

FAITH

Field Ambulance Insulin pump THERapy

Diabetická asociace České republiky

Závěrečná zpráva

Zdůvodnění zprávy:	Vyhodnocení úspěšnosti projektu
Začátek projektu:	1. 8. 2014
Ukončení projektu:	31. 3. 2018
Zadavatel:	prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA prezident DAČR Diabetická asociace České republiky V Úvalu 84 (FN Motol) 150 00 Praha 5

1.0.	TITULNÍ STRANA	1
2.0	OBSAH	2
3.0	OSNOVA	3
3.1	Název hodnocení	3
3.2	Garant projektu	3
3.3	Publikace, prezentace, poster	3
3.4	Trvání projektu	3
3.5	Popis projektu	3
3.6	Cíle	3
3.7	Metodologie	3-4
3.8	Časová osa projektu	4
3.9	Diagnóza a hlavní kritéria pro zařazení	4
3.10	Kritéria pro vyhodnocení	4
3.11.	Statistické metody	4-5
3.12	Pracoviště	5
4.0	SOUHRN	6-14
	4.1 Soubor pacientů a základní popis vstupních údajů	
	4.2 Vstupní dávka inzulínu a indikace léčby	
	4.3 Vývoj parametrů v čase	
	4.4 Výskyt komplikací	
5.0	ZÁVĚR	15-21
6.0	LITERATURA	22

3.1 Název hodnocení

FAITH

3.2 Garant projektu

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

3.3 Publikace, prezentace, POSTER

Žádné publikace v době závěrečné zprávy (červen 2018).

3.4 Trvání projektu

- nábor pacientů 1.8.2014 do 31.3.2017
 - ukončení 31.3.2018
-

3.5 Popis projektu

Projekt FAITH byl připraven s ohledem na rostoucí klinický význam terapie inzulinem, indikovaný u nedostatečně kompenzovaných pacientů.

Projekt FAITH měl charakter neinterventního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 12 měsíců, jehož cílem bylo získat informace o významu efektivity léčby CSII.

Projektu FAITH se účastnilo 17 diabetologických ambulancí. Zaznamenána byla základní antropometrická a laboratorní data, důvody pro léčbu inzulinovou pumpou, komplikace, celková dávka inzulinu, typ kanyly a pumpy a způsob léčby. Kontrolní data byla zaznamenána po 3, 6, 9 a 12 měsících.

3.6 Cíle

- ověření efektivity léčby CSII v diabetologické ambulanci
 - ověření bezpečnosti léčby CSII v diabetologické ambulanci
 - stanovení přenosu CGM pro výsledky léčby CSII v diabetologické ambulanci
-

3.7 Metodologie

- Výběr vhodného pacienta, který splňuje indikační kritéria pro léčbu inzulinovou pumpou.
- Výběr vhodného pacienta a jeho souhlas.

- Vyplnění kontaktních údajů a odeslání pacienta do diabetologického centra.
- Hospitalizace pacienta v diabetologickém centru pro potvrzení indikace a edukaci pacienta.
- Zaznamenání základních vstupních dat/zajistí diabetologické centrum/ do elektronického crfu.
- Pravidelné kontroly po 3, 6, 9 měsících v diabetologické ambulanci (vyšetření kontinuálním senzorem v době kontroly), zaznamenání kontrolních dat do elektronického crfu a předání do diabetologického centra.
- Po 12 měsících kontrolní hospitalizace se zhodnocením zdravotního stavu a efektivity léčby inzulinovou pumpou a zaznamenání dat do elektronického crfu.

3. 8 Časová osa projektu

- přípravná fáze – 05/14 – 07/14
- vlastní realizace projektu 08/14 - 03/18
- vyhodnocení a závěry 04/18 - 06/18
- uzavření projektu závěrečná zpráva 07/18
- publikace výsledků 10/18

3. 9 Diagnóza a hlavní kritéria pro zařazení

Zařazovací kritéria

- Dospělí pacient (starší 18 let věku) se stanovenou diagnózou diabetes mellitus
- Pacienti vhodní k léčbě CSII

Vyřazovací kritéria:

- Nebyla stanovena

3. 10 Kritéria pro vyhodnocení

Bezpečnost:

- Dle platné legislativy a s ohledem na charakter projektu, nebyly pro registrované léčivé přípravky v průběhu projektu zaznamenány žádné nežádoucí účinky, včetně závažných nežádoucích příhod

3. 11 Statistická metodika

Základní demografická, klinická a laboratorní data byla sumarizována pomocí standardních popisných statistik – pro celý soubor pacientů a podle pohlaví. Dále byla popsána délka hospitalizace a stav pacienta při propuštění, včetně klinických a laboratorních údajů.

Glykemický profil pacientů byl charakterizován na základě popisných statistik a obrázků pro jednotlivé hodnoty glykémie zvlášť, tedy hodnoty měřené v pěti denních dobách (na lačno, po snídani, před obědem, před večeří, před spaním) a ve třech určených dnech (první den po

nasazení inzulínu, po úpravě dávky inzulínu a před propuštěním). Dále byl glykemický profil popsán zvlášť pro pacienty léčené kombinací bazálního a bolusového inzulínu a pro pacienty léčené premixovaným inzulínem.

Vyhodnocení, zda se glykemický profil pacientů měřený ve třech určených dnech lišil, bylo provedeno na základě lineárního modelu s náhodnými efekty. Tento model je vhodný v případě, že jsou měření opakovaně prováděna na stejných pacientech, tedy data jsou korelovaná a není možné použít metody pro porovnání souborů s nezávislými pozorováními. Takový přístup je možné chápat jako určité zobecnění párového t-testu v případě, že je opakovaných měření více než dvě. Nejprve byl pro každou denní dobu zvlášť uvažován následující model

$$G_i = \mathbf{d}_i^T \boldsymbol{\beta} + b_i + e_i, \quad (1)$$

kde G_i značí hodnotu glykémie v danou denní dobu, \mathbf{d}_i^T je pevný efekt dne (první den po nasazení inzulínu, po úpravě dávky inzulínu a před propuštěním) a b_i je náhodná konstanta specifická pro daného pacienta. Testovala se nulová hypotéza $\boldsymbol{\beta} = \mathbf{0}$ (hodnoty glykémie jsou až na náhodnou fluktuaci shodné ve všech třech dnech), oproti alternativní hypotéze $\boldsymbol{\beta} \neq \mathbf{0}$ (hodnoty glykémie se systematicky liší). Tento model byl také pro úplnost použit zvlášť pro pacienty léčené kombinací bazálního a bolusového inzulínu a pro pacienty léčené premixovaným inzulínem. Vliv režimu (kombinace bazálního a bolusového inzulínu vs premixovaný inzulín) byl vyhodnocen zařazením a otestováním pevného efektu včetně interakce. Následně byl sestaven analogický model pro všechny hodnoty glykémie, tedy do modelu (1) byl přidán pevný efekt pro denní dobu včetně interakce. Takový model je z hlediska statistické teorie vhodnější, protože nedochází k problému mnohonásobného testování. Nakonec byl i v tomto modelu testován vliv režimu.

Analýza dat byla provedena ve statistickém softwaru R, k práci s modely s náhodnými efekty byla využita knihovna nlme. Parametry byly odhadnuty metodou “ML” (maximalizace věrohodnostní funkce) a porovnání modelů bylo provedeno na základě testu poměrem věrohodností. Hladina významnosti byla stanovena na 5 %.

3. 12 Pracoviště

- Toto hodnocení obsahuje data od pacientů s diabetem mellitem ze 17 zapojených pracovišť v České republice. (Tabulka 1)

Tabulka 1

Havířov	1	Ostrava	1
Havlíčkův Brod	1	Plzeň	1
Hlinsko	1	Praha	3
Hodonín	1	Příbram	1
Cheb	1	Sokolov	1
Karlovy Vary	1	Třinec	1
Kladno	1	Uherské Hradiště	1
Kroměříž	1		

4.1 SOUBOR PACIENTŮ A ZÁKLADNÍ POPIS VSTUPNÍCH ÚDAJŮ

Analyzovaný soubor tvořilo 79 pacientů s diabetem, kteří ke kompenzaci onemocnění využívají inzulinovou pumpu. V tabulce 1 jsou sumarizované základní charakteristiky pacientů v čase vstupu pacientů do studie. Ve studii mírně převládali muži (54,4 %) nad ženami (45,6 %) a průměrný věk pacienta nabýval 39 let. Ve většině případů trpěl pacient diabetem I. typu (94,9 %). Kolem 23 % pacientů bylo při vstupu do studie léčeno hypolipidemiky a kolem 30 % antihypertenzivy.

Tabulka 1 Základní popisná statistika souboru

Parametr	Statistika	Výsledek
Pohlaví (N = 79)		
Muž	N (%)	43 (54,4 %)
Žena	N (%)	36 (45,6 %)
Věk [roky] (N = 79)	N	79
	Průměr (SD)	39,1 (12,5)
	Medián (Min; Max)	39,0 (18,0; 80,0)
Věk [roky] (N = 79)		
<30	N (%)	19 (24,1 %)
30–39	N (%)	22 (27,8 %)
40–49	N (%)	24 (30,4 %)
50–59	N (%)	9 (11,4 %)
≥60	N (%)	5 (6,3 %)
Váha [kg] (N = 79)	N	79
	Průměr (SD)	75,5 (15,0)
	Medián (Min; Max)	74,0 (52,0; 119,0)
Výška [cm] (N = 79)	N	79
	Průměr (SD)	173,1 (9,8)
	Medián (Min; Max)	172,0 (155,0; 200,0)
TK systolický [mmHg] (N = 79)	N	77
	Průměr (SD)	128,4 (16,8)
	Medián (Min; Max)	125,0 (100,0; 174,0)
TK diastolický [mmHg] (N = 79)	N	71
	Průměr (SD)	80,0 (11,1)
	Medián (Min; Max)	80,0 (60,0; 104,0)
Tepová frekvence [p/min] (N = 79)	N	53
	Průměr (SD)	77,2 (13,1)
	Medián (Min; Max)	76,0 (51,0; 102,0)
Glykohemoglobin [mmol/mol] (N = 79)	N	79
	Průměr (SD)	73,4 (14,6)
	Medián (Min; Max)	71,0 (37,0; 115,0)

Parametr	Statistika	Výsledek
Kreatinin [mmol/l] (N = 79)	N	65
	Průměr (SD)	74,1 (18,5)
	Medián (Min; Max)	73,0 (42,0; 170,0)
Celkový cholesterol [mmol/l] (N = 79)	N	78
	Průměr (SD)	4,55 (0,84)
	Medián (Min; Max)	4,60 (2,5; 6,4)
LDL cholesterol [mmol/l] (N = 79)	N	77
	Průměr (SD)	2,48 (0,77)
	Medián (Min; Max)	2,49 (0,6; 4,7)
HDL cholesterol [mmol/l] (N = 79)	N	78
	Průměr (SD)	1,51 (0,51)
	Medián (Min; Max)	1,48 (0,7; 4,1)
eGFR [ml/min/1,73m ²] (N = 79)	N	54
	Průměr (SD)	1,41 (0,29)
	Medián (Min; Max)	1,30 (0,7; 2,1)
Triacylglyceroly [mmol/l] (N = 79)	N	77
	Průměr (SD)	1,25 (1,01)
	Medián (Min; Max)	1,02 (0,4; 8,7)
Retinopatie (N = 79)		
Ano	N (%)	23 (29,1 %)
Ne	N (%)	54 (68,4 %)
Neuvedeno	N (%)	2 (2,5 %)
Nefropatie (N = 79)		
Ano	N (%)	13 (16,5 %)
Ne	N (%)	65 (82,3 %)
Neuvedeno	N (%)	1 (1,3 %)
Periferní neuropatie (N = 79)		
Ano	N (%)	26 (32,9 %)
Ne	N (%)	50 (63,3 %)
Neuvedeno	N (%)	3 (3,8 %)
Autonomní neuropatie (N = 79)		
Ano	N (%)	19 (24,1 %)
Ne	N (%)	58 (73,4 %)
Neuvedeno	N (%)	2 (2,5 %)
ICHS (N = 79)		
Ano	N (%)	2 (2,5 %)
Ne	N (%)	73 (92,4 %)
Neuvedeno	N (%)	4 (5,1 %)
CMP (N = 79)		
Ne	N (%)	77 (97,5 %)
Neuvedeno	N (%)	2 (2,5 %)

Parametr	Statistika	Výsledek
Albuminurie (N = 79)		
Ano	N (%)	22 (27,8 %)
Ne	N (%)	56 (70,9 %)
Neuvedeno	N (%)	1 (1,3 %)
Proteinurie (N = 79)		
Ano	N (%)	12 (15,2 %)
Ne	N (%)	65 (82,3 %)
Neuvedeno	N (%)	2 (2,5 %)
Syndrom diabetické nohy (N = 79)		
Ano	N (%)	3 (3,8 %)
Ne	N (%)	74 (93,7 %)
Neuvedeno	N (%)	2 (2,5 %)
Typ DM (N = 79)		
I. typu	N (%)	75 (94,9 %)
II. typu	N (%)	2 (2,5 %)
Neuvedeno	N (%)	2 (2,5 %)
Vstupní léčba hypolipidemiky (N = 79)		
Ano	N (%)	18 (22,8 %)
Ne	N (%)	61 (77,2 %)
Užitá hypolipidemika (N = 18)		
Atorvastatin	N (%)	5 (27,8 %)
Atoris	N (%)	4 (22,2 %)
Tulip	N (%)	3 (16,7 %)
Fenofibratum	N (%)	1 (5,6 %)
Lescol XL	N (%)	1 (5,6 %)
Rosucard	N (%)	1 (5,6 %)
Rosuvastatin	N (%)	1 (5,6 %)
Simvastatin	N (%)	1 (5,6 %)
Zocor	N (%)	1 (5,6 %)
Vstupní léčba antihypertenzivy (N = 79)		
Ano	N (%)	24 (30,4 %)
Ne	N (%)	55 (69,6 %)
Užitá antihypertenziva (N = 24)		
Ramipril	N (%)	5 (20,8 %)
Perindopril	N (%)	3 (12,5 %)
Tritace	N (%)	3 (12,5 %)
Amlodipin	N (%)	2 (8,3 %)
Amloratio	N (%)	2 (8,3 %)
Prestarium NEO	N (%)	2 (8,3 %)
Concor	N (%)	1 (4,2 %)
Furon	N (%)	1 (4,2 %)

Parametr	Statistika	Výsledek
Indap	N (%)	1 (4,2 %)
Irbesartan	N (%)	1 (4,2 %)
Isoptin SR	N (%)	1 (4,2 %)
Lokren	N (%)	1 (4,2 %)
Lozap	N (%)	1 (4,2 %)
Miril	N (%)	1 (4,2 %)
Nitrsa	N (%)	1 (4,2 %)
Orcal	N (%)	1 (4,2 %)
Piramil	N (%)	1 (4,2 %)
Prenessa	N (%)	1 (4,2 %)
Prestarium Combi	N (%)	1 (4,2 %)
Ramil	N (%)	1 (4,2 %)
Triplixan	N (%)	1 (4,2 %)
Urapidil	N (%)	1 (4,2 %)
Vasocardin	N (%)	1 (4,2 %)
Zorem	N (%)	1 (4,2 %)

4.2 VSTUPNÍ DÁVKA INZULÍNU A INDIKACE LÉČBY

Průměrná dávka inzulínu u pacientů vstupujících do studie je zobrazena v tabulce 2 a odpovídala 52,9 jednotkám. Nejčastějším typem inzulínu byl přípravek Lantus užíván téměř 71 % pacientů. Důvody léčby pacientů jsou sumarizovány v tabulce 3, přičemž pacient mohl mít zaznamenanou více než jednu indikaci léčby.

Tabulka 2 Vstupní dávka jednotek inzulínu

Parametr	N	Průměr (SD)	Medián (Min; Max)
Užitý inzulín ¹ (N = 79)			
Lantus	56 (70,9 %)	24,6 (9,76)	24,0 (8; 56)
Novorapid	36 (45,6 %)	27,2 (10,42)	24,5 (10; 54)
Humalog	16 (20,3 %)	28,6 (16,54)	26,0 (14; 78)
Apidra	15 (19,0 %)	31,2 (17,91)	27,0 (11; 76)
Levemir	12 (15,2 %)	24,1 (8,56)	24,5 (9; 41)
Actrapid	3 (3,8 %)	46,0 (12,12)	48,0 (33; 57)
Glucophage	3 (3,8 %)	2,3 (0,58)	2,0 (2; 3)
Humulin R	3 (3,8 %)	26,0 (3,46)	24,0 (24; 30)
Siofor	3 (3,8 %)	1,7 (0,58)	2,0 (1; 2)
Abasaglar	2 (2,5 %)	14,0 (0,00)	14,0 (14; 14)

Parametr	N	Průměr (SD)	Medián (Min; Max)
Humulin N	2 (2,5 %)	1,0 (0,00)	1,0 (1; 1)
Akarbóza	1 (1,3 %)	3,0 (0,00)	3,0 (3; 3)
Alogliptin	1 (1,3 %)	1,0 (0,00)	1,0 (1; 1)
Glukobay	1 (1,3 %)	3,0 (0,00)	3,0 (3; 3)
Insulinum Glarginu	1 (1,3 %)	20,0 (0,00)	20,0 (20; 20)
Průměrná dávka inzulínu při vstupu [jednotky]	73	52,9 (20,83)	50,0 (23; 119)

¹ Pacient mohl užívat více druhů inzulínu

Tabulka 3 Indikace léčby

Parametr	Statistika	Výsledek
Indikace léčby ¹ (N = 79)		
Dekompenzace diabetu	N (%)	58 (73,4 %)
Hypoglikémie	N (%)	56 (70,9 %)
Přání pacienta	N (%)	43 (54,4 %)
Dawn fenomen	N (%)	20 (25,3 %)
Neuropatie	N (%)	11 (13,9 %)
Prekoncepční příprava	N (%)	9 (11,4 %)
Brittle DM	N (%)	6 (7,6 %)
Inzulinorezistence	N (%)	5 (6,3 %)
Transplantace	N (%)	2 (2,5 %)
Jiný důvod	N (%)	10 (12,7 %)

¹ Pacient mohl mít zaznamenáno více indikací léčby

4.3 VÝVOJ PARAMETRŮ V ČASE

V tabulce 4 je zobrazena změna hodnot sledovaných parametrů při screeningu a v čase 3, 6, 9 a 12 měsíců sledování pacienta. Ze sledovaných parametrů bylo dosaženo statisticky významné změny u parametru hladina glykohemoglobinu, kdy je pozorováno statisticky významné snížení ve všech časech hodnocení od hodnoty glykohemoglobinu při vstupu pacienta do studie ($p \leq 0,001$). Statisticky významný rozdíl byl dále pozorován u velikostí bolusové dávky mezi 3. a 9. měsícem a také mezi 3. a 12. měsícem sledování.

Tabulka 4 Vývoj parametrů v čase

Parametr	N	Průměr (SD)	Medián (Min; Max)	p-hodnota¹
Vývoj glykohemoglobinu (N = 79)				
Screening	79	73,4 (14,58)	71,0 (37; 115)	<0,001
Měsíc 3	62	64,5 (11,33)	64,5 (42; 88)	vs Scr: 0,001
Měsíc 6	70	63,1 (11,08)	61,0 (40; 91)	vs Scr: <0,001
Měsíc 9	57	61,8 (12,34)	61,0 (38; 90)	vs Scr: <0,001
Měsíc 12	70	63,5 (13,83)	60,0 (37; 108)	vs Scr: <0,001
Vývoj hmotnosti (N = 79)				
Screening	79	75,5 (14,96)	74,0 (52; 119)	0,353
Měsíc 3	72	75,7 (14,39)	74,0 (53; 114)	
Měsíc 6	70	74,6 (13,54)	73,0 (52; 111)	
Měsíc 9	67	76,0 (13,75)	73,0 (56; 113)	
Měsíc 12	69	76,8 (14,23)	75,0 (55; 113)	
Vývoj BMI (N = 79)				
Screening	79	25,1 (3,83)	24,0 (19,5; 39,7)	0,418
Měsíc 3	72	25,7 (5,74)	24,3 (18,1; 63,2)	
Měsíc 6	70	25,0 (3,56)	24,3 (18,1; 37,3)	
Měsíc 9	66	25,4 (3,89)	24,5 (19,2; 38,9)	
Měsíc 12	69	25,3 (3,90)	24,5 (19,2; 41,7)	
Vývoj kreatininu (N = 79)				
Screening	65	74,1 (18,49)	73,0 (42; 170)	0,848
Měsíc 12	60	75,2 (17,85)	74,0 (43; 168)	
Vývoj celkového cholesterolu (N = 79)				
Screening	78	4,5 (0,84)	4,6 (2,5; 6,4)	0,670
Měsíc 12	68	4,5 (0,85)	4,5 (2,4; 6,8)	
Vývoj LDL cholesterolu (N = 79)				
Screening	77	2,5 (0,77)	2,5 (0,6; 4,7)	0,515
Měsíc 12	68	2,5 (0,68)	2,4 (0,7; 4,3)	

Parametr	N	Průměr (SD)	Medián (Min; Max)	p-hodnota ¹
Vývoj HDL cholesterolu (N = 79)				0,264
Screening	78	1,5 (0,51)	1,5 (0,7; 4,1)	
Měsíc 12	68	1,5 (0,55)	1,5 (0,7; 4,3)	
Vývoj eGFR (N = 79)				0,797
Screening	54	1,4 (0,29)	1,3 (0,7; 2,1)	
Měsíc 12	50	1,5 (0,26)	1,4 (1,0; 2,1)	
Vývoj triacylglycerolu (N = 79)				0,432
Screening	77	1,3 (1,01)	1,0 (0,4; 8,7)	
Měsíc 12	68	1,1 (0,50)	1,0 (0,4; 2,6)	
Vývoj denní dávka inzulínu				
Bazální dávka				0,393
Screening	76	23,4 (10,04)	23,4 (4,5; 64,0)	
Měsíc 3	65	23,0 (10,28)	22,9 (4,4; 64,0)	
Měsíc 6	63	22,7 (9,92)	22,0 (4,4; 70,0)	
Měsíc 9	59	22,6 (10,02)	20,0 (3,6; 62,0)	
Měsíc 12	68	24,3 (10,52)	23,2 (2,4; 65,0)	
Bolusy				0,004
Screening	76	20,3 (7,01)	20,0 (3,0; 42,5)	
Měsíc 3	65	18,8 (6,35)	20,0 (3,0; 34,3)	vs 9m: 0,022 vs 12m: 0,049
Měsíc 6	63	19,5 (6,46)	20,0 (4,0; 36,3)	
Měsíc 9	59	20,0 (6,71)	21,0 (5,0; 42,3)	
Měsíc 12	67	20,5 (6,62)	21,0 (5,0; 36,5)	
Celková dávka				0,242
Screening	76	43,7 (14,41)	42,8 (7,5; 97,0)	
Měsíc 3	65	41,8 (14,02)	41,0 (7,4; 91,0)	
Měsíc 6	63	42,2 (13,85)	41,8 (8,4; 98,0)	
Měsíc 9	59	42,6 (13,75)	42,2 (8,6; 87,0)	
Měsíc 12	68	44,6 (14,21)	43,0 (7,4; 87,0)	

¹ Použit neparametrický Friemanův test s adjustovaným vícenásobným porovnáním a neparametrický Wilcoxonův znaménkový test, vs Scr = srovnání se vstupní hodnotou, vs 9m = srovnání s hodnotou v 9. měsíci, vs 12m = srovnání s hodnotou v 12. měsíci

4.4 VÝSKYT KOMPLIKACÍ

Přehled vyskytlých komplikací je zobrazen v tabulce 5. Nejčastější zaznamenanou komplikací za celé sledování bylo ucpání kanyly, která se objevila u 30 (38,0 %) pacientů. Alespoň jedna komplikace se objevila u 36 (45,6 %) pacientů a průměrný počet komplikací na pacienta za celé období sledování byl 2,14.

Souvislost výskytu komplikací a kvality léčby hodnocené dle kompenzace onemocnění dle hodnoty glykohemoglobinu na vstupním vyšetření je zobrazena v tabulce 6, přičemž nebyl pozorován statisticky významný rozdíl mezi množstvím glykohemoglobinu a počtem komplikací pacienta.

Tabulka 5 Přehled komplikací

Parametr	N	Počet pacientů s komplikací	Průměrný počet komplikací na pacienta
Screening (N = 79)			
Ketoacidóza (s nutností hospitalizace)	74	0 (0,0 %)	0,00
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	73	8 (11,0 %)	0,27
Technická porucha pumpy	52	0 (0,0 %)	0,00
Ucpání kanyly	51	13 (25,5 %)	0,39
Absces v místě kanyly	52	2 (3,9 %)	0,04
Jiné ¹	79	0 (0,0 %)	0,00
Jakákoli komplikace ¹	79	19 (24,1 %)	0,53
Měsíc 3 (N = 79)			
Ketoacidóza (s nutností hospitalizace)	64	0 (0,0 %)	0,00
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	64	2 (3,1 %)	0,06
Technická porucha pumpy	62	0 (0,0 %)	0,00
Ucpání kanyly	60	10 (16,7 %)	0,23
Absces v místě kanyly	61	0 (0,0 %)	0,00
Jiné ¹	79	1 (1,3 %)	0,01
Jakákoli komplikace ¹	79	12 (15,2 %)	0,24
Měsíc 6 (N = 79)			
Ketoacidóza (s nutností hospitalizace)	60	0 (0,0 %)	0,00
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	61	3 (4,9 %)	0,08
Technická porucha pumpy	59	1 (1,7 %)	0,02
Ucpání kanyly	58	10 (17,2 %)	0,31
Absces v místě kanyly	58	1 (1,7 %)	0,02
Jiné ¹	79	1 (1,3 %)	0,01
Jakákoli komplikace ¹	79	15 (19,0 %)	0,33

Parametr	N	Počet pacientů s komplikací	Průměrný počet komplikací na pacienta
Měsíc 9 (N = 79)			
Ketoacidóza (s nutností hospitalizace)	54	1 (1,9 %)	0,02
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	54	2 (3,7 %)	0,07
Technická porucha pumpy	52	2 (3,9 %)	0,04
Ucpání kanyly	52	9 (17,3 %)	0,38
Absces v místě kanyly	52	0 (0,0 %)	0,00
Jiné ¹	79	2 (2,5 %)	0,03
Jakákoli komplikace ¹	79	10 (12,7 %)	0,37
Měsíc 12 (N = 79)			
Ketoacidóza (s nutností hospitalizace)	57	2 (3,5 %)	0,04
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	58	5 (8,6 %)	0,17
Technická porucha pumpy	57	2 (3,5 %)	0,04
Ucpání kanyly	56	14 (25,0 %)	0,57
Absces v místě kanyly	55	4 (7,3 %)	0,07
Jiné ¹	79	3 (3,8 %)	0,04
Jakákoli komplikace ¹	79	22 (27,9 %)	0,67
Celé období léčby ¹ (N = 79)			
Ketoacidóza (s nutností hospitalizace)	79	2 (2,5 %)	0,04
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	79	11 (13,9 %)	0,54
Technická porucha pumpy	79	3 (3,8 %)	0,06
Ucpání kanyly	79	30 (38,0 %)	1,32
Absces v místě kanyly	79	5 (6,3 %)	0,09
Jiné	79	5 (6,3 %)	0,09
Jakákoli komplikace	79	36 (45,6 %)	2,14

