

Η επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο της χρήσης αντλίας ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης και αναστολή της χορήγησης ινσουλίνης κατά την πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1*

Τ. Διδάγγελος¹
Π. Γιαννουλάκη^{1,2}
Ε. Κοτζακιουλάφη¹
Ε. Καρλάφτη¹
Ζ. Κοντονίνας¹
Α. Χατζητόλιος¹

Περίληψη

Εισαγωγή, Σκοπός: Η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής χορήγησης βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) έχει δείξει να προλαμβάνει τις σοβαρές και τις νυκτερινές υπογλυκαιμίες, την αντιδραστική υπεργλυκαιμία και να προστατεύει καλύτερα από τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια του 24ώρου με πολλαπλές ρυθμίσεις ορίων γλυκόζης. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί ο μεταβολικός έλεγχος των ατόμων με ΣΔ1 που χρησιμοποιούν τη συγκεκριμένη τεχνολογία.

Υλικό και Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 13 άτομα με ΣΔ1 (6 άνδρες, μέσης ηλικίας=44,7±12,4 έτη, μέσου ΔΜΣ=23,7±4,2 Kg/m² και μέσης διάρκειας διαβήτη=27,7±7,8 έτη), τα οποία βρίσκονταν τουλάχιστον τρεις μήνες σε θεραπεία με το σύστημα MiniMed 640G και τεχνολογία Smart Guard (Medtronic) (μέση διάρκεια παρακολούθησης 17,1±7 μήνες). Εκτιμήθηκε ο μεταβολικός έλεγχος πριν και μετά τη χρήση του συγκεκριμένου συστήματος. Επίσης, κατεγράφησαν ανθρωπομετρικά στοιχεία και ιατρικό ιστορικό πριν και μετά τη χρήση του συστήματος MiniMed 640G. Ακόμη, συλλέχθηκαν οι καταγραφές των δεδομένων του τελευταίου μήνα, με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος CarelinkPro και Personal (Medtronic). Ως επιθυμητό εύρος τιμών διακύμανσης γλυκόζης αίματος ορίστηκε 70-180 mg/dl.

Αποτελέσματα: Με το σύστημα 640G παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της HbA1c μετά τη χρήση του συστήματος σε σύγκριση με πριν τη χρήση (6,54±0,4% έναντι 7,36±0,8%, p=0,002). Το μέσο μηνιαίο ποσοστό κατανομής των επιπέδων της υποδόριας γλυκόζης στο επιθυμητό όριο ήταν 75,8%, ενώ πάνω από 180 mg/dl και κάτω από 70 mg/dl ήταν 21,09% και 3,18% αντίστοιχα. Επίσης, η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης (ΣΗΔ) με το σύστημα MiniMed 640G ήταν μειωμένη (37,14±17,9 U έναντι 43,23±20,12 U, p=0,051). Τέλος, το σωματικό βάρος (ΣΒ) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) μειώθηκαν αλ-

¹ Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΑΠΘ, ΑΧΕΠΑ
Πανεπιστημιακό Γ.Ν.
Θεσσαλονίκης

² Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής,
ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό
Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

* Η εργασία βραβεύτηκε στο 31ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 08-12/11/2017, Θεσσαλονίκη.

λά όχι σημαντικά (ΣΒ, $70,3 \pm 18$ έναντι $72,9 \pm 19,6$, $p=0,071$, ΔΜΣ, $23,7 \pm 4,2$ έναντι $24,5 \pm 7$, $p=0,081$).

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, βελτιώνεται ο μεταβολικός έλεγχος ατόμων με ΣΔ1 χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους, διατηρώντας τη διακύμανση της γλυκόζης αίματος στα επιθυμητά όρια.

Εισαγωγή

Η επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου με ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμιών αποτελεί τον καλύτερο τρόπο αντιμετώπισης του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) σήμερα. Πιθανόν, μέχρι να πραγματοποιηθεί και να τεθεί στη διάθεση των ατόμων με ΣΔ το «τεχνητό πάγκρεας», το οποίο αποτελεί το όνειρο των ατόμων με ΣΔ, αλλά και της ιατρικής κοινότητας. Άλλωστε έχει δειχθεί ότι ο καλός μεταβολικός έλεγχος μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης των μικροαγγειοπαθιακών επιπλοκών ή και καθυστερεί την εξέλιξή τους (DCCT)¹. Μετά από πολλά χρόνια παρακολούθησης φαίνεται να μειώνει τη θνησιμότητα και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων (DCCT/EDIC)².

