

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης με αντλία σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Αποτελέσματα προοπτικής μελέτης τριετούς παρακολούθησης

A. Καμαράτος¹
A. Αγγελίδη¹
E. Φουστέρης¹
A. Γανωτοπούλου¹
Σ. Βρακάς¹
Π. Θωμάκος²
Γ. Χριστοφιλίδης¹
Σ. Ηρακλειανού¹
A. Μελιδώνης¹

Περίληψη

Σκοπό της παρούσας προοπτικής μελέτης αποτελεί η επίδραση της θεραπείας με αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης στον γλυκαιμικό έλεγχο και την ασφάλεια ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Ενενήντα τέσσερις ασθενείς, σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας basal-bolus με πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, εντάχθηκαν αρχικά στη μελέτη, ενώ 79 τελικά την ολοκλήρωσαν. Η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών αυτών ήταν τα 3 συναπτά έτη. Στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c ($p < 0.0001$) παρατηρήθηκε στο τέλος του πρώτου έτους και διατηρήθηκε για τα επόμενα έτη για το σύνολο του πληθυσμού. Παρομοίως, στατιστικά σημαντική ήταν η μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ($p < 0.0001$), των μονάδων βασικής ινσουλίνης και του λόγου των μονάδων της βασικής ινσουλίνης προς τις αντίστοιχες των δόσεων εφόδου ($p < 0.001$). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή του σωματικού βάρους. Συμπερασματικά, η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης παρουσίασε σχεδόν άριστη γλυκαιμική ρύθμιση, με μειωμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας και δίχως να επάγει αύξηση του σωματικού βάρους κατά τη διάρκεια της μελέτης. Τέλος, η συγκεκριμένη αυτή θεραπευτική προσέγγιση συνοδεύτηκε από μειωμένες ημερήσιες ανάγκες σε ινσουλίνη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με αντλία (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) αποτελεί σήμερα έναν καθιερωμένο τρόπο προσομοίωσης της παγκρεατικής έκκρισης ινσουλίνης υπό φυσιολογικές συνθήκες, η οποία θεωρείται ότι είναι η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση για τη διαχείριση και τη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1)¹⁻⁹.

Σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, ιδιαίτερα σε άτομα με πτωχό έλεγχο του διαβήτη, έχει φανεί με τη χρήση της CSII σε αντίθεση με το σχήμα των πολλαπλών ημερήσιων ενέσεων ινσουλίνης (MDI)⁴⁻⁶⁻⁸. Επιπλέον, διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την ανωτερότητα της CSII όσον αφορά τις ανάγκες σε ινσουλίνη⁵, τη συχνότητα των επεισοδίων υπογλυκαιμίας⁵⁻⁷ και διαβητικής κετοξέωσης⁵.

¹ Διαβητολογικό Κέντρο, Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά

² Διαβητολογικό Κέντρο & Κλινική, ΔΘΚΑ ΥΓΕΙΑ

Τα ποσοστά εφαρμογής της αντλίας ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ1 διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των χωρών, με αξιοσημείωτη όμως τάση αύξησης παγκοσμίως. Στις ΗΠΑ, έως 40% των ασθενών με ΣΔ1 εκτιμάται να είναι σε CSII¹⁰, ωστόσο μικρότερα ποσοστά χρήσης CSII έχουν αναφερθεί στην Ευρώπη¹⁰. Περαιτέρω προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης απαιτούνται, προκειμένου να προσδιοριστούν οι ασθενείς εκείνοι που μπορούν περισσότερο να ωφεληθούν από τη χρήση της CSII. Η παρούσα προοπτική μελέτη είναι η πρώτη που διερευνά την επίδραση της θεραπείας με CSII στον γλυκαιμικό έλεγχο ατόμων με ΣΔ1 στον ελληνικό πληθυσμό. Οι ασθενείς της μελέτης μας ήταν προηγουμένως σε MDI θεραπεία με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο. Η περίοδος παρακολούθησης των ασθενών αυτών ήταν 3 συναπτά έτη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σχεδιασμός και πληθυσμός της μελέτης

