

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Lékařská fakulta v Plzni

I. interní klinika, Diabetologické centrum

DIZERTAČNÍ PRÁCE

**Optimalizace léčby diabetu inzulínem -
léčba inzulínovými pumpami**

MUDr. Zdeněk Jankovec

Vědní obor: vnitřní nemoci

Plzeň 2010

Poděkování

Úvodem bych chtěl poděkovat všem, kteří mi s touto prací pomáhali. Především děkuji svému školiteli prof. MUDr. Zdeňkovi Rušavému Ph.D. za podporu v mé vědecké práci a pomoc v oblasti klinické medicíny.

Poděkování patří i I. interní klinice Fakultní nemocnice v Plzni v čele s přednostou prof. MUDr. Martinem Matějovičem Ph.D. a zejména kolegům z Metabolické skupiny I.interní kliniky za pomoc při klinickém výzkumu.

V neposlední řadě patří můj dík i mé manželce a rodině za pochopení a neochvějnou podporu v průběhu celé mojí práce.

Přehled použitých zkratk

AOC - celková antioxidační kapacita

AUC – area under curve, plocha pod křivkou

CIGMA - kontinuální infuze glukózy s modelovým hodnocením

CSII – continuous subcutaneous insulin infusion, inzulínová pumpa

DCCT - Diabetes Control and Complications Trials

DKA – diabetická ketoacidoza

FBG – fibrinogen

FSIGT - intravenozní glukózový toleranční test s frekvenčním odběrem vzorků

GPx - glutathion peroxidáza

GSH - redukovaný glutathion

HbA_{1c} - glykovaný hemoglobin

HEC - hyperinzulínový euglykemický clamp

IIT - intenzifikovaná inzulínová terapie

IVGTT - intravenozní glukózový toleranční test

MDI – Multiply Daily Injection

PAD - perorální antidiabetika

PAI -1 - inhibitor aktivátoru plasminogenu typu 1

sICAM-1 - intercelulární adhezivní molekula 1

SOD - superoxid dismutáza

TG - triglyceridy

TMAg - trombomodulin antigen

tPA - tkáňový aktivátor plasminogenu (tPA)

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

VCAM-1 - vaskulární buněčná adhezivní molekula 1

Obsah	strana
1. Úvod	5
2. Cíle práce	5
3. Přehled dosavadních znalostí	6
3.1. Možnosti léčby inzulinem	6
3.1.1. Léčba inzulinem u diabetu mellitu 1.typu	7
3.1.2. Léčba inzulinem u diabetu mellitu 2.typu	7
3.2. Inzulínové pumpy	9
3.2.1. Principy léčby inzulinovou pumpou	9
3.2.2. Léčba inzulinovou pumpou u diabetu mellitu 1.typu	10
3.2.3. Léčba inzulinovou pumpou u diabetu mellitu 2.typu	11
4. Registr inzulinových pump v České republice	15
4.1. Metodika	16
4.2. Výsledky	17
4.3. Diskuze	21
4.4. Závěry	24
5. Srovnání léčby inzulinovou pumpou u pacientů s diabetem 1. a 2. typu – zhodnocení dat z Registru inzulinových pump	25
5.1. Metodika	26
5.2. Výsledky	27
5.3. Diskuze	29
5.4. Závěry	30
6. Vliv léčby inzulinovou pumpou na inzulinovou rezistenci u pacientů s diabetem mellitem 2.typu	31
6.1. Metodika	31
6.2. Výsledky	32
6.3. Diskuze	34
6.4. Závěry	35

7. Vliv fyzické aktivity během zastavení dodávky inzulínu inzulinovou pumpou u pacientů s diabetem mellitem 1. typu	36
7.1. Metodika	37
7.2. Výsledky	39
7.3. Diskuze	43
7.4. Závěry	44
8. Souhrn závěrů prací	45
9. Literatura	46
10. Seznam publikační a přednáškové činnosti	53
Příloha 1	článek „National Register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic“
Příloha 2	článek „The influence of insulin pump treatment on metabolit syndrome parameters in type 2 diabetes mellitus“
Příloha 3	článek „Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy“

1. Úvod

Léčba inzulinem tvoří významnou součást léčby diabetu mellitu. I vzhledem k existenci řady inzulinových preparátů, dávkovacích režimů i aplikačních možností nepanuje mezi odborníky shoda v této problematice. Velkou roli hraje i osobnost a motivace pacienta spolu s ostatními (zejména nefarmakologickými) způsoby léčby. Nesmíme zapomínat ani na význam komplexní a i během léčby pokračující edukace pacientů.

Zaměření našeho Diabetologického centra I. Interní kliniky FN v Plzni na inzulinovou léčbu a využití inzulinových pump je dlouhodobé. Současně je naše pracoviště pověřeno výborem České diabetologické společnosti správou národního Registru pacientů léčených inzulinovými pumpami.

I proto se má práce věnuje problematice optimalizace léčby inzulinem se zaměřením na léčbu inzulinovými pumpami u diabetu mellitu 1. a 2. typu.

2. Cíle práce

Ve své práci se zabývám několika okruhy zaměřenými na léčbu diabetu mellitu inzulinovými pumpami:

- 1. Retrospektivní sledování efektivity léčby inzulinovou pumpou využívající výsledky sběru dat národního Registru pacientů léčených inzulinovými pumpami v České republice. Soustředili jsme se i na porovnání léčby u diabetu 1. typu a 2. typu.**
- 2. Efekt léčby inzulinovou pumpou u výrazně inzulinorezistentních, obézních pacientů s diabetem mellitem 2. typu, neúspěšně léčených bolusovým intenzifikovaným inzulinovým režimem.**
- 3. Vliv fyzické aktivity na metabolické parametry (zejména ketogenezi a acidobazickou rovnováhu) během přerušení aplikace inzulinu inzulinovou pumpou.**

3. Přehled dosavadních znalostí

Léčba inzulínem a speciálně inzulínovými pumpami je významnou, i když někdy kontroverzní, kapitolou léčby diabetu mellitu všech typů. Vzhledem k rozsahu a složitosti problematiky chci na úvod shrnout dosavadní poznatky.

3.1. Možnosti léčby inzulínem

Léčba inzulínem od svého prvního klinického použití v roce 1922 prošla dlouhým vývojem. Původní inzulínové preparáty obsahující velký podíl nežádoucích příměsí byly postupně přes lépe purifikované zvířecí (hovězí a vepřové) inzulíny doplněny v roce 1978 tzv. humánními inzulíny (HM). Ty se vyznačují shodnou molekulou s lidským inzulínem díky biosyntetické výrobě. Jejich výhodou je proti do té doby používaným zvířecím monokomponentním inzulínům hlavně lepší účinek s rychlejším nástupem a snížený výskyt nežádoucích účinků (místní nebo celkové alergické reakce) díky nižší antigenicitě přípravků. Je třeba také zmínit výhodnou aplikační formu humánních inzulínů, které jsou aplikovány pomocí inzulínových dávkovačů (tzv. inzulínových per). V současné době již HM inzulíny zcela vytlačily zvířecí preparáty.

Od roku 1987 máme k dispozici další skupinu inzulínů - tzv. inzulínová analoga. Jde o inzulíny s uměle pozměněnou molekulou lidského inzulínu, nejčastěji v pořadí a typu aminokyselin. Tyto zásahy mění pozitivně farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti inzulínu, zejména rychlost vstřebání do krevního oběhu (krátkodobě působící inzulínová analoga), dobu a profil účinku (tzv. „bezvrcholové“ dlouhodobě působící inzulínová analoga).

Ve snaze o napodobení fyziologickému uvolňování inzulínu používáme v léčbě pacientů s diabetem různé inzulínové režimy. Pro aplikaci nejjednodušší, ale nejméně fyziologické jsou konvenční inzulínové režimy, kdy aplikujeme inzulín v jedné nebo ve dvou denních dávkách. Abychom dosáhli co nejlepšího přizpůsobení průběhu inzulíniemie normální prandiální a bazální potřebě, aplikujeme dávky inzulínu častěji (ve 3 a více denních dávkách). Tyto režimy, kdy prandiální potřebu inzulínu kryjí krátkodobě působící preparáty a bazální potřebu dlouhodobě působící preparáty (HM nebo analoga), označujeme jako intenzifikovanou inzulínovou terapii (IIT). Protože v širším smyslu mezi IIT řadíme i léčbu inzulínovou pumpou, nazýváme

bolusovou aplikaci inzulínu inzulínovými stříkačkami nebo pery anglickým termínem Multiply Daily Injection (MDI).

I přes to, že HM inzulíny i inzulínová analoga nabízejí velkou škálu vlastností a použití, nedokáží MDI režimy zcela napodobit fyziologickou produkci inzulínu. Dalším krokem „intenzifikace“ léčby je léčba inzulínovou pumpou (CSII).

Fakt, že inzulín je jako peptidová molekula omezen na subkutánní, intravenózní nebo intraperitoneální podání, omezuje jeho použití v léčbě. V popředí zájmu výzkumu v oblasti inzulínů jsou proto i alternativní cesty podání inzulínu. Velké naděje byly vkládané do inhalačních forem inzulínu. Jejich vyšší antigenicitě a negativní vliv na plicní funkce vedly ale v roce 2008 k jejich stažení z trhu. Výzkum v této oblasti však dále pokračuje. Dále se vyvíjejí inzulínové preparáty aplikované transdermální, orální nebo intranasální cestou. Teprve budoucnost ale ukáže, zda se jedná o klinicky široce využitelné způsoby léčby.

3.1.1. Léčba inzulínem u diabetu mellitu 1.typu

Vzhledem k patofyziologii diabetu mellitu 1.typu (absolutní deficit produkce inzulínu na základě zániku B-buněk) tvoří základní terapeutický postup léčba inzulínem. Ta je vždy součástí komplexní terapie spolu s nefarmakologickými (dietními a režimovými) opatřeními, selfmonitoringem a selfmanagementem léčby.

Od zveřejnění studie DCCT je léčba zaměřena na dosažení co nejlepší metabolické kompenzace diabetu s cílem minimalizovat cévní komplikace. (1) Od té doby byly publikovány další studie prokazující vztah kompenzace a pozdních komplikací diabetu.

V současnosti je většina pacientů léčena intenzifikovanými inzulínovými režimy (aplikace 4-5 dávek inzulínu denně), pouze v počátcích onemocnění bývá dostatečná léčba 3 denními dávkami krátkodobě působícího inzulínu. Konvenční režimy, případně směsi inzulínů, jsou u diabetu mellitu 1.typu užívány minimálně, zejména u nespolupracujících, či jinak handicapovaných pacientů. Poměrně rozšířená je léčba inzulínovou pumpou, o které bude pojednáno v samostatné kapitole.

3.1.2. Léčba inzulínem u diabetu mellitu 2.typu

Diabetes mellitus 2.typu je charakterizován poruchou metabolismu glukózy na podkladě relativního nedostatku inzulínu. Na patogenezi se různou měrou podílí

zejména porušená citlivosti k inzulínu v cílových tkáních (svalová a tuková tkáň, játra), spolu se sníženou sekreční schopností B-buněk pankreatu. Diabetes je onemocnění velkou měrou dané genetickou predispozicí a vlivem zevních faktorů – životního stylu. Celosvětově dochází k významnému nárůstu výskytu diabetu mellitu 2.typu. V České republice bylo dle údajů ÚZIS k 31.12.2008 evidováno 773 561 pacientů s diabetem mellitem a z toho 91,6% tvořili pacienti s diabetem 2.typu.

V léčbě diabetu 2.typu je základem dietní terapie spolu s režimovými opatřeními (úprava životního stylu, zvýšená fyzická aktivita, úprava hmotnosti, eliminace dalších rizikových faktorů aterosklerózy, ...). Pokud komplexní úprava životosprávy nevede k optimální metabolické kompenzaci, zahajujeme léčbu perorálními antidiabetiky (PAD). U pacientů s nadváhou nebo obezitou volíme léčbu metforminem, event. thiazolidindiony, u pacientů s postprandiálními hyperglykemiemi lze zahájit léčbu akarbózou. Naproti tomu u pacientů s normální tělesnou hmotností volíme deriváty sulfonylurey (SU), z dalších preparátů nesulfonylureová sekretagoga nebo nejnověji inkretiny.

Na rozdíl od diabetu 1.typu je indikace léčby inzulínem složitější. Léčbu inzulínem obvykle zahajujeme pokud selhávají dietní a režimová opatření spolu s terapií perorálními antidiabetiky, dále samozřejmě během těhotenství a laktace, pokud nepostačují dietní a režimová opatření. Základní indikace jsou uvedeny ve Shrnutí 1.

Shrnutí 1 - Indikace léčby inzulínem u diabetu mellitu 2.typu

- selhání léčby PAD (primární, sekundární)
- akutní stres - infekce, operace, ...
- prvozáchyt diabetu mellitu 2.typu
- diabetická polyneuropatie – algické formy
- těhotenství a laktace
- stav po transplantaci
- alergie na PAD

Přechodně je indikována léčba inzulínem u nemocných s diabetem mellitem 2.typu během akutního zhoršení celkového stavu při infekcích, sepsi, akutních kardiovaskulárních příhodách, šokových stavech, traumatu a dalších stavech akutního stresu. Součástí těchto stavů je vzestup kontraregulačních hormonů, inzulínové rezistence a suprese vlastní sekrece inzulínu. Léčba PAD je ve většině

těchto případů kontraindikována. U nemocných v těžkém stavu volíme kontinuální intravenózní infuzi inzulínu s úpravou dávky dle aktuálních glykemií. Další možností je intenzifikovaný inzulínový režim, který volíme i u nemocných v před- a pooperačním období. Naší snahou je zajistit co nejlepší metabolickou kompenzaci spolu s léčbou přidružených onemocnění.

U části pacientů je vhodné při záchytu diabetu mellitu 2. typu normalizovat stav inzulinoterapií a léčbu dietou a perorálními antidiabetiky zahájit až při navození optimálních hodnot glykemií. Léčba inzulínem je plně indikována u případů hyperglykemického hyperosmolárního komatu nebo diabetické ketoacidozy, kterými se vzácně může diabetes mellitus 2. typu manifestovat.

Diskutovanou otázkou je indikace inzulinoterapie z důvodu pozdních komplikací diabetu. Většina autorů nedoporučuje paušální převádění nemocných na léčbu inzulínem, pokud dosavadní terapie (diabetická dieta, PAD) umožňuje dostatečnou metabolickou kontrolu. V těchto případech ponecháváme osvědčenou terapii a léčbu inzulínem indikujeme jen při nedostatečné kompenzaci. Specifickým problémem je diabetická polyneuropatie, kdy zvláště u algických forem symetrické senzitivní polyneuropatie a diabetické amyotrofie má často intenzifikovaná inzulínová léčba, příznivý efekt.

V literatuře je často uváděna alergie na PAD jako důvod k léčbě inzulínem. V praxi je většinou možné zvolit jiné PAD. Častější jsou stavy, kdy je léčba perorálními antidiabetiky kontraindikována, zejména u onemocnění jater, ledvin, kardiovaskulárního a respiračního systému.

3.2. Inzulínové pumpy

3.2.1. Principy léčby inzulínovou pumpou

Léčba inzulínovou pumpou (CSII – Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) je specifická forma intenzifikovaného inzulínového režimu, který se nejvíce blíží fyziologické sekreci napodobením bazální a postprandiální produkce inzulínu. Za posledních téměř 30 let se stala běžně užívaným způsobem léčby diabetu mellitu.

Vlastní přístroje prošly postupně rozsáhlými úpravami, jsou vybaveny moderní elektronikou zajišťující jednoduché ovládání i vysokou bezpečnost, kvalitní materiály odpovídají dlouhé životnosti a spolehlivosti. Přesto základní princip zůstává stejný –

dávkování mikrodávek inzulínu v krátkých časových intervalech dle předem naprogramovaného plánu spolu s aplikací prandiálních bolusových dávek. Inzulínové pumpy tak zajišťují kontinuální přívod inzulínu s přesnějším přizpůsobením dávky variabilnímu dennímu režimu. Malé podkožní depo inzulínu na jedné straně minimalizuje variabilitu vstřebávání inzulínu, na druhé straně v případě zastavení přívodu inzulínu může vést k rychlému vzestupu glykemií a event. ketoacidoze

Nejvíce je léčba CSII užívána u pacientů s diabetem mellitem 1.typu, i když celosvětově se zastoupení této terapie významně liší (od cca 20% v USA nebo Izraeli až po méně než 5% pacientů s diabetem 1.typu v Dánsku nebo Velké Británii). Přestože pacienti s diabetem mellitem 2.typu tvoří většinu, zastoupení léčby CSII je mezi nimi jen sporadické – maximálně 5-15% všech pacientů léčených CSII.

3.2.2. Léčba inzulínovou pumpou u diabetu mellitu 1.typu

Léčba CSII je variantou intenzifikované inzulínové terapie. Vzhledem ke svým specifickým, vysoké finanční i personální náročnosti a možným komplikacím léčby ji však volíme v případě, kdy nedokážeme dosáhnout stanovených cílů jinými inzulínovými režimy MDI. Z indikací je u diabetu mellitu 1. typu nejčastější dekompenzace diabetu, dále opakované hypoglykémie, dawn fenomén a pozdní komplikace diabetu. V poslední době stále větší význam hraje přání samotného pacienta. (2) Přehled indikací viz Shrnutí 2.