Η προσπάθεια για τη δημιουργία του «τεχνητού παγκρέατος» ξεκίνησε πριν από 40 χρόνια περίπου με τη δημιουργία των αντλιών ινσουλίνης και στη συνέχεια και των αισθητήρων γλυκόζης. Αυτός ο τρόπος θεραπείας έχει γίνει εξαιρετικά δημοφιλής στους ασθενείς που τον εφαρμόζουν και συνεχώς κερδίζει από τη σύγχρονη τεχνολογία. Ιδιαίτερες μάλιστα είναι οι προοπτικές της θεραπείας με αντλία όταν αυτή συνδυασθεί και με τη συνεχή υποδόρια καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης. Κύριος στόχος της προτεινόμενης θεραπείας με αντλία με σύγχρονη καταγραφή είναι η επίτευξη και διατήρηση του άριστου μεταβολικού ελέγχου, η ελαχιστοποίηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ο περιορισμός της αύξησης του βάρους με την ινσουλινοθεραπεία, η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με ΣΔ και η πρόληψη εμφάνισης ή η καθυστέρηση εξέλιξης των επιπλοκών του διαβήτη.

Με τον τρόπο της συνεχούς υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης με αντλία καταβάλλεται προσπάθεια, κατά το δυνατόν, μίμησης του φυσιολογικού τρόπου έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Ως γνωστόν, κατά τα χρονικά διαστήματα που είναι μεταξύ των γευμάτων και κατά

τις ώρες του ύπνου, το βράδυ, εκκρίνεται μικρή ποσότητα ινσουλίνης με σκοπό να διατηρηθούν τα επίπεδα σακχάρου σε χαμηλά επίπεδα. Ο τρόπος αυτός αποτελεί την καλούμενη βασική έκκριση ινσουλίνης. Κατά τις ώρες των γευμάτων εκκρίνονται άμεσα ποσότητες ινσουλίνης ικανές να μειώσουν τα επίπεδα σακχάρου αίματος, τα οποία προέρχονται από τις τροφές.

Με την αντλία πραγματοποιείται μία συνεχής χορήγηση ινσουλίνης υποδορίως καθ' όλο το 24ωρο σε δοσολογία που έχει ρυθμισθεί εκ των προτέρων. Η χορήγηση αυτή υποκαθιστά τη βασική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και μπορεί να ακολουθήσει την ημερονύκτια διακύμανση κατά τρόπο αρκετά ικανοποιητικό. Κατά τα γεύματα ο ασθενής χορηγεί επιπλέον εφάπαξ δόσεις ανάλογα με την ποσότητα του φαγητού.

Οι τύποι των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται στην αντλία είναι αυτοί των ταχείας δράσης ινσουλινών ανθρώπινου τύπου (regular) και των ταχείας δράσης αναλόγων ινσουλίνης (aspart, glulisine, lispro), με τους δεύτερους να είναι συνήθως η προτιμώμενη επιλογή. Οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των αναλόγων (άμεση απορρόφηση, ταχεία αιχμή μέγιστης δράσης, γρήγορη απόσυρση) είναι αυτές που τα καθιστούν ως την προτιμώμενη επιλογή. Επιπρόσθετο πλεονέκτημα των αναλόγων είναι η μη κρυσταλλοποίηση των διαλυμάτων τους στους πλαστικούς σωλήνες χορήγησης της ινσουλίνης. Η βασική έκκριση υποκαθίσταται με τη συνεχή προγραμματισμένη έγχυση του αναλόγου, ενώ με τις προγευματικές εφάπαξ δόσεις υποκαθίστανται οι γευματικές αιχμές της ινσουλίνης³.

Οι υπογλυκαιμίες είναι η μοναδική ανεπιθύμητη ενέργεια που καθιστά την οριστική θεραπεία του ΣΔ ανέφικτη. Πιθανόν, εάν δεν υπήρχαν οι υπογλυκαιμίες, με τη χρήση της ινσουλίνης ο ΣΔ θα είχε θεραπευτεί. Μάλιστα, οι υπογλυκαιμίες είναι ο κύριος παράγοντας για τον καθορισμό του επιπέδου του γλυκαιμικού ελέγχου, διότι σε ορισμένες ομάδες ασθενών οι υπογλυκαιμίες είναι άκρως επικίνδυνες. Ιδιαίτερα, στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες δύναται να αποβούν καταστροφικές, αφού λόγω μείωσης των αντιρροπτικών ορμονών της υπογλυκαιμίας, οδηγούμαστε σε ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, η οποία είναι λιγότερο ή μη αντιληπτή⁴.