Αυτή η προοπτική μελέτη διάρκειας 3 ετών διεξήχθη σε ένα τριτοβάθμιο ελληνικό νοσοκομείο (Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά, Ελλάδα) κατά τη διάρκεια των ετών 2009-2012. Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου και διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι, όπως αυτές αναθεωρήθηκαν το 2008¹¹. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη παρακολουθούνταν στα εξωτερικά τακτικά ιατρεία του διαβητολογικού κέντρου και έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 94 ασθενείς με ΣΔ1 σε MDI θεραπεία (4 ενέσεις ημερησίως), οι οποίοι κατόπιν εντάχθηκαν σε CSII. Κανένας από τους ασθενείς δεν ανέφερε ιστορικό επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας (όπου χρειάστηκε νοσηλεία ή βοήθεια τρίτου προσώπου), διαβητικής κετοξέωσης ή μειωμένη νεφρική / ηπατική λειτουργία. Προσδιορισμός της HbA1c γινόταν κάθε 3 μήνες. Από όλους τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να μετρήσουν το σάκχαρο αίματος με τον μετρητή τους τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα και να καταγράφουν τα αποτελέσματα στο ημερολόγιο αυτοελέγχου τους. Όλοι οι ασθενείς εκπαιδεύτηκαν στη λειτουργία και χρήση της συσκευής από ειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό. Οι ασθενείς κλήθηκαν επίσης να συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τα επεισόδια υπογλυκαιμίας, καθώς και τη δοσολογία της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια του έτους

πριν από την εισαγωγή τους στη μελέτη. Η υπογλυκαιμία¹² και η διαβητική κετοξέωση¹³ ορίστηκαν σύμφωνα με τον ορισμό της ADA. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) εκτιμήθηκε σε κάθε επίσκεψη ασθενούς, ενώ το λιπιδαιμικό προφίλ προσδιορίστηκε ανά εξάμηνο. Όλοι οι συμμετέχοντες παρακολουθούνταν κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια της μελέτης. Η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη, τα επίπεδα της HbA1c, ο ΔΜΣ και το λιπιδαιμικό προφίλ καταγράφονταν σε ετήσια βάση.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα που έχουν εισαχθεί αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το IBM SPSS λογισμικό V.20 (IBM, Νέα Υόρκη, ΗΠΑ). Η υπόθεση της κανονικότητας των μετρήσεων ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Shapiro Wilk για κάθε έτος της δειγματοληψίας. Για τις κατηγορικές μεταβλητές υπολογίστηκαν η συχνότητα και το ποσοστό αυτών, ενώ για τις ποσοτικές μεταβλητές η μέση και τυπική απόκλιση. Η υπόθεση της σφαιρικότητας ελέγχθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας Mauchly¹⁴, ενώ η μέθοδος Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις κατά ζεύγη, μεταξύ του αρχικού και του τελευταίου έτους. Τιμή p ίση ή μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ενεήντα τέσσερις ασθενείς με ΣΔ1 υπό θεραπεία με MDI με μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο είχαν αρχικά ενταχθεί, ενώ 79 τελικά ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Από τους 15 ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι 10 εξαιρέθηκαν λόγω απώλειας των επισκέψεων παρακολούθησης, οι 4 λόγω απώλειας της ασφαλιστικής ικανότητας και ένας ασθενής (γυναίκα) λόγω νεο-διάγνωσης με συστηματικό νόσημα (ψωρίαση). Ανάμεσα στους 79 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι 40 χρησιμοποίησαν την αντλία ινσουλίνης Paradigm της Medtronic και οι 39 την αντλία ινσουλίνης Accu-Chek. 26 ασθενείς έλαβαν ινσουλίνη lispro (Humalog, Eli Lilly and Co., Indianapolis, USA), 25 ινσουλίνη glulisine (Apidra, Sanofi-Aventis, Frankfurt am Main, Γερμανία) και 28 ασπαρτική ινσουλίνη (NovoRapid, Novo Nordisk, Κοπεγχάγη, Δανία). Όλοι οι ασθενείς χρησιμοποίησαν την κοιλιακή χώρα ως τη μοναδική ανατομική περιοχή για την εισαγωγή της αντλίας, με αλλαγή της θέσης της κάθε 3.2 ± 2.3 ημέρες. Η συχνότητα διακοπής

