

Ο ρόλος της σε πραγματικό χρόνο συνεχούς καταγραφής γλυκόζης στη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη

Κ. Κίτσιος¹
Κ. Κώτσα²

Περίληψη

Ο άριστος γλυκαιμικός έλεγχος που επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα μειώνει σημαντικά τις επιπλοκές του Σακχαρώδους Διαβήτη (ΣΔ). Η εισαγωγή στην κλινική πράξη της σε πραγματικό χρόνο συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (RT-CGM) ενδεχομένως να βοηθά στην επίτευξη αυστηρότερων γλυκαιμικών στόχων, χωρίς να αυξάνεται η συχνότητα της υπογλυκαιμίας. Δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 δείχνουν ότι η χρήση του αισθητήρα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης για τουλάχιστον 6 ημέρες την εβδομάδα συμβάλλει στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), χωρίς να αυξάνει την επίπτωση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 καθώς και σε εγκύους με ΣΔ τα δεδομένα από κλινικές μελέτες, αν και ενθαρρυντικά, είναι εξαιρετικά περιορισμένα για να δικαιολογήσουν την ευρεία χρήση της συνεχούς καταγραφής. Σε ασθενείς που νοσηλεύονται σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας η χρήση της RT-CGM φαίνεται να μειώνει τις σοβαρές υπογλυκαιμίες, ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να τεκμηριώσουν τη δυνατότητα αυτή και να καθορίσουν την επίδρασή της στην έκβαση της νοσηλείας.

Εισαγωγή

Ο άριστος γλυκαιμικός έλεγχος που επιτυγχάνεται όσο το δυνατόν νωρίτερα μειώνει σημαντικά την επίπτωση των μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου 1¹. Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, είτε με τη μορφή πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης, είτε με τη μορφή της αντλίας συνεχούς υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για την επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου στους ασθενείς αυτούς. Συσχετίζεται, ωστόσο, με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμιών και προϋποθέτει τον συχνό αυτοέλεγχο του σακχάρου με διενέργεια τουλάχιστον τεσσάρων μετρήσεων ημερησίως². Ο φόβος της υπογλυκαιμίας και η απροθυμία των ασθενών για συχνό αυτοέλεγχο με τη χρήση μετρητών σακχάρου [Self Monitoring of Blood Glucose (SMBG)] αποτελούν τροχοπέδη για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΣΔ τύπου 1. Επιπλέον, βραχείες περιόδους υπεργλυκαιμίας και ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες είναι πιθανόν να διαλάβουν του αυτοελέγχου δυσχε-

¹ Παθολογική Κλινική ΓΝΘ
«Γ. Γεννηματάς»

² Διαβητολογικό Κέντρο
Α' Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ,
ΠΓΝΘ «ΑΧΕΠΑ»

ραίνοντας τη ρύθμιση και αυξάνοντας τον κίνδυνο επιπλοκών³.

Τα πρώτα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης [Continuous Glucose Monitoring (CGM)] εισήχθησαν στην κλινική πράξη το 1999⁴. Αποτελούνται από έναν αισθητήρα που εισάγεται υποδόρια και μετρά τη γλυκόζη στον διάμεσο ιστό με τη μέθοδο της οξειδάσης της γλυκόζης καταγράφοντας μια τιμή κάθε 5 λεπτά. Ο αισθητήρας χρειάζεται να βαθμονομηθεί με την εισαγωγή δεδομένων από μετρήσεις που γίνονται με μετρητή σακχάρου και διαρκεί για 72 ώρες, περίπου μετά το πέρας των οποίων πρέπει να αντικατασταθεί. Τα πρώτα CGM επέτρεπαν μόνο την αναδρομική παρουσίαση των δεδομένων της συνεχούς καταγραφής με τη μεταφόρτωση των στοιχείων σε υπολογιστή και την περαιτέρω ανάλυσή τους. Τα νεότερα CGM παρουσιάζουν τα δεδομένα των μετρήσεων σε πραγματικό χρόνο [Real Time (RT)] στην οθόνη δέκτη που ο ασθενής φέρει επάνω του ή στην οθόνη αντλίας ινσουλίνης με κατάλληλο λογισμικό. Έτσι οι μετρήσεις καθίστανται άμεσα αξιοποιήσιμες από τον ίδιο τον ασθενή^{5,6}. Οι χρησιμοποιούμενες σήμερα στην κλινική πράξη συσκευές RT-CGM είναι 3: DexCom Seven (DexCom, San Diego, CA, USA), Free Style Navigator (Abbott Diabetes Care, Abbott Park, IL, USA), CGM System (Medtronic, Medtronic MiniMed, Northridge, CA, USA), με την τελευταία να είναι διαθέσιμη και στην Ελλάδα.