Τις τελευταίες δεκαετίες η χρήση της αντλίας

ινσουλίνης στη θεραπεία του ΣΔ έδειξε ότι βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνει τις επιπλοκές του ΣΔ, βελτιώνοντας παράλληλα την ποιότητα ζωής των ατόμων με ΣΔ⁵⁻¹¹.

Η χρήση της αντλίας ινσουλίνης στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1, συγκρινόμενη με το πολλαπλό ενέσιμο σχήμα υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης, φαίνεται να υπερεχει στον γλυκαιμικό έλεγχο, και κυρίως μειώνει τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας¹².

Πρόσφατα, χρησιμοποιήθηκαν αντλίες ινσουλίνης (VEO αντλία -Medtronic), όπου διακόπτεται αυτόματα η χορήγηση ινσουλίνης, όταν ο αισθητήρας ανιχνεύει ότι τα επίπεδα γλυκόζης προσεγγίζουν τα χαμηλά όρια σακχάρου. Η χρήση αυτού του τύπου αντλίας ινσουλίνης φάνηκε ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας¹³.

Μόλις προ 2 ετών έγινε ένα σημαντικό βήμα προς το «τεχνητό πάγκρεας» –τη χρήση δηλαδή κλειστού κυκλώματος που περιλαμβάνει την αντλία ινσουλίνης, τον αισθητήρα συνεχόμενης καταγραφής και το αντίστοιχο λογισμικό επεξεργασίας των δεδομένων και ρύθμισης του κυκλώματος-, αφού ξεκίνησε η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1. Η αντλία αυτή είναι η MiniMed 640G (Σχήμα 1), τεχνολογίας Medtronic Smart Guard, χρησιμοποιεί δηλαδή τεχνολογία Προγνωστικού Ελέγχου Χαμηλής Γλυκόζης – Predictive Low Glucose Management (PLGM) και ταυτόχρονα χρησιμοποιεί πολλαπλές ρυθμίσεις στα χαμηλά όρια, τα οποία εξατομικεύονται για κάθε άτομο. Το Σύστημα περιλαμβάνει, εκτός από την αντλία, τον Αισθητήρα Enhanced Enlite, συνεχούς καταγραφής των επιπέδων γλυκόζης. Επιπρόσθετα, το

Σύστημα περιλαμβάνει: μετρητή σακχάρου (Bayer CONTOUR® NEXT LINK 2.4), ο οποίος παρέχει υψηλής ακρίβειας μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα και μεταφέρει αυτόματα τα αποτελέσματα στο ηλεκτρονικό πρόγραμμα του Οδηγού Δόσης (Bolus Wizard) της αντλίας, αποτρέποντας την εισαγωγή από τα άτομα που το χρησιμοποιούν, λανθασμένων τιμών βαθμονόμησης του αισθητήρα (Enhanced Enlite). Πιο συγκεκριμένα, εισάγοντας δεδομένα (την τιμή της γλυκόζης αίματος μετά τη μέτρηση και την εκτιμώμενη πρόσληψη υδατανθρακών) στο ηλεκτρονικό πρόγραμμα Bolus Wizard, αυτό συνιστά τη δόση της ινσουλίνης, τόσο με βάση τα προαναφερόμενα δεδομένα, αλλά και λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό της χορηγούμενης ενεργής ινσουλίνης του ατόμου που χρησιμοποιεί το εν λόγω σύστημα.

Η καινοτομία στο σύστημα αυτό έγκειται στο ότι διακόπτει αυτόματα τη χορήγηση ινσουλίνης όταν ο αισθητήρας προβλέπει ότι τα επίπεδα γλυκόζης προσεγγίζουν τα χαμηλά όρια και επιπλέον επαναφέρει αυτόματα τη χορήγηση ινσουλίνης, μόλις ο αισθητήρας διαγνώσει ότι τα επίπεδα γλυκόζης επανέρχονται στα φυσιολογικά.

Η τεχνολογία αυτή επιτρέπει την πρόληψη σοβαρών υπογλυκαιμιών, ενώ ταυτόχρονα αποτρέπει τις αντιδραστικές υπεργλυκαιμίες επαναφέροντας τη χορήγηση ινσουλίνης, μόλις τα επίπεδα γλυκόζης επανέρχονται στα φυσιολογικά. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά προδιαθέτουν σε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο των ατόμων με ΣΔ τύπου 1, αλλά κυρίως σε αποφυγή των καταστροφικών υπογλυκαιμιών, τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας⁵.