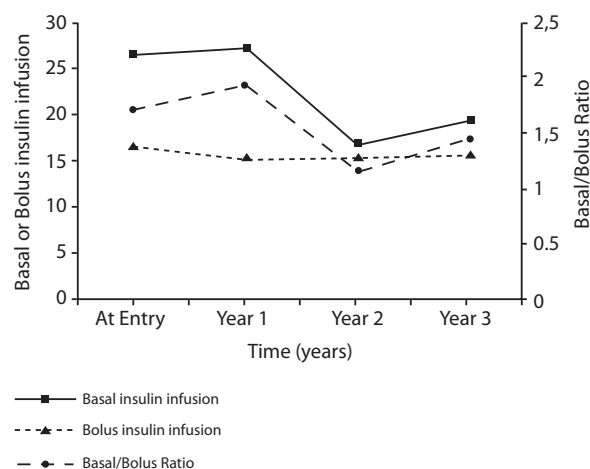
της αντλίας (για καθημερινό λουτρό, κολύμβηση, σεξουαλική δραστηριότητα) ήταν 1.3 ± 0.3 φορές την ημέρα, με μέση συνολική διάρκεια 56 λεπτά. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της HbA1c παρατηρήθηκε μεταξύ της έναρξης (έτος 0) και του πρώτου έτους της μελέτης (9.6 ± 1.8 έναντι 7.2 ± 0.9 , $p < 0.001$), ενώ οι τιμές της HbA1c δεν διέφεραν σημαντικά για τα επόμενα έτη παρακολούθησης (Πίν. 2). Το βάρος, ο ΔΜΣ, οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, της HDL και LDL-χοληστε-

ρόλης, των τριγλυκεριδίων και τα επεισόδια μόλυνσης από την αντλία δεν διέφεραν σημαντικά από την έναρξη της μελέτης και για όλα τα έτη παρακολούθησης (Πίν. 2). Επιπλέον, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη δόση της βασικής (basal) ινσουλίνης και της αναλογίας των basal/bolus ($p < 0.0001$) μεταξύ της αρχικής τιμής και των επόμενων ετών παρακολούθησης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά αναφορικά με τις δόσεις εφόδου ινσουλίνης (bolus) (Σχήμα 1).

Σημαντική μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων παρατηρήθηκε κατά την περίοδο παρακο-

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών (τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή \pm SD).

Μεταβλητές	
N	79
Φύλο Άνδρες/Γυναίκες	49/30
Ηλικία (έτη)	43.5 ± 12.1
Διάρκεια του διαβήτη (έτη)	16 ± 9.6
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m^2)	26.25 ± 5.39
Ύψος (cm)	167.1 ± 8
Βάρος (kg)	73.38 ± 15.36
HbA1c (%)	9.6 ± 1.8
Βασική ινσουλίνη (IU)	27.7 ± 13.8
Ταχεία ινσουλίνη (IU)	17.1 ± 7.4
Basal / Bolus σχέση	1.71 ± 0.6
Υπογλυκαιμικά επεισόδια (συμβάντα/μήνα)	26.6 ± 28.2
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	194.1 ± 32.9
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	48.6 ± 17.4
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	122.4 ± 33.8
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	114.9 ± 66.3



Σχήμα 1. Δόσεις βασικής ινσουλίνης (basal), ινσουλίνης εφόδου (bolus) και ο λόγος αυτών (basal/bolus) για το σύνολο του πληθυσμού μελέτης που αποτελείται από ασθενείς με ΣΔ1 σε αντλία ινσουλίνης CSII.