Shrnutí 2 – Hlavní indikace léčby CSII u diabetu mellitu 1.typu

- dekompenzace diabetu
- opakované hypoglykémie
- labilní diabetes
- dawn fenomén
- pozdní komplikace diabetu
- prekoncepční příprava
- stav po transplantaci ledviny

Ve srovnání léčby CSII s MDI s využitím HM inzulínů prokázalo několik studií (počínaje DCCT) zlepšení kompenzace vyjádřené HbA_{1c} (-0,4 vs. -0,2%). (1) Dvě metaanalýzy zahrnující 600 a 1547 pacientů prokázaly větší snížení HbA_{1c} při léčbě CSII než MDI (o 0,4-0,5%) spolu s poklesem potřebné dávky inzulínu. (3,4) Randomizované studie srovnávající CSII s krátce působícími inzulínovými analogy proti HM inzulínům prokázaly lepší kontrolu postprandiálních glykemií i pokles HbA_{1c}.

(5-7) Podobně studie srovnávající CSII a MDI s využitím krátce působících inzulínových analog nalezly větší zlepšení kompenzace u CSII (zlepšení o 0,23 – 0,84% proti MDI), pokles denní dávky inzulínu i nižší výskyt hypoglykemií. (8-10)

S uvedením dlouhodobě působících inzulínových analog bylo zvažováno, zda nebudou nové režimy MDI srovnatelné s léčbou CSII. Ze 3 provedených randomizovaných studií zaměřených na tuto problematiku jedna neprokázala rozdíly v kompenzaci mezi CSII a MDI, studie na dětských pacientech našla významně lepší kompenzaci při léčbě CSII (HbA_{1c} 7,2 vs. 8,1%), poslední studie našla při léčbě CSII nižší preprandiální (oběd a večeře) a večerní glykémie při podobných ranních glykemiích. (11-13) Přestože není čistá evidence ve prospěch inzulínových pump, některá retrospektivní srovnání a klinické zkušenosti ukazují na výhodnost léčby CSII, zejména u pacientů s horší kompenzací diabetu a vyšším BMI. (14,15)

V počátcích léčby inzulínovými pumpami byl velkým problémem výskyt diabetické ketoacidozy (DKA). V metaanalýze hodnotící práce do roku 1993 byl popsán výskyt DKA při léčbě CSII 7,2x vyšší oproti MDI, průměrně téměř 10 epizod na 100 pacientů a rok. (16) Vzhledem k minimálnímu podkožnímu depu inzulínu se předpokládalo zejména s nástupem krátce působících inzulínových analog vyšší riziko DKA. Přesto s nárůstem zkušeností zdravotnického personálu a zlepšením edukace pacientů se snížil i výskyt DKA. Ve studiích z poslední doby je výskyt DKA výrazně nižší a ve srovnání s MDI je podobný nebo dokonce nižší. (17)

Výskyt těžkých hypoglykemií při léčbě CSII proti MDI je podobně jako DKA v recentních studiích redukován. Oproti DCCT, kde bylo popsáno až 1,8x vyšší riziko proti léčbě MDI, ve studii z roku 1996 klesl výskyt těžkých hypoglykemií až o 83% při srovnatelné kompenzaci a redukci dávky inzulínu o 15%. (18) Studie srovnávající léčbu inzulínovými analogy popsaly srovnatelný nebo, zvláště u dětských pacientů, nižší výskyt hypoglykemií ve srovnání s MDI. (15,17)

Nezanedbatelný je i pozitivní vliv léčby CSII na kvalitu života, flexibilitu životního stylu a spokojenost s terapií, jak dokládá několik randomizovaných i nerandomizovaných studií. (8,19,20)

3.2.3. Léčba inzulínovou pumpou u diabetu mellitu 2.typu

Z výsledků z Registru pacientů léčených inzulínovými pumpami v ČR je nejčastější indikací u pacientů s diabetem 2.typu chronická dekompenzace diabetu,

dále pozdní komplikace diabetu – zejména diabetická polyneuropatie a inzulínová rezistence. (2)

Na základě našich zkušeností i ve shodě s několika v minulosti publikovanými studii (pouze krátkodobé studie s malým počtem pacientů) může být léčba CSII efektivní v ovlivnění bolestivých forem diabetické neuropatie. Mechanismus účinku však nebyl zatím uspokojivě vysvětlen. Zřejmě souvisí se zlepšením kompenzace diabetu, snížení kolísání glykemií a nelze vyloučit ani možný vazodilatační účinek inzulínu, který byl prokázán řadou experimentálních prací.

S rozvojem transplantační chirurgie přibývá indikací u pacientů po transplantaci ledviny, kde je snaha o co nejlepší kompenzaci diabetu mellitu prevencí rekurence diabetické nefropatie ve štěpu ledviny. Zahájení léčby inzulínovou pumpou ve většině případů vede ke zlepšení kompenzace, výraznému snížení dávek inzulínu (ve srovnání s intenzifikovaným režimem), zlepšení inzulínové senzitivity a stabilizaci nebo redukcí hmotnosti.

Přínos léčby CSII byl velmi dobře dokumentován u diabetu 1. typu. Opakovaně byl prokázán pozitivní efekt ve zlepšení kompenzace diabetu, snížení glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, redukcí variability glykemií, snížení výskytu zejména těžkých hypoglykemií i zlepšení kvality života a flexibility režimu. Stejný pozitivní efekt očekáváme i u pacientů s diabetem 2. typu, přestože není k dispozici dostatek kvalitních a zejména jasně průkazných dat. Výsledky užití inzulínových pump u diabetu 2. typu jsou velmi omezené a žádná dlouhodobá, randomizovaná, kontrolovaná studie prokazující jednoznačný efekt nebyla zatím publikována.

Nejlépe byl zatím dokumentován krátkodobý efekt léčby CSII – na kompenzaci diabetu, inzulínovou rezistenci, fibrinolytický systém a endoteliální dysfunkci. Kasuisticky bylo publikováno i využití léčby CSII (pomalá desenzibilizace) při alergii na inzulín. Naopak případný dlouhodobý efekt léčby CSII – ovlivnění pozdních mikro- i makrovaskulárních komplikací diabetu 2. typu – zůstává nejasný.

Krátkodobá léčba CSII (7-21 dnů) vede k dosažení remise krátce po záchytu diabetu mellitu 2. typu, v době selhání léčby dietou nebo perorálními antidiabetiky (PAD). (21-23) Navozená dobrá kompenzace diabetu vykazuje dlouhodobé trvání i při následné terapii dietou nebo opět PAD. Navození remise je popisováno současně s úpravou inzulínové senzitivity, funkce beta-buněk i lipidového profilu. (24-27)

Rychlé navození normoglykémie léčbou CSII je významný prediktivní faktor úspěšnosti navazující terapie diabetu (zejména diety, ev. PAD). (28,29)

Krátkodobá léčba CSII vede též k úpravě parametrů fibrinolytického systému – nejčastěji je popisována úprava (pokles) hodnot inhibitoru aktivátoru plasminogenu typu 1 (PAI -1) a tkáňového aktivátoru plasminogenu (tPA). Tyto změny jsou dávány do souvislosti převážně s úpravou inzulínové senzitivity během léčby CSII, silný vztah je popisován i mezi triglyceridy a fibrinolytickými parametry. (25) 2-týdenní léčba CSII vedla u pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu 2.typu, spolu se zlepšením kompenzace, k úpravě sérových hladin solubilních adhezivních molekul – intercelulární adhezivní molekula 1 (sICAM-1), vaskulární buněčná adhezivní molekula 1 (VCAM-1) a E-selektinu. (30) Nebyly popsány žádné změny parametrů oxidačního stresu i přes normalizaci glykemií při léčbě CSII. (31)

Dvě studie izraelských autorů srovnávající léčbu CSII s bolusovým intenzifikovaným inzulínovým režimem (IIR) u diabetu 2.typu popsaly příznivý efekt CSII na kompenzaci, hmotnost i dávky inzulínu u výrazně inzulínorezistentních pacientů. Ve srovnání s IIR léčba CSII významně snížila glykovaný hemoglobin HbA_{1c} a plochu pod křivkou (AUC) glykémie, nebyly popsány významné rozdíly v hmotnosti a dávce inzulínu. (32,33) Naopak další dvě velké studie nenašly významnější rozdíly v kompenzaci diabetu mezi léčbou CSII a IIR, tzn. pokles HbA_{1c}, nárůst hmotnosti, dávky inzulínu nebo komplikace léčby se navzájem nelišily. (34,35) Ve studiích byla popsána větší spokojenost a preference léčby CSII. (29,34)

Vzhledem k rozvoji diabetických mikroangiopatických komplikací byla opakovaně prokázána závislost na stupni kompenzace diabetu. Zejména práce z 80. let 20. století, provedené převážně u diabetu 1.typu, naznačily pozitivní vliv CSII na rozvoj a průběh mikrovaskulárních (retinopatie, neuropatie, nefropatie) i makrovaskulárních komplikací (ovlivnění rizikových faktorů aterosklerozy). Tyto výsledky spolu s potenciálním pozitivním vlivem CSII na inzulínovou senzitivitu mohou být významným faktorem pro volbu léčby CSII.

Léčba CSII u diabetu 2.typu není ve srovnání s diabetem 1.typu spojena se zvýšeným počtem komplikací. Možné nevýhody léčby CSII (hypoglykémie, rychlý nástup hyperglykémie, nárůst hmotnosti, riziko infekce v místě aplikovaného katetru) nejsou časté a lze jejich výskyt snížit kvalitní edukací, důslednou obsluhou CSII a adherencí k léčbě. Zejména výskyt hypoglykemií, které jsou často limitujícím faktorem intenzifikované terapie u starších pacientů, se neliší oproti IIR nebo léčby

CSII u diabetu 1.typu. Podobně se neliší ani výskyt lokálních komplikací (infekce v místě vpichu kanyly). (34)

Stejně jako během léčby dietou, PAD nebo jinými formami intenzifikovaného režimu, je nutné i při léčbě CSII klást důraz na ovlivnění inzulínové senzitivity důrazem na snahy o redukci hmotnosti, dodržování zásad diabetické (většinou redukční) diety a pravidelnou fyzickou aktivitu. Tomu by měla být podřízena i forma reedukace pacientů. Často příliš velké zaměření na technickou problematiku léčby CSII způsobuje ústup režimových a dietních opatření do pozadí. To může vést k nekontrolovanému nárůstu dávek inzulínu a hmotnosti a naopak zhoršení inzulínové rezistence a dalších rizikových faktorů aterosklerozy. Kvalitní a cílená individuální edukace pacientů je základem úspěchu naší komplexní léčby. Překážkou v léčbě mohou být vysoké náklady na léčbu CSII (cena inzulínové pumpy i příslušenství) i větší personální náročnost.

Vzhledem k limitacím dosud publikovaných studií je nutné na široké populaci pacientů s diabetem mellitem 2.typu získat další jasné důkazy o dlouhodobém pozitivním efektu, což dosud postrádáme. V praxi je možné využít léčbu CSII v prekoncepční přípravě nebo během těhotenství, při výrazné inzulínové rezistenci, labilitě diabetu při použití jiných režimů IIR, výskytu častých a zejména těžkých hypoglykemií. CSII můžeme využít i u pacientů po transplantaci ledviny, kde je snaha o co nejlepší kompenzaci diabetu mellitu prevencí vzniku diabetické nefropatie transplantované ledviny.

Léčba CSII u diabetu mellitu 2.typu je alternativou v intenzifikované inzulínové terapii a může být přínosná pro specifické skupiny nemocných (viz Shrnutí 3). Avšak po zvážení možných rizik, větší ekonomické a personální náročnosti a zejména absenci jasných a průkazných dat o přínosu léčby není v současné době důvod pro široké rozšíření CSII v léčbě diabetu 2.typu.

Shrnutí 2 - Možnosti využití CSII v léčbě diabetu mellitu 2.typu

- těhotenství a laktace, event. prekoncepční příprava
- výrazná inzulínová rezistence
- selhání jiných intenzifikovaných inzulínových režimů
- stav po transplantaci
- alergie na inzulín (pomalá desenzibilizace)

4. Registr inzulínových pump v České republice

V České republice se léčba inzulínovou pumpou významněji rozšířila až v první polovině 90. let minulého století. Do té doby se jednalo spíše o výjimečný způsob léčby u zvláště motivovaných nebo komplikovaných pacientů. Výraznou roli zde sehrála i změna vnitropolitické a ekonomické situace, která umožnila lepší dostupnost moderních způsobů terapie (nejen v diabetologii). V současnosti předpokládáme v České republice více než 6000 pacientů léčených CSII (cca 800 tisíc pacientů s diabetem, cca 7% s diabetem 1. typu).

Abychom mohli prokázat účinnost a přínos léčby včetně její bezpečnosti na široké skupině pacientů (oproti více či méně přísně selektovaným skupinám z klinických studií), začali jsme v roce 1998 shromažďovat data o pacientech v českém Registru pacientů léčených CSII (dále jen Registr).

Získaná data jsou nejen efektivní zpětnou vazbou pro naši klinickou praxi a léčbu, ale i významným argumentem v prosazování tohoto způsobu léčby při jednání o úhradách ze systému zdravotního pojištění (i v České republice je léčba CSII výrazně nákladnější ve srovnání s ostatními režimy IIR). Za více než 10 let existence registru evidujeme data více než 3570 pacientů léčených CSII, kteří jsou sledováni na 62 diabetologických pracovištích v České republice. Data jsou sledovaná průběžně (minimálně však 1x ročně) pomocí speciálního databázového programu nebo formou dotazníků a centrálně vyhodnocovaná.

Cílem níže uvedeného podrobného vyhodnocení dat a následných sdělení publikovaných v roce 2005 a 2006 bylo prezentovat data o aktuální situaci a výsledcích léčby CSII na široké, neselektované populaci v České republice. (2) Aktuální data z Registru jsou průběžně hodnocena a každoročně zveřejňována, i když ne v takto obšírné formě.

4.1. Metodika

Sledované parametry

U pacientů v registru sledujeme datum narození, vzniku diabetu a zavedení inzulínové pumpy, typ diabetu, důvod indikace léčby CSII (špatná kompenzace, hypoglykémie, diabetická neuropatie, ostatní pozdní komplikace, prekoncepční

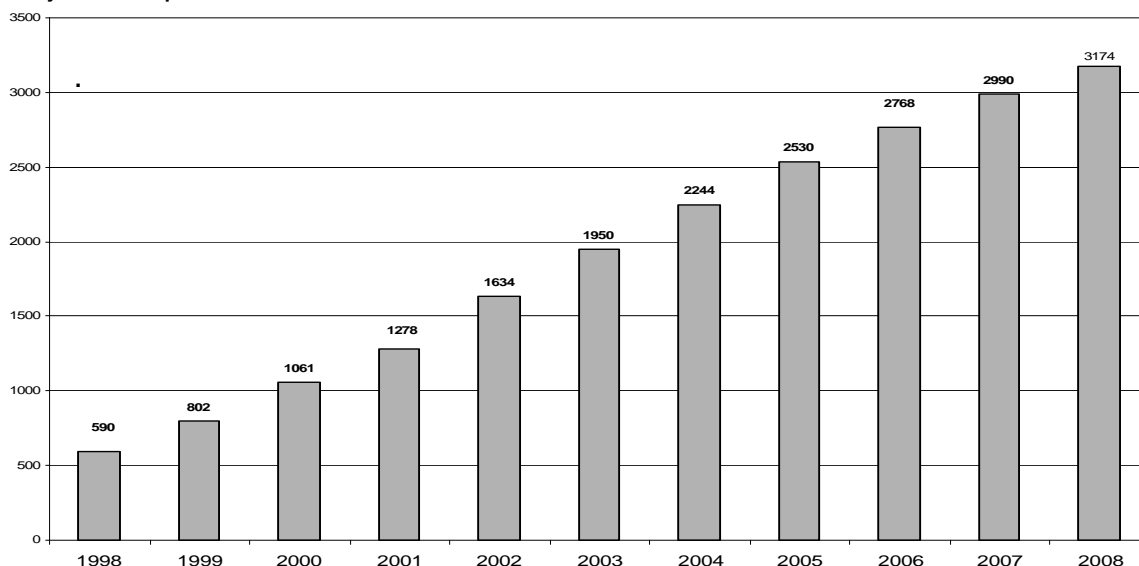
příprava, transplantace ledviny, inzulínová rezistence, dawn fenomén, brittle diabetes, přání pacienta, jiné), hmotnost, výšku, body mass index (BMI), glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a způsob a dávkování terapie před CSII, dávku inzulínu po zahájení léčby CSII, typ CSII, inzulínu a kanyl. Průběžně sledujeme hmotnost, výšku, BMI, HbA_{1c}, reprezentativní glykemický profil, typ CSII, inzulínu a kanyl, aktuální dávkování inzulínu (celková dávka, bolusy, bazál), výskyt komplikací terapie (těžké hypoglykémie, ketoacidozy, lokální infekce, technické problémy). Sledované laboratorní parametry jsou stanovovány v lokálních laboratořích.

Soubor pacientů

Celkem jsme zhodnotili 1623 pacientů s diabetem mellitem sledovaných v Registru. Hodnocení pacienti byli starší 18 let, s kompletními daty, s délkou léčby CSII v době hodnocení minimálně 12 měsíců. Zhodnocení bylo provedeno s daty dostupnými k 31.12.2006.

Vývoj počtu pacientů léčených CSII a sledovaných v registru dle datumu zahájení terapie zobrazuje Graf 1.

Graf 1. Nárůst počtu pacientů léčených CSII a sledovaných v Registru dle data zahájení terapie



Statistická analýza

Sledovali jsme jednak veličiny sledované v čase a jednak stanovené jednorázově před zahájením léčby. Některé veličiny byly měřeny v různých časových

intervalech a různě často. Proto jsme rozdělili časovou osu na několik intervalů a v každém jsme stanovili průměrnou hodnotu dané veličiny. V první fázi jsme využili běžné statistické metody k určení, které veličiny se v čase měnily a zda tyto změny byly ovlivněny některými vstupními veličinami. Pro testování změn parametrů polohy jsme použili Wilcoxonův test (párový i nepárový). Pro test korelace dvou veličin jsme použili Spearmanův pořadový korelační koeficient, pro testování dvou veličin kvalitativního charakteru, resp. kvantitativního o několika hodnotách, kontingenční tabulky vyhodnocené testem χ^2 s následující možností komprimace kontingenčních tabulek. Ve finální fázi jsme provedli multifaktoriální zhodnocení závislosti výsledků léčby na několika faktorech vytipovaných v první fázi metodou kovarianční analýzy – úplný model včetně interakcí. Pro zhodnocení vztahu kvalitativních a kvantitativních veličin jsme použili Kruskal Wallisův test. Výsledky prezentujeme jako průměr \pm směrodatná odchylka (SD).

4.2. Výsledky

Ze všech sledovaných pacientů bylo zastoupení mužů 47,7% a žen 52,3%, diabetiků 1.typu 88,4% a 2.typu 8,1%. Průměrný věk pacientů byl $41,71 \pm 14,28$ roku, věk při zahájení léčby CSII $36,7 \pm 14,48$ roku, doba trvání diabetu mellitu při zahájení léčby CSII $14,0 \pm 9,45$ roku a trvání léčby CSII v době hodnocení $3,87 \pm 3,231$ roku. Před zahájením léčby CSII byl průměrný body mass index (BMI) $24,55 \pm 3,69$ kg/m², HbA_{1c} $8,11 \pm 2,002\%$ (kalibrace dle IFCC), dávka inzulínu před léčbou CSII $50,1 \pm 18,15$ IU/24h resp. $0,68 \pm 0,28$ IU/kg/24h. Vývoj sledovaných parametrů v čase je uveden v Tabulce 1.

Kompenzace

Po zahájení léčby inzulínovou pumpou došlo v průběhu 2 let k výraznému, statisticky významnému zlepšení kompenzace vyjádřené hodnotou HbA_{1c} ($p < 0,001$). Od třetího roku terapie CSII dochází k mírnému, statisticky významnému zhoršení kompenzace ($p < 0,01$). U pacientů léčených z indikace špatné kompenzace diabetu je ve srovnání s ostatními indikacemi ve všech časových intervalech trvání léčby CSII výraznější pokles hodnoty HbA_{1c} (0 – 1 rok $-1,53$ vs. $-0,45$; 1 – 2 roky $-1,45$ vs. $-0,69$; 2 – 4 roky $-1,50$ vs. $-0,63$; 4 roky a více $-1,73$ vs. $-0,31$ %, $p < 0,001$). Pokles HbA_{1c}

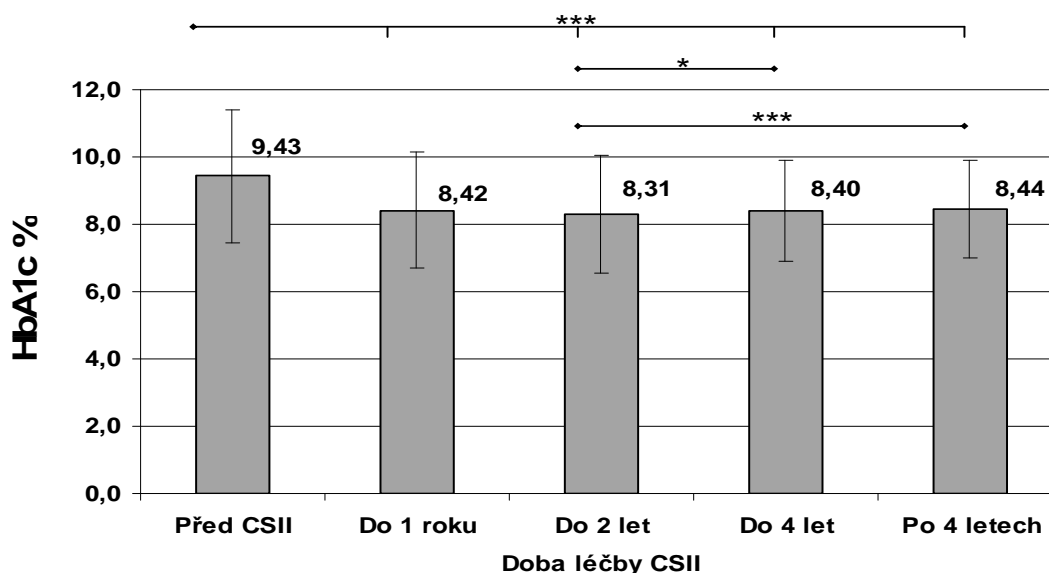
Tabulka 1. Vývoj sledovaných parametrů v čase od zavedení léčby CSII. Data jsou ve formátu průměr ± směrodatná odchylka (SD).

	Před léčbou CSII	Po 1 roce	Po 2 letech	Po 3 letech	Po 4 letech
HbA _{1c} – IFCC (%)	8,11±2,002	6,81±1,684 A***	6,74±1,499 A***	6,93±1,565 A*** C*	6,92±1,532 A, C***
Body mass index – BMI (kg/m ²)	24,6±3,69	24,9±3,92	25,1±4,07	25,1±4,01 A, B*** C*	24,8±3,51 A, B*** C* D**
Celková dávka inzulinu (IU/24h)	50,1±18,15	42,2±15,72 A***	43,6±18,18 A, B***	43,2±17,66 A, B*** C*	42,7±13,95 A***
Celková dávka inzulinu (IU/kg/24h)	0,68±0,28	0,54±0,16 A***	0,55±0,25 A*** B*	0,55±0,24 A***	0,54±0,17 A***

Statistická významnost: * p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001; A – srovnání s „Před CSII“ B – srovnání s „Po 1 roce“ C – srovnání s „Po 2 letech“ D – srovnání s „Po 3 letech“

po 2 letech resp. 4 letech léčby CSII je nepřímo úměrný věku při zahájení léčby CSII (Spearmanova pořadová korelace, $p < 0,001$ resp. $p < 0,05$).

Graf 2. Vývoj glykovaného hemoglobinu (HbA1c %, kalibrace IFCC) v čase. Statistická významnost * $p \leq 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.



Hmotnost

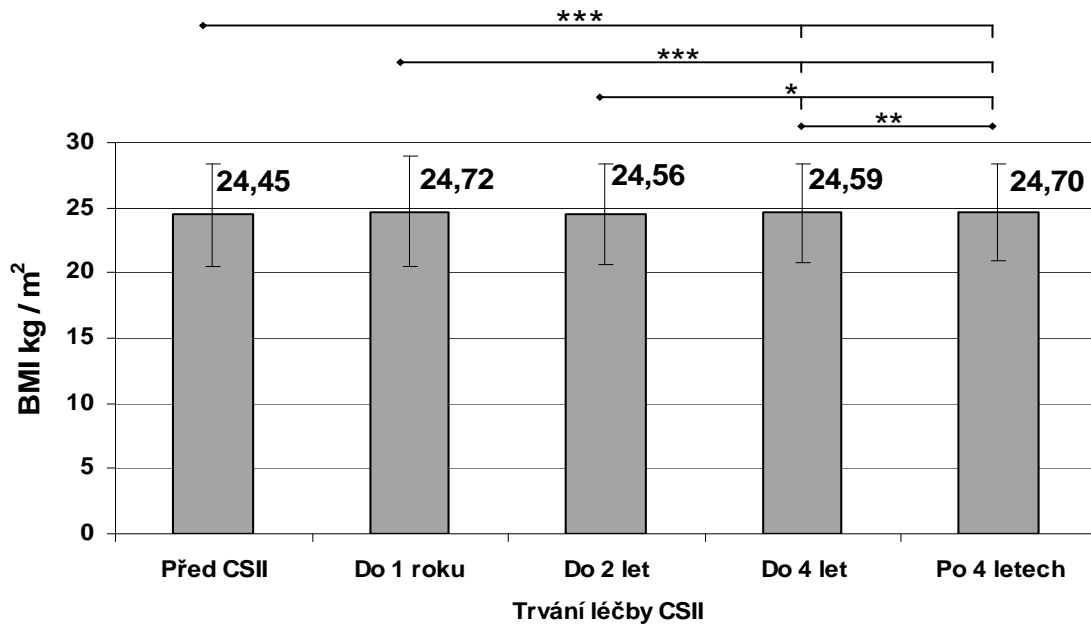
Od zahájení léčby CSII dochází k trvalému, mírnému nárůstu hmotnosti a BMI. U pacientů s diabetem 1. typu došlo po 4 letech od zavedení CSII k nárůstu BMI o $0,56 \text{ kg/m}^2$, naopak u diabetu 2. typu došlo k poklesu BMI o $1,51 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,05$). Ve všech časových intervalech od zavedení CSII platí, že čím je větší BMI při zahájení léčby CSII, tím nižší je hmotnostní přírůstek nebo naopak dochází k poklesu BMI (Spearmanova pořadová korelace, $p < 0,001$). Viz Graf 3.

Dávka inzulínu

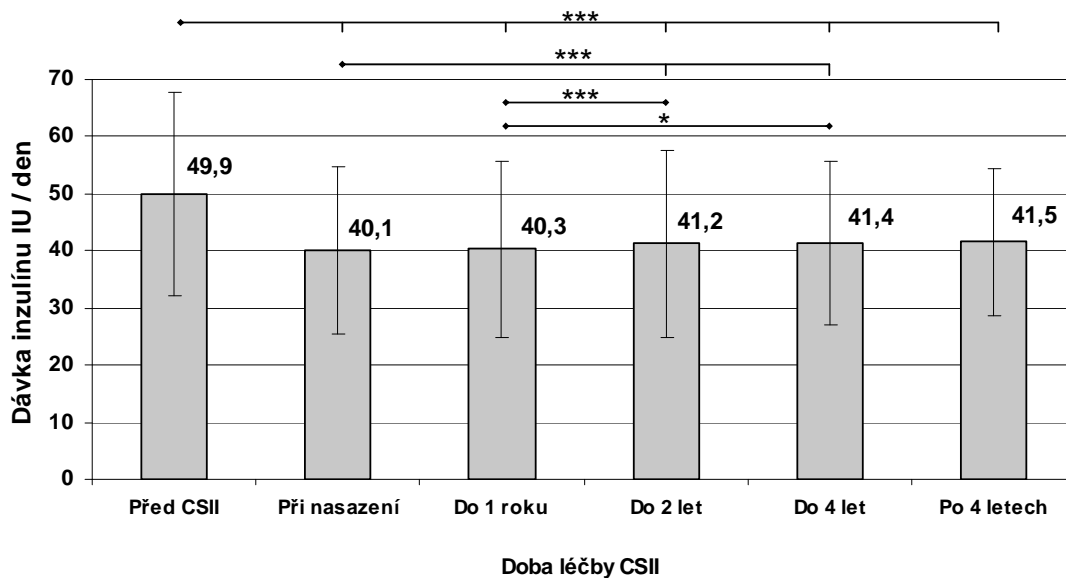
Po zahájení léčby CSII dochází k výraznému, statisticky významnému ($p < 0,001$) poklesu celkové denní dávky inzulínu, která má v dalším průběhu terapie jen mírně vzestupnou tendenci. K nejmenšímu nárůstu dávky inzulínu při léčbě CSII dochází u pacientů nasazených z indikace špatné kompenzace diabetu – po 1 roce léčby o $2,1 \text{ IU/24h}$ méně než u ostatních indikací CSII ($p < 0,001$). Viz graf 4.

Při srovnání denní dávky inzulínu na 1 kg hmotnosti je pozvolný vzestup dávky inzulínu méně významný. U pacientů s diabetem 1. typu během terapie je celková dávka inzulínu na 1 kg hmotnosti stacionární, naopak u diabetu 2. typu dochází k nárůstu ($p < 0,05$).

Graf 3. Vývoj body-mass-indexu (BMI) v čase.
 Statistická významnost * $p \leq 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.



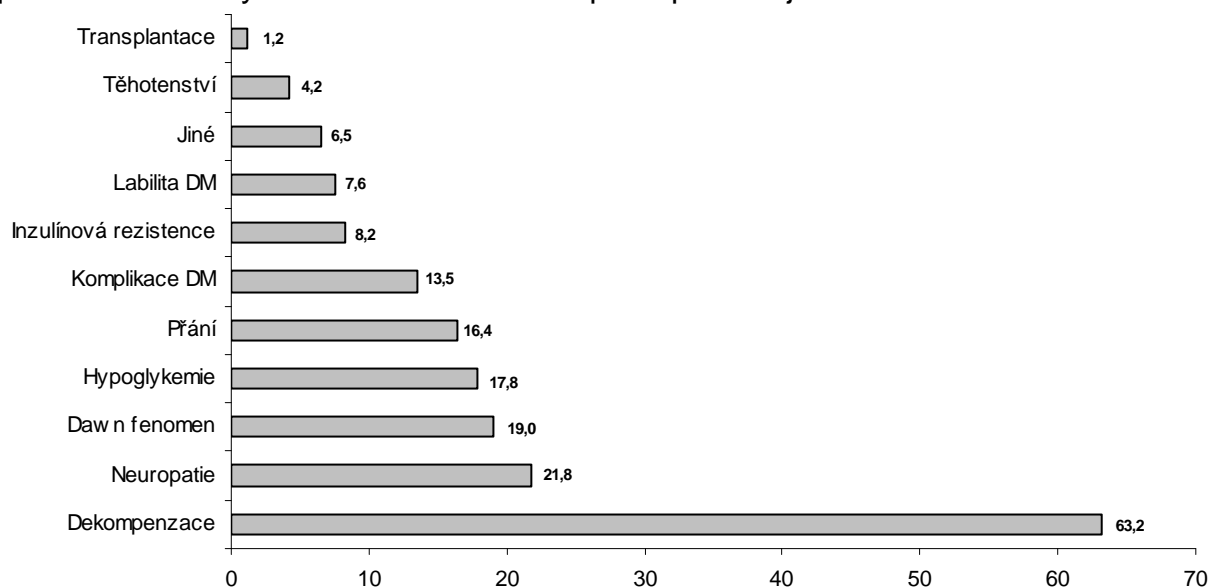
Graf 4. Vývoj dávky inzulínu (IU/den) v čase.
 Statistická významnost * $p \leq 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.



Indikace léčby CSII

Poměrné zastoupení jednotlivých indikací zavedení CSII zobrazuje Graf 5. Nejčastější indikací byla špatná kompenzace diabetu (63,2% všech pacientů léčených CSII), dále diabetická polyneuropatie (21,8%), hypoglykémie (17,8%), dawn fenomén (19,0%), přání pacienta (16,4%), a ostatní pozdní komplikace (retinopatie, nefropatie) (13,5%). Žádná z ostatních indikací nepřekračuje 10% pacientů.

Graf 5. Zastoupení indikací k léčbě CSII. Hodnoty uvedené u indikací léčby CSII vyjadřují procentuální (%) zastoupení dané indikace v souboru pacientů. U každého pacienta mohlo být více indikací a součet proto přesahuje 100%.



Pohlaví

Kromě intervalu 1 – 2 roky od zahájení léčby inzulínovou pumpou, kdy u žen došlo k většímu poklesu HbA_{1c} (muži -1,01% vs. ženy -1,50%, p <0,05), jsme nezjistili významné statistické rozdíly mezi oběma pohlavími.

Typ diabetu

Kromě rozdílu v BMI a věku (viz předchozí) jsme nezjistili významné statistické rozdíly mezi diabetem 1. a 2. typu.

4.3. Diskuze

Naše výsledky ukazují dlouhodobý charakter zlepšení sledovaných parametrů při léčbě CSII, i když v některých parametrech od 2.-3. roku léčby s mírnou tendencí k horšení. Od zahájení léčby došlo k průměrnému poklesu HbA_{1c} o 1% a toto zlepšení zůstalo zachováno i po minimálně 4 letech terapie CSII. Ve srovnání se studií DCCT, která prokázala za 6,5 roku trvání zlepšení kompenzace pacientů léčených inzulínovou pumpou pokles HbA_{1c} o 0,2-0,4% proti pacientům léčeným IIR, nebo s metaanalýzou 12 kontrolovaných studií CSII versus IIR z roku 2002, která prokázala pokles průměrné glykémie o 0,9 mmol/l (95% CI 0,5-1,2), HbA_{1c} o 0,5% (0,2-0,7) a denní dávky inzulínu o 7,3 IU (4,1-10,6) u pacientů léčených CSII proti IIR,

jde o vyšší pokles HbA_{1c}, který může být dán horší počáteční kompenzací - vyšší vstupní hodnota HbA_{1c} (9,43±1,975 %). (1,3) Z našich výsledků je též patrné, že kompenzace při léčbě CSII je přímo úměrná kompenzací před léčbou a u pacientů se špatnou počáteční kompenzací je velmi obtížné dosáhnout normoglykémie a doporučených kritérií kompenzace. Alarmujícím faktem je, že pouze 23% léčených pacientů dosahuje uspokojivých hodnot kompenzace (HbA_{1c} ≤ 5,5%).

V kontextu těchto nelichotivých čísel je třeba připomenout, že většina (více než 61%) pacientů bylo k léčbě CSII indikováno z důvodu špatné kompenzace. Jedná se o pacienty opakovaně komplexně edukované, léčené různými typy intenzifikované inzulínové terapie, u kterých byly většinou vyčerpány jiné dostupné způsoby terapie. Proto každé zlepšení kompenzace, které léčbou CSII dosáhneme, je důležité v prevenci pozdních komplikací diabetu, jak prokázaly rozsáhlé studie DCCT a UKPDS. (1, 36) Nelze zapomenout ani na v řadě studií potvrzené zlepšení kvality života, které však na tak rozsáhlém a heterogenním souboru můžeme jen obtížně kvantifikovat. Léčba CSII často lépe odpovídá náročnějšímu dennímu režimu aktivních pacientů, který lze jen obtížně docílit IIR. V případě této terapie se ukazuje ještě více nutnost pravidelné edukace a trvalé snahy o zlepšení kompenzace našich pacientů.

Vzhledem k absenci registru pacientů léčených dalšími režimy IIR nemůžeme uvést data kontrolní skupiny a vycházíme pouze z dat pacientů před zahájením léčby CSII. Přesto však rozsáhlé a dlouhodobé výsledky dostatečně prokazují přínos léčby CSII, minimálně výrazné zlepšení pacientů léčených do zahájení CSII intenzifikovanými inzulínovými režimy IIR s nedostatečnými výsledky. Srovnání s ostatními pacienty léčenými IIR může též být mírně zavádějící. Pacienti léčení CSII tvoří specifickou skupinu: převážně více motivovanou (a léčba CSII může být dalším impulsem pro pacienta), schopnou efektivního selfmonitoringu a samostatné úpravy léčby, sledovanou zkušenými lékaři na větších a komplexnější péči poskytujících diabetologických centrech.

Ve shodě s literárními údaji i v našem souboru došlo ke statisticky významné redukci denní dávky inzulínu, která trvá i po minimálně 4 letech léčby CSII. (3,4) Obecně léčba CSII oproti IIR vyžaduje významně nižší dávky inzulínu k dosažení podobné nebo lepší kompenzace diabetu.

Dosud provedené studie nejsou jednoznačné při hodnocení efektu léčby CSII na hmotnost, přesto dvě ze tří kontrolovaných paralelních studií prokázaly snížení

hmotnosti ve srovnání s léčbou IIR. Naopak dalších 7 studií sledujících hmotnost ukázalo signifikantní nárůst hmotnosti po zahájení léčby CSII ($68.24 \pm 0.27 \text{ kg}$ vs. $71.21 \pm 0.31 \text{ kg}$ $p < 0.001$). (4) V našem souboru došlo jen k mírnému vzestupu hmotnosti se statistickou významností po druhém roce léčby CSII (BMI před CSII 24.48 ± 3.872 vs. po CSII 24.8 ± 4.05 $p < 0.001$). Podrobnějším rozbořením dat jsme zjistili nepřímou úměrnost mezi vstupním BMI a hmotnostním přírůstkem při léčbě CSII. Pozitivní bylo také zjištění, že u pacientů s vysokou hmotností nebo u pacientů s diabetem 2. typu byla terapie CSII naopak spojena s poklesem hmotnosti. (32)

Nejčastější indikací CSII byla v našem souboru špatná kompenzace diabetu, dále následovala diabetická neuropatie a opakované hypoglykémie. Při rozhodování o zahájení léčby CSII hraje rozhodující úlohu kompenzace diabetu. V případech, kdy zvyklou terapií IIR nejsme schopni zajistit dostatečnou metabolickou kompenzaci nebo eliminovat hypoglykemické stavy, zvažujeme i léčbu CSII. Menší skupinu tvoří pacienti s pozdními komplikacemi diabetu, zejména s těžkou polyneuropatií, kde má léčba CSII často efekt i při dosažení dobré kompenzace léčbou IIR.

U diabetu 2. typu se jedná často o starší pacienty, s vyšším BMI, s přítomnými pozdními komplikacemi diabetu mellitu a řadou dalších komorbidit. Liší se i v indikacích k zahájení léčby CSII, kdy u diabetiků 2. typu převažuje kromě špatné kompenzace indikace pozdních komplikací a inzulínové rezistence. Vzhledem k malému počtu pacientů s diabetem 2. typu však řada rozdílů není statisticky signifikantních. Obecně zahájení léčby CSII u starších pacientů s diabetem 2. typu vyžaduje často trpělivější přístup a edukaci, na druhou stranu výsledky terapie CSII jsou u těchto pacientů plně srovnatelné s diabetem 1. typu. (8)

Dosavadní zkušenosti s léčbou inzulínovými pumpami ukazují, že CSII ve srovnání s IIR dosahuje lepších výsledků v normalizaci glykemií a úpravě kompenzace diabetu, snižuje variabilitu glykemií, výskyt těžkých hypoglykemií a vede i ke snížení potřebné denní dávky inzulínu. Současně umožňuje flexibilnější životní styl a je spojena s vyšší spokojeností a psychosociální pohodou léčených pacientů. (37,38) Na druhou stranu je však nutné vést v patrnosti stále vysokou cenu a technickou náročnost terapie, riziko akutních komplikací i nutnost pečlivého výběru, edukace a zajištění kontinuální péče u pacientů léčených CSII.

Je nutné zdůraznit, že většina našich poznatků o léčbě CSII čerpáme z kontrolovaných klinických studií, kde jsou většinou podmínky zcela odlišné od

běžné klinické praxe i života našich pacientů. Velmi zajímavé by bylo podrobnější srovnání údajů o léčbě pacientů léčených CSII v dalších zemích.

4.4. Závěry

Data získaná vyhodnocením údajů z národního registru pacientů léčených inzulínovými pumpami prokázala, že terapie CSII je výhodná a efektivní i z dlouhodobého hlediska. Léčba CSII výrazně upravuje dlouhodobou kompenzaci diabetu (HbA_{1c}), vede ke snížení celkové dávky inzulínu za den a minimálně ovlivňuje hmotnost.

5. Srovnání léčby inzulinovou pumpou u pacientů s diabetem 1. a 2. typu – zhodnocení dat z Registru inzulinových pump

Intenzifikovaná bolusová inzulinová léčba je široce rozšířená zejména z důvodu výrazně nižší finanční nákladnosti. (39,40) Nicméně inzulinová pumpa, díky ke kontinuálnímu podání inzulinu a možnosti úpravy bazální dávky inzulinu, lépe napodobí fyziologickou situaci a může být mnohem efektivnější než bolusová aplikace inzulinu, jak prokazuje řada publikací (17,19,37,41-45) a metaanalýz (3,4,46,47). Nicméně studie u pacientů s diabetem mellitem 2.typu léčenými CSII byly málokdy zařazeny do těchto analýz vzhledem k jejich malému počtu. (33-35) S odkazem na studii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) dosažení optimální kompenzace diabetu 2.typu vede ke snížení výskytu komplikací diabetu, ale intenzifikovaná inzulinová léčba zde byla užita u malého procenta pacientů s diabetem 2.typu. Proto dosud nevíme mnoho o přínosu a možnostech léčby inzulinovými pumpami u diabetu 2.typu ve srovnání s diabetem 1.typu.

Český Registr pacientů léčených inzulinovými pumpami (dále Registr) je unikátní projekt, který více než 10 let sleduje průběh a výsledky léčby CSII u neselektované populace. (2) Dle našich poznatků nebyla dosud publikována data v takovém rozsahu a délce sledování. Určité srovnání nabízí nedávno publikované výsledky francouzského registru praktických diabetologů zahrnující 424 pacientů sledovaných v jejich ordinacích, kde pacienti s diabetem mellitem 2.typu tvoří 13,1%. (48) Dále studie dánských autorů charakterizuje léčbu CSII v 73 centrech (142 pacientů s diabetem 1.typu) na základě retrospektivní dotazníkové analýzy. Autoři zde uvádějí významné rozdíly mezi samotnými centry a obecně málo časté používání léčby inzulinovými pumpami u dánských pacientů (cca 0.5%) navzdory prokázanému pozitivnímu efektu CSII na kompenzaci diabetu. (49) Finská retrospektivní studie u 167 pacientů s diabetem 1.typu léčených CSII ve 3 nemocnicích v roce 2003 ukázala, že léčba CSII vede k úpravě glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (před CSII 9.1 ±1.8 vs. během CSII 8.1 ±1.1 %, kalibrace DCCT) a vzestup hmotnosti (70.6 ±12.5 vs. 74.1 ±13.3kg). Současně našli velké regionální rozdíly v užití inzulinových pump. (50) Ostatní publikace hodnotí data získaná z mírně selektovaných souborů. (51)

Využitím Registru jsme analyzovali dlouhodobě získávaná data se zaměřením na srovnání pacientů s diabetem 1. a 2. typu, s cílem porovnat indikace a výsledky léčby CSII včetně nežádoucích komplikací léčby.

5.1. Metodika

Zhodnotili jsme data celkem 784 pacientů sledovaných na 52 diabetologických pracovištích v České republice v období 1995-2006. K analýze byli vybráni pouze pacienti s dostupných úplnými ročními daty nejméně 3 roky po sobě od zavedení CSII. Data byla od ošetřujících lékařů shromažďována postupně pomocí dotazníků nebo speciálního databázového programu v intervalech minimálně 1 roku. Sledovány v Registru byly následující parametry: pohlaví, rok narození, trvání diabetu a datum zahájení léčby CSII, typ diabetu, indikace léčby CSII (nedostatečná kompenzace, hypoglykémie, diabetická neuropatie, ostatní pozdní komplikace diabetu, prekoncepční péče, transplantace ledviny, inzulínová rezistence, dawn fenomén, brittle diabetes, přání pacienta, ostatní), hmotnost, výška, BMI, glykovaný hemoglobin HbA_{1c} (kalibrace DCCT/NGSP), způsob léčby před CSII, dávka inzulínu před a po zahájení léčby CSII, typ inzulínu a kanyl. Průběžně sledované parametry byly hmotnost, výška, BMI, HbA_{1c}, reprezentativní glykemický profil, typ inzulínu a kanyl, dávka inzulínu (celková, bolusová a bazální) a výskyt komplikací. Sledované laboratorní parametry byly stanoveny v lokálních laboratořích.

Ke statistickému zhodnocení byly využity standardní parametry: minimum, maximum, median, průměr, směrodatná odchylka a tabulky četnosti. Pro kvantifikaci trendů souboru byl použit Wilcoxonův test. T-test a U-test byly použity pro srovnání podskupin. Analýza kovariance byla použita pro testování opakovaných měření a analýzu rozptylu. Pro analýzu kovariance následující faktory byly použity jako nezávislá proměnná typ diabetu, rok (1, 2 3), korelace mezi rokem a typem a rokem "0". Nezávislé proměnné použité jako faktory pro analýzu variability byly typ diabetu, rok (0, 1, 2, 3) a korelace mezi rokem a typem. V obou analýzách byly stanoveny hodnoty váženého průměru s odpovídající standardní chybou průměr. Výsledky jsou prezentovány jako průměr ± směrodatná odchylka (SD), hodnoty $p < 0,05$ byly považovány za statisticky významné. Výskyt komplikací léčby byl hodnocen kumulativně.

5.2. Výsledky

Celkem bylo zhodnoceno 784 pacientů s diabetem 1. typu (n=730) nebo 2. typu (n=54), s kompletními daty v průběhu nejméně 3 následujících roků. Skupiny pacientů (1. typ vs. 2. typ) se lišily ve věku při zahájení léčby CSII (34,3 vs. 56,7 roku), zatímco trvání diabetu před zahájením léčby CSII bylo téměř shodné (13,9 vs. 14,0 roku). Nalezli jsme významné rozdíly v hmotnosti (76,3 vs. 93,4 kg) a BMI (23,88 vs. 30,62 kg/m²). Výchozí glykovaný hemoglobin HbA_{1c} byl téměř identický u obou skupin (9,65 vs. 9,66%) a denní dávka inzulínu na kg hmotnosti byla též velmi podobná (0,70 vs. 0,73 IU/kg/24h).

Tabulka 2. Základní charakteristiky souboru před zahájením léčby CSII (formát výsledků *n* nebo průměr ± směrodatná odchylka)

	Diabetes 1. typu n=730	Diabetes 2. typu n=54
Věk při zahájení CSII [roky]	34,3 ± 13,3	56,7 ± 10,1
Pohlaví [muži/ženy]	326/403	34/20
Trvání diabetu před CSII [roky]	13,9 ± 9,3	14,0 ± 8,6
Výška [cm] [muži/ženy]	178 ± 8 / 166 ± 7	178 ± 7 / 166 ± 6
Hmotnost [kg] [muži/ženy]	76,3±12,7 / 65,1±10,1	93,4±13,2 / 88,7±20,3
BMI [kg/m ²]	23,88 ± 3,34	30,62 ± 5,48
HbA _{1c} [%] (DCCT/NGSP)	9,65 ± 0,07	9,66 ± 0,25
Dávka inzulínu před CSII [IU/24h]	48,5 ± 16,2	66,3 ± 32,0
Dávka inzulínu před CSII [IU/kg/24h]	0,70 ± 0,23	0,73 ± 0,37

Pacienti s diabetem mellitem 2. typu měli signifikantně vyšší výskyt pozdních komplikací diabetu při zahájení léčby CSII.

Tabulka 3. Komplikace diabetu při zahájení léčby CSII (počet pacientů, zastoupení v celém podsouboru)

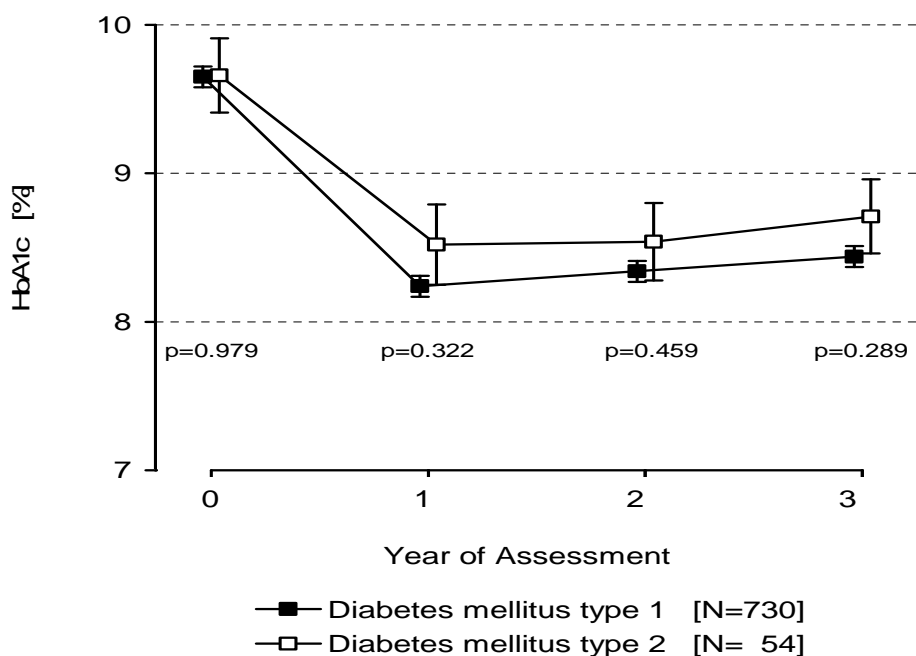
	Diabetes 1. typu	Diabetes 2. typu
Neuropatie	226 (31.0%)	39 (59.3%)
Retinopatie	154 (21.1%)	22 (40.7%)
Nefropatie	108 (14.8%)	15 (27.8%)
Syndrom diabetické nohy	3 (0.4%)	2 (3.7%)

Nejčastěji byla léčba CSII indikována z důvodu nedostatečné kompenzace diabetu. Skupiny se v tomto nelišily, ačkoli pozdní komplikace diabetu byly častější i u diabetu 2. typu. Na druhou stranu opakované hypoglykémie byly důvodem pro léčbu CSII hlavně u diabetu 1. typu (23,8% vs. 1,9%).

Tabulka 4. Indikace zahájení léčby CSII (počet, % pacientů z celého souboru)

	Diabetes 1. typu	Diabetes 2. typu
Nedostatečná kompenzace	509 (69,7%)	34 (63%)
Neuropatie	166 (22,7%)	27 (50%)
Hypoglykémie	174 (23,8%)	1 (1,9%)
Dawn fenomén	140 (19,2%)	4 (7,4%)
Ostatní komplikace diabetu	95 (13,0%)	17 (31,5%)
Přání pacienta	98 (13,4%)	2 (3,7%)
Inzulínová rezistence	48 (6,6%)	24 (44,4%)
Ostatní důvody	60 (8,2%)	3 (5,6%)
Brittle diabetes	46 (6,3%)	-
Prekoncepční péče	34 (4,7%)	-
Transplantace	9 (1,2%)	-

Abychom získali reprezentativní výsledky pro všechny sledované pacienty pokud jde o průběh glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, užili jsme proceduru "mixed model" (Graf 6). Podstatné snížení hodnoty HbA_{1c} jsme našli u obou skupin, nicméně snížení bylo výraznější u pacientů s diabetem 1. typu. Během sledování měli rozdíly mezi skupinami klesající tendenci. Po 3 letech léčby CSII jsme nenalezli významné rozdíly mezi oběma skupinami.

Graf 6. Glykovaný hemoglobin HbA_{1c} (kalibrace DCCT/NGSP) během 3 let léčby

Hlášené nežádoucí příhody na 100 pacientů a rok léčby CSII (viz Tab. 5) byly kvantitativně podobné u obou skupin. Největší rozdíly jsme našli u ketoacidozy (1.typ 6.3 vs. 2.typ 2.2) a těžké hypoglykémie (1.typ 10.6 vs. 2.typ 6.5). Celkový

počet pacientů s nežádoucími komplikacemi léčby CSII na 100 pacientů a rok byl příznivější u pacientů s diabetem 2.typu (2.typ 34.8 vs. 1.typ 42.5); nicméně, vzhledem k retrospektivnímu hlášení dat, nemůže být shoda v definici příhod (např. ketoacidozy) zaručena ve všech případech.

Tabulka 5. Počet komplikací léčby CSII (na 100 léčených pacientů a rok)

	Diabetes 1.typu	Diabetes 2.typu	X2-test
Celkem	42.5	34.8	P=0.0722
Ketoacidóza	6.3	2.2	P=0.0500
Těžká hypoglykémie	10.6	6.5	P=0.1322
Technické problémy CSII	8.4	8.6	P=0.9294
Okluze katetru	19.6	17.3	P=0.4965
Absces	13.0	15.9	P=0.3167
Ostatní komplikace	1.7	4.3	P=0.0277

5.3. Diskuze

Cílem našeho hodnocení bylo porovnat indikace k léčbě, efektivitu a bezpečnost léčby inzulinovými pumpami u pacientů s diabetem 1. nebo 2. typu. Za účelem zvýšení kvality hodnocených dat byli zařazeni z Registru pouze pacienti s dostupnými daty o léčbě CSII nejméně 3 roky po sobě. V této podskupině 784 pacientů bylo 54 (6.9%) pacientů s diabetem 2.typu, což je v souladu s dříve publikovanými daty (13.1% až 5% ve výše uvedených publikacích). Charakteristiky pacientů odrážejí specifika jednotlivých typů diabetu, pacienti s diabetem 2.typu jsou starší, s vyšší hmotností a vyšší dávkou inzulínu. Výskyt specifických komplikací diabetu v době zavedení CSII byl vyšší u diabetu 2.typu navzdory podobné kompenzaci (HbA_{1c}) a délce trvání diabetu. Toto s největší pravděpodobností odráží rozdílnou patogenezi obou typů diabetu. Nedostatečná kompenzace byla hlavní indikací k léčbě CSII u obou typů diabetu. Dále se významně lišil výskyt pozdních komplikací diabetu (častější u pacientů s diabetem 2.typu) a opakované hypoglykémie (častější u pacientů s diabetem 1.typu).

Změna bolusové intenzifikované inzulinové léčby na CSII se ukázala jako dostatečně efektivní pro pacienty s diabetem 1. typu i 2. typu, s významným snížením glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} (kalibrace DCCT) z $9.65 \pm 0.07\%$ u 1. typu a $9.66 \pm 0.05\%$ u 2. typu na $8.24 \pm 0.07\%$ u 1. typu a $8.52 \pm 0.27\%$ u 2. typu po 1 roce, $8.34 \pm 0.07\%$ a $8.54 \pm 0.26\%$ po 2 letech a $8.44 \pm 0.07\%$ a $8.71 \pm 0.25\%$ po 3 letech léčby

CSII. Tyto rozdíly byly větší než výsledky řady metaanalýz, kde zlepšení kompenzace diabetu měřené snížením HbA_{1c} bylo -0.51% (3), -0.95% (33) a -0.55% (46). Domníváme se, že velkou roli ve výsledcích našeho sledování hraje neselektovaná skupina pacientů léčená inzulinovou pumpou a sledovaná stejným týmem jako před zahájením CSII. Vstupní glykovaný hemoglobin HbA_{1c} byl relativně vysoký, ve shodě s hlavní indikací pro léčbu pumpou. Tyto výsledky mohou znamenat, že CSII je metoda volby v léčbě pacientů s nedostatečnou kompenzací diabetu a pacientů s diabetem 1. typu stejně jako 2. typu. (33,52,53)

Nejen na kompenzaci byla CSII efektivní u diabetu 2. typu, ale také přinesla méně nežádoucích komplikací léčby, zejména výskyt ketoacidozy a těžkých hypoglykemií, než u diabetu 1. typu.

Je však jen málo randomizovaných kontrolovaných studií srovnávající CSII a bolusový intenzifikovaný režim MDI u pacientů s diabetem 2. typu, které neprokazují zlepšení HbA_{1c} při léčbě CSII proti MDI. (33,34,35) Podstatné pro klinickou praxi je efekt, který můžeme očekávat při změně léčby pacienta z MDI na CSII, a my jsme demonstrovali jeho význam. Randomizované studie neodráží každodenní praxi, protože zařazení pacienti jsou výrazně selektovaní v řadě parametrů. V našem Registru je systematicky a objektivně dokumentována rutinní péče a proto jsou registry důležitým doplňkem randomizovaných studií v posuzování efektivity léčby.

5.4. Závěry

Naše analýza podskupin pacientů sledovaných v českém Registru inzulinových pump potvrdila efektivitu a bezpečnost léčby CSII u pacientů s diabetem 2. typu. Zatímco nedostatečná kompenzace diabetu zůstává dominantní indikací pro léčbu inzulinovou pumpou, pozdní specifické komplikace diabetu tvoří další důležitou indikaci pro tyto pacienty. Léčba CSII by proto mohla být u pacientů s diabetem mellitem 2. typu přínosnou a efektivní volbou zlepšení metabolické kompenzace.

6. Vliv léčby inzulinovou pumpou na inzulinovou rezistenci u pacientů s diabetem mellitem 2.typu

Výhody léčby inzulinovou pumpou jsou na základě řady studií a dlouhodobých zkušeností nezpochybnitelné. Protože studie byly provedeny převážně u pacientů s diabetem 1.typu, přednosti léčby CSII u diabetu 2.typu nejsou zcela jednoznačné a výsledky se mohou lišit dle spektra léčených pacientů (věk, hmotnost, trvání diabetu, rasa, ...). Dosud byly publikovány jen 2 velké randomizované kontrolované studie u diabetu 2.typu, které včetně jejich metaanalýzy prokazují podobný efekt na kompenzaci, hmotnost a dávku inzulinu ve srovnání s MDI (34,35,46). Výsledky dalších publikovaných studií, převážně s krátkým trváním, ukazují pozitivní efekt na kompenzaci diabetu, inzulinovou sekreci, fibrinolytický systém i endoteliální dysfunkci (25,32,33,54).

Cílem naší práce bylo zhodnotit vliv dlouhodobé léčby inzulinovou pumpou na parametry metabolického syndromu u výrazně inzulinorezistentních, špatně kompenzovaných, obézních pacientů s diabetem mellitem 2.typu.

6.1. Metodika

Do studie byli zařazeni pacienti s diabetem mellitem 2.typu, léčení nejméně 12 měsíců bolusovým intenzifikovaným inzulinovým režimem MDI, s potřebou vysokých dávek inzulinu ($>0,8$ IU/kg/den), s obezitou ($BMI > 30\text{kg/m}^2$). Celkem bylo zařazeno 13 pacientů (8 žen, 5 mužů), průměrný věk $58,8 \pm 9,06$ roku, trvání diabetu $14,4 \pm 5,94$ roku.

Před zahájením léčby CSII byli pacienti komplexně reedukováni v léčbě diabetu, byly stanoveny parametry kompenzace diabetu (glykémie, HbA_{1c}), koagulačního stavu a endoteliální dysfunkce: PAI-1aktivita (Stachrom PAI Stago, Asnieres, France), tPA (Coaliza tPA Chromogenix, Milano, Italy), faktor VII (FVII Defic. Substr. Plasma Helena BioSciences, Sunderland, UK), faktor VIII (FVIII Defic. Substr. Plasma Helena BioSciences, Sunderland, UK), vWF:RiCo aktivita (Ristocetin CoFactor Assay Helena BioSciences, Sunderland, UK), fibrinogen – FBG (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), trombomodulin antigen – TMAg (Imubind Thrombomodulin ELISA American Diagnostica), ultra-senzitivní uCRP (Orion Diagnostica, Espoo, Finland) a oxidačního stresu: redukovaný glutathion - GSH (Oxis, Portland, OR,

USA) v erythrocytech, glutathion peroxidáza - GPx (EC 1.11.1.9, kit Ransel, Randox Laboratories, Crumlin, UK) v erythrocytech, superoxid dismutáza - SOD (EC 1.15.1.1, kit Ransod, Randox Laboratories, Crumlin, UK) v plné krvi, celková antioxidační kapacita plazmy - AOC (kit Total Antioxidant Status, Randox Laboratories, Crumlin, UK). Z parametrů lipidového metabolismu: celkový cholesterol TC (Human, Wiesbaden, Germany), HDL-cholesterol (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), apolipoproteiny A-I and B - apoA, apoB (Tina-quant, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), triglyceridy – TG (Human, Wiesbaden, Germany).

Pro odhad inzulínové senzitivity jsme použili hyperinzulínový euglykemický clamp (HEC) na hladině inzulinemie 250 IU/l a glykémii 5,0 mmol/l. (55) Vyšetření kožní mikrocirkulace bylo provedeno pomocí laser-dopplerometru (Periflux 5000, Perimed, Sweden). Vyšetření klidového energetického výdeje nepřímou kalorimetrií (V-Max Encore 29 N, Viasys, US).

Léčba inzulínovou pumpou (H-TRON V100, Roche Diagnostics, Basel, SU; Velosulin, Novo Nordisk, Bagsværd, Danmark) byla zahájena během hospitalizace, pacienti byli po celou dobu ambulantně sledováni. Po 6 měsících léčby byla veškerá vyšetření zopakována. Protokol byl schválen lokální Etickou komisí FN v Plzni a každý zařazený subjekt podepsal Informovaný souhlas se studií.

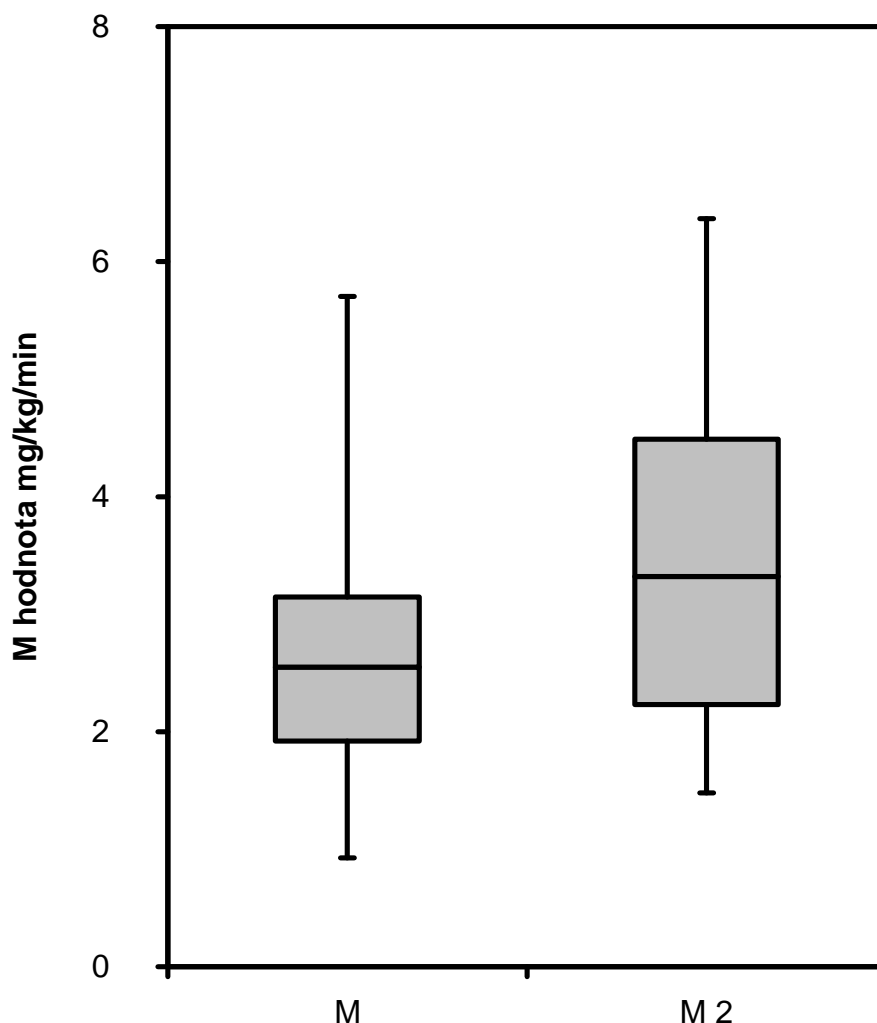
Ke statistickému zhodnocení byly použity neparametrické testy - Wilcoxonův párový test a Spearmanův koeficient pořadové korelace. Výsledky jsou prezentovány ve formátu medián (1. kvartil ; 3. kvartil).

6.2. Výsledky

Při léčbě CSII nedošlo u sledovaných pacientů ke statisticky významné změně dlouhodobé kompenzace diabetu HbA_{1c} před CSII 9,60 (8,95 ; 10,60) vs. po 6 měsících 9,80 (9,50 ; 10,20) %, hmotnosti - BMI 33,0 (32,1 ; 34,2) vs. 32,9 (32,0 ; 34,5) kg/m² ani celkové denní dávky inzulínu 69,0 (65,0 ; 94,0) vs. 68,0 (58,9 ; 92,4) IU/24h.

Léčba CSII vedla ke statisticky významnému zlepšení inzulínové rezistence - M hodnota 2,55 (1,92 ; 3,15) vs. 3,32 (2,23 ; 4,49) mg/kg/min ($p < 0,01$) – Graf 7 a poměr M hodnoty a inzulinemie M/l 0,014 (0,011 ; 0,019) vs. 0,022 (0,014 ; 0,028) ($p < 0,01$).

Graf 7. Inzulínová senzitivita vyjádřená M hodnotou před (M) a 6 měsíců po (M2) léčbě inzulínovou pumpou



Současně došlo ke zlepšení ukazatelů rizika rozvoje aterosklerózy (metabolismus lipidů, hemokoagulace a endoteliální dysfunkce) – Tabulka 6.

Tabulka 6. Vývoj sledovaných parametrů před a po 6 měsících léčby inzulínovou pumpou. Výsledky jsou ve formátu median (1. kvartil; 3. kvartil).

	Před léčbou CSII	Po 6M léčby CSII	Statistická významnost
Fibrinogen (g/l)	3,44 (3,13 ; 3,86)	3,24 (2,77 ; 3,38)	p<0,01
Faktor VII (%)	115 (101 ; 128)	109 (93 ; 119)	p<0,01
Faktor VIII (%)	230 (148 ; 260)	188 (126 ; 225)	p<0,01
vWF:RiCo (%)	162 (141 ; 193)	128 (100 ; 132)	p<0,01
PAI-1 (AU/ml)	39 (30 ; 44)	30 (25 ; 36)	p<0,01
TM Ag (ng/ml)	4,1 (3,7 ; 4,4)	3,7 (3,45 ; 4,05)	p<0,01
Cholesterol (mmol/l)	6,59 (4,27 ; 7,18)	5,55 (4,72 ; 6,04)	p<0,001
Triglyceridy (mmol/l)	2,49 (2,00 ; 3,22)	2,01 (1,71 ; 2,69)	p<0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,06 (0,85 ; 1,19)	1,31 (1,17 ; 1,40)	p<0,001
LDL cholesterol (mmol/l)	4,10 (2,41 ; 4,49)	3,17 (2,96 ; 3,68)	p<0,001

Ve sledované skupině jsme nenalezli statisticky významné rozdíly v parametrech oxidačního stresu: GSH 1,68 (1,52 ; 1,89) vs. 1,65 (1,50 ; 1,93) $\mu\text{mol/l}$, GPx 56,2 (49,9 ; 67,75) vs. 55,0 (50,95 ; 65,20) U/g Hb, SOD 1119,0 (1023,0 ; 1244,0) vs. 1135,0 (1084,0 ; 1276,5) U/g Hb, AOC 1,48 (1,39 ; 1,51) vs. 1,39 (1,28 ; 1,46) mmol/l, MDA 2,04 (1,82 ; 2,27) vs. 1,89 (1,71 ; 1,93) mmol/l, volných mastných kyselin 0,52 (0,42 ; 0,78) vs. 0,51 (0,27 ; 0,59) mmol/l, ultrasensitivního CRP 4,53 (3,0 ; 5,4) vs. 5,78 (3,23 ; 7,87) mg/l. Nenalezli jsme žádné významné změny v kožní mikrocirkulaci nebo energetickém výdeji.

6.3. Diskuze

Některé publikované práce popisují příznivý efekt léčby CSII na kompenzaci, hmotnost i dávky inzulínu u inzulinorezistentních pacientů (HbA_{1c} 12,34 \pm 1,74 vs. 9,56 \pm 0,76%, hmotnost 95,9 \pm 13,2 vs. 93,4 \pm 12,7kg, inzulín 1,46 \pm 0,43 vs. 1,19 \pm 0,42 IU/kg/d). Ve srovnání s MDI léčba CSII významně snižuje HbA_{1c} a plochy pod křivkou (AUC) glykémie, bez významných změn hmotnosti a dávky inzulínu u obézních špatně kompenzovaných diabetiků 2.typu. (32,33) Další velké randomizované kontrolované studie nenašly významnější rozdíly v kompenzaci diabetu mezi léčbou CSII a MDI u pacientů s diabetem 2.typu. (35,34,46) Stejně tak u našich pacientů nedošlo po 6 měsících terapie CSII k významné změně kompenzace (HbA_{1c}), hmotnosti nebo dávky inzulínu.

Přestože nedošlo ke zlepšení těchto parametrů, našli jsme významné zlepšení inzulínové senzitivity vyjádřené M a M/I hodnotou během euglykemického hyperinzulinového clampu. Podobně došlo ke zlepšení senzitivity u výrazně inzulinorezistentních pacientů s diabetem 2.typu po 28 dnech i.v. aplikace inzulínu v souvislosti s významnou úpravou kompenzace nebo po 2 týdenní léčbě CSII při záchytu diabetu 2. typu. (26, 24)

Zároveň jsme zjistili významné zlepšení parametrů endoteliální dysfunkce, hemokoagulace a lipidového metabolismu. Z námi sledovaných parametrů je v literatuře popisována závislost plasminogen aktivátor inhibitoru (PAI-1) na inzulinémii a triglyceridech (TG). Zlepšení hladin PAI-1 aktivity a tPA antigenu bylo dáváno do souvislosti s úpravou inzulínové senzitivity při léčbě CSII (25).

Léčba CSII neovlivnila významně parametry oxidačního stresu, volných mastných kyselin nebo klidového energetického výdeje ve shodě s publikovanými výsledky. (31)

Náš specifický soubor pacientů s diabetem 2.typu v naší studii tvořili výrazně inzulinorezistentní, obézní jedinci, minimálně 1 rok léčeni intenzifikovaným inzulínovým režimem. Přestože byli opakovaně a intenzivně reedukováni v dietě, režimových opatřeních a self-managementu terapie, nepodařilo se nám dosáhnout optimální kompenzace, redukce hmotnosti nebo dávky inzulínu. Léčbu CSII jsme chápali i jako poslední možnost ke zlepšení kompenzace diabetu.

6.4. Závěry

Přestože léčba CSII nevedla ke zlepšení kompenzace nebo redukci hmotnosti, našli jsme ve srovnání s předchozí léčbou (MDI) významné zlepšení známých rizikových parametrů aterosklerozy. Je možné, že léčba CSII kromě ovlivnění kompenzace diabetu měřeno pomocí HbA_{1c} nebo variabilitou glykemií přináší i nezávislé ovlivnění dalších významných parametrů. Zlepšení lipidového spektra a dalších rizikových faktorů aterogeneze (endoteliální dysfunkce a hemokoagulace) může být výsledkem úpravy inzulínové senzitivity a kontinuální aplikace malých dávek inzulínu bez ohledu na HbA_{1c}, hmotnost nebo dávku aplikovaného inzulínu. Vzhledem k tomu, že většina studií s léčbou CSII u diabetu 2.typu byla provedena v době záchyty, k navození dobré kompenzace před terapií perorálními antidiabetiky (PAD), na malém počtu pacientů, s nehomogenními skupinami pacientů nebo po krátkou dobu, bude třeba další pečlivé studium této problematiky.

Můžeme konstatovat, že léčba CSII u diabetu 2.typu je přínosná pro specifickou skupinu nemocných po zvážení možných nevýhod a větší ekonomické a personální náročnosti. 6-měsíční léčba CSII vedla ke snížení inzulínové rezistence a zlepšení parametrů hemokoagulace a endoteliální dysfunkce nezávisle na změně kompenzace nebo tělesné hmotnosti.

7. Vliv fyzické aktivity během zastavení dodávky inzulínu inzulinovou pumpou u pacientů s diabetem mellitem 1. typu

Závislost pacientů s diabetem 1. typu na léčbě inzulínem je nezpochybnitelná. Přes řadu výhod léčby inzulinovou pumpou (continuous subcutaneous insulin infusion - CSII) je právě riziko ketoacidozy u této terapie zvýšeno oproti bolusové aplikaci inzulínu (IIR). Je to způsobeno malým subkutánním depem inzulínu při jeho kontinuálním podávání a tím rychlejším nástupem symptomů plynoucích z jeho nedostatku, což dokumentují zejména práce z 80. a 90. let. Již po 2-3 hodinách přerušení aplikace inzulínu CSII může dojít k rozvoji závažné ketoacidozy, zejména v kombinaci s dalšími nepříznivými faktory – zejména stresem. (40,56) Naproti tomu studie z poslední doby nepopisují vyšší riziko ketoacidozy při léčbě CSII ve srovnání s IIR. (4,16,19,57) Snížení rizika ketoacidozy je dáno hlavně zlepšením technické úrovně inzulinových pump i většími zkušenostmi zdravotnického personálu a zvýšené edukace pacientů. (58)

Rizika spojená s přerušením dodávky inzulínu teoreticky narůstají i s užitím krátce působících analog inzulínu. Při srovnání humánního inzulínu (Velosulin) a krátce působícího analogu (lispro) při 5h přerušení léčby dochází k rychlejšímu a většímu vzestupu hladin neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) a ketolátek u inzulínu lispro. Naopak po obnovení léčby inzulínem dochází v této skupině k rychlejšímu návratu k normě. (59) Starší práce z roku 1998 však žádné rozdíly mezi humánním inzulínem a krátkým analogem lispro po 6h vysazení CSII nenalezla. (60)

Fyzická aktivita spolu s léčbou inzulínem vede k zvýšenému riziku hypoglykémie a redukce dávky inzulínu je doporučována. Práce z roku 1990 ukázala, že ani 60-minutové přerušení léčby CSII nevede ke klinicky významným metabolickým a hormonálním změnám (včetně hladin ketolátek) a redukce dávky inzulínu (před, během i po fyzické aktivitě v závislosti na intenzitě a trvání) příznivě ovlivňuje četnost hypoglykemií. (61) Obecně je doporučováno nepřerušovat dodávku inzulínu při léčbě CSII na déle než 2 hodiny. (58)

Existuje jen málo poznatků o vlivu fyzické aktivity na metabolický stav během déletrvajících přerušení léčby pumpou. Dostupné studie posuzují obecně vliv fyzické aktivity (62-67), dopady přerušení dodávky inzulínu (40,59,60,68,69) nebo vliv různých úprav dávkování inzulínu na prevenci hypoglykémie během fyzické aktivity

(61,70,71). Fyzická aktivita je na jedné straně faktor snižující hladinu glykémie (hypoglykemizující účinek), na druhé straně však přítomná hypoinzulinemie a aktivace kontraregulačních hormonů může urychlit rozvoj hyperglykémie a event. ketoacidozy. (63-65)

Cílem naší práce bylo stanovit vliv fyzické aktivity (aerobní zátěž střední intenzity) na glykémii, hladinu NEFA a ketolátek u pacientů s diabetem 1. typu a ověřit vhodnost zastavení bazální dávky krátkodobě působícího inzulínového analoga inzulínovou pumpou při fyzické aktivitě.

7.1. Metodika

Protokol randomizované crossover studie byl schválen lokální Etickou komisí FN v Plzni a každý zařazený subjekt podepsal Informovaný souhlas se studií. Do studie bylo zařazeno 12 pacientů (muži) s diabetem 1. typu, léčených inzulínovou pumpou po dobu minimálně 12 měsíců.

3 pacienti byli léčeni inzulínem aspart (Novorapid, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Dánsko) a 9 inzulínem lispro (Humalog, Eli Lilly, Indianapolis IN). Žádný z pacientů neměl závažné makrovaskulární nebo mikrovaskulární komplikace diabetu, jiné onemocnění ani neužíval jiné léky než inzulín. Klinické charakteristiky pacientů jsou uvedeny v Tab 7.

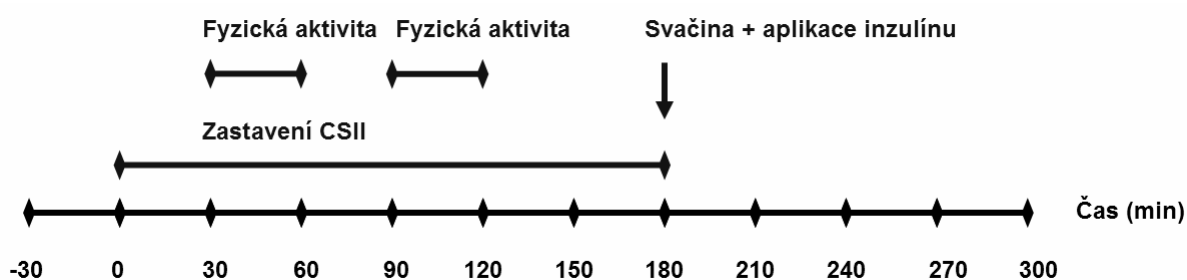
Tabulka 7. Základní charakteristiky souboru

(formát výsledků n nebo průměr \pm směrodatná odchylka)

počet pacientů (n)	12
věk (roky)	33,4 \pm 8,47
hmotnost (kg)	86,1 \pm 15,37
výška (cm)	182,3 \pm 7,59
BMI (kg/m²)	25,8 \pm 3,67
trvání diabetu (roky)	16,4 \pm 8,57
trvání léčby CSII (roky)	6,5 \pm 4,50
HbA1c (% DCCT/NGSP)	8,4 \pm 0,95
celková dávka inzulínu (IU/den)	50,4 \pm 12,36
bazální dávka inzulínu (IU/den)	30,6 \pm 6,49
klidová tepová frekvence (tep/min)	70,6 \pm 10,41
cílová tepová frekvence (tep/min)	140,1 \pm 5,37
bolus inzulínu ve 180. minutě (IU)	8,0 \pm 1,80

V den vyšetření byla pacientovi (lačný, bez aplikace ranního bolusu inzulínu, na zavedené bazální dávce) zavedena i.v. kanyla k odběru krevních vzorků. Vyšetření byla provedena při výchozí glykémii 4-10 mmol/l, v případě předcházející noční hypoglykémie nebyl test proveden. Test byl zahájen v 7:00 prvním odběrem (čas T_{-30}). Po 30 minutách (T_0) byla zastavena aplikace inzulínu pumpou na 180 minut, poté (T_{180}) byla obnovena aplikace inzulínu (zavedená bazální rychlost inzulínu) a podána standardní svačina (40g sacharidů, 32g tuků, 32g bílkovin, 585 kcal) spolu s aplikací bolusové dávky inzulínu (stanovena jako 4IU + množství nepodaného inzulínu za 3 hodiny zastavení CSII). Po dalších 120 minutách (T_{300}) byl test ukončen. Časové schéma studie zobrazuje Obr. 1.

Obrázek 1. Časové schéma studie.



Každý pacient byl v náhodném pořadí v odstupu 2 týdnů vyšetřen s (EXE = exercise) a bez (CON = control) fyzické aktivity. V testu CON měl pacient klidový režim bez větší fyzické nebo duševní aktivity. V testu EXE podstoupil pacient 30 a 120 minut po zastavení CSII (T_{30} a T_{120}) 30-min zátěž na bicyklovém ergometru (Kettler X1, Heinz Kettler GmbH & Co. KG, Ense-Parsit, Germany). Cílová tepová frekvence odpovídající střední aerobní zátěži byla stanovena jako 60% tepové rezervy, tzn. $(TF_{\max} - TF_{\text{rest}}) \times 0,6 + TF_{\text{rest}}$ (klidová tepová frekvence TF_{rest} ; maximální tepová frekvence TF_{\max} ; $TF_{\max} = 220 - \text{věk}$)

Po dobu testu jsme ve 30-minutových intervalech monitorovali krevní tlak, tepovou frekvenci, glykémii, byly odebrány vzorky krve ke stanovení inzulínemie, β -hydroxybutyrátu (3-OHB), celkových ketoláték (KT) a NEFA. Acidobazická rovnováha z kapilární krve byla vyšetřena v čase T_0 , T_{120} , T_{180} a T_{300} .

Stanovení žilní glykémie bylo provedeno glukozo-dehydrogenázovou metodou (HemoCue 201 – HemoCue, Ängelholm, Sweden), stanovení β -hydroxybutyrátu elektrochemickou metodou (Optium Xceed - Abbott, Abingdon, UK), stanovení inzulinémie chemiluminiscenční imunoanalýzou na mikročasticích (Architect Insulin, Abbott, Tokyo, Japan), celkových ketolátek cyklickou enzymatickou metodou (Autokit total ketone bodies, Wako Chemicals, Neuss, Germany), stanovení β -hydroxybutyrátu cyklickou enzymatickou metodou (Autokit 3-HB, Wako Chemicals, Neuss, Germany) a neesterifikovaných mastných kyselin enzymatickou kolorimetrickou metodou (NEFA-HR(2), Wako Chemicals, Neuss, Germany).

Ke statistickému hodnocení byly použity neparametrické testy: Wilcoxonův test a Spearmanův koeficient pořadové korelace. Charakteristiky souboru jsou uvedeny ve formě průměr \pm směrodatná odchylka, ostatní výsledky ve formě median (1. kvartil; 3. kvartil).

7.2. Výsledky

Srovnání hodnot základních sledovaných parametrů mezi testem EXE a CON zobrazují Grafy 8 a 9.

Glykémie

Během testu s a bez fyzické aktivity jsme našli rozdíl pouze v glykémii v T_{270} EXE 13,9 (9,10;16,50) mmol/l vs. CON 15,2 (13,65;16,70) mmol/l, $p < 0,05$. Dále hraničně nesignifikantní rozdíly byly přítomny ihned po skončení fyzické aktivity v T_{60} EXE 5,9 (4,20;8,63) mmol/l vs. CON 7,65 (6,58;9,00) mmol/l, $p = 0,12$ a v T_{150} EXE 8,55 (5,70;11,53) mmol/l vs. CON 10,15 (8,98;12,18) mmol/l, $p = 0,10$.

Inzulinemie

V průběhu inzulinémie po zastavení dodávky inzulínu i po jejím obnovení jsme nenalezli statisticky signifikantní rozdíly. Po 180. minutách zastavení CSII došlo v testu EXE k poklesu z 16,2 (10,2;25,73) na 4,7 (2,88;10,68) $\mu\text{mol/l}$ a v testu CON z 15,3 (12,5;21,48) na 4,7 (2,8;8,85) $\mu\text{mol/l}$. Po aplikaci bolusu inzulínu došlo k rychlému vzestupu inzulinemie již po 30 minutách EXE 27,7 (20,15;39,45) $\mu\text{mol/l}$ vs. CON 30,0 (18,95;41,63) $\mu\text{mol/l}$, NS.

NEFA

Hladiny NEFA se signifikantně lišily v T₆₀ EXE 0,97 (0,622;1,127) mmol/l vs. CON 0,67 (0,515;0,757) mmol/l, p=0,05, T₁₅₀ EXE 1,80 (1,247;2,032) mmol/l vs. CON 0,76 (0,737;0,937) mmol/l, p<0,01, v T₁₈₀ EXE 1,53 (1,280;2,200) mmol/l vs. CON 0,91 (0,800;1,125) mmol/l, p=0,05 a v T₂₁₀ EXE 0,88 (0,795;1,525) mmol/l vs. CON 0,75 (0,625;0,827) mmol/l, p<0,05.

Ketolátky

Hladiny 3-OHB se signifikantně lišily mezi T₁₈₀ a T₃₀₀ s maximem vzestupu v T₂₁₀ EXE 703,83 (562,90;871,73) μmol/l vs. CON 484,87 (344,01;579,68) μmol/l, p<0,01. Po 2 hodinách po obnovení aplikace inzulínu byly hladiny 3-OHB vyšší v testu EXE 241,62 (113,36;507,36) μmol/l vs. CON 107,34 (63,44;155,69) μmol/l, p<0,05.

Stejně jako u 3-OHB jsme našli signifikantní rozdíly mezi T₁₈₀ a T₃₀₀ i u hladiny celkových ketolátek s maximem vzestupu v T₂₁₀ EXE 859,94 (715,30;1123,34) μmol/l vs. CON 603,28 (440,49;681,67) μmol/l, p<0,01. Po 2 hodinách po obnovení aplikace inzulínu byly hladiny KT vyšší ve skupině EXE 337,44 (173,15;662,43) μmol/l vs. CON 171,895 (97,317;226,145) μmol/l, p<0,01.

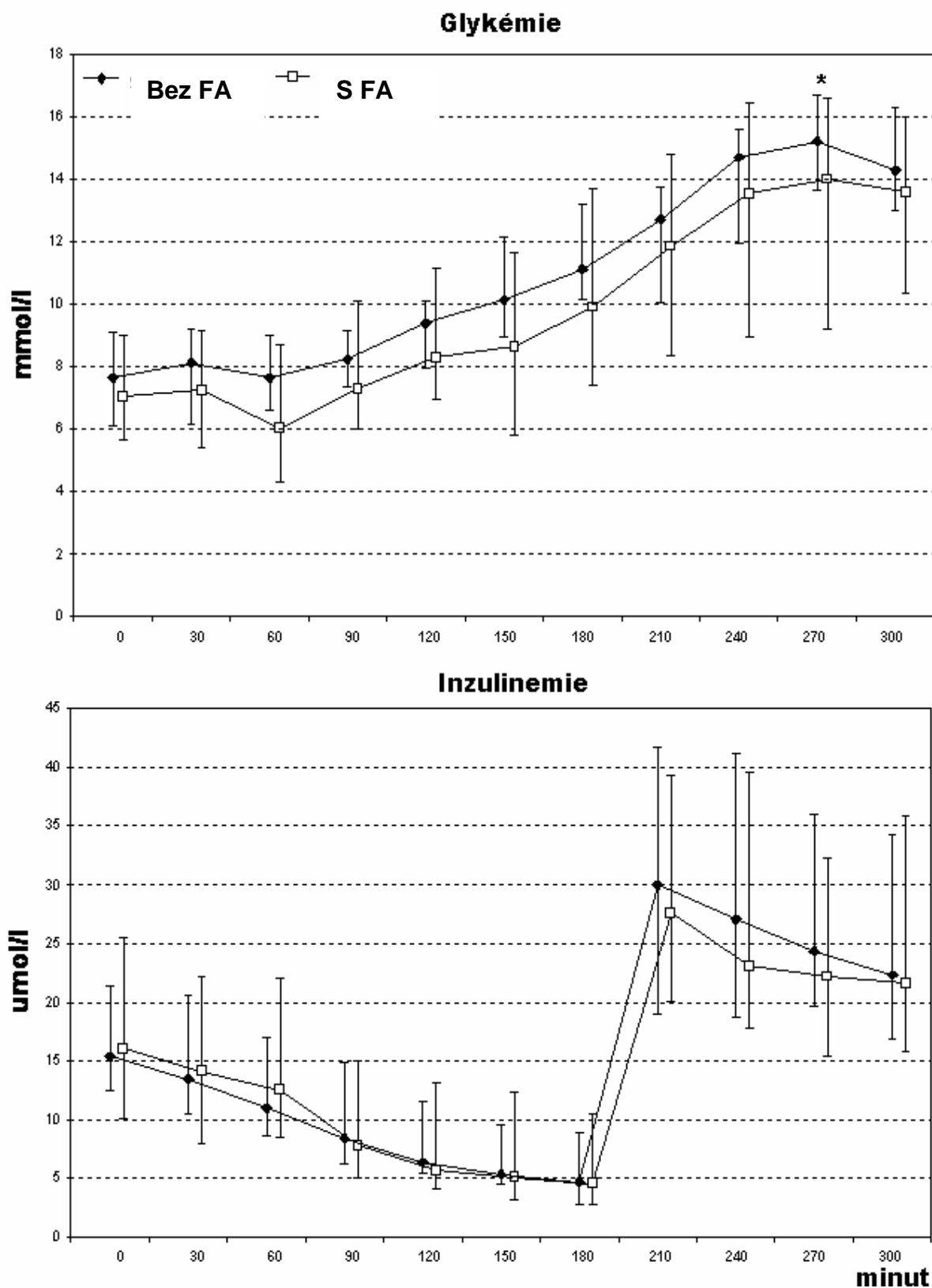
Ostatní parametry

Nenalezli jsme žádné signifikantní rozdíly v parametrech acidobazické rovnováhy. Hodnoty kapilární pH v T₀, T₁₂₀, T₁₈₀, T₃₀₀: EXE 7,43 (7,41;7,44), 7,40 (7,39;7,43), 7,40 (7,39;7,43) and 7,41 (7,40;7,42) vs. CON 7,42 (7,41;7,43), 7,40 (7,39;7,42), 7,39 (7,38;7,42) and 7,43 (7,42;7,43), NS. Hodnoty base excess (BE) v T₀, T₁₂₀, T₁₈₀, T₃₀₀: EXE 1,3 (0,8;2,8), 0,4 (-0,9;1,6), -0,7 (-1,2;1,3) and 1,1 (-0,7;1,8) mmol/l vs. CON 0,9 (0,4;1,2), 0,7 (0,2;1,4), 0,1 (-0,9;0,9) and 1,5 (0,4;2,3) mmol/l, NS.

Nenalezli jsme dále žádnou korelaci mezi vzestupem ketolátek a dávkou inzulínu, složením těla nebo dalšími metabolickými parametry.

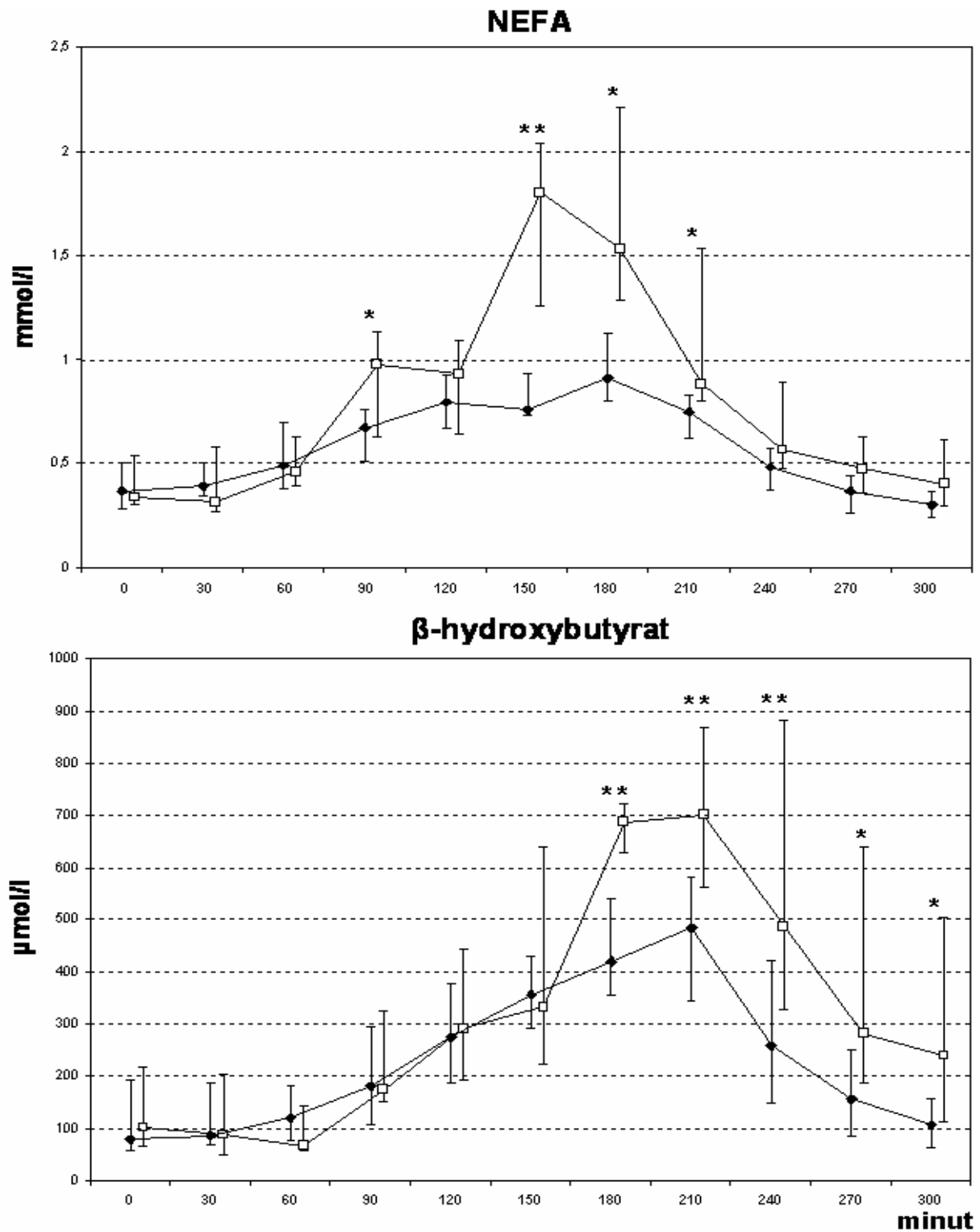
Graf 8. Změny glykémie, inzulinémie během testu. Zastavení dodávky inzulinu CSII 0 – 180. min, fyzická aktivita (FA) během 30. – 60. min a 120. – 150. min. Výsledky jsou ve formátu median (1. kvartil; 3. kvartil).

Statistická významnost * $p \leq 0,05$ ** $p < 0,01$.



Graf 9. Změny neesterifikovaných mastných kyselin (NEFA) a β -hydroxybutyrátu během testu. Zastavení dodávky inzulínu CSII 0 – 180. min, fyzická aktivita (FA) během 30. – 60. min a 120. – 150. min. Výsledky jsou ve formátu median (1. kvartil; 3. kvartil).

Statistická významnost * $p \leq 0,05$ ** $p < 0,01$.



7.3. Diskuze

Přerušení dodávky inzulínu inzulínovou pumpou vedlo u obou testů k vzestupu glykémie, NEFA, hladiny ketolátek (celkových ketolátek a β -hydroxybutyrátu) a k poklesu inzulinemie. Po obnovení dodávky inzulínu došlo během 2 hodin k návratu k výchozím hodnotám. Vliv fyzické aktivity během 3-hodinového zastavení inzulínové pumpy byl patrný zejména na větším vzestupu hladin neesterifikovaných mastných kyselin a ketolátek.

Již dříve publikovaná práce s inzulínem glargine nenalezla vliv intenzivní fyzické aktivity na rychlost vstřebání inzulínu. (72) Podobně v naší studii fyzická aktivita nijak neovlivnila vstřebávání krátce působícího inzulínu. Po zastavení inzulínové pumpy přetrvávala po dobu dalších 90 minut inzulinemie na minimálně 50% výchozí hodnoty u obou testů. Vzhledem k tomu, že jsme testy prováděli v ranních hodinách, nalačno, bez podání bolusu, nelze ani předpokládat větší podkožní depo inzulínu, jehož vstřebání by mohlo být fyzickou aktivitou ovlivněno. Po aplikaci bolusu ve 180. minutě došlo u obou testů rychle k vzestupu inzulinemie, ve shodě s publikovanými studii. (40,59,60,62)

Přestože jsme předpokládali výraznější rozdíly v glykemiích a nižší hodnoty v testu s fyzickou aktivitou, oba testy se vzájemně nelišily. Zjistili jsme pouze signifikantně nižší maximální glykémii (v 270. minutě) po fyzické aktivitě. Po aplikaci bolusu inzulínu začala glykémie klesat až po dalších 120 minutách. V případě zvolení vyšší korekční dávky inzulínu ale předpokládáme rychlejší a větší pokles. Hodnoty glykemií po skončení fyzické aktivity (v 60. a 150. minutě) vykazovaly tendenci k poklesu, ale bez statistické významnosti (může být ovlivněno malým počtem hodnocených pacientů). Během studie jsme nezaznamenali žádnou hypoglykémii, jeden test musel být odložen pro předcházející noční hypoglykémii. Výsledky však nejsou v rozporu s podobnými publikovanými pracemi, které prokázaly významně nižší sklon k hypoglykemiím a vedou k doporučením o redukci (event. úplném zastavení) aplikované dávky inzulínu. (4,57,61,70,71) V našem případě probíhala fyzická aktivita v ranních hodinách, nalačno, tedy v době relativně nižší počáteční inzulinemie. Zejména v situacích po aplikaci bolusu inzulínu a vyšší inzulinemie roste riziko hypoglykémie během nebo po fyzické aktivitě.

Vzestup hladin neesterifikovaných mastných kyselin je u obou testů v souladu s patofyziologií diabetu 1. typu. Po aplikaci inzulínu došlo k poklesu k výchozím

hodnotám, v testu s fyzickou aktivitou začaly hladiny NEFA klesat již po ukončení 2. periody cvičení. Pokles inzulinemie vede k uvolnění lipolýzy a zvýšení hladin NEFA, v případě fyzické aktivity se přidává i efekt zvýšených hladin kontraregulačních hormonů. (59,61,63,69,70) To vše je spojeno se vzestupem hladin ketoláték.

U obou testů po aplikaci bolusu inzulínu došlo postupně (se zpožděním proti poklesu NEFA) k normalizaci hladin ketoláték. Podobné výsledky byly publikovány i jinými autory ve studiích hodnotících vliv zastavení CSII bez fyzické aktivity. (59,60,68,69)

U všech vyšetřovaných pacientů ale nedošlo ke vzestupu hladin ketoláték nad „bezpečnou“ mez (maximální hodnota 3-OHB 1583 $\mu\text{mol/l}$) a parametry acidobazické rovnováhy se udržely ve fyziologických mezích.

7.4. Závěry

3-hodinové přerušení aplikace inzulínu inzulínovou pumpou vede k časnému vzestupu glykemií, NEFA a hladin ketoláték. Tento vzestup je dále potencován fyzickou aktivitou (aerobní, střední intenzity). Po aplikaci korekčního bolusu dochází k rychlé normalizaci metabolických parametrů, s výjimkou pomalého poklesu glykemií.

Přestože nedošlo během 3-hodinového zastavení CSII k ovlivnění acidobazické rovnováhy a hodnoty ketoláték se pohybovaly v „bezpečných“ mezích, nelze úplné zastavení během fyzické aktivity paušálně doporučovat pacientům s diabetem 1. typu. Zejména při vyšších počátečních glykemiích a větší fyzické námaze může být zvýšeno riziko rozvoje ketoacidozy.

Je vždy na individuálním posouzení stavu pacienta a reakce na fyzickou aktivitu (s ohledem na intenzitu a délku trvání), jaké úpravy dávkování inzulínu zvolíme během fyzické aktivity.

8. Souhrn závěrů prací

1. Data získaná vyhodnocením údajů z národního Registru pacientů léčených inzulínovými pumpami prokázala, že terapie CSII je výhodná a efektivní i z dlouhodobého hlediska. Léčba CSII výrazně upravuje dlouhodobou kompenzaci diabetu (HbA_{1c}), vede ke snížení celkové dávky inzulínu za den a minimálně ovlivňuje hmotnost.

Naše analýza podskupin pacientů potvrdila efektivitu a bezpečnost léčby CSII u pacientů s diabetem 2.typu. Zatímco nedostatečná kompenzace diabetu zůstává dominantní indikací pro léčbu inzulínovou pumpou, pozdní specifické komplikace diabetu tvoří další důležitou indikaci pro tyto pacienty. Léčba CSII by proto mohla být u pacientů s diabetem mellitem 2. typu přínosnou a efektivní volbou zlepšení metabolické kompenzace.

2. Můžeme konstatovat, že léčba CSII u diabetu 2.typu je přínosná pro specifickou skupinu nemocných po zvážení možných nevýhod a větší ekonomické a personální náročnosti. 6-měsíční léčba CSII vedla ke snížení inzulínové rezistence a zlepšení parametrů hemokoagulace a endoteliální dysfunkce nezávisle na změně kompenzace nebo tělesné hmotnosti.

3. 3-hodinové přerušení aplikace inzulínu inzulínovou pumpou vede k časnému vzestupu glykemií, NEFA a hladin ketolátek. Tento vzestup je dále potencován fyzickou aktivitou (aerobní, střední intenzity). Po aplikaci korekčního bolusu dochází k rychlé normalizaci metabolických parametrů, s výjimkou pomalého poklesu glykemií.

9. Literatura

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986
2. Jankovec Z., Čechurová D, Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z.: National Register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 74 (Suppl 2): S135-S139
3. Pickup J, Mattock M, Kerry A. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injection in patients with type 1 diabetes: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1-6
4. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-1087
5. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Taji E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of double-blind Gross-over study. *Diabetes* 1997; 46: 440-3
6. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with Lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998; 21: 977-82
7. Renner R, Pfutzner A, Trautmann M, Harzer O, Sauter K, Landgraf R. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Care* 1999; 22: 784-8
8. DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. 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
9. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of CSII and MDI regimen using insulin Lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1232-5
10. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001; 24: 1722-27
11. Bolli GB, Capani F, Home PD, Kerr D, Thomas R, Torlone E et al. Comparison of multiple daily injection daily with once-daily insulin glargine basal insulin and

- mealtime lispro, to continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, openm parallel study. *Diabetes* 2004; 53 (Suppl 2): A107-A108
12. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JH, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27: 1554-8
 13. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, Santiago OM, Kolaczynski JW. 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
 14. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 2): S140-145
 15. Hanaire H, Lassmenn-Vague V, Jeandidier N, Renard E, Tubiana-Rufi N, Vambergue A et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of art. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 401-423
 16. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med* 1997; 14: 919-928
 17. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590–2596
 18. 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
 19. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP et al. Comparison of the effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin infusion (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 2006; 23: 141-147
 20. Sherr J, Tamborlane WV. Past, present and future if insulin pump therapy: a better shot at diabetes control. *Mt Sinai J Med* 2008; 75(4): 352-361
 21. Della Casa L, del Rio G, Glaser B, Cerasi E: Effect of 6 months' gliclazide treatment on insulin release and sensitivity to endogenous insulin in NIDDM: role

- if initial CSII-induced normoglycemia. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14 (Suppl 2): S69-78
22. Glaser BM, Leibovich G, Neshler R, Hartling S, Binder C, Cerasi E: Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol* 1988; 118: 365-373
 23. Valensi P, Moura I, LeMagoarou M, Paries J, Perret G, Attali JR: Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment. *Diabetes Metab* 1997; 23: 51-57
 24. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng J: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β -cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597-2602
 25. Lormeau B, Arousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR: Hyperinsulinemia and hyperfibrinolysis: effects of short-term optimized glycaemic control with continuous insulin infusion in type II diabetic patients. *Metabolism* 1997; 46: 1074-1079
 26. Pouwels MJ, Tack CJ, Hermus AR, Lutterman JA: Treatment with intravenous insulin followed by continuous subcutaneous insulin infusion improves glycaemic control in severely resistant type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 76-79
 27. Ryan EA, Imes S, Wallace C: Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1028-1032
 28. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagriacik N, Cerasi E: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1997; 20: 1353-1356
 29. Jennings AM, Lewis KS, Murdoch S, Talbot JF, Bradley C, Ward JD: Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. *Diabetes Care* 1991; 14: 738-744
 30. Albertiny JP, Valensi P, Lormeau B, Arousseau MH, Ferriere F, Attali JR: Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21:1008-1013
 31. Park S, Choi SB: Effects of α -tocopherol supplementation and continuous subcutaneous insulin infusion on oxidative stress in Korean patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 728-733

32. Wainstein J, Metzger M, Wexler ID, Cohen J, Raz I: The use of continuous insulin delivery system in severely insulin-resistant patients. *Diabetes Care* 2001; 24: 1299
33. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A, Yerushalmy Y, Raz I, Harman-Boehm I: Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 1037-1046
34. Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, Peterson GE, Mudaliar SR, Reinhardt RR: Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2598-2603
35. Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Harthi AA, Plunkett CD, LaPorte FB, Burke R, Brown MB, Halter JB, Raskin P: A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1568-1573
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53
37. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 593-598
38. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M. Less hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabetic Medicine* 2002; 19: 746-751
39. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technology Assessment* 2004; 8(43)
40. Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 178-188
41. Bode BW, Tamborlane WV, Davidson PC. Insulin pump therapy in the 21st century. *Postgraduate Medicine* 2002; 111(5): 69-77

42. Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescent with diabetes mellitus: decreased HbA_{1C} with low risk of hypoglycemia. *Journal of pediatric Endocrinology & Metabolism* 2003; 16: 393-399
43. Hissa MN, Hissa AS, Bruin VM, Fredrickson LP. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injection therapy in type 1 diabetes mellitus: 18-month follow-up. *Endocr Pract* 2002; 8: 411-416
44. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 1): 14-20
45. Renard E. Intensive insulin therapy today: "basal-bolus" using multiple daily injections or CSII. *Diabetes Metab* 2005; 31(4): 40-44
46. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR 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
47. Pfützner A, Berger S, Spinass G. Aktueller Stellenwert der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) mit Insulinpumpen in der Therapie des Diabetes mellitus. *Schweiz Med Wochenschr* 2000; 130: 1854–61
48. Riveline JP, Jolloisb FX, Messaoudia N, Franca S, Lagardec F, Lormeau B et al. Insulin-pump use in everyday practice: Data from an exhaustive regional registry in France. *Diabetes & Metabolism* 2008; 34: 132–139
49. Norgaard K. A nationwide study of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Denmark. *Diabetes Medicine* 2003; 20: 307-311
50. Tulokas T, Sane T, Niskanen L, Heikilla P, Nikkanen P, Huttunen M. Long term outcome of continuous subcutaneous insulin infusion on average of 8 years. *Diabetes Metab* 2003; 29(4): 233
51. Hammond P, Liebl A, Grunder S. International survey of insulin pump users: Impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life. *Prim Care Diabetes* 2007; 1(3): 143-6
52. Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW et al. Indications for insulin pump therapy in different age groups-an analysis of 1567 children and adolescents. *Diabetic Medicine* 2007; 24: 836-842

53. Reda E, Von Reitzenstein A, Dunn P. Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience. *NZMJ* 2007; 120(1248): 1-12
54. Attali JR: CSII in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 74 (Suppl 2): S116-118
55. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: 214-223
56. Newton ChA, Raskin P: Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1925-1931
57. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2006; 7 (Suppl. 4): 32–38
58. Guilhem I, Leguerrier AM, Lecordier F, Poirier JY, Maugendere D: Technical risk with subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab* 2006; 32: 279-284
59. Guerci B, Meyer L, Salle A, et al: Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *JCE&M* 1999; 84: 2673-2678
60. Attia N, Jones TW, Holcombe J, Tamborlane WV: Comparison of human regular and lispro insulins after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and in the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 817-821
61. Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M: Exercise in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1990; 33: 696-703
62. Guelfi JK, Jones TW, Fournier PA: The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1289-1294
63. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA: The 10-s maximal sprint. A novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 601-606
64. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA: A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1815-1818

65. The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 20-25
66. Hermer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, Morfia NR, Thom JM, Bennett G, Flack JR: High-intensity training improves plasma glucose and acid-base regulation during intermittent maximal exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1269-1271
67. Robitaille M, Dubé MC, Weisnagel SJ, Prudhomme D, Massicotte D, Péronnet F, Lavore C: Substrate source utilization during moderate intensity exercise with glucose ingestion in type 1 diabetic patients. *J Appl Physiol* 2007; 103: 119-124
68. Guerci B, Benichou M, Floriot P, Fougnot S, Franck P, Drolin P: Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick simplex during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 1137–1141
69. Pfützner J, Forst T, Butzer R, Forst S, Weber MM, Pfützner AH, Pfützner A: Performance of the continuous glucose monitoring system (CGMS) during development of ketosis in patients on insulin pump therapy. *Diabet Med* 2006; 23: 1124-1129
70. Armén Gil, Weinstein Yitzhak, Falk Beraket, Weintrob Naomi, Menzaquen Hadassa, Ofan Ragina, Fayman Gila, et al.: Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 348-355
71. The Diabetes Research in Children Network (DirectNet) Study Group: Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 2200-2204
72. Peter R, Luzio SD, Dunseath G, Miles A, Hare B, Backx K, Pauvaday V, Owens DR: Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 560-565

10. Seznam publikační a přednáškové činnosti

Originální práce

1. **Jankovec Z.**, Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z.: National Registry of Patients Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in the Czech Republic: Long-term results. *Infusystem International* 2005; 3: 21-24.
2. **Jankovec Z.**, Čechurová D, Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z.: National Register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006; 74: S135-S139. IF 1,888
3. **Jankovec Z.**, Čechurová D, Haladová I, Krčma M, Lacigová S, Víšek J, Žourek M, Rušavý Z. Národní Registr pacientů léčených inzulínovou pumpou v České republice. *DMEV* 2008; 11(2): 80-84.
4. **Jankovec Z.**, Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z. The influence of insulin pump treatment on metabolit syndrome parameters in type 2 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121(13-14): 459-63. IF 0,857
5. **Jankovec Z.**, Hahn M., Grunder S., Lacigova S., Cechurova D., Krcma M., Zourek M., Haladova I., Rusavy Z. Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 87(2): 219-23. IF 1,888
6. **Jankovec Z.**, Lacigova S. Change in glucometer settings as a cause of sudden deterioration of glycemic control in a type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009; 11(7): 469-470. IF 2,127
7. Čechurová D, Rušavý Z, Lacigová S, Růžička J, Novák M., **Jankovec Z.** Transkutánní tlak kyslíku v hyperbarii jako prediktor ischemie u nehojících se diabetických vředu. *Vnitř lék* 2002; 48, 971-975.
8. Krcma M, Cechurova D, **Jankovec Z.**, Lacigova, Zourek M, Rusavy Z. Effect of mild increase of physical activity on microvascular reactivity in obese subjects with diabetes mellitus type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 1-3. IF 1,8
9. Lacigová S, Rušavý Z, Kárová R, **Jankovec Z.**, Záhlava J: Vztah kardiovaskulární a gastrointestinální neuropatie u diabetiků. *Čas Lék Čes* 2000; 139: 79-83.

10. Lacigová S, Rušavý Z, Žolková P, **Jankovec Z**, Kárová R. Krátkodobý a dlouhodobý účinek metforminu u diabetiků 1. typu. Vnitř Lék 2001; 47: 81-86.
11. Lacigová S, Rušavý Z, Žolková P, **Jankovec Z**, Kárová R. Metformin v léčbě diabetiků 1. typu- placebem kontrolovaná studie. Čas. Lék. Čes. 2001; 140: 302-306.
12. Lacigová S, Šafránek P, Čechurová D, Krčma M, Víšek J, **Jankovec Z**, Žourek M, Haladová I, Rušavý Z. Could we predict asymptomatic cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetic patients attending out-patients clinics? Wiener Klinische Wochenschrift 2007; 119 (9-10): 303-308. IF 0,857
13. Rušavý Z., Lacigová S., **Jankovec Z.**, Žourek M., Krčma M.: Metabolismus glukózy a účinky inzulínu v sepsi. Vnitř Lék 2006; 52: 429 – 432
14. S. Lacigová, R. Kárová, Z. Roubalová, D. Čechurová, **Jankovec Z.**, M. Žourek, Z. Rušavý. Krátkodobý a dlouhodobý efekt Cerebrolysinu na bolestivou diabetickou neuropatii. Čes. a slov. Neurol. Neurochir. 2003; 66/99: 349-354.
15. Žourek M, Kyselová P, Mudra J, Krčma M, **Jankovec Z**, Lacigová S, Víšek J, Rušavý Z. The relationship between glycemia, insulin and oxidative stress in hereditary hypertriglyceridemic rat. Physiol Res. 2008; 57(4):531-8. IF 2,1

Přehledné práce

1. **Jankovec Z.**, Rušavý Z., Těšínský P., Lacigová S.: Povšechná amyloidoza s postižením ledvin. Čas.Lék.čes. 138, 1999; 22: 699-700.
2. **Jankovec Z.**, Těšínský P., Rušavý Z. : Syndrom krátkého střeva - popis případu. Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 1999; 1: 22-23.
3. **Jankovec Z.**, Z. Rušavý, D. Čechurová, S. Lacigová, M.Žourek: Stanovení sekrece inzulínu: využití 7-bodového orálního glukózového tolerančního testu. Plzeň. lék. Sborn. 2001; 68: 57-62.
4. **Jankovec Z.**: Inzulinoaterapie v léčbě diabetes mellitus 2.typu. Praktický Lékař 2003; 83: 26-29.
5. **Jankovec Z.**, Lacigová S., Čechurová D., Rušavý Z.: Léčba inzulínem u pacientů s diabetes mellitus 2.typu. Sociální péče 2003; Suppl 9: 6-10.

6. **Jankovec Z.:** Národní registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. *Sestra v diabetologii* 2007; 3(3): 10-13.
7. **Jankovec Z.:** Edukace v diabetologii. *Sestra v diabetologii* 2007; 3(1): 9-11.
8. **Jankovec Z.,** Kokošková M, Kobrová I: Náhlé zhoršení kompenzace u pacientky s diabetes mellitus 2.typu. *Kazuistiky v diabetologii* 2008; 2: 4-5.
9. **Jankovec Z.,** Rusavy Z.: Insulin Pump Treatment in Type 2 Diabetes. *Infusystem International* 2008; 7(3): 17-20.
10. **Jankovec Z.,** Rusavy Z.: Insulin Pump Treatment in Type 2 Diabetes. *Infusystem USA* 2008; 5(4): 29-32.
11. **Jankovec Z.:** Národní Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v ČR. *Medical Tribune* 2008; 15: C6.
12. Čechurová D, Ambler Z, Lacigová S, **Jankovec Z,** Kárová R, Rušavý Z. Proximální diabetická neuropatie dolních končetin. *DMEV* 2001; 4: 266- 269.
13. Čechurová D, Lacigová S, **Jankovec Z,** Haladová I, Žourek M, Krčma M, Rušavý Z. Těhotenství a diabetes mellitus 1. a 2. typu. *DMEV* 2007; 10(3), 137-142.
14. Čechurová D., Lacigová S., **Jankovec Z.,** Haladová I., Žourek M., Krčma M., Rušavý Z., Turek J. Insulin Glargine dutiny an Unplanned Pregnancy. *Wiener klinische wochenschrift* 2006; 118: 619- 620.
15. Čechurová D., Lacigová S., Rušavý Z., **Jankovec Z.,** Kárová R.: Diabetická amyotrofie – jedna z indikací léčby inzulinovou pumpou. In: *Kazuistiky z diabetologických ordinací 2000*. Praha: Galén, 2000; 17-19.
16. D. Čechurová, S. Lacigová, Z. Rušavý, N. Horáková, **Jankovec Z.,** M. Žourek. Ekonomický pohled na syndrom diabetické nohy. *Vnitřní lékařství* 2003, 49; 453-456.
17. Kokošková M., Jandová M., Kobrová I., **Jankovec Z.:** Rekondiční pobyty pro pacienty s diabetes mellitus. *Sestra v diabetologii* 2008; 4(1): 9-11.
18. Kůsová H., Jandová M., **Jankovec Z.:** Edukace v diabetologii – Edukace v plzeňském diabetologickém centru. *Sestra v diabetologii* 2007; 3(2): 9-12.
19. Lacigová S, Zemanová J, Čechurová D, Haladová I, **Jankovec Z,** Rušavý Z. Doporučená a reálná léčba v diabetologických ambulancích v České republice

aneb lze léčit pacienty s diabetem dle standardů odborné společnosti? Revize po 4 letech. DMEV 2008; 11: 32-36.

20. Lacigová S, Čechurová D, Brož P, Gruberová J, **Jankovec Z**, Žourek M, Haladová I, Krčma M, Víšek J, Rušavý Z. Glykovaný hemoglobin. Je ohroženo jeho výsostné postavení v diabetologii? . Glycated haemoglobin-is it its exclusive position in diabetology under threat. Vnitř Lék 2008; 54: 251-256.
21. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z**, Kárová R. Diabetická neuropatie indukovaná inzulinem. Kazuistiky z diabetologických ordinací 2000: 44-46.
22. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z**, Kárová R. Formy akutní bolestivé diabetické neuropatie- kazuistiky. DMEV 2001; 4: 6-11.
23. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z**. Diabetická noha – diagnostika. Postgraduální medicína 2002; 4: 355-360.
24. Lacigová S, Rušavý Z, Čechurová D, **Jankovec Z**. Diabetická noha- léčba. Postgraduální medicína 2002; 5: 403- 408.
25. Lacigová S., Čechurová D., Rušavý Z., **Jankovec Z.**: Diabetická noha - diagnostika. Sociální péče 2003; Suppl 9, 10-15.
26. Lacigová S., E. Kohlenbergerová, D. Čechurová, **Jankovec Z.**, M. Krčma, A. Vítová, Z. Rušavý. Autonomní neuropatie u diabetiků. Lékařské listy 2003; 37: 31-34.
27. Lacigová S., **Jankovec Z.**, A. Vítová, D. Čechurová, M. Žourek, Z. Rušavý. Prediction of cardiovascular neuropathy in Type 1 diabetic patients. Diabetes Metab 2003; 29: 4S277-4S278.
28. Lacigová S., **Jankovec Z.**, D. Čechurová, Z. Rušavý. Prediction of cardiovascular neuropathy in Type 1 diabetic patients. Journal of the Peripheral Nervous System 2003; 8: 194.
29. Lacigová S., Z. Rušavý, J. Zemanová, **Jankovec Z.**, M. Žourek, M. Krčma, D. Čechurová. Doporučená a reálná léčba v diabetologických ambulancích v České republice aneb lze léčit diabetiky dle standardů odborné společnosti? DMVE 2004; 4: 169-177.

30. Mudra J., Rušavý Z., Lacigová S., Čechurová D, **Jankovec Z.**: Léčba metabolického syndromu antiobezitiky. Lékařské listy 2003; 37: 25 – 26.
31. Rušavý Z, Lacigová S, **Jankovec Z**, Čechurová D, Žourek M. Diagnostika a léčba malnutrice. Sipping. Postgraduální medicína 2007; 9(2): 124-127.
32. Rušavý Z., Čechurová D., Lacigová S., Haladová I., **Jankovec Z.**, Žourek M., Krčma M.: Inzulín glargin (Lantus) u diabetičky 1. typu během neplánované gravidity, Kasuistiky v diabetologii 2005; 6 (Suppl 1): 11 – 13.
33. Rušavý Z., D. Čechurová, L. Holubec, S. Lacigová, **Jankovec Z.**, V. Třeška. Léčba diabetického defektu neuropatické etiologie na chirurgické klinice a v centru diabetické nohy. Vnitřní lékařství 2002; 48: 285-289.
34. Rušavý Z., