
價格	低	高
台灣健保給付	給付第一型糖尿病患試紙	無

GMI: glycemic management index. 註：Dexcom G6 已獲美國 FDA 核准無須以指尖採血校正。

變化做出適當處置。相較於傳統指尖採血，rtCGM 能提供更多面向的血糖評估與優勢(表一)。諸如：大量且連續性的檢驗值，能協助患者與醫療團隊掌握血糖的動態變化，並重新檢視飲食內容與藥物處方對血糖值的影響、高低血糖值警報可以讓患者即時處理血糖的極端值，尤其對已患有低血糖不自覺(hypoglycemic unawareness)的個案無疑是增設一道安全防線⁸、透過血糖數值圖像化與計算，患者有多少時間比例的血糖數值落在 70-180 mg/dL 的目標內(time in range)也可一覽無疑。近年來，由於 CGM 的普及，評估 time in range 的觀念逐漸興起，此參數也被發現與小血管併發症相關⁹，也成了除了糖化血色素之外，評估血糖是否控制良好的重要指標。當然，rtCGM 並非毫無缺點，除了必須付出高額的使用成本外，多數機種仍須每日定時以指尖採血做校正，並非百分之百無痛，而用來固定感應探頭的黏膠也可能造成接觸性皮膚炎。需再次強調的是，監測血糖本身並無治療功效，倘若血糖值無法被正確的解讀，終將成為一筆沒有意義的數字。因此，在享受科技所帶來的便捷之前，仍有賴醫療團隊與患者詳細的溝通及衛教，才能使連續血糖偵測系統產生預期的效益。

三、準確性與干擾

相較於指尖採血用的血糖機須符合國際標準化組織 ISO 19157¹⁰ 或美國食品藥物管理局(Food and Drug Association, FDA)的規範¹¹，rtCGM 目前尚未有統一的認證系統。由於此類儀器提供了多面向的資訊，在討論準確性之前，需釐清要評估的究竟是單點血糖數值、血糖趨勢預測、血糖變異度等眾多參數之中的哪一項。目前多以單點血糖值的誤差程度做為準確性的評估指標，而絕對差百分率的平均值(mean absolute relative difference, MARD)則是較常被應用於計算此指標的公式，儀器測得的血糖值與參考值(reference value)之間的平均差異越少，MARD 的數值越低，表示該儀器有較高的準確性。雖然目前對於以 MARD 評估準確性的最佳切點(cut off value)仍無共識，不過根據

過往研究的顯示，或許可以 10% 做為一個適當的分界點，因更嚴格的標準並無法提供使用者更多好處¹²。

早期的機型仍需每日定時用指尖採血法做矯正以維持準確性，為避免錯誤的數值影響使用者的決策，過往建議 rtCGM 僅能當作血糖管理的輔助工具(adjunctive use)，使用者針對血糖值做出任何處置之前，皆應以指尖採血的方式做驗證。隨著技術的改良，部分新型儀器已獲得美國 FDA 核可¹³，無需再以指尖採血的方式做驗證，可依據當下所測得的血糖值直接做出的處置，大幅提升了使用者的便利性。

由於 rtCGM 所感應的是人體組織間液的葡萄糖，在組織間液與血液葡萄糖濃度尚未達到平衡時，會導致測量值與實際血糖值之間因時間延遲(blood-interstitial glucose lag)而產生誤差，此情形在血糖快速波動時尤為明顯，同時也會受水腫、血管收縮等的生理狀況影響。需特別留意的是，常用的藥物尤其是乙醯胺酚(Acetaminophen)可能會影響測量的準確性^{14,15}，在服藥期間若出現極端的血糖值，應仔細評估是疾病導致血糖波動加劇或是藥物造成的干擾，必要時仍應以指尖採血法確認。

臨床運用

過往 rtCGM 主要應用於第一型糖尿病患者，隨著儀器的普及性增加，有越來越多的非第一型糖尿病患者也開始運用此技術來改善血糖管理。多數研究以降低糖化血色素與減少低血糖發生率兩大指標來評估使用即時型連續血糖偵測儀的好處，雖然至今仍缺乏大規模的隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)，現有的研究結果已可協助臨床醫師篩選出較可能受益的病患，以下分別根據不同族群做臨床實證的探討

一、第一型糖尿病患者

雖然 rtCGM 在第一型糖尿病患者有最多的臨床實證，但並非所有年齡層都能獲得使用上的好處。

在成人第一型糖尿病患者，使用 rtCGM

可以改善血糖控制^{16,17}與減少低血糖的發生率^{8,18,19}。DIAMOND¹⁶與GOLD¹⁷兩個較具規模的隨機對照試驗中，使用一日多次胰島素注射 (multiple daily injection, MDI) 成年患者加上 rtCGM 的輔助比起對照組可顯著的降低糖化血色素。而在一個同時涵蓋成年與未成年第一型糖尿病患的大型研究 JDRF CGM²⁰ 中，則是將使用持續性皮下胰島素注射 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) 的患者隨機分派至大於 25 歲、15-24 歲、小於 15 歲三個組別，加上 rtCGM 的輔助亦可以顯著降低大於 25 歲患者的糖化血色素。而不論是使用 MDI 或 CSII 的成年第一型糖尿病患，加上 rtCGM 的輔助比起對照組可顯著地減少低血糖的發生率^{8,18,19}，其中也包含了已經有低血糖不自覺的患者^{8,19}。

未成年的第一型糖尿病患者，年齡層涵蓋了幼兒、學齡前兒童、學齡兒童、青少年等不同階段，隨著年紀的不同，患者的理解力、順從性、需要父母親協助的程度、以及對於血糖控制目標的期待皆不同，在治療上原已極具挑戰，研究結果也較為分歧。在數個觀察性研究中，rtCGM 已可被安全的運用在學齡前兒童^{21,22}甚至小至一歲的幼兒²³，即使未能改善血糖控制，卻已獲得患者父母極高的滿意度，因 rtCGM 可協助家屬了解生活型態與飲食對於血糖的影響、更熟悉如何調整胰島素劑量並且減少對於低血糖的恐懼²³，同樣的結果也出現在另一個針對 146 位 4 到 9 歲第一型糖尿病患者的隨機對照試驗中²⁴。由於現有的隨機對照試驗極少只收錄未成年的患者，該族群使用 rtCGM 是否有好處，僅能從同時涵蓋未成年與成年患者的研究去做次分析。在 SWITCH²⁵、GuardControl²⁶與 ASAP²⁷的研究中，未成年的患者使用 rtCGM 比起對照組可顯著降低糖化血色素，然而在 JDRF CGM²⁰的研究中，8 至 15 歲的 114 位患者使用 rtCGM 後，雖然糖化血色素小於 7% 與下降超過 10% 的比率皆優於對照組，但糖化血色素下降的絕對值比起對照組卻無顯著差異，而在 15 歲至 24 歲的組別則更是沒有看到任何控制血糖的好處。在另一個隨機

對照試驗 RealTrend²⁸的研究中，實驗組在使用 rtCGM 前後的糖化血色素雖有顯著的改善，但比起對照組並未達到統計學上的差別。縱使不同的研究結果看似分歧，後續分析皆可發現共同之處：患者使用 rtCGM 的頻率必須夠高，才能顯著地降低糖化血色素²⁸⁻³¹，若能持續使用且每日根據該儀器所提供的訊息做出調整，將可產生最大的效益。

在以低血糖做為主要評估指標的隨機對照試驗中^{32,33}，不論是使用 MDI 或 CSII 的未成年第一型糖尿病患，加上 rtCGM 的輔助比起對照組也顯著地減少落在低血糖範圍的時間 (time spent in hypoglycemia)，但以糖化血色素降幅為主要評估指標的隨機對照試驗中^{20,24-25}，除了 SWITCH²⁵之外，則未看到相同的好處，部分原因可能與受試者低血糖發生率太低，導致檢定力 (power) 不足有關。不過從另一個角度解讀，此結果正好驗證了 rtCGM 的使用者，在降低糖化血色素的同時，並未導致低血糖風險增加，相較於以往為了達到良好血糖控制而須付出低血糖的代價，rtCGM 潛在的效益值得期待。

上述研究結果顯示，成人第一型糖尿病患者，不論使用 CSII 或是 MDI 治療，加上 rtCGM 的輔助後可以改善血糖控制與減少低血糖的發生率。而未成年第一型糖尿病患者，必須具備足夠的動機與順從性 (adherence)，才可獲得相同的好處。欲篩選出適合的族群，則有賴醫師於使用前對患者做審慎的評估與詳細的衛教，方能使 rtCGM 的效能最大化。

二、第二型糖尿病患者

rtCGM 使用在第二型糖尿病患者的比率與日俱增，雖然臨床研究的不如第一型糖尿病患者完整，從數個設計良好的隨機對照試驗中，同樣可以看到正面的結果。

在成人第二型糖尿病患者，不論是以胰島素或是口服藥物治療，加上 rtCGM 的輔助比起使用指尖採血法監測血糖更能顯著地降低糖化血色素³⁴⁻³⁷。在其中一個為期 12 周的隨機對照試驗中，血糖控制不佳的患者根據即時的血糖數值做出飲食與生活型態的修正後，最終除了

比起對照組有較少的卡路里的攝取量與較多的運動時間之外，也顯著地降低體重、降低飯後血糖、減少處於高血糖時間、與減少血糖波動的程度³⁶。有趣的是，如同針對第一型糖尿病患者所做的研究，使用儀器頻率越高的患者，糖化血色素降幅越大³⁴⁻³⁵，再次提醒了醫師，患者的對醫囑的遵從性決定了rtCGM的價值，若能透過使用儀器喚醒患者控制血糖的動機，將可獲得最佳的效益。在安全性方面，使用rtCGM的患者比起對照組並未能減少低血糖發生，同樣可能因受試者產生低血糖比率太低，導致檢定力不足而無法看出差異³⁵⁻³⁷。

兒童與青少年第二型糖尿病 (Youth-Onset Type 2 Diabetes) 的盛行率與日俱增³⁸，但目前將CGM運用在此族群的研究多侷限於瞭解血糖起伏的特徵³⁹，進而擬定更好的治療策略，僅有零星的個案報告描述CGM對於血糖控制的好處⁴⁰，兒童與青少年第二型糖尿病是否能從使用rtCGM中受益則有待未來更多的大型研究去證實。

三、老年糖尿病患者

由於醫療科技的進步與照護品質的改善，使得糖尿病患者的平均壽命得以延長⁴¹，老人糖尿病人口也與日俱增。在美國，65歲以上人口糖尿病盛行率甚至可高達25%⁴²。老年患者常合併有認知功能衰退、肝腎功能不全、多重用藥、低血糖不自覺等問題，是產生低血糖的高風險族群⁴³⁻⁴⁵。嚴重的低血糖事件除了會增加死亡率之外⁴⁶，比起高血糖甚至更容易導致老年患者住院⁴⁷，進而增加醫療成本支出。因此，對於老年人糖尿病治療應有個別化的控制目標⁴⁸，並以減少低血糖發生為優先考量。但即便是訂定較寬鬆的控制標準，仍無法完全避免嚴重低血糖事件的發生⁴⁵，尤其對已有低血糖不自覺者更是如此，在此情況下，具備自動警示功能的rtCGM或許可以解決此困境。在2014年一篇回溯性研究中，Argento等學者分析共38位大於65歲的第一型或第二型糖尿病患者，有使用rtCGM的組別，產生嚴重低血糖的患者比率從使用前的79%大幅降低至使用後