Πίνακας 2. Σωματομετρικά χαρακτηριστικά, HbA1c, λιπιδαιμικό προφίλ, δόσεις βασικής ινσουλίνης (basal), εφόδου (bolus), ο λόγος αυτών (basal/bolus) και το σύνολο των υπογλυκαιμικών επεισοδίων στα άτομα με αντλία ινσουλίνης CSII κατά την εισαγωγή στη μελέτη και κατά τη διάρκεια της τριετούς παρακολούθησης.

	Έτος 0	Έτος 1	Έτος 2	Έτος 3	p-values
ΔΜΣ	26.25 ± 5.39	26.45 ± 5.18	26.33 ± 5.06	25.90 ± 4.36	0.93
Βάρος (kg)	73.38 ± 15.36	73.96 ± 15.13	73.73 ± 15.31	73.5 ± 13.91	0.99
HbA1c (%)	9.6 ± 1.8	7.2 ± 0.9	7.4 ± 1.2	7.5 ± 1.2	<0.0001
Βασική ινσουλίνη (IU)	27.7 ± 13.8	28.6 ± 13.4	17.6 ± 8.7	19.3 ± 7.5	<0.0001
Bolus ινσουλίνη (IU)	17.1 ± 7.4	16.9 ± 9.1	15.3 ± 6.3	15.7 ± 8.5	0.44
Basal / Bolus σχέση	1.71 ± 0.6	1.8 ± 0.8	1.1 ± 0.4	1.4 ± 0.8	<0.0001
Υπογλυκαιμικά επεισόδια (συμβάματα/μήνα)	26.6 ± 28.2	21.6 ± 24.2	11.2 ± 17.3	9.7 ± 15.2	<0.0001
Λοίμωξη από την αντλία		0.05 ± 0.2	0.05 ± 0.2	0.06 ± 0.2	0.91
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	194.1 ± 32.9	190 ± 31.3	192.8 ± 30.4	183.9 ± 27.3	0.25
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	48.6 ± 17.4	48.6 ± 17.2	51.1 ± 16.8	55.3 ± 15.3	0.07
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	122.4 ± 33.8	119 ± 31.6	119.1 ± 30.2	109.5 ± 28.2	0.11
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	114.9 ± 66.3	111.6 ± 59.3	112.5 ± 64.9	95.1 ± 46.3	0.24

