

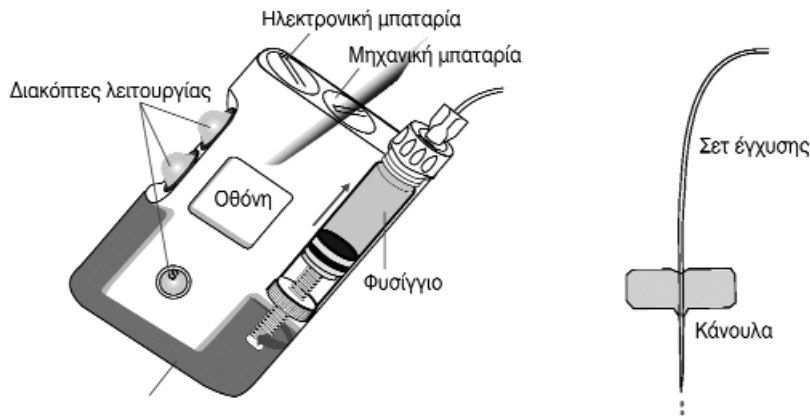
Αντλίες ινσουλίνης σε ενήλικες

Τ.Π. Διδάγγελος

Το σύστημα της συνεχούς υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης με φορητή αντλία κατασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1976 για ερευνητικούς κυρίως σκοπούς, από τους Pickup και Keen.¹ Τότε, το μέγεθος της αντλίας ήταν ίσο με μία μεγάλη τσάντα πλάτης. Σήμερα το μέγεθος της αντλίας ισούται με το μέγεθος κινητού τηλεφώνου ή και πιστωτικής κάρτας. Αυτός ο τρόπος θεραπείας έχει γίνει εξαιρετικά δημοφιλής στους ασθενείς στα 30 χρόνια που εφαρμόζεται, συμβαδίζοντας και κερδίζοντας και από την σύγχρονη τεχνογνωσία των ηλεκτρονικών υπολογιστών. Ιδιαίτερες μάλιστα είναι οι προοπτικές της θεραπείας με αντλία όταν αυτή συνδυασθεί και με την συνεχή υποδόρια καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης. Η εφαρμογή ενός τέτοιου κλειστού κυκλώματος που θα περιλαμβάνει την μέτρηση και την χορήγηση ινσουλίνης φαντάζει ως μία πραγματικότητα που θα υλοποιηθεί στο άμεσο προσεχές μέλλον. Σε μεγάλες αναπτυγμένες χώρες όπως οι Η.Π.Α. όλο και περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 προτιμούν αυτόν τον τρόπο θεραπείας. Εκτιμάται ότι 375.000 ασθενείς ακολουθούσαν την θεραπεία με αντλία κατά το έτος 2007 στις Η.Π.Α.² Κύριος στόχος της προτεινόμενης θεραπείας με αντλία 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.

Με την αντλία πραγματοποιείται μία συνεχής χορήγηση ινσουλίνης υποδορῶς καθ'όλο το 24ωρο σε δοσολογία που έχει ρυθμισθεί εκ των προτέρων. Η χορήγηση αυτή υποκαθιστά την βασική έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και μπορεί να ακολουθήσει την ημερονύκτια διακύμανση κατά τρόπο ικανοποιητι-



Σχ. 1. Αντλία Ινσουλίνης.

κό. Κατά τα γεύματα ο ασθενής χορηγεί επιπλέον εφάπαξ δόσεις ανάλογα με την ποσότητα του φαγητού. Το άτομο με ΣΔ για να χρησιμοποιήσει σωστά τον ανωτέρω τρόπο θεραπείας θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο με την φαρμακοδυναμική της ινσουλίνης, να κάνει απαραίτητως 4 τουλάχιστον μετρήσεις του σακχάρου αίματος ημερησίως, να γνωρίζει την σχέση δόσης ινσουλίνης / ισοδυνάμων υδατανθράκων και να είναι εξοικειωμένο με την τεχνολογία της αντλίας.

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 τα δεύτερα να είναι συνήθως η προτιμώμενη επιλογή. Η 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 την συνεχή προγραμματισμένη έγχυση του αναλόγου, ενώ με τις προγευματικές εφάπαξ δόσεις υποκαθίστανται οι γευματικές αιχμές της ινσουλίνης.

Περιγραφή αντλίας ινσουλίνης

Η αντλία ινσουλίνης περιλαμβάνει τα ακόλουθα μηχανικά μέρη: την κύρια συσκευή που αποτελείται από έναν πλαστικό χώρο αποθήκευσης της ινσουλίνης (περιέχει 300 μονάδες ταχείας δράσης ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου ή αναλόγου), έναν μηχανισμό προώθησης της ινσουλίνης με δυνατότητα χορήγησης της με διαφορετικούς ρυθμούς,

Πίνακας 1. Εταιρίες και μοντέλα αντλιών ινσουλίνης

Εταιρεία	Μοντέλο
Animas	IR-1250
Deltec	Cozmo
Disetronic	Spirit
Insulet	OmniPod
Medtronic MiniMed	Paradigm
Nipro	Amigo

έναν μικρό ηλεκτρονικό υπολογιστή με μνήμη για να παρέχει την ινσουλίνη σύμφωνα με τους ρυθμούς που έχει προγραμματισθεί και μπαταρίες για την παροχή ενέργειας. Ως εξωτερικά μέρη περιλαμβάνει μία πλαστική βελόνα με μεταλλικό οδηγό για την είσοδο στον υποδόριο ιστό και έναν πλαστικό σωλήνα που συνδέει την βελόνα με την αντλία (Εικ. 1). Οι τύποι των κυριότερων αντλιών που κυκλοφορούν τώρα φαίνονται στον πίνακα 1.

Μεταβολικός έλεγχος

Κύριος στόχος της θεραπείας με αντλία είναι η επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου και η πρόληψη εμφάνισης ή η καθυστέρηση εμφάνισης των επιπλοκών του ΣΔ, επειδή προσφέρει τις περισσότερες δυνατότητες για την καλύτερη μίμηση του φυσιολογικού τρόπου έκκρισης της ινσουλίνης. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση στην οποία είχαν συμπεριληφθεί 52 μελέτες και συμμετείχαν 1.547 ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της HbA1c όπως αυτή εκφράζεται από την μέση τιμή \pm SD προ αντλίας: $9,36 \pm 0,22\%$ έναντι με την αντλία: $8,96 \pm 0,11\%$; $p = 0,039$.³

Επιπρόσθετα, στις μελέτες στις οποίες οι ασθενείς παρέμειναν στη θεραπεία με αντλία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του έτους σημαντι-

κή μείωση της HbA1c (αρχική μέση τιμή \pm SD: $8,68 \pm 0,06\%$ έναντι τελικής $7,48 \pm 0,22\%$, $p < 0,001$). Αντίθετα στην ίδια μετα-ανάλυση, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της HbA1c στις μελέτες των οποίων η διάρκεια παρακολούθησης της θεραπείας με αντλία ήταν μικρότερη του έτους ($9,4 \pm 0,23\%$ έναντι $9,2 \pm 0,01\%$, $p = 0,3$).

Σε άλλη μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριελήφθησαν μόνο τυχαιοποιημένες μελέτες (σύνολο 13) και στην οποία συγκρίθηκαν η εντατική ινσουλινοθεραπεία με σχήματα 4 ενέσεων έναντι θεραπείας με αντλία παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της HbA1c κατά $0,5\%$.⁴

Στην μελέτη DCCT οι 124 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που ήταν σε θεραπεία με αντλία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του 90% των 6,5 χρόνων παρακολούθησης, παρουσίασαν σημαντική μείωση της HbA1c κατά $0,2-0,4\%$ ($p < 0,001$) έναντι των ασθενών που ήταν σε σχήματα πολλαπλών ενέσεων.⁵

Επίσης, σε μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η θεραπεία με αντλία (χορήγηση ινσουλίνης aspart) έναντι σχήματος τριών ενέσεων ινσουλίνης aspart και μιας ένεσης ινσουλίνης glargine για χρονικό διάστημα 10 εβδομάδων παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της φρουκτοζαμίνης και του γλυκαιμικού φορτίου, όπως αυτό εκφράστηκε με το μικρότερο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Η HbA1c δεν χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της γλυκαιμικής ρύθμισης λόγω της μικρής διάρκειας της μελέτης.⁶

Υπογλυκαιμικά επεισόδια

Στις περισσότερες διεθνείς μελέτες, που έχουν ήδη αναφερθεί, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη θεραπεία με αντλία έναντι των σχημάτων πολλαπλών ενέσεων. Ως γνωστόν, στην μελέτη DCCT η προσπάθεια για επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου συνοδεύθηκε από τριπλασιασμό της συχνότητας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.⁷