Οι δυνατότητες που παρέχουν τα νεότερα αυτά RT-CGM στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου αποτελούν τα τελευταία χρόνια αντικείμενο μελετών με αποτελέσματα ως τώρα αντικρουόμενα. Σκοπός της ανασκόπησης αυτής είναι η παρουσίαση των βιβλιογραφικών δεδομένων που καθορίζουν ως σήμερα τις δυνατότητες και τις προϋποθέσεις επιτυχούς χρήσης των συστημάτων αυτών στη θεραπεία του ΣΔ.

Συνεχής καταγραφή και ΣΔ τύπου 1

Την τελευταία πενταετία η αποτελεσματικότητα των RT-CGM στη βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης έχει μελετηθεί σε οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, τόσο σε ενήλικες, όσο και σε παιδιά και εφήβους.

Στη μελέτη JDRF (Juvenile Diabetes Research Foundation) 322 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 σε εντατικοποιημένη ινσουλinoθεραπεία με αντλία ινσουλίνης (67-85% των ασθενών) ή πολλαπλές ενέσεις

και HbA1c 7-10%, τυχαιοποιήθηκαν σε RT-CGM ή σε τακτικό αυτοέλεγχο με μετρητή σακχάρου (SMBG)⁷. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις υποομάδες ανάλογα με την ηλικία τους: άνω των 25 ετών (98 ασθενείς), 15-24 ετών (110 ασθενείς) και 8-14 ετών (114 ασθενείς). Μετά από 26 εβδομάδες η μέση μεταβολή στην HbA1c στους ασθενείς σε RT-CGM συγκριτικά με εκείνους σε SMBG ήταν -0.53% στην ηλικιακή ομάδα άνω των 25 ετών ($p < 0.001$), δεν διέφερε όμως σημαντικά στις ηλικίες 15-24 (0.08%, $p = 0.52$) και 8-14 (-0.13%, $p = 0.29$). Η επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων σε όλες τις ηλικίες, αν και ο αριθμός των συνολικών επεισοδίων ήταν εξαιρετικά μικρός για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Είναι αξιοσημείωτο ότι η μέση μείωση στην HbA1c στην JDRF ήταν στατιστικώς σημαντική και στις τρεις ηλικιακές ομάδες μεταξύ των ασθενών εκείνων που χρησιμοποίησαν την RT-CGM για 6 τουλάχιστον ημέρες την εβδομάδα. Ενώ 83% των ασθενών άνω των 25 ετών χρησιμοποίησαν την RT-CGM σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης, μόλις 30% των ασθενών ηλικίας 14-25 ετών και 50% εκείνων από 8-14 ετών συμμορφώθηκαν με τη συνεχή χρήση της καταγραφής, γεγονός που πιθανώς εξηγεί και το διαφορετικό συνολικό αποτέλεσμα στις τρεις ηλικιακές ομάδες⁸.

Τα αποτελέσματα της JDRF βρίσκονται σε συμφωνία με προγενέστερη μελέτη των Deiss και συν, όπου 162 παιδιά και ενήλικες με ΣΔ τύπου 1 σε θεραπεία με αντλία ή πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης τυχαιοποιήθηκαν σε RT-CGM καθημερινά, RT-CGM 2 φορές την εβδομάδα ή SMBG⁹. Μετά από 3 μήνες σε ασθενείς με καθημερινή χρήση RT-CGM μειώθηκε σημαντικά η HbA1c έναντι της ομάδας με SMBG (-0.6%, $p = 0.003$), ενώ η μείωση της HbA1c δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών με χρήση του RT-CGM δύο φορές την εβδομάδα και εκείνων με SMBG.