的31%⁴⁹。在另一個2016年的回溯型研究中，Polonsky等學者分析了285位大於65歲且使用胰島素的第一型及第二型糖尿病患者，有使用rtCGM的組別，嚴重低血糖的發生率在使用rtCGM前後也有顯著降低，而未使用rtCGM的組別不論是產生低血糖的次數、因低血糖而至急診就醫的次數或因低血糖而需第三人協助的次數都比有使用rtCGM的組別來得高⁵⁰。雖然在大型研究DIAMOND中，針對大於60歲的第一型糖尿病患者做次族群分析時，因整體低血糖發生率不高而無法看出rtCGM的優勢，但在評分式的問卷調查中，使用者對rtCGM有極高的滿意度，且普遍認同使用rtCGM後可以減少低血糖的發生、降低對於低血糖的恐懼並增加安全感⁵¹。由以上研究可知，rtCGM運用在老人糖尿病患者的價值，在於有效減少低血糖發生率與改善生活品質，但昂貴的使用成本是否符合醫療經濟效益，則有待更多研究去評估。

四、孕婦

不論是妊娠糖尿病 (gestational diabetes) 或是孕前糖尿病 (pre-gestational diabetes) 孕婦，懷孕期間血糖控制不良皆會增加胎兒及母體的併發症⁵²⁻⁵⁴。積極地把糖化血色素控制在美國糖尿病學會所建議的6%以下雖然重要⁵⁵，但勢必須大幅增加血糖監測的頻率並承受更多低血糖的風險。況且有研究顯示在此目標下，仍有約25%的第一型糖尿病孕婦會產出巨嬰 (macrosomia)⁵⁶，如何更安全有效的控制懷孕期間血糖，仍是有待解決的問題。直觀上，孕婦應該是使用rtCGM的潛在受益族群，但早期研究中卻未能改善血糖控制或是胎兒的預後^{57,58}，直到2017年的研究CONCEPPT中才看到正面的結果⁵⁹。CONCEPPT是一個針對使用CSII或MDI的第一型糖尿病孕婦或預計要懷孕的婦女所做的隨機對照試驗，孕婦在使用給予rtCGM輔助之後，除了血糖控制較好且並未增加低血糖發生率之外，胎兒的周產期併發症也大幅降低。然而此研究的結果是否能廣泛應用於第二型糖尿病孕婦或妊娠糖尿病患者，仍需更多研究來證實。

學會指引

根據 2018 年中華民國糖尿病學會所出版的糖尿病臨床照護指引，建議下列情形可使用連續血糖監測系統⁶⁰：

- 一、曾發生嚴重低血糖。
 - 二、不自覺低血糖者。
 - 三、夜間低血糖。
 - 四、需要頻繁血糖監測者。
 - 五、血糖水平波動幅度大。
 - 六、血糖控制不佳，糖化血色素超過標範圍。
 - 七、糖化血色素 <7%，可維持血糖目標，同時減少低血糖發生的風險。
 - 八、妊娠糖尿病人或糖尿病人且懷孕中。
- 但以上建議泛指所有連續血糖監測系統，並不限於 rtCGM。隨著連續血糖監測系統技術

發展日漸成熟以及大型研究的發表，各國學會也陸續更新相關指引。由美國糖尿病醫學會所發表的 2019 年糖尿病治療指引當中，新增了名為 Diabetic Technology 的章節，並針對 rtCGM 做出下列建議⁶¹：

- 一、對於未成年的第一型糖尿病患者，不論使用 CSII 或是 MDI，皆應考慮將 rtCGM 作為改善血糖控制與減少低血糖發生的額外工具。
- 二、對於血糖控制未達標的成人第一型糖尿病患者，正確使用 rtCGM 配合積極胰島素治療，可有效的降低糖化血色素。
- 三、對於已有低血糖不自覺或 (和) 常發生低血糖的糖尿病患者，rtCGM 可能是個有用的工具。
- 四、rtCGM 使用在第一型糖尿病孕婦，可能可以有效降低糖化血色素並改善胎兒預後。