Στις μελέτες όμως, με αντλίες η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι μικρότερη έναντι των σχημάτων που ακολουθούσαν προηγουμένως οι ασθενείς.^{8,9} Στην πρόσφατη μελέτη σύγκρισης σχήματος πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης aspart/glargine και θεραπείας με αντλία (ινσουλίνη aspart), τόσο η συνολική συχνότητα των υπογλυκαιμιών όσο και των νυκτερινών υπογλυκαιμιών δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων παρακολούθησης.⁶

Διαβητική κετοξέωση

Στις μελέτες προ του 1993 αναφέρεται αυξημένη συχνότητα διαβητικής κετοξέωσης στα άτομα με ΣΔ που ήταν σε θεραπεία με αντλία, πιθανόν λόγω κακής λειτουργίας της αντλίας και κακής εκπαίδευσης ασθενών και ιατρών.^{10,11}

Ο λόγος αυτός εξέλιπε με τις νεότερες τεχνολογίας αντλίες και την καλύτερη εκπαίδευση ασθενών και ιατρών. Ωστόσο, επειδή με τις σημερινές αντλίες συνήθως χορηγείται ταχείας δράσης ανάλογο ινσουλίνης, το οποίο αποσύρεται από την κυκλοφορία σε σύντομο χρονικό διάστημα (~4 ώρες), ο κίνδυνος ανάπτυξης κετοξέωσης είναι μεγάλος, αν ο ασθενής δεν αντιληφθεί την μη-χορήγηση ινσουλίνης από την αντλία. Αντίθετα, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε σχήματα πολλαπλών ενέσεων με συνδυασμούς ταχείας και βραδείας απορρόφησης τύπους ινσουλινών, ο κίνδυνος κετοξέωσης πιθανόν να είναι μικρότερος, επειδή προφυλάσσονται από την μακράς διάρκειας δράσης ινσουλίνη. Ωστόσο, από τις νεότερες μελέτες (1993 και μετά) προκύπτει, ότι ο κίνδυνος κετοξέωσης είναι ο ίδιος ανάμεσα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντλία και τους ασθενείς που ακολουθούν σχήματα πολλαπλών ενέσεων.^{8,9}

Αύξηση βάρους

Είναι γνωστό ότι με την ινσουλινοθεραπεία αυξάνεται το βάρος των ασθενών με ΣΔ. Στους ασθενείς που συμμετείχαν στην DCCT μελέτη στην ομάδα της εντατικής θεραπείας παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του βάρους. Στην θεραπεία με αντλία έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες ότι μειώνεται η συνολική 24ωρη δόση ινσουλίνης έναντι της συνολικής δόσης που έκανε ο ασθενής με το σχήμα των ενέσεων, το οποίο ακολουθούσε προ της αντλίας. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την μεγαλύτερη ευελιξία που παρέχει στον ασθενή ως προς την ποσότητα των γευμάτων πιθανόν να συμβάλλει στην μη-αύξηση του βάρους που έχει παρατηρηθεί στην θεραπεία με αντλία.

Φαινόμενο Dawn

Σημαντική αύξηση των επιπέδων γλυκόζης αίματος παρατηρείται κατά τις πρώτες πρωινές ώρες του 24ώρου σε αρκετούς ασθενείς με ΣΔ. Το φαινόμενο έχει ονομασθεί ως “dawn phenomenon” και οφείλεται αφενός μεν στην πρωινή έκκριση της αυξητικής ορμόνης και αφετέρου στην εξασθνή-

ση της δράσης της μακράς διάρκειας ινσουλίνης που γίνεται κατά τις προ του δείπνου ώρες του 24ώρου. Η αντιμετώπιση του φαινομένου, όταν ο ασθενής βρίσκεται σε θεραπεία με σχήματα δύο ή τριών ενέσεων, γίνεται με την μεταφορά της ένεσης της μακράς διάρκειας ινσουλίνης προ του ύπνου ή με την αύξηση της δόσης της ινσουλίνης. Ωστόσο, με αυτό τον τρόπο αυξάνεται ο κίνδυνος νυκτερινής υπογλυκαιμίας και αρκετές φορές δεν επιτυγχάνεται ευγλυκαιμία κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Με την αντλία δίδεται η δυνατότητα χορήγησης ανάλογης ποσότητας ινσουλίνης ακριβώς κατά το χρονικό διάστημα που απαιτείται η χορήγησή της και συνεπώς καλύτερης αντιμετώπισης του φαινομένου.