¹ Vztaheno na počet pacientů celého souboru

Tabulka 6 Komplikace vůči kompenzaci dle množství glykohemoglobinu

Parametr	0 komplikací	1–3 komplikace	>3 komplikace	p-hodnota ¹
Glykohemoglobin [mmol/mol]				0,325
N	43	22	14	
Průměr (SD)	72,2 (13,47)	77,7 (14,85)	70,4 (17,27)	
Medián (min; max)	70,0 (48; 115)	73,5 (58; 107)	68,5 (37; 98)	
Glykohemoglobin				0,492
<60 mmol/mol	7 (16,3 %)	2 (9,1 %)	4 (28,6 %)	
60–70 mmol/mol	14 (32,6 %)	5 (22,7 %)	3 (21,4 %)	
70–80 mmol/mol	12 (27,9 %)	6 (27,3 %)	4 (28,6 %)	
80–90 mmol/mol	6 (14,0 %)	5 (22,7 %)	0 (0,0 %)	
>90 mmol/mol	4 (9,3 %)	4 (18,2 %)	3 (21,4 %)	

¹ Použit neparametrický Kruskalův-Wallisův a Pearsonův chí-kvadrát test.

5.0 Závěr

Diabetes mellitus 1. typu je chronická, zatím nevyléčitelná nemoc, jejímž hlavním příznakem je hyperglykémie. Čím vyšší je glykémie a čím delší dobu je hyperglykémii exponován organismus, tím vyšší je riziko pozdních komplikací. Jejich společným jmenovatelem je zejména poškození cév (odtud komplikace mikrovaskulární a makrovaskulární). S jistou mírou simplifikace lze tvrdit, že vaskulární komplikace jsou konstantní následek nedostatečně či špatně léčeného diabetu. Nejde o to, jestli se objeví, ale kdy. Nakolik je rizikovost hyperglykémie zřejmá, vyplývá i ze skutečnosti že hranice pro diagnózu diabetu se odvíjí od hodnoty, od níž se zvyšuje riziko komplikací.

Obecným cílem terapie diabetu je snížení morbidity a mortality pacientů. Protože je hyperglykémie základním příznakem diabetu a je prokázána korelace mezi výškou glykémie a rizikem komplikací, je počinem první volby snížení glykémie na normální hodnoty. Důkaz, který potvrdil, že snížení glykémie sníží riziko komplikací, přinesla poprvé studie DCCT, jejíž výsledky byly publikované začátkem 90. let – osoby léčené intenzifikovaným inzulínovým režimem (inzulín bolus/bazál, selfmonitoring, edukace) jsouce diabetiky 1. typu dosáhly téměř o 2 % nižšího glykovaného hemoglobinu ve srovnání s osobami léčenými tzv. konvenčním režimem, po čemž následovalo významné snížení rizika mikrovaskulárních komplikací. Prodloužené sledování pacientů zařazených do studie DCCT (EDIC) prokázalo, že vliv lepší kompenzace na snížení rizika makrovaskulárních komplikací se projeví až s odstupem času. Tito nemocní se dostali po ukončení aktivní fáze léčby na stejnou průměrnou úroveň kompenzace, přesto u těch, kdo byli lépe kompenzováni na začátku sledování, bylo prokázáno nižší riziko kardiovaskulárních komplikací, dokonce i snížená mortalita. Sjednocení průměrné kompenzace vedlo i ke sjednocení incidence závažných hypoglykemií.

Pacienti s diabetem 1. typu jsou životně závislí na inzulínu. Základním režimem pro léčbu je v současnosti tzv. režim bazál/bolus. Pacient si aplikuje krátkodobě působící inzulín před jídlem, tato dávka je napodobením sekrece inzulínu po jídle u zdravého člověka. K tomu, aby byla v organismu přítomna potřebná koncentrace inzulínu i nalačno, je aplikován tzv. bazální inzulín – inzulín dlouhodobě působící.

Selfmonitoring je nyní běžně dosažitelnou metodou měření glykémie. Velikost odebraného vzorku krve je v současnosti malá, vpichy jsou prakticky nebolestivé a přesnost měření vysoká. Je kontrolou aktuálního stavu glykémie, bez níž by intenzivní inzulínová terapie nebyla možná.

Edukace je cestou, jak nemocnému vysvětlit možnosti, jež se skrývají v intenzifikovaném režimu. Pacient se naučí odhadovat obsah sacharidů v potravě, upravovat dávku inzulínu s ohledem na požití jídlo, aktuální glykémii a pohybovou aktivitu. Bez edukace není možná efektivní terapie diabetu 1. typu.

Při splnění všech výše uvedených podmínek se režim bazál/bolus mění v novou kvalitu – pacient nepřizpůsobuje svůj život léčbě, ale naopak, svou léčbu (dávkování inzulínu) přizpůsobuje svému životu. Intenzifikovaný inzulínový režim je tedy pro pacienty s diabetem 1. typu vpravdě léčbou přelomovou, osvobozující a významně zvyšující kvalitu života. Současně, při dodržení základních principů, je intenzifikovaný inzulínový režim léčbou, která zlepšuje kompenzaci diabetu a prokazatelně snižuje riziko vzniku komplikací mikrovaskulárních, tedy specifických pro diabetes – neuropatie, nefropatie a retinopatie. Analoga inzulínu, taktika aplikace bazál/bolus, selfmonitoring jsou technologické předpoklady.

Přestože je režim bazál/bolus zásadním pokrokem proti léčbě pouze depotními inzulinami, nespĺňuje všechny ideální předpoklady pro terapii diabetu 1. typu. Cílem vývoje bylo proto vytvoření technologie s možností jemnější regulace dávkování, možností pružné změny dávky inzulinu podle denních aktivit. Systém splňující takovéto požadavky byl nazván CSII (kontinuální subkutánní infuze inzulinu), běžněji je užíván a možná i výstižnější název inzulinová pumpa.