表二：各學會建議比較

學會	建議
中華民國糖尿病醫學會 ⁵⁹	建議下列情形可使用連續血糖監測系統 ^註 1. 曾發生嚴重低血糖 2. 不自覺低血糖者 3. 夜間低血糖 4. 需要頻繁血糖監測者 5. 血糖水平波動幅度大 6. 血糖控制不佳，糖化血色素超過標範圍 7. 糖化血色素 <7%，可維持血糖目標，同時減少低血糖發生的風險 8. 妊娠糖尿病人或糖尿病人且懷孕中
美國糖尿病醫學會 ⁶⁰	1. 對於未成年的第一型糖尿病患者，不論使用 CSII 或是 MDI，皆應考慮將 rtCGM 作為改善血糖控制與減少低血糖發生的額外工具 (Level B) 2. 對於血糖控制未達標的成人第一型糖尿病患者，正確使用 rtCGM 配合積極胰島素治療，可有效的降低糖化血色素 (Level A) 3. 對於已有低血糖不自覺或 (和) 常發生低血糖的糖尿病患者，rtCGM 可能是個有用的工具 (Level B) 4. rtCGM 使用在第一型糖尿病孕婦，可能可以有效降低糖化血色素並改善胎兒預後 (Level B)
加拿大糖尿病學會 ⁶¹	1. 當第一型糖尿病患者血糖控制尚未達標時，若患者願配合且有每天使用 rtCGM，應提供 rtCGM 給使用 CSII (Grade A, Level 1A) 與非使用 CSII (Grade B, Level 2) 的患者來改善血糖控制並減少低血糖的時間 2. 對於有低血糖不自覺且使用 CSII 的第一型糖尿病患者，使用 rtCGM 且有高度順從性時，可能可以減少產生低血糖的風險 (Grade C, Level 3) 3. 成人第一型糖尿病患，不論使用何種胰島素注射方式，使用 rtCGM 且有高度順從性時，對於糖化血色素已達標的患者，可能可以維持血糖的控制。對於糖化血色素未達標的患者，可能可以改善血糖的控制 (Grade B, Level 2)，同時不增加低血糖的風險 (Grade C, Level 3) 4. 應提供 rtCGM 給第一型糖尿病孕婦使用來改善血糖控制並減少新生兒併發症 (Grade B, Level 2)
美國內分泌醫學會 ⁶²	1. 成人第一型糖尿病患，當糖化血色素尚未達標時，若患者願配合且有每天使用 rtCGM，建議使用 rtCGM (Strong recommendation, High quality of evidence) 2. 成人第一型糖尿病患，當糖化血色素已達標時，若患者願配合且有每天使用 rtCGM，建議使用 rtCGM (Strong recommendation, High quality of evidence) 3. 成人第二型糖尿且未使用餐前胰島素的病患，當糖化血色素 ≥ 7% 時，若患者願配合且有每天使用 rtCGM，建議短期、間歇性的使用 rtCGM (Weak recommendation, Low quality of evidence)

註：並非單指 rtCGM。

其他包含加拿大糖尿病醫學會⁶²、美國內分泌醫學會⁶³所發表的指引皆有類似的建議(表二)，僅在措辭上會因不同學會而有強度的差別，不過目前尚未有學會針對 rtCMG 應用在老年患者提出正式建議。需特別注意的是，不論哪個學會的指引都再三強調，要盡可能每天(as close to daily as possible)使用 rtCGM 才能從中得到最大效益⁶¹⁻⁶³。

目前台灣衛生主管機關尚未核可 rtCGM 的使用，但針對領有重大傷病卡的第一型糖尿病、新生兒糖尿病、與因胰臟近乎全切除(Near-total pancreatectomy)所致糖尿病等三大類個案，如果符合下列任一條件，健保一年最多可給付兩次專業型連續血糖監測儀於門診使用，條件包含：

一、血糖過度起伏且最近六個月兩次糖化血色素數值都大於等於 8%。

二、低血糖不自覺。

三、常有嚴重低血糖，須他人協助治療，最近三個月有因低血糖，曾至急診診治或住院者。

四、懷孕。

相較於國外早已將 rtCGM 整合到糖尿病患者的血糖治療策略中，台灣在核准使用的步調則顯得緩慢，倘若能積極的推動相關法令，相信可嘉惠更多的糖尿病患。

結 論

科技的進步讓我們有機會擬定更好的糖尿病治療策略。從現有的證據顯示，只要患者具備高度的治療動機與順從性，使用 rtCGM 可有效的改善第一型糖尿病患、成人第二型糖尿病患與第一型糖尿病孕婦的血糖控制，至於同樣的好處是否能推廣到老年糖尿病患、第二型糖尿病孕婦或妊娠糖尿病孕婦等族群，則有待更多的研究去證實。在有限的醫療成本之下，高昂的費用使得 rtCGM 無法被推廣至每一位糖尿病患者，若能透過臨床醫師先篩選出適合的族群，配合醫療團隊與患者的持續溝通及衛教，將可從 rtCGM 上獲得最佳的效益，使糖尿病患獲得更有品質的生活。

贊助與利益衝突

作者聲明本著作無接受任何贊助，亦無任何利益衝突。

參考文獻

1. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *NEJM* 2005; 353: 2643-53.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 359: 1577-89.
4. Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 3137-44.
5. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 813-9.
6. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2008; 31: 2198-202.
7. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858-62.
8. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1367-77.
9. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care* 2019; 42: 400-5.
10. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems — requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. ISO 15197: 2013 (E).
11. Food and Drug Administration. Self-monitoring blood glucose test systems for over-the-counter use—draft guidance for industry and food and drug administration staff. Food and Drug Administration; 2014. <http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm380327.pdf>.
12. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose

- monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 177-86.
13. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release: FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decisions [Internet], 2016. Available from <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534056.htm>.
 14. Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care* 2015; 38: e158-9.
 15. Basu A, Veettil S, Dyer R, Peyser T, Basu R. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: (Suppl 2): S243-7.
 16. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 371-8.
 17. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317: 379-87.
 18. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. The impact of continuous glucose monitoring on low interstitial glucose values and low blood glucose values assessed by point-of-care blood glucose meters: results of a crossover trial. *J Diabetes Sci Technol* 2014; 8: 516-22.
 19. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. 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; 4: 893-902.
 20. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *NEJM* 2008; 359: 1464-76.
 21. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in preschool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2881-6.
 22. Gandrud LM, Xing D, Kollman C, et al. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 307-16.
 23. Tsalikian E, Fox L, Weinzimer S, et al. Diabetes Research in Children Network Study Group. Feasibility of prolonged continuous glucose monitoring in toddlers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 301-7.
 24. Mauras N, Beck R, Xing D, et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to 10 years. *Diabetes Care* 2012; 35: 204-10.
 25. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al. 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; 55: 3155-62.
 26. Deiss D, Bolinder J, Riveline J-P, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730-2.
 27. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 1250-7.
 28. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the Real-Trend study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2245-50.
 29. 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.
 30. Chase HP, Beck RW, Xing D, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 507-15.
 31. Pickup JC, Freeman SC, Sutton AJ. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011; 343: d3805.
 32. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.
 33. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Beck RW, Hirsch IB, et al. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378-83.
 34. Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, et al. Short- and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 32-8.
 35. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, et al. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 668-75.
 36. Yoo HJ, An HG, Park SY, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 73-9.
 37. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections. *Annals Intern Med* 2017; 167: 365-74.
 38. D'Adamo E, Caprio S. Type 2 diabetes in youth: epidemiology and pathophysiology. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S161-5.

39. Lu H, Castells S, Hagerty D, Quintos JB. Study of glucose profiles with continuous glucose monitoring in adolescents with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 729-36.
40. Boland EA, Tamborlane WV. Continuous glucose monitoring in youth with type 2 diabetes: overcoming barriers to successful treatment. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2(Suppl 1): S53-9.
41. Rachel G. Miller, Aaron M. Secrest, Ravi K. Sharma, Thomas J. Songer and Trevor J. Orchard. Improvements in the Life Expectancy of Type 1 Diabetes The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Cohort. *Diabetes* 2012; 61: 2987-92.
42. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report [Internet], 2017. Available from <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
43. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 6:11:122.
44. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157:1681-6.
45. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, et al. Liberating A1C goals in older adults may not protect against the risk of hypoglycemia. *J Diabetes Complications* 2017; 31:1197-9.
46. McCoy RG, Shah ND, Van Houten HK, et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897-901.
47. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1116-24.
48. American Diabetes Association. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S139-S47.
49. Argento NB and Nakamura K. Personal real-time continuous glucose monitoring in patients 65 years and older. *Endocr Pract* 2014; 20: 1297-302.
50. Polonsky WH, Peters AL, Hessler D. The impact of real-time continuous glucose monitoring in patients 65 years and older. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10:892-7.
51. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C, DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11: 1138-46.
52. Ho YR, Wang P, Lu MC, Tseng ST, Yang CP, Yan YH. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. *PLoS One* 2017; 12: e0177563.
53. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al. Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 34-42.
54. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, et al. Impact of type 2 diabetes, obesity and glycaemic control on pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 308-14.
55. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S165-S72.
56. Cyganek K, Skupien J, Katra B, et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine* 2017; 55: 447-55.
57. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1877-83.
58. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2016; 6: 19920.
59. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): A multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10110): 2347-59.
60. 社團法人中華民國糖尿病學會。2018 糖尿病臨床照護指引。一版。台北：社團法人中華民國糖尿病學會，2018；50-7.
61. American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes -2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl 1): S71-S80.
62. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Berard LD, Siemens R, Woo V. Monitoring glycemic control. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl 1): S47-S53.
63. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3922-37.

Upcoming Trend of Glucose Measurement: Real-Time Continuous Glucose Monitoring System

Chun-Ta Huang^{1,2}, and Chun-Chuan Lee¹

*¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan;*

²Health Evaluation Center, MacKay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan

Glycated hemoglobin A1c is an important indicator of glycemic control. The convenience and accuracy of HbA1c make it an indispensable tool for clinician and it has been widely used as endpoints in clinical trials. Although HbA1c is an integrated marker of glycemic control of previous 2 to 3 months, many details can't be disclosed by this marker. Information such as glycemic variability, time spent in hyper- or hypoglycemia and the speed of glucose excursion may be just as important in terms of clinical outcomes. Self-monitor blood glucose in adjunct to HbA1c measurement is crucial to optimize glycemic control. Unfortunately, traditional glucose monitoring by fingerstick and glucometer is inconvenient and painful, making most patients unwilling to continue on. The invention of less invasive continuous glucose monitoring system (CGMS) is a technology breakthrough to overcome the aforementioned barrier. It also offers healthcare provider an opportunity to make a more comprehensive plan in accordance to patients' glycemic pattern. The durability, functionality and accuracy of CGMS have greatly improved in the past decades since the first generation was announced. As a result, the generality and indication of CGMS will gradually expand and brings impact to the way we practice. In this article, our aim is to review the evidence and clinical application of CGMS, focusing mainly on real-time continuous glucose monitoring. (J Intern Med Taiwan 2020; 31: 30-39)