Η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη της υπογλυκαιμίας σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1 έχει δείξει να προλαμβάνει τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, την αντιδραστική υπεργλυκαιμία και να προστατεύει καλύτερα από τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας με πολλαπλές ρυθμίσεις ορίων. Ωστόσο, η επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο για χρονικό διάστημα τουλάχιστον ενός έτους, δεν έχει μελετηθεί μέχρι σήμερα. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνηθεί ο μεταβολικός έλεγχος των ατόμων με ΣΔ1 που χρησιμοποιούν τη συγκεκριμένη τεχνολογία.



Σχήμα 1. Σύστημα MiniMed 640G.

Ασθενείς- Μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 13 άτομα με ΣΔ τύπου 1, 6 άνδρες και 7 γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν 44,7 έτη, με μέση απόκλιση 12,4 έτη, ενώ ο Δείκτης Μάζας Σώματος ήταν 23,7 Kg/m², με μέση απόκλιση 4,2 Kg/m². Η διάρκεια του ΣΔ ήταν 27,7 έτη, με μέση απόκλιση 7,8 έτη.

Τα άτομα που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη βρίσκονταν τουλάχιστον τρεις μήνες σε θεραπεία με το σύστημα MiniMed 640G και τεχνολογία Smart Guard – Medtronic (μέση διάρκεια παρακολούθησης 17,1±7 μήνες). Πριν την εισαγωγή τους στη συγκεκριμένη θεραπευτική αντιμετώπιση 7 ασθενείς (53,85%) ήταν σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης προγενέστερης τεχνολογίας και οι υπόλοιποι 6 (46,15%) σε σχήμα εντατικής ινσουλινοθεραπείας.

Η μελέτη κατέγραψε τον μεταβολικό έλεγχο πριν και μετά τη χρήση του προαναφερόμενου συστήματος. Επιπλέον, καταγράφηκε το ιατρικό ιστορικό αλλά και τα ανθρωπομετρικά στοιχεία, πριν και μετά τη χρήση του συστήματος MiniMed 640G.

Τέλος, συλλέχθηκαν οι καταγραφές των δεδομένων του τελευταίου μήνα, με τη χρήση του λογισμικού προγράμματος Carelink Pro και Personal (Medtronic).

Ως επιθυμητό εύρος τιμών διακύμανσης γλυκόζης αίματος ορίστηκε 70-180 mg/dl.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS V.23 με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερο του 0,05 ($p < 0,05$). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την κανονικότητα του δείγματος με τον έλεγχο Shapiro Wilk και η κατανομή των δεδομένων ήταν κανονική. Οι μέσες τιμές για τις παραμέτρους που αναλύθηκαν έγιναν με t-test εξαρτημένων δειγμάτων. Τέλος, η συσχέτιση μεταξύ των τιμών HbA1c μετά την εισαγωγή στο σύστημα της 640G ανάλογα με το είδος της προηγούμενης θεραπείας έγινε με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης.

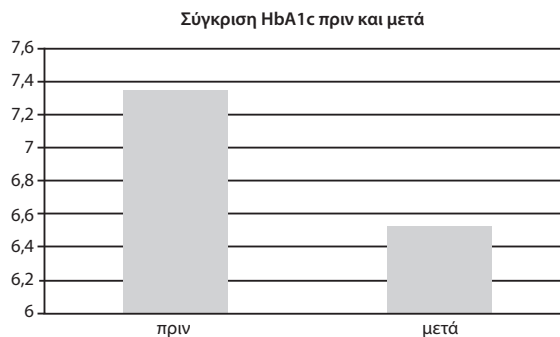
Αποτελέσματα

Η μελέτη ανέδειξε ότι η HbA1C μετά τη χρήση του συστήματος 640G ήταν σημαντικά βελτιωμένη σε σχέση με την HbA1C πριν τη χρήση του. Συγκεκρι-

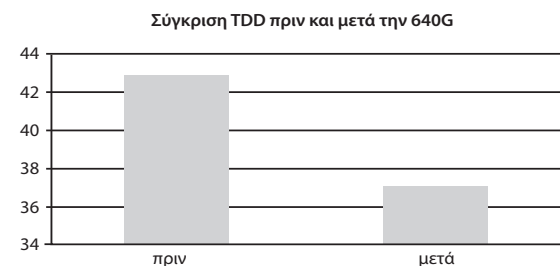
μένα, ο μέσος όρος της HbA1C μετά τη χρήση του προαναφερόμενου συστήματος, ήταν 6,54%, με μέση απόκλιση 0,4%, έναντι του μέσου όρου της HbA1C, πριν τη χρήση του συστήματος, όπου ήταν 7,36%, με μέση απόκλιση 0,8% ($p = 0,002$) (Διάγραμμα 1). Η σημαντική μείωση της τιμής της HbA1C που παρατηρήθηκε με τη χρήση του συγκεκριμένου συστήματος ήταν ανεξάρτητη του είδους της προηγούμενης θεραπείας (εντατικοποιημένο σχήμα έναντι αντλίας ινσουλίνης, $r = 0,485$, $p = 0,095$).

Επιπλέον, το μέσο μηνιαίο ποσοστό κατανομής της γλυκόζης αίματος στο επιθυμητό όριο ήταν 75,8%, ενώ πάνω από 180 mg/dl και κάτω από 70 mg/dl ήταν 21,09% και 3,18% αντίστοιχα.

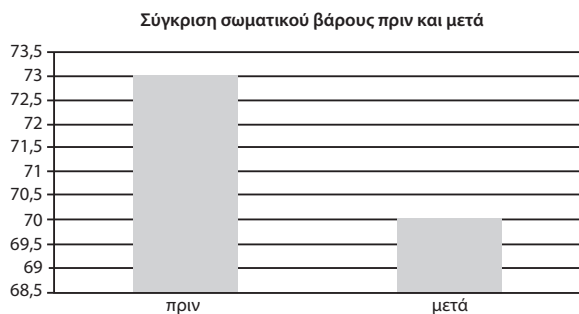
Επίσης, η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης (ΣΗΔ) με το σύστημα MiniMed 640G ήταν μειωμένη. Συγκεκριμένα, ο μέσος όρος της ΣΗΔ, μετά τη χρήση του συστήματος, ήταν 37,14 μονάδες, με μέση απόκλιση 17,9 μονάδες, έναντι του μέσου όρου πριν τη χρήση του συστήματος, ο οποίος ήταν 43,23 μονάδες, με μέση απόκλιση 20,12 μονάδες ($p = 0,051$) (Διάγραμμα 2).



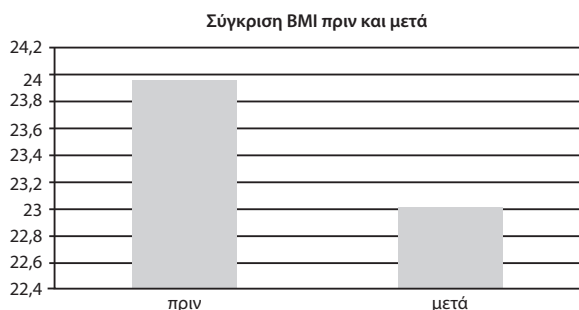
Διάγραμμα 1. Τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.



Διάγραμμα 2. Τιμές μονάδων Συνολικής Ημερήσιας Δόσης ινσουλίνης, πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.



Διάγραμμα 3. ΒΣ πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.



Διάγραμμα 4. BMI πριν και μετά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης 640G.

Τέλος, το σωματικό βάρος (ΣΒ) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) μειώθηκαν αλλά όχι σημαντικά. Ο μέσος όρος του ΣΒ μετά τη χρήση του συστήματος ήταν 70,3 kg, με μέση απόκλιση 18 kg, έναντι του ΣΒ πριν τη χρήση του συστήματος, όπου ήταν 72,9 kg, με μέση απόκλιση 19,6 kg ($p=0,070$) (Διάγραμμα 3), ενώ ο μέσος όρος του ΔΜΣ, μετά τη χρήση του συστήματος, ήταν 23,7 kg/m², με μέση απόκλιση 4,2 kg/m², έναντι του μέσου όρου ΔΜΣ, πριν τη χρήση του συστήματος, που ήταν 24,5 kg/m², με μέση απόκλιση 7 kg/m² ($p=0,081$) (Διάγραμμα 4).

Συζήτηση

Από τη μελέτη προκύπτει ότι με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, βελτιώνεται ο μεταβολικός έλεγχος ατόμων με ΣΔ1 χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους, διατηρώντας τη διακύμανση της γλυκόζης αίματος στα επιθυμητά όρια.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει δημοσιευμένη μελέτη που να διερευνά την επίδραση στον μεταβολικό έλεγχο για χρονικό διάστημα του-

λάχιστον ενός έτους, με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, στους ενήλικες.

Πρόσφατη μελέτη, που αναφέρεται σε 24 άτομα κάτω των 18 ετών, τα οποία έκαναν χρήση της ίδιας τεχνολογίας με αυτή της μελέτης μας, έδειξε ότι μειώθηκε η συχνότητα των υπογλυκαιμιών καθώς και η διάρκεια του υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν μειώθηκε η τιμή της HbA1c, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στη χρονική διάρκεια της μελέτης που ήταν 15 ημέρες. Μάλιστα, η μελέτη αναφέρει ότι καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση είχαν οι ασθενείς, οι οποίοι δεν επενέβησαν (χειροκίνητα) στη λειτουργία της αντλίας¹⁴.

Επιπρόσθετα, μελέτες *in silico* και κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι η χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας μειώνει περισσότερο τη συχνότητα των υπογλυκαιμιών, σε σχέση με τη χρήση των αντλιών που χρησιμοποιούν αναστολή στη χορήγηση ινσουλίνης σε ανίχνευση χαμηλών επιπέδων γλυκόζης (threshold based suspension)¹⁵⁻¹⁶.

Ακόμη, μελέτη που διερεύνησε τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, έδειξε ότι μειώνει τα επεισόδια υπογλυκαιμίας που σχετίζονται με τη χορήγηση ινσουλίνης¹⁷.

Επιπρόσθετα, μελέτες που αξιολόγησαν τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, δείχνουν την αποτελεσματικότητά της και την ευχρηστία της¹⁸⁻²⁰, δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που υπογραμμίζουν τη σημαντικότητα του σωστού χειρισμού των αντλιών, ώστε να εξασφαλίζεται η αποτελεσματικότητά τους²¹. Βέβαια, επισημαίνεται η ορθή εκπαίδευση των ατόμων που κάνουν χρήση αυτών των αντλιών, ώστε να αποφεύγονται τα επεισόδια υπεργλυκαιμίας και να κατανοηθεί ότι η αυτόματη χορήγηση ινσουλίνης σταματά αυτοματοποιημένα από την αντλία, όταν διαπιστωθεί τάση μείωσης της γλυκόζης, ακόμα και όταν υφίσταται ευγλυκαιμία. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα των υπεργλυκαιμικών επεισοδίων, που αποδίδεται στην ανεπαρκή εκπαίδευση των ατόμων που χρησιμοποιούσαν την αντλία. Αυτό συνέβη διότι τα άτομα λάμβαναν από του στόματος ποσότητα υδατανθράκων, μετά τη χορήγηση ινσουλίνης.

νης και όταν η αντλία προέβλεπε το υπογλυκαιμικό επεισόδιο¹⁸⁻²⁰.

Η μελέτη μας δεν συμπεριέλαβε τη μέτρηση της συχνότητας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, αλλά η μεγάλη διάρκειά της, σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες, επέτρεψε την ανάδειξη της μείωσης της HbA1c.

Μελέτη σε άτομα που χρησιμοποιούσαν επί ένα έτος σύστημα αντλίας ινσουλίνης με τη χρήση αισθητήρα γλυκόζης, έδειξε μείωση της HbA1c, όπως και η μελέτη μας και μάλιστα η αναφερόμενη μείωση ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μείωση της HbA1c ατόμων που θεραπευτικά χρησιμοποιούσαν σχήμα πολλαπλών ενέσεων χορήγησης ινσουλίνης υποδοριώς. Η ίδια μελέτη εκτίμησε την ποιότητα ζωής των ατόμων που συμπεριέλαβε, αναδεικνύοντας τη βελτίωσή της²².

Η μεγαλύτερη σε χρονική διάρκεια μελέτη που αφορά τη χρήση αντλίας ινσουλίνης, εκτείνεται στα 6 έτη και συμπεραίνει και αυτή τη μείωση της HbA1c αλλά και την απουσία αύξησης του σωματικού βάρους των ατόμων²³. Στη μελέτη μας βρέθηκε επίσης ότι η χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας δεν αυξάνει το σωματικό βάρος.

Επιπλέον, η μελέτη μας έδειξε ότι η διακύμανση της γλυκόζης ήταν εντός των επιθυμητών ορίων, η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης μειώθηκε, συμπεράσματα τα οποία δεν αναφέρονται στις υπόλοιπες μελέτες που αφορούν τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας.

Πιθανόν τα αποτελέσματα της μελέτης να οφείλονται στη μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, στη μείωση της υπερφαγίας σε περίπτωση υπογλυκαιμίας, στην καλύτερη διαχείριση (διόρθωση) της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας χωρίς τον φόβο της υπογλυκαιμίας και στη μείωση του στρες λόγω ελάττωσης των υπογλυκαιμικών συμβάντων. Επιπλέον, η μεγάλη χρονική διάρκεια χρήσης του συστήματος (πάνω από 17 μήνες) και η συχνή παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών στο πλαίσιο λειτουργίας ενός Διαβητολογικού Κέντρου έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή εκπαίδευση, την καλύτερη χρήση και τη μεγαλύτερη εμπιστοσύνη των ασθενών στα συστήματα και τα προγράμματα που εφαρμόστηκαν, καθώς και τη μεγιστοποίηση της

αυτοδιαχείρισης μέσω λογισμικού όπως είναι το Carelink Personal. Τέλος, άλλες πιθανές αιτίες μπορεί να αποτελούν η βελτίωση των διατροφικών συνθηκών (μειωμένες δόσεις ινσουλίνης, σταθερό ΣΒ) και η καλύτερη χρήση της ινσουλίνης.

Η χρήση της αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, σε συνδυασμό με τη συνεχή καταγραφή της γλυκόζης, στηρίζεται σε αλγόριθμους, οι οποίοι κάνουν πιο προσιτή την ιδεατή θεραπεία του ΣΔ, δηλαδή τη δημιουργία του «τεχνητού παγκρέατος»^{24,25}.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης με τεχνολογία αναστολής βασικού ρυθμού στην πρόβλεψη υπογλυκαιμίας, βελτιώνεται ο μεταβολικός έλεγχος ατόμων με ΣΔ τύπου 1, χωρίς αύξηση του σωματικού βάρους, διατηρώντας τη διακύμανση της γλυκόζης αίματος στα επιθυμητά όρια, ανεξάρτητα από το είδος της προηγούμενης θεραπείας.

Abstract

Didangelos T, Giannoulaki P, Kotzakioulafi E, Karlafti E, Kontoninas Z, Hatzitolios A. Efficacy of Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension in patients with Diabetes Mellitus Type 1. Hellenic Diabetol Chron 2018; 1: 19-26.

Purpose: To investigate the effect on metabolic control before and after using sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension technology control in patients with diabetes type 1 (DM1) previous treated with other types of pumps or MDI. A sensor-augmented insulin pump (SAP) using the MiniMed 640G system with Smart Guard technology allows an automatic close of insulin delivery based on prediction of low glucose levels.

Patients-Methods: Thirteen patients with DM1 who were at least three months on MiniMed 640G system with Smart Guard (Medtronic) therapy, (female=7, mean age=44.7±12.4 years, BMI=23.7±4.2 Kg/m², mean DM duration=27.7±7.8 years, and mean duration of follow up 17 months). HbA1C, anthropometric measurements and medical history before and after using the MiniMed 640G system, were recorded. Additionally, the insulin pump's data of the last month were downloaded using the software Carelink Pro and Personal-Medtronic.

Results: The glycemic control after using the 640G system was significantly better compared to before using it (mean HbA1C=6.54±0.4 vs 7.36±0.8, $p=0.002$). The mean glycemic variability percentage between 70-180 mg/dl was 75.8%, while over 180 mg/dl and under 70 mg/dl were 21.09% and 3.18% respectively. There was a difference of the total daily dose (TDD) before and after using the system (mean TDD= 43.2±20.1 vs 37.1±17.9 respectively, $p=0.051$). Finally, there was no significant change on the body weight (72.9±19.6 vs 70.3±18, $p=0.071$).

Conclusion: In patients with DM1, the use of sensor-augmented pump therapy with predictive insulin suspension technology, optimizes glycemic control with patients spending most of their daytime in the glucose target range without weight gain.

Βιβλιογραφία

1. The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. *Bebu I, Braffett BH, Pop-Busui R, Orchard TJ, Nathan DM, Lachin JM.* DCCT/EDIC Research Group. The relationship of blood glucose with cardiovascular disease is mediated over time by traditional risk factors in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia* 2017; 60: 2084-91.
3. *Didangelos T, Iliadis F.* Insulin pump therapy in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; (Suppl 1): S109-13.
4. *Waheed N, Butt M, Dayan C.* Hypoglycaemia documented with real time continuous glucose sensing in a case of 'dead in bed' syndrome. *Pract Diabetes* 2013; 30: 33-5.
5. *Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R.* Insulin Pump Therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
6. *Pickup J, Keen H.* Continuous Subcutaneous Insulin Infusion at 25 Years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
7. *Hirsch I, Bode B, Garg S, Lane W, Sussman A, Hu P, Santiago O, Kolaczynski J, for the insulin aspart CSII/MDI comparison Study Group.* Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) of Insulin Aspart Versus Multiple Daily Injection of Insulin Aspart/Insulin Glargine in Type 1 Diabetic Patients Previously Treated With CSII. *Diabetes Care* 2005; 28: 533-8.
8. *Διδάγγελος Τ, Μάλλιας Ι, Μούσλεχ Τ, Μανές Χ, Βλαχογιάννης Α, Δημιτρίογλου Ν, Μαρίνος Ε, Σάτσογλου Α, Καζάκος Κ, Καρατζίδου Κ, Κώτσα Κ, Γιώβος Ι, Πάγκαλος Ε, Καραμήτσος Δ.* Συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με αντλία σε ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη στη Βόρειο Ελλάδα. Πολυκεντρική μελέτη. Τόμος περιλήψεων 17ου ετήσιου συνεδρίου Δ.Ε.Β.Ε. 2003, περίληψη Νο: 61.
9. *Valla V.* Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) pumps. *AdvExpMedBiol* 2012; 771: 414-9.
10. *Kamaratos A, Lentzas J, Papathanasiou M, Gerakari S, Mariolis A, Alevizos A, Salvanos L, Kokkoris S, Melidonis A.* The role of general practitioners in the follow up of type 1 diabetic patients with insulin pump therapy. *Rural Remote Health* 2007; 7: 657.
11. *Lenhard MJ, Reeves GD.* Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-2300.
12. *Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.* Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N. England J Med* 2010; 363: 311-20.
13. *Bergenstal RM, et al.* Threshold-Based Insulin-Pump Interruption for Reduction of Hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013; 369: 224-32.
14. *Biester T, Kordonouri O, Holder M, Remus K, Kieninger-Baum D, Wadien T, Danne T.* "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2017; 19: 173-82.
15. *Danne T, Tsioli C, Kordonouri O, et al.* The PILGRIM study: In silico modeling of a predictive low glucose management system and feasibility in youth with type 1 diabetes during exercise. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 338-47.
16. *Zecchin C, Facchinetti A, Sparacino G, et al.* Reduction of number and duration of hypoglycemic events by glucose prediction methods: a proof-of-concept in silico study. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 66-77.
17. *Abraham MB, de Bock M, Paramalingam N, et al.* Prevention of insulin-induced hypoglycemia in type 1 diabetes with predictive low glucose management system. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 436-43.
18. *Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al.* In Home Closed Loop Study Group: Efficacy of an over-night predictive low-glucose suspend system in relation to hypoglycemia risk factors in youth and adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2016; 10: 1216-21.
19. *Messer LH, Calhoun P, Buckingham B, et al.* In Home Closed Loop Study Group: In-home nighttime predictive low glucose suspend experience in children and adults with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 332-9.
20. *Choudhary P, Olsen BS, Conget I, et al.* Hypoglycemia prevention and user acceptance of an insulin pump system with predictive low glucose management. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18: 288-91.
21. *Waldenmaier D, Schöllkopf K, Westhoff A, Heinemann L, Freckmann GJ.* Comparative Handling Analysis of Different Insulin Pump Systems. *Diabetes Sci Technol. J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 401-6.
22. *Peyrot M, Rubin RR, STAR 3 Study Group.* Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *Diabet Med* 2013; 30: 464-7.
23. *Andersen HU, Hangaard S, Hommel E, Ridderstråle M.*

- Six-Year Follow-Up After Insulin Pump Initiation: HbA1c Is Significantly Reduced Without Weight Gain. *J Diabetes Sci Technol* 2018; 12: 535-6.
24. *Peysers T, Dassau E, Breton M, Skyler JS.* The artificial pancreas: current status and future prospects in the management of diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2014 Apr; 311: 102-23.
25. *Bruce A. Buckingham, Timothy S. Bailey, Mark Christiansen, Satish Garg, Stuart Weinzimer, Bruce Bode, Stacey M. Anderson, Ronald Brazg, Trang T. Ly, Francine R. Kaufman.* Evaluation of a Predictive Low-Glucose Management System In-Clinic. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2017, 19: 288-92.

Λέξεις-κλειδιά:

Αντλία ινσουλίνης
Συνεχής καταγραφή γλυκόζης
Πρόβλεψη υπογλυκαιμίας
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Key-words:

Insulin pump
Continuous glucose monitoring
Predictive insulin suspension
Diabetes mellitus type 1