Díky technologickému pokroku jsou inzulinové pumpy v současnosti velmi spolehlivé. Velmi sofistikované programové vybavení dovoluje naplánovat denní profil sekrece inzulinu hodinu po hodině, před jídlem pak pacient velmi jednoduše dá pokyn k aplikaci jednorázové dávky – bolusu, který je kalkulován a může být rozložen v čase. Inzulinové pumpy mají v současnosti bohaté vybavení kontrolních a bezpečnostních funkcí, které trvale hlídají bezpečnost aplikace na straně jedné, na straně druhé umožňují speciální modifikace režimu aplikace inzulinu. Největším pokrokem je pak možnost provázání se senzorem, který měří kontinuálně glykémii. Pumpa pak dovede reagovat na aktuální hrozby hypoglykémie, dovede upozornit na hrozící hypoglykémii a v případě již vzniklé hypoglykémie aplikaci inzulinu zastaví. Prokazatelné přínosy podle klinických studií jsou zejména snížení rizika hypoglykémie, tedy možnost dosažení a udržení velmi těsné kompenzace. U pacientů s diabetem 1. typu je také prokázáno zlepšení kompenzace v porovnání s režimem bazál/bolus. Inzulinová pumpa je jediným reálným prostředkem k léčbě tzv. fenoménu úsvitu (významný vzestup glykémie od druhé hodiny ranní způsobený dysregulací sekrece stresových hormonů). Speciální indikací je prekoncepční příprava, gravidní pacientky jsou velmi motivované a dosahují při léčbě inzulinovou pumpou prakticky normálních hodnot glykémie v průběhu celého dne.

Cena terapie je vyšší ve srovnání s intenzifikovanou léčbou inzulinovými analogy, nicméně podrobné farmakoeconomické studie ukazují, že pokud dojde k významnému zlepšení kompenzace, je tato léčba z hlediska farmakoeconomického přijatelná. Podmínkou pro úspěšné využití možností inzulinových pump je i určitý potenciál schopností zvládnout tuto léčbu ze strany pacienta, stejně jako i podrobná a důsledná edukace pacientů.

Léčba inzulinovou pumpou je ve spojení s kontinuálním monitorováním glykémie vrcholem možností, které nabízejí technologie pro léčbu diabetu 1. typu. Nicméně i tato terapie sebou přináší mnoho subjektivně vnímaných problémů (nepohoda, stress z alarmu, pocit závislosti na technice) i objektivních komplikací (udávaná incidence všech komplikací okolo 40% ročně).

Léčba inzulinovou pumpou musí být v České republice schvalována v Diabetologickém centru. Naprostá většina nemocných na tomto pracovišti i zůstává dále ve sledování. Se změnami v režimu péče o pacienty s diabetem 2. typu (o část z nich budou pečovat praktičtí lékaři) a současně při omezené kapacitě těchto pracovišť je nasnadě, že by bylo vhodné, aby o pacienty léčené inzulinovou pumpou pečovali také specialisté mimo diabetologická centra. Zhodnotit možnost realizace a přínos této terapie bylo cílem projektu FAITH.

Hlavními indikacemi k převedení na léčbu inzulinovou pumpou byla nedostatečná kompenzace diabetu a hypoglykémie. Po roce sledování došlo k významnému zlepšení kompenzace, která, pokud bude setrvalá, jednoznačně zlepší prognózu pacientů. Hmotnost se zvýšila pouze minimálně, celková dávka inzulinu zůstala zachovalá. Komplikace terapie se vyskytly během roku u 45% pacientů. Pro technické a preskripční překážky nebylo možno realizovat CGM v rozsahu, který by umožnil seriózní statistické hodnocení.

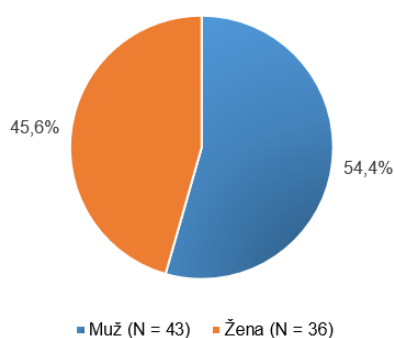
Projekt FAITH prokázal, že lze úspěšně nastolit spolupráci mezi diabetologickým centrem a diabetologickou ambulancí v indikaci a sledování pacientů léčených inzulinovou pumpou. Klinický přínos je zřejmý, je definován poklesem glykohemoglobinu o 10 mmol/mol/rok.

Hlavní výstupy projektu v grafickém zpracování

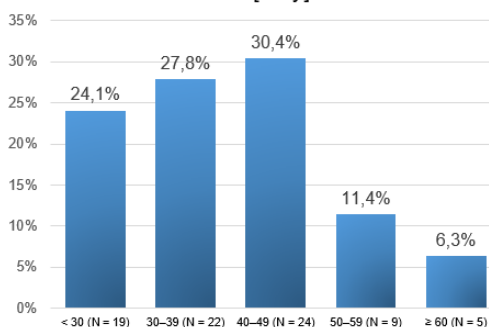
Pohlaví a věk



Pohlaví



Věk [roky]

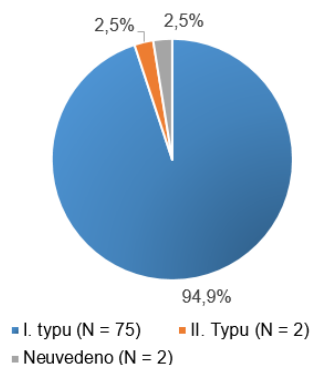


N	79
Průměr (SD)	39,1 (12,46)
Medián (Min; Max)	39 (18; 80)