λούθησης ($p < 0.0001$), ιδιαίτερα μεταξύ της έναρξης της μελέτης (αριθμός υπογλυκαιμικών επεισοδίων πριν από τη θεραπεία CSII) και του δεύτερου και τρίτου έτους της θεραπείας με CSII (26.6 ± 28.2 vs 11.2 ± 17.3 και 26.6 ± 28.2 vs 9.7 ± 15.2 , αντίστοιχα, $p < 0.001$) (Πίν. 2). Δεν αναφέρθηκαν επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας ή επεισόδια υπογλυκαιμίας που χρειάστηκαν νοσηλεία. Όσον αφορά τις επιπλοκές, 9 άτομα (11.4%) έπασχαν από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια υποστρώματος και 3 από αυτούς (3.8%) είχαν προηγούμενη θεραπεία με λέιζερ, 6 ασθενείς (7.6%) είχαν λευκωματινουρία, για την οποία όλοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς MEA, και 8 ασθενείς (10.1%) είχαν περιφερική νευροπάθεια. Δεν παρατηρήθηκε στατιστική διαφορά σχετικά με τις επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της μελέτης. Επίσης δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των επεισοδίων της ΔΚΟ, 3 ασθενείς πριν από την έναρξη της μελέτης και 2 ασθενείς ενώ ήταν σε αντλία CSII κατά τη διάρκεια των 3 ετών παρακολούθησης. Επιμέρους ανάλυση διεξήχθη αναφορικά με τον ΔΜΣ (άτομα με κανονικό βάρος, υπέρβαρα και παχύσαρκα) και το φύλο στον γλυκαιμικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά την εξέταση της επίδρασης του ΔΜΣ και του φύλου στον γλυκαιμικό έλεγχο κατά την περίοδο 3 ετών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πολλές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και μετα-αναλύσεων, έχουν καταδείξει την υπεροχή της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης, συγκρίνοντάς τη με τη θεραπεία με εντατικοποιημένο σχήμα MDI. Η εισαγωγή των αναλόγων ινσουλίνης μακράς δράσης σε συνδυασμό με την MDI θεραπεία αμφισβήτησε την ιδέα ότι η θεραπεία με CSII είναι πάντα η καλύτερη επιλογή για τους ασθενείς με ΣΔ1. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν αποτύχει να αποδείξουν την ανωτερότητα της CSII.^{15,16} Υπάρχει σημαντική έλλειψη προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών με μεγάλη διάρκεια παρακολούθησης προκειμένου να αποσαφηνιστεί ποιες ομάδες ασθενών μπορούν πραγματικά να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία CSII. Επιπλέον, περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα υπάρχουν αναφορικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ ασθενούς και αντλίας με την ποιότητα ζωής του.^{17,18} Στην παρούσα προοπτική μελέτη ερευνήσαμε κατά την πάροδο του χρόνου την εξέλιξη και τον γλυ-

καιμικό έλεγχο με τη χρήση αντλίας – CSII σε έναν ελληνικό πληθυσμό με ΣΔ1 ο οποίος ακολουθούσε προηγουμένως εντατικοποιημένο θεραπευτικό σχήμα MDI με αρρυθμιστο γλυκαιμικό έλεγχο. Μια σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, περιλαμβανομένων των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, παρατηρήθηκε στο τέλος του πρώτου έτους για το σύνολο του πληθυσμού καθώς και για όλα τα επίπεδα ΔΜΣ. Αυτό το εύρημα συμφωνεί με τα αποτελέσματα προηγούμενων σχετικών μελετών^{19,20}. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι μέχρι το τέλος του πρώτου έτους ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών κατάφερε να φτάσει την HbA1c κοντά στον στόχο των κατευθυντήριων οδηγιών της ADA (HbA1c < 7%). Επίσης, αξιοσημείωτο είναι ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος διατηρήθηκε καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης και των τριών ετών. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αγωγής με αντλία ινσουλίνης CSII για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, σε σχέση με προηγούμενες μελέτες με μικρότερη^{19,20} ή και μεγαλύτερη χρονική διάρκεια παρακολούθησης^{21,23}. Όσον αφορά την υπογλυκαιμία, τα συνολικά επεισόδια υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της αγωγής με εντατικοποιημένο σχήμα MDI μειώθηκαν σημαντικά κατά το τέλος του πρώτου και του δεύτερου χρόνου με τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης CSII (21.6 ± 24.2 και 11.2 ± 17.3 επεισόδια ανά ασθενή ανά μήνα, αντίστοιχα). Η εμφάνιση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων παραμένει σταθερή μετά το δεύτερο έτος και καθ' όλο το τρίτο έτος κατά τη διάρκεια παρακολούθησης.

Η μακρά περίοδος της παρακολούθησης και ο σχεδιασμός της μελέτης μας επέτρεψε τον ακριβή προσδιορισμό των επεισοδίων υπογλυκαιμίας στη δεδομένη χρονική περίοδο. Η μικρή διάρκεια της παρακολούθησης σε διάφορες προηγούμενες μελέτες έχει αναγνωριστεί ως ένα σημαντικό μειονέκτημα για την αξιολόγηση της επίπτωσης των πραγματικών επεισοδίων υπογλυκαιμίας κατά τη χρήση της αντλίας ινσουλίνης CSII^{5,18,24,25}. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, αν και οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες για να καταγράφουν τα επεισόδια υπογλυκαιμίας στο ημερολόγιό τους και να εκτελούν τουλάχιστον τέσσερις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας έχει υποτιμηθεί. Επιπλέον, η τεκμηρίωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της περιόδου με εντατικοποιημένο σχήμα MDI βασίστηκε στην υπενθύμιση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας το προηγούμενο έτος πριν από τη συμμετοχή τους στη

μελέτη. Τα ευρήματά μας υποστηρίζουν περαιτέρω την ουδέτερη επίδραση της αγωγής με CSII στον ΔΜΣ και, κατά συνέπεια, και για την επακόλουθη ενδεχομένως καρδιαγγειακή επιβάρυνση. Εύρημα σημαντικό δεδομένου ότι αξιόλογη αύξηση του σωματικού βάρους έχει αναφερθεί με αγωγή εντατικής ινσουλινοθεραπείας. Η μελέτη μας έδειξε έναν σταθερό ΔΜΣ καθ' όλη τη διάρκεια των 3 χρόνων παρακολούθησης, τόσο για το σύνολο του πληθυσμού όσο και για τις υποομάδες του ΔΜΣ που είναι σύμφωνος με τα ευρήματα και άλλων διαχρονικών μελετών^{19,20}. Θα περίμενε κανείς ότι η μείωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων μετά το πρώτο έτος παρακολούθησης θα οδηγούσε σε μείωση του BMI, ωστόσο σε αυτή τη μελέτη ο ΔΜΣ παρέμεινε σταθερός. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου ήταν βελτιωμένος. Είναι επίσης σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν είναι ακόμα σαφές αν η μείωση της HbA1c και των υπογλυκαιμικών επεισοδίων οφείλεται στην απλή χρήση του CSII ή στην υποχρεωτική εκπαίδευση του ασθενούς που συνοδεύει την εφαρμογή της αντλίας ή στον συνδυασμό και των δύο.

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι η μακρά περίοδος παρακολούθησης και η προοπτική σχεδίασής της. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη με στόχο τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης CSII σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 στην Ελλάδα ειδικά κατά τη διάρκεια των ετών της οικονομικής κρίσης.

Μια σημαντική αδυναμία είναι ότι τα δεδομένα προέρχονται μόνο από κέντρο μελέτης σε έναν αστικό πληθυσμό και συνεπώς υποβάλλονται σε όλα τα μειονεκτήματα των μελετών αυτών. Παράμετροι για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ατόμων πριν και μετά τη θεραπεία με CSII δεν συμπεριλήφθηκαν.

Συνοπτικά, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που αντικατέστησαν το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας MDI με αγωγή με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης υποδοριώς CSII είχαν ως αποτέλεσμα την επίτευξη ευγλυκαιμίας για μεγάλη χρονική περίοδο χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και με σημαντική μείωση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Η αγωγή με αντλία CSII είχε ουδέτερη επίδραση στον ΔΜΣ τουλάχιστον κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων ετών παρακολούθησης μετά την εφαρμογή της αντλίας.

Abstract

Kamaratos A, Angelidi A, Fousteris E, Ganotopoulou A, Vrakas S, Thomakos P, Cristofilidis G, Iraklianos S, Melidonis A. Efficacy and safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion with pump therapy in a cohort of Type 1 diabetes patients. A Three-year prospective study. *Hellenic Diabetol Chron* 2016; 2: 93-98.

The purpose of the present prospective study was to investigate the efficacy and safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion with pump therapy in a cohort of Type 1 diabetes patients. Ninety-four patients, previously on intensified basal-bolus insulin therapy with poor glycemic control, were initially recruited. Seventy-nine patients completed the study. The follow-up period was 3 years. A statistically significant decrease of HbA1c ($p < 0.0001$) was observed at the end of year 1 and retained for the following years for the whole population. Similarly, significantly fewer hypoglycemic episodes occurred during the follow-up period ($p < 0.0001$) compared to study entry. Insulin pump treatment was not accompanied with weight changes across all body mass index strata. In conclusion, continuous subcutaneous insulin infusion achieved almost optimal glycemic control, reduced hypoglycemic episodes without weight gain and was well tolerated for the whole study period. Finally, this therapeutic approach was accompanied with lower daily insulin requirements.

Βιβλιογραφία

1. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br Med J* 1978; 1: 204-7.
2. Kitabchi AE, Fisher JN, Burghen GA, Gaylord MS, Blank NM. Evaluation of a portable insulin infusion pump for outpatient management of brittle diabetes. *Diabetes Care* 1979; 2: 421-4.
3. Pickup JC, White MC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home. *Lancet* 1979; 2: 870-3.
4. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590-6.
5. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 941-51.
6. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25: 765-74.
7. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Con-

- tinuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2010; CD005103.
8. *Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannuci E.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47: 77-81.
 9. *Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al.* Comparative Effectiveness and Safety of Methods of Insulin Delivery and Glucose Monitoring for Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 336-47.
 10. *Pickup J.* Insulin Pumps. *Int J Clin Pract Suppl* 2011; 170: 16-9.
 11. *Williams JR.* The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ.* 2008; 86: 650-2.
 12. *Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al.* Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.
 13. *Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN.* Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-43.
 14. *Keppel G, Wickens TD.* Design and analysis: A researcher's handbook. 4th ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall, 2004.
 15. *Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, et al.* In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med.* 2008; 25: 326-32.
 16. *DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ; Dutch Insulin Pump Study Group.* A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care.* 2002; 25: 2074-80.
 17. *Cummins E, Royle P, Snaith A, et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14(11).
 18. *Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R.* Insulin Pump Therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-87.
 19. *Rodrigues LA, Reid HA, Ismail K, Amiel SA.* Indications and efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in Type 1 diabetes mellitus: a clinical audit in a specialist service. *Diabet Med* 2005; 22: 842-9.
 20. *Merheb M, Chaiban J, Salti I, Sammak R, Choucair M, Nasrallah M.* Insulin Pump Therapy in Type 1 Diabetic Patients: Experience at the American University of Beirut Medical Center. *Int J Diabetes & Metabolism* 2008; 16: 57-61.
 21. *Carlsson BM, Attvall S, Clements M, Gumpeny SR, Pivodic A, Sternemalm L, Lind M.* Insulin Pump-Long-Term Effects on Glycemic Control: an observational Study at 10 Diabetes Clinics in Sweden. *Diabetes Technol Ther* 2013; 15: 302-7.
 22. *Mameli C, Scaramuzza AE, Ho J, Candona-Hernandez R, Suarez-Ortega L, Zuccotti GV.* A 7-year follow up retrospective, international, multicenter study of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2014; 51: 205-10.
 23. *Schaepehynck P, Renard E, Jeandidier N.* A recent survey confirms the efficacy and the safety of implanted insulin pumps during long-term use in poorly controlled type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 657-60.
 24. *Pickup J, Mattock M, Kerry S.* Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.
 25. *Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N.* Clinical and cost-Effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii, 1-171.
 26. *McNay EC, Teske JA, Kotz CM.* Long-term, intermittent, insulin-induced hypoglycemia produces marked obesity without hyperphagia or insulin resistance: a model for weight gain with intensive insulin therapy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304: E131-8.

Λέξεις-κλειδιά:

Συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης
Γλυκαιμικός έλεγχος
Υπογλυκαιμία

Key-words:

Continuous subcutaneous insulin infusion
Glycemic control
Hypoglycemia