Ελληνικές μελέτες

Σε Ελληνικές μελέτες έχει παρατηρηθεί με την θεραπεία με αντλία σημαντική μείωση της HbA_{1c}, της ημερήσιας δόσης ινσουλίνης και της συχνότητας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση του σωματικού βάρους.¹²⁻¹⁴

Ενδείξεις – αντενδείξεις θεραπειάς με αντλία

Στους πίνακες 2 και 3 φαίνονται οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις της χρησιμοποίησης της θεραπείας με αντλία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.^{4,15} Ωστόσο, πρέπει να τονισθεί και σε αυτό το σημείο ότι η κυριότερη ένδειξη θεραπείας με αντλία είναι η ισχυρή επιθυμία και το κίνητρο εκ μέρους του ατόμου για ακόμη καλύτερο μεταβολικό έλεγχο από αυτόν που είχε επιτύχει μέχρι την προ της αντλίας χρονική περίοδο. Σημαντικό ρόλο παίζει επίσης, η εκπαίδευση του ατόμου και η συνεργασία του με την ιατρική ομάδα, οι οποίες και θα

Πίνακας 2. Ενδείξεις αντλίας ινσουλίνης

- Ασθενείς με ισχυρή επιθυμία καλύτερου μεταβολικού ελέγχου από αυτόν που έχουν επιτύχει με πολλαπλές ενέσεις
- Ασθενείς που επιθυμούν να έχουν μεγαλύτερη ευελιξία και ελευθερία στην ινσουλinoθεραπεία (δύσκολα ωράρια εργασίας-γευμάτων)
- Αυξημένες τιμές σακχάρου αίματος νηστείας το πρωί (φαινόμενο της αυγής)
- Συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια, ιδιαίτερα το βράδυ
- Μειωμένη αντίληψη των υπογλυκαιμικών επεισοδίων
- Επιπλοκές του διαβήτη
- Γυναίκες πριν και κατά τη διάρκεια κύησης με ΣΔ τύπου 1

Πίνακας 3. Αντενδείξεις αντλίας

- Μειωμένες νοητικές ικανότητες
- Άτομα χωρίς κίνητρα
- Απροθυμία για συχνό αυτοέλεγχο
- Ψυχολογικά ασταθείς ασθενείς
- Άτομα με τάσεις αυτοκτονίας
- Αλκοολικοί και ναρκομανείς ασθενείς
- Άτομα που μένουν μόνα με μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας
- Βαριά αμφιβληστροειδοπάθεια (νεόπλαστα αγγεία)

πρέπει να είναι άριστες.

Συμπεράσματα

Η θεραπεία με αντλία ινσουλίνης που εφαρμόζεται για 30 χρόνια περίπου, έδειξε ότι μπορεί να βοηθήσει αποτελεσματικά στην επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔ και να βοηθήσει στην μείωση των επιπλοκών του διαβήτη. Τα κυριότερα πλεονεκτήματά της μπορούν να συνοψισθούν στα ακόλουθα: επίτευξη ιδανικής ρύθμισης διαβήτη, ιδίως τη νύχτα, μείωση των μεγάλων διακυμάνσεων του σακχάρου του αίματος και παροχή μεγαλύτερης ελευθερίας και ευελιξίας στην καθημερινή ζωή του ασθενούς.

Βιβλιογραφία

1. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ* 1978; 1: 204-7.
2. Skyles SJ, Ponder S, Kruger FD, Matheson D, Parkin GC. Is There a Place for Insulin Pump Therapy in Your Practice? *Clinical Diabetes* 2007; 25:2: 50-6.
3. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
4. 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.
5. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 361-76.
6. Hirsch I, Bode B, Garg S, et al. 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.
7. *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.
8. *Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV.* Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779-84.
 9. *Bode BW, Steed RD, Davidson PC.* Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 324-7.
 10. *Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW Jr, et al.* Acute complications associated with insulin pump therapy: report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; 252: 3265-9.
 11. *Knight G, Jennings AM, Boulton AJM, Tomlinson S, Ward JD.* Severe hyperglycaemia and ketoacidosis during routine treatment with an insulin pump. *BMJ* 1985; 291: 371-2.
 12. *Διδάγγελος T, Μάλλιας I, Μούσλεχ T, Μανές X, Βλαχογιάννης Α, Δημιτσόγλου Ν, Μαρίνος Ε, Σάτσογλου Ε, 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.
 13. *Διδάγγελος T.Π., Καραμήτσος Δ.Θ.* Συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με αντλία σε ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη. Τόμος περιλήψεων 16ου ετήσιου συνεδρίου Δ.Ε.Β.Ε. 2002: 65.
 14. *Kamaratos A, Lentzas J, Papathanasiou M, et al.* The role of general practitioners in the follow up of type 1 diabetic patients with insulin pump therapy. *Rural Remote Health* 2007; 7: 657.
 15. *Lenhard MJ, Reeves GD.* Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-300.