Η σημασία της συμμόρφωσης στη χρήση του αισθητήρα της συνεχούς καταγραφής αναδείχθηκε και στη μελέτη των Hirsch και συν¹⁰. Σε αυτήν 146 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 (12-72 ετών) και αρχική HbA1c > 7.5% τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης και RT-CGM ή αντλία ινσουλίνης και SMBG. Μετά από 26 εβδομάδες η HbA1c μειώθηκε σημαντικά ($p < 0.001$) και στις δύο ομάδες ασθενών (-0.71% στην ομάδα RT-CGM και

-0.56% στην ομάδα SMBG), ωστόσο η μεταξύ των ομάδων διαφορά δεν ήταν σημαντική ($p=0.07$). Εντούτοις, η μέση υπογλυκαιμία εκφραζόμενη ως εμβαδό κάτω από την καμπύλη γλυκόζης (AUC) αυξήθηκε σημαντικά στην ομάδα SMBG ($p=0.001$) παραμένοντας αμετάβλητη στην ομάδα RT-CGM με μια σημαντική μεταξύ των ομάδων διαφορά ($p<0.0002$). Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών σε RT-CGM η χρήση του αισθητήρα περισσότερο από 60% του προβλεπόμενου από το πρωτόκολλο χρόνου οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA1c ($p=0.05$).

Σε μια όμοια ως προς τον σχεδιασμό, αλλά μικρότερη σε αριθμό συμμετεχόντων (62 ενήλικες και παιδιά με ΣΔ τύπου 1) και σε διάρκεια (3 μήνες) μελέτη ο O'Connell και συν αναφέρουν σημαντική μείωση της HbA1c στην ομάδα με RT-CGM σε σύγκριση με την ομάδα SMBG (-0.4%, $p=0.009$), και επιπλέον μείωση κατά 0.5% στους ασθενείς με χρήση του αισθητήρα συνεχούς καταγραφής >70% του προβλεπόμενου από το πρωτόκολλο χρόνου¹¹.

Πιο πρόσφατα στη μελέτη Real Trend 81 ενήλικες και 51 παιδιά με ΣΔ τύπου 1 σε σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης και αρχική HbA1c >8% τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης συνοδευόμενη είτε από RT-CGM, είτε από SMBG¹². Σε συμφωνία με τα δεδομένα των προηγούμενων μελετών, μετά από 6 μήνες η μείωση στην HbA1c δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων στο σύνολο των ασθενών (-0.2%, $p=0.09$), ήταν όμως σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς που χρησιμοποίησαν την RT-CGM σύμφωνα με τις επιταγές του πρωτοκόλλου (-0.4%, $p=0.004$).

Η αποτελεσματικότητα της ταυτόχρονης έναρξης θεραπείας με αντλία ινσουλίνης και RT-CGM, έναντι των πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης με SMBG διερευνήθηκε στην πολυκεντρική μελέτη Eurythmics¹³. Σε αυτήν 83 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 σε θεραπεία με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης και αρχική HbA1c >8.2% τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης σε συνδυασμό με RT-CGM ή συνέχιση του σχήματος πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης με SMBG. Μετά από έξι μήνες σε ασθενείς με αντλία ινσουλίνης καθοδηγούμενη από τη συνεχή καταγραφή γλυκόζης μειώθηκε κατά 1.2% η HbA1c συγκριτικά με τους ασθενείς που συνέχισαν το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης ($p<0.001$).

Στην παρόμοιου σχεδιασμού μελέτη STAR-3 329 ενήλικες (19-70 ετών) και 156 παιδιά (7-18 ετών) με ΣΔ τύπου 1 και αρχική HbA1c 7.4-9.5% σε θεραπεία με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης με μακράς δράσης ανάλογο τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με αντλία ινσουλίνης και RT-CGM ή συνέχιση της αγωγής με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης με SMBG¹⁴. Μετά από ένα έτος η μείωση της HbA1c ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα της αντλίας με συνεχή καταγραφή τόσο στο σύνολο των ασθενών (-0.6%, $p<0.001$), όσο και στις δύο επιμέρους ηλικιακές ομάδες (-0.6%, $p<0.001$ στους ενήλικες και -0.5%, $p<0.001$ στα παιδιά). Αξιοσημείωτο είναι ότι οι δύο ομάδες της μελέτης δεν διαφοροποιήθηκαν ως προς την επίπτωση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τόσο στο σύνολο των ασθενών όσο και επιμέρους στα παιδιά και στους ενήλικες. Τέλος, με τη μελέτη STAR-3 επιβεβαιώθηκαν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών που συσχέτισαν τη χρονική διάρκεια χρήσης του αισθητήρα της συνεχούς καταγραφής με τη μεγαλύτερη μείωση στην HbA1c.

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση που δημοσιεύτηκε πρόσφατα, οι Szyrowska και συν αναφέρουν μεγαλύτερη μείωση στην HbA1c με τη χρήση RT-CGM συγκριτικά με SMBG, χωρίς αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων¹⁵. Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιώντας δεδομένα από επτά τυχαιοποιημένες μελέτες με 948 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, ενήλικες, παιδιά και εφήβους, αναφέρουν μια μέση μεταβολή της HbA1c -0.25 (CI: από -0.34 έως -0.17, $p<0.001$) στους ασθενείς με συνεχή καταγραφή σε σχέση με εκείνους με SMBG^{7,10-12,16-18}. Η χρήση της RT-CGM, ωστόσο, δεν μείωσε την επίπτωση των σοβαρών και των ελαφρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Παρά τις αρχικές προσδοκίες πως η σε πραγματικό χρόνο συνεχής καταγραφή της γλυκόζης θα μείωνε την επίπτωση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τα αποτελέσματα από τις έως τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες δεν επαληθεύουν την υπόθεση αυτή. Τρεις πιθανές εξηγήσεις θα μπορούσαν ως έναν βαθμό να ερμηνεύσουν τα δεδομένα αυτά¹⁹. Πρώτον, τα συστήματα συνεχούς καταγραφής μετρώντας τη γλυκόζη στον διάμεσο ιστό μπορεί να έχουν μια απόκλιση έως και 21% σε σχέση με την πραγματική τιμή γλυκόζης πλάσματος και η απόκλιση αυτή μπορεί να είναι ακόμη μεγαλύτερη στα επίπεδα της υπογλυκαιμίας ή σε συνθήκες

ταχείας πτώσης ή ανόδου της γλυκόζης πλάσματος^{20,21}. Δεύτερον, κατά τη διάρκεια της σοβαρής υπογλυκαιμίας η έκπτωση της νοητικής λειτουργίας καθιστά λιγότερο αποτελεσματική την αντίδραση του ασθενούς σε ακουστικούς ή δονητικούς συναγερούς²². Τρίτον, η χρήση του αισθητήρα είναι λιγότερο πιθανή κατά τη διάρκεια έντονης σωματικής άσκησης, οπότε και ο κίνδυνος της σοβαρής υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερος. Πρέπει, ωστόσο, να τονιστεί ότι καμιά από τις παραπάνω τυχαίοποιημένες μελέτες δεν σχεδιάστηκε ειδικά για τη διερεύνηση της επίδρασης της RT-CGM στην επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας. Στη μελέτη παρατήρησης που ακολούθησε την JDRF και κατά την οποία όλοι πλέον οι συμμετέχοντες ασθενείς χρησιμοποιούσαν RT-CGM η μείωση της HbA1c συνοδεύτηκε και από σημαντική μείωση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων²³. Πρόσφατα οι Battelino και συν αναφέρουν σημαντική μείωση της υπογλυκαιμίας με τη χρήση RT-CGM έναντι SMBG σε τυχαίοποιημένη μελέτη 120 παιδιών και ενηλίκων με ΣΔ τύπου 1 και αρχική HbA1c < 7.5%²⁴.

Οι συσκευές συνεχούς καταγραφής γλυκόζης φαίνεται να μην γίνονται καλά ανεκτές σε έναν σημαντικό αριθμό ασθενών, ιδίως σε παιδιά και εφήβους. Παρότι στις περισσότερες μελέτες η συμμόρφωση με τη συχνή χρήση του αισθητήρα στο σύνολο των συμμετεχόντων ήταν ικανοποιητική, ο αριθμός των ασθενών που εγκατέλειπαν τη μελέτη ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα που χρησιμοποιούσε RT-CGM σε σύγκριση με την ομάδα σε SMBG^{9-12,14}. Σε τρεις μελέτες στις οποίες εκτιμήθηκε η επίδραση στην ποιότητα ζωής με τη χρήση ερωτηματολογίων η συνεχής καταγραφή φάνηκε να υπερέχει του συμβατικού αυτοελέγχου στη συνολική ικανοποίηση^{17,18,25}, καθώς και σε επιμέρους παραμέτρους που σχετίζονται με το γενικότερο επίπεδο υγείας και την κοινωνική αποδοχή^{17,18}.

Συνεχής καταγραφή και ΣΔ τύπου 2

Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 αποτελούν το 90% περίπου του συνόλου των ασθενών με ΣΔ, τα δεδομένα για τον ρόλο της συνεχούς καταγραφής στον γλυκαιμικό έλεγχο είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Σε μια πρόσφατη μελέτη οι Vigersky και συν τυχαίοποίησαν 100 ενήλικες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και αρχική HbA1c (7-12%) που δεν λάμβαναν γευματική ινσουλίνη σε RT-CGM διαλείποντως (4 κύκλους των 2 εβδομά-

δων) για 12 εβδομάδες ή σε συμβατικό αυτοέλεγχο (SMBG)²⁶. Στο τέλος του αρχικού αυτού σκέλους της μελέτης οι ασθενείς σε RT-CGM πέτυχαν μεγαλύτερη μείωση της HbA1c τους (-1.0% vs -0.5%, p=0.04), χωρίς να χρειαστούν εντατικοποίηση της θεραπείας τους σε σχέση με τους ασθενείς σε SMBG. Μετά τους τρεις πρώτους μήνες όλοι οι ασθενείς συνέχισαν με SMBG. Έναν χρόνο μετά την αρχική τυχαίοποίηση οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν RT-CGM πέτυχαν σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της HbA1c (-0.8 vs -0.2%, p<0.0001) σε σχέση με εκείνους σε SMBG²⁷. Φαίνεται πως η βραχείας διάρκειας χρήση της RT-CGM είναι αποτελεσματική για τη μακροπρόθεσμη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε συμφωνία με τα δεδομένα για ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και στη μελέτη αυτή η χρήση του αισθητήρα της συνεχούς καταγραφής για το προβλεπόμενο από το πρωτόκολλο χρονικό διάστημα οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c.

Σε μια προγενέστερη και μικρότερη σε αριθμό συμμετεχόντων μελέτη οι Yoo και συν τυχαίοποίησαν 65 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και HbA1c 8-10% σε RT-CGM τρεις διαδοχικές ημέρες κάθε μήνα ή σε SMBG τουλάχιστον τέσσερις φορές την εβδομάδα. Μετά από τρεις μήνες οι ασθενείς σε RT-CGM παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση της HbA1c (από 9.1% σε 8.0% vs 8.7% σε 8.3%, p=0.004). Επιπλέον μείωσαν σημαντικά τον αριθμό των ημερησίως προσλαμβανόμενων θερμίδων, το βάρος τους και τις μεταγευματικές τιμές γλυκόζης πλάσματος²⁸.

Συνεχής καταγραφή και κύηση

Περιορισμένα είναι επίσης τα δεδομένα για τον ρόλο της συνεχούς καταγραφής γλυκόζης στον γλυκαιμικό έλεγχο και την έκβαση της κύησης σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 ή ΣΔ τύπου 2. Οι Secher και συν τυχαίοποίησαν 123 γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 και 31 με ΣΔ τύπου 2 σε RT-CGM διαλείποντως για 6 ημέρες κατά την 8η, 12η, 21η, 27η και 33η εβδομάδα της κύησης ή σε συνήθη παρακολούθησή²⁹. Από τις γυναίκες σε RT-CGM 64% έκανε χρήση του αισθητήρα σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Παρά το υψηλό ποσοστό συμμόρφωσης, τόσο η HbA1c όσο και το ποσοστό των μεγάλων για την ηλικία κύησης νεογνών δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης.

Αντιθέτως, σε μια προγενέστερη μελέτη των Murphy και συν., η διαλείπουσα χρήση συνεχούς

μη πραγματικού χρόνου καταγραφής γλυκόζης με αναδρομική εκτίμηση των δεδομένων σε εγκύους με ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2 είχε ως αποτέλεσμα τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο και τη μείωση του μέσου βάρους των νεογνών, καθώς και του συνολικού αριθμού των μακροσωμικών νεογνών σε σύγκριση με τη συμβατική παρακολούθηση³⁰.

Άλλες εφαρμογές της συνεχούς καταγραφής

Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με και χωρίς ΣΔ που νοσηλεύονται στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αποτελεί ένα από τα πιο αμφιλεγόμενα θέματα στην εντατικολογία τα τελευταία χρόνια. Παρά το ότι υπάρχει συσχέτιση της υπεργλυκαιμίας του stress με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, από τις μελέτες παρέμβασης σε ασθενείς της ΜΕΘ με στόχο αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο προέκυψαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά τη μείωση της θνητότητας³¹. Ωστόσο, στις μελέτες αυτές η επίτευξη των επιδιωκόμενων γλυκαιμικών στόχων δεν κατέστη πολλές φορές εφικτή λόγω αυξανόμενης επίπτωσης των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων³². Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια σε ασθενείς ΜΕΘ με σύνδρομο σήψης, οξεία στεφανιαία σύνδρομο, εγκαύματα και μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και αξιοπιστίας στην ανίχνευση υπογλυκαιμικών επεισοδίων και υπεργλυκαιμικών αιχμών και είναι πιθανό να αποτελέσουν σημαντικό εργαλείο στην επίτευξη αυστηρότερων γλυκαιμικών στόχων χωρίς αύξηση της υπογλυκαιμίας³³⁻³⁷.

Πρόσφατα σε μια προοπτική μελέτη, 124 ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, 20% των οποίων είχε ιστορικό ΣΔ, τυχαιοποιήθηκαν σε RT-CGM ή συχνό βάσει πρωτοκόλλου προσδιορισμό γλυκόζης αρτηριακού αίματος, σε συνδυασμό με τυφλή συνεχή καταγραφή, για χρονικό διάστημα 72 ωρών³⁸. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο χρόνος κατά τον οποίο η τιμή της γλυκόζης ήταν <110 mg/dl. Δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η μέση τιμή της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της μελέτης και η επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας (<40 mg/dl). Οι δύο ομάδες δεν διαφοροποιήθηκαν ως προς το ποσοστό του συνολικού χρόνου, στον οποίο η τιμή της γλυκόζης ήταν <110 mg/dl, ούτε ως προς τη μέση τιμή γλυκόζης. Εντούτοις, το ποσοστό των σοβαρών υπογλυκαιμιών ήταν σημαντικά μικρότερο στην

ομάδα με την RT-CGM (1.6% vs 11.5%, $p=0.031$). Η χρήση της RT-CGM στη μελέτη αυτή, παρότι δεν είχε επίδραση στον συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του απόλυτου κινδύνου για σοβαρή υπογλυκαιμία κατά 10%.

Τέλος, τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης φαίνεται να αποτελούν ένα σημαντικό βήμα στον δρόμο προς το τεχνητό πάγκρεας. Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται αλγόριθμοι που αξιοποιώντας δεδομένα από τη συνεχή καταγραφή γλυκόζης στοχεύουν στην αυτόματη και χωρίς την παρέμβαση του ασθενούς τιτλοποίηση της χορηγούμενης από αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης (closed-loop systems)³⁹⁻⁴³. Ένα σημαντικό επίτευγμα προς την κατεύθυνση αυτή είναι οι ήδη διαθέσιμες αντλίες που σε συνδυασμό με τη σε πραγματικό χρόνο συνεχή καταγραφή έχουν τη δυνατότητα να αναστέλλουν αυτόματα και για δύο ώρες τη λειτουργία τους, όταν η γλυκόζη πέφτει κάτω από μια προκαθορισμένη από τον ίδιο τον ασθενή τιμή. Σε μια πρόσφατη μελέτη 31 ασθενών με ΣΔ τύπου 1⁴⁴ αυτό το εν μέρει κλειστό σύστημα φάνηκε να μειώνει σημαντικά την επίπτωση της νυκτερινής υπογλυκαιμίας.

Συμπεράσματα

Η εφαρμογή της RT-CGM σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 μειώνει σημαντικά την HbA1c, χωρίς να αυξάνει την επίπτωση των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, με την προϋπόθεση όμως ότι γίνεται χρήση του αισθητήρα για τουλάχιστον έξι ημέρες την εβδομάδα. Σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1 η συμμόρφωση στη συχνή χρήση του συστήματος δεν φαίνεται να είναι ικανοποιητική με αποτέλεσμα η μείωση στην HbA1c στο σύνολο των ασθενών αυτών να μην είναι σημαντική. Εντούτοις, η επιλεγμένη χρήση του συστήματος σε παιδιά και εφήβους, με καλή συμμόρφωση και χρήση του αισθητήρα συνεχούς καταγραφής σχεδόν σε καθημερινή βάση, είναι δυνατόν να προσφέρει επιπλέον όφελος στον γλυκαιμικό έλεγχο.

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 καθώς και σε εγκύους με ΣΔ τα κλινικά δεδομένα, αν και ενθαρρυντικά, είναι επί του παρόντος εξαιρετικά περιορισμένα ώστε να δικαιολογούν την ευρεία χρήση της RT-CGM. Σε νοσηλεύόμενους στη ΜΕΘ η εφαρμογή της RT-CGM πιθανόν να μειώνει τις σοβαρές υπογλυκαιμίες οι οποίες αποτελούν τροχοπέδη στην επίτευξη αυστηρών γλυκαιμικών στόχων, ωστόσο χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να τεκμηριώνουν

τη δυνατότητα αυτή, καθώς και τις επιπτώσεις της στην κλινική έκβαση. Η RT-CGM φαίνεται να αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο στην ανάπτυξη κλειστών συστημάτων χορήγησης ινσουλίνης χωρίς την παρέμβαση του ασθενούς. Ο συνδυασμός στην κλινική πράξη της RT-CGM με αντλία ινσουλίνης που διακόπτει τη λειτουργία της αυτόματα κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμικών επεισοδίων αποτελεί ένα σημαντικό βήμα στον δρόμο προς το τεχνητό πάγκρεας.

Τέλος, με την RT-CGM σε καμιά περίπτωση δεν καταργείται η ανάγκη αυτοελέγχου με μετρητή γλυκόζης, αφού για την αξιοπιστία των τιμών γλυκόζης της καταγραφής είναι απαραίτητη η κατά διαστήματα ορθή βαθμονόμηση του συστήματος με δεδομένα που εισάγονται από τον ασθενή με τη χρήση μετρητή.

Abstract

Kitsios K, Kotsa K. The role of real-time continuous glucose monitoring in glycemic control. *Hellenic Diabetol Chron* 2013; 2: 97-104.

Optimal glycemic control early in the course of diabetes can effectively prevent diabetic complications. The role of Real-Time Continuous Glucose Monitoring (RT-CGM) in improving glycemic control is currently under investigation. Randomized controlled trials in type 1 diabetics have shown that the use of RT-CGM for at least six days a week reduces HbA1c without an increase in hypoglycemic events. In type 2 diabetics and in diabetic pregnancy preliminary data, although promising, are still insufficient to support the wide use of continuous glucose monitoring. The limited so far use of RT-CGM in critically ill patients in the Intensive Care Unit seems to reduce severe hypoglycemia, but more studies are needed to confirm this potency and to explore its clinical impact.

Βιβλιογραφία

1. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
2. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
3. Carg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44-50.
4. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 183-90.
5. Αιδάγγελος T, Ηλιάδης Φ. Συνεχής καταγραφή των επιπέδων γλυκόζης με τη χρήση ειδικών αισθητήρων. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2008; 21: 123-9.
6. Block JM. Continuous glucose monitoring: changing diabetes behaviour in real time and retrospectively. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 484-9.
7. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464-76.
8. Beck RW, Buckingham B, Miller K, et al. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1947-53.
9. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730-2.
10. Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, et al. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10: 377-83.
11. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 1250-7.
12. Raccach D, Sulmont V, Reznik, et al. Incremental value of continuous glucose monitoring when starting pump therapy in patients with poorly controlled type 1 diabetes: the Real Trend study. *Diabetes Care* 2009; 32: 2245-50.
13. Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, et al. Sensor-augmented pump therapy lowers HbA1c in suboptimally controlled Type 1 diabetes; a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2011; 28: 1158-67.
14. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-20.
15. Szybowska A, Ramotowska A, Dzygalo K, Golicki D. Beneficial effect of real-time continuous glucose monitoring system on glycemic control in type 1 diabetic patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Endocrinology* 2012; 166: 567-74.
16. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378-83.

17. *Kordonouri O, Pankowska E, Rami B, et al.* Sensor-augmented pump therapy from the diagnosis of childhood type 1 diabetes: results of the Paediatric Onset Study (ONSET) after 12 months of treatment. *Diabetologia* 2010; 53: 2487-95.
18. *Peyrot M, Rubin RR.* Patient-reported outcomes for an integrated real-time continuous glucose monitoring/insulin pump system. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 57-62.
19. *Hermanides J, Phillip M, DeVries JH.* Current application of continuous glucose monitoring in the treatment of diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 2): S197-S201.
20. *Wentholt IM, Hoekstra JB, DeVries JH.* Continuous glucose monitors: the long-awaited watch dogs? *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 399-409.
21. *Wentholt IM, Hart AA, Hoekstra JB, DeVries JH.* Relationship between interstitial and blood glucose in type 1 diabetes patients: delay and the push-pull phenomenon revisited. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 169-75.
22. *Cryer PE, Davis SN, Shamooh H.* Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902-12.
23. *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group.* Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment: evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 17-22.
24. *Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J.* Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.
25. *Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group.* Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2175-7.
26. *Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA.* The effect of real time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5: 668-75.
27. *Vigersky RA, Fonda SJ, Chellappa M, Walker MS, Ehrhardt NM.* Short-and long-term effects of real-time continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 32-8.
28. *Yoo HJ, An HG, Park SY, et al.* Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82: 73-9.
29. *Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER.* The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 24 Jan 2013 [Epub ahead of print].
30. *Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al.* Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. *BMJ* 2008; 337: a1680.
31. *Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al.* Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7.
32. *NICE-SUGAR Study investigators.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
33. *Brunner R, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C, Holzinger U.* Accuracy and reliability of a subcutaneous continuous glucose-monitoring system in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39: 659-64.
34. *Lorencio C, Leal Y, Bonet A, et al.* Real-time continuous glucose monitoring in an intensive care unit: better accuracy in patients with septic shock. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 568-75.
35. *Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Herkner H, Metnitz PG, Madl C.* Impact of shock requiring norepinephrine on the accuracy and reliability of subcutaneous continuous glucose monitoring. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1383-9.
36. *Radermecker RP, Sultan A, Piot C, Remy AS, Avignon A, Renard E.* Continuous glucose monitoring as a tool to identify hyperglycemia in non-diabetic patients with acute coronary syndromes. *Diabet Med* 2009; 26: 167-70.
37. *Rabiee A, Andreasik RN, Abu-Hamdah R.* Numerical and clinical accuracy of a continuous glucose monitoring system during intravenous insulin therapy in the surgical and burn intensive care units. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 951-9.
38. *Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Miehsler W, Herkner H, Madl C.* Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 467-72.
39. *Hovorka R, Allen JM, Elleri D.* Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010; 375: 743-51.
40. *Clarke WL, Anderson S, Breton M, Patek S, Kashmer L, Kovatchev B.* Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. *J Diabetes Sci Tech* 2009; 3: 1031-8.
41. *Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC.* Closed-loop insulin delivery using subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 2010; 33: 121-7.
42. *Atlas E, Nimri R, Miller S, Gurmberg EA, Phillip M.* MD-

- logic artificial pancreas system: a pilot study in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1072-6.
43. Philip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824-33.
44. Choudhary P, Shin J, Wang Y, et al. Insulin pump therapy with automated insulin suspension in response to hypoglycemia. *Diabetes Care* 2011; 34: 2023-5.

Λέξεις-κλειδιά:

Πραγματικού χρόνου συνεχής καταγραφή
γλυκόζης
Υπογλυκαιμία
Αντλία ινσουλίνης
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
Κύηση
Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Key-words:

Real time continuous glucose monitoring
Hypoglycemia
Insulin pump
Type 1 diabetes
Type 2 diabetes
Pregnancy
Intensive care unit