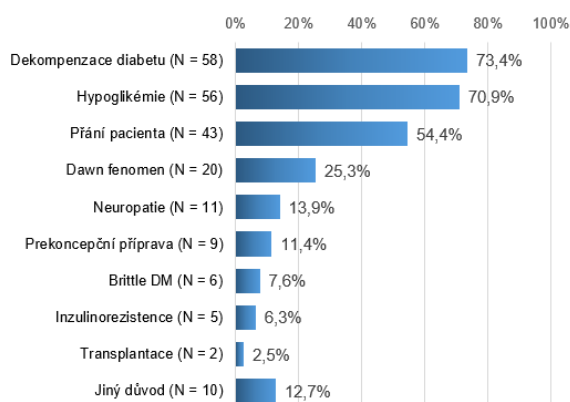
Typ DM



Typ DM

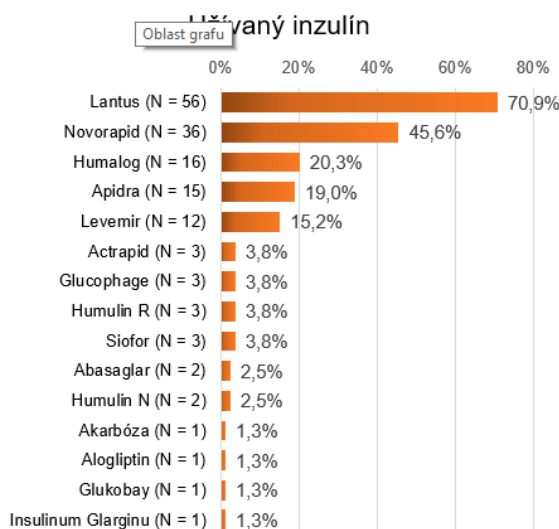


Důvody léčby inzulinovou pumpou



Pacient může mít více důvodů léčby

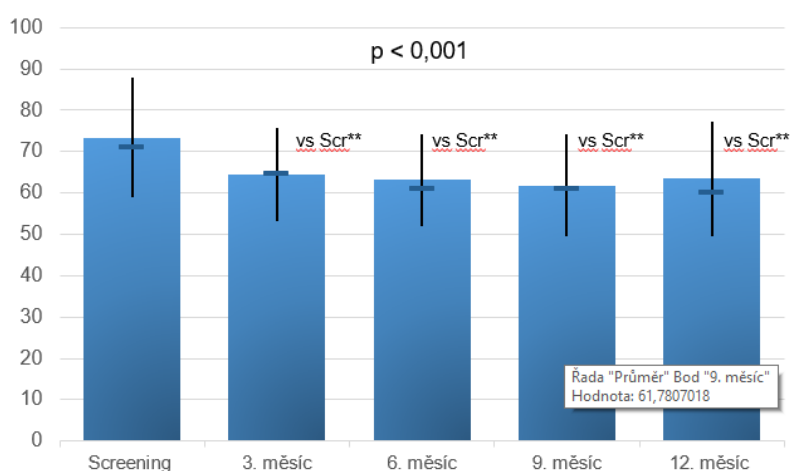
Dávka inzulínu při vstupu



Užívaný inzulín	N	Průměr dávky (SD)	Medián dávky (min; max)
Lantus	56	24,6 (9,76)	24,0 (8; 56)
Novorapid	36	27,2 (10,42)	24,5 (10; 54)
Humalog	16	28,6 (16,54)	26,0 (14; 78)
Apidra	15	31,2 (17,91)	27,0 (11; 76)
Levemir	12	24,1 (8,56)	24,5 (9; 41)
Actrapid	3	46,0 (12,12)	48,0 (33; 57)
Glucophage	3	2,3 (0,58)	2,0 (2; 3)
Humulin R	3	26,0 (3,46)	24,0 (24; 30)
Siofor	3	1,7 (0,58)	2,0 (1; 2)
Abasaglar	2	14,0 (0,00)	14,0 (14; 14)
Humulin N	2	1,0 (0,00)	1,0 (1; 1)
Akarbóza	1	3,0 (0,00)	3,0 (3; 3)
Alogliptin	1	1,0 (0,00)	1,0 (1; 1)
Glukobay	1	3,0 (0,00)	3,0 (3; 3)
Insulinum Glarginu	1	20,0 (0,00)	20,0 (20; 20)

Pacient může užívat více druhů inzulínu

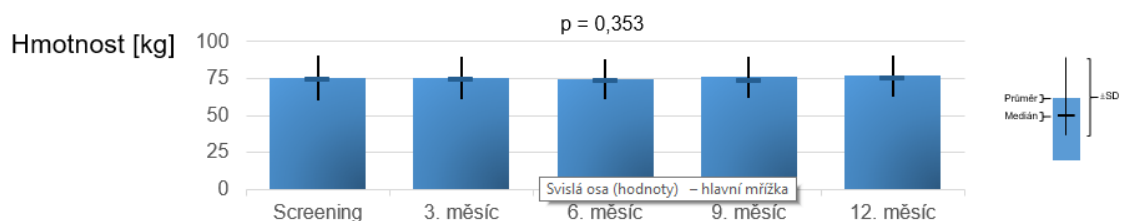
Vývoj glykohemoglobinu v čase



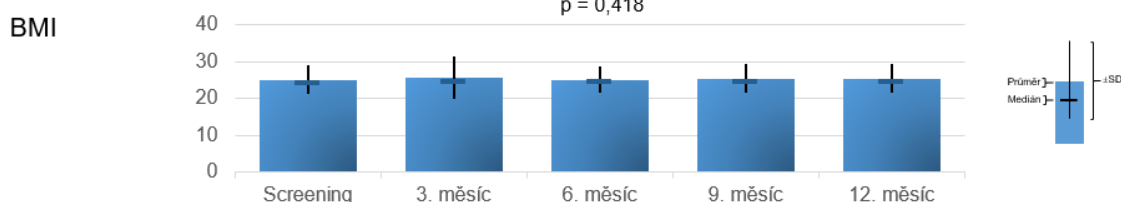
N	79	62	70	57	70
Průměr (SD)	73,4 (14,58)	64,5 (11,33)	63,1 (11,08)	61,8 (12,34)	63,5 (13,83)
Medián (min; max)	71,0 (37; 115)	64,5 (42; 88)	61,0 (40; 91)	61,0 (38; 90)	60,0 (37; 108)

Použit neparametrický Friedmanův test s adjustovaným vícenásobným porovnáním vs Scr = srovnání se vstupní hodnotou, * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$

Vývoj hmotnosti a BMI v čase



	Screening	3. měsíc	6. měsíc	9. měsíc	12. měsíc
N	79	72	70	67	69
Průměr (SD)	75,5 (14,96)	75,7 (14,39)	74,6 (13,54)	76,0 (13,75)	76,8 (14,23)
Medián (min; max)	74,0 (52; 119)	74,0 (53; 114)	73,0 (52; 111)	73,0 (56; 113)	75,0 (55; 113)

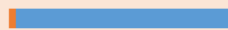

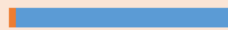



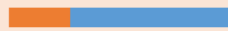


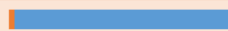

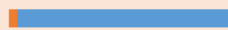

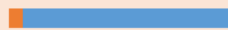


	Screening	3. měsíc	6. měsíc	9. měsíc	12. měsíc
N	79	72	70	66	69
Průměr (SD)	25,1 (3,83)	25,7 (5,74)	25,0 (3,56)	25,4 (3,89)	25,3 (3,90)
Medián (min; max)	24,0 (19,5; 39,7)	24,3 (18,1; 63,2)	24,3 (18,1; 37,3)	24,5 (19,2; 38,9)	24,5 (19,2; 41,7)

Použit neparametrický Friedmanův test s adjustovaným vícenásobným porovnáním

Komplikace během léčby

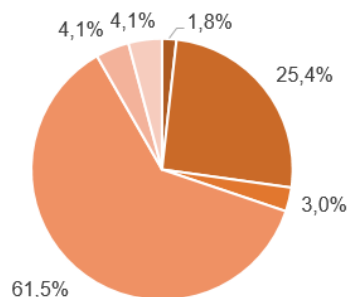


12. měsíc	N	Počet pacientů s komplikací	0 % – 50 % – 100 %	Průměrný počet komplikací na pacienta
<u>Ketoacidóza</u> (s nutností hospitalizace)	57	2 (3,5 %)		0,04
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	58	5 (8,6 %)		0,17
Technická porucha pumpy	57	2 (3,5 %)		0,04
Ucpání kanyly	56	14 (25,0 %)		0,57
Absces v místě kanyly	55	4 (7,3 %)		0,07
Jiné ¹	79	3 (3,8 %)		0,04
Jakákoli komplikace ¹	79	22 (27,9 %)		0,67

Celé období léčby ¹	N	Počet pacientů s komplikací	0 % – 50 % – 100 %	Průměrný počet komplikací na pacienta
<u>Ketoacidóza</u> (s nutností hospitalizace)	79	2 (2,5 %)		0,04
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	79	11 (13,9 %)		0,54
Technická porucha pumpy	79	3 (3,8 %)		0,06
Ucpání kanyly	79	30 (38,0 %)		1,32
Absces v místě kanyly	79	5 (6,3 %)		0,09
Jiné	79	5 (6,3 %)		0,09
Jakákoli komplikace	79	36 (45,6 %)		2,14

¹ Vzaženo na počet pacientů celého souboru

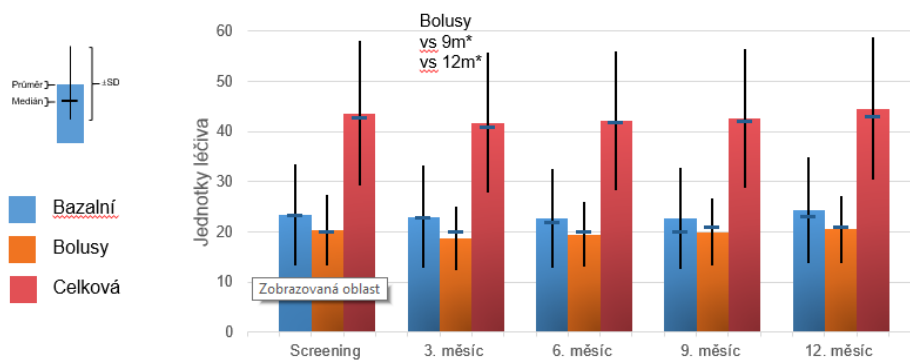
Zastoupení komplikací během celé léčby



- Ketoacidóza (N = 3)
- Hypoglykémie (N = 43)
- Technická porucha pumpy (N = 5)
- Ucpání kanyly (N = 104)
- Absces v místě kanyly (N = 7)
- Jiná komplikace (N = 7)

Komplikace	N (%)
Ketoacidóza (s nutností hospitalizace)	3 (1,8 %)
Hypoglykémie (těžká, s pomocí druhé osoby)	43 (25,4 %)
Technická porucha pumpy	5 (3,0 %)
Ucpání kanyly	104 (61,5 %)
Absces v místě kanyly	7 (4,1 %)
Jiná komplikace	7 (4,1 %)
Celkem	169 (100 %)

Vývoj denní dávky inzulínu v čase



Bazální dávka	N	76	65	63	59	68	p = 0,393
	Průměr (SD)	23,4 (10,0)	23,0 (10,3)	22,7 (9,9)	22,6 (10,0)	24,3 (10,5)	
Medián (min; max)	23,4 (4,5; 64,0)	22,9 (4,4; 64,0)	22,0 (4,4; 70,0)	20,0 (3,6; 62,0)	23,2 (2,4; 65,0)		
Bolusy	N	76	65	63	59	67	p = 0,004
	Průměr (SD)	20,3 (7,0)	18,8 (6,4)	19,5 (6,5)	20,0 (6,7)	20,5 (6,6)	
Medián (min; max)	20,0 (3,0; 42,5)	20,0 (3,0; 34,3)	20,0 (4,0; 36,3)	21,0 (5,0; 42,3)	21,0 (5,0; 36,5)		
Celková dávka	N	76	65	63	59	68	p = 0,242
	Průměr (SD)	43,7 (14,4)	41,8 (14,0)	42,2 (13,8)	42,6 (13,8)	44,6 (14,2)	
Medián (min; max)	42,8 (7,5; 97,0)	41,0 (7,4; 91,0)	41,8 (8,4; 98,0)	42,2 (8,6; 87,0)	43,0 (7,4; 87,0)		

Použit neparametrický Friedmanův test s adjustovaným vícenásobným porovnáním

6.0 Literatura

1. Pickup JC. Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2012 Apr 26;366(17):1616-24.
2. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. 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 Sep 4;157(5):336-47.
3. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting, and research needs: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care.* 2015 Apr;38(4):716-22.
4. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med.* 2013 Jul 18;369(3):224-32.
5. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, Joyce C, Peoples T, Perkins BA, Welsh JB, Willi SM, Wood MA; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2010 Jul 22;363(4):311-20.
6. 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 Oct;8(43):iii, 1-171.
7. Waite M, Martin C, Franklin R, Duce D, Harrison R. Human Factors and Data Logging Processes With the Use of Advanced Technology for Adults With Type 1 Diabetes: Systematic Integrative Review. *JMIR Hum Factors.* 2018 Mar 15;5(1):e11.
8. Institute of Health Economics. Insulin Pump Therapy for Type 1 Diabetes [Internet]. Edmonton, Alberta, Canada: Institute of Health Economics (IHE); 2012 Mar. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493558/>
9. Nawaz MS, Shah KU, Khan TM, Rehman AU, Rashid HU, Mahmood S, Khan S, Farrukh MJ. Evaluation of current trends and recent development in insulin therapy for management of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017 Dec;11 Suppl 2:S833-S839.
10. Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2017 Jan;11(1):50-58.
11. Landau Z, Raz I, Wainstein J, Bar-Dayana Y, Cahn A. The role of insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Jan;33(1).
12. Franklin V. Influences on Technology Use and Efficacy in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2016 May 3;10(3):647-55.
13. Millstein R, Becerra NM, Shubrook JH. Insulin pumps: Beyond basal-bolus. *Cleve Clin J Med.* 2015 Dec;82(12):835-42.
14. Tumminia A, Sciacca L, Frittitta L, Squatrito S, Vigneri R, Le Moli R, Tomaselli L. Integrated insulin pump therapy with continuous glucose monitoring for improved adherence: technology update. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Sep 7;9:1263-70.
15. Aldasouqi SA, Reed AJ. Pitfalls of insulin pump clocks: technical glitches that may potentially affect medical care in patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2014 Nov;8(6):1215-20.
16. Meade LT, Rushton WE. Optimizing insulin pump therapy: a quality improvement project. *Diabetes Educ.* 2013 Nov-Dec;39(6):841-7.
17. Stechova K, Vanis M, Tuhackova M, Urbanec K, Kvapil M. Lessons Learned from Implementing a New Testing/Educational Tool for Patients Using an Insulin Pump. *Diabetes Technol Ther.* 2018 Jun 8. doi: 10.1089/dia.2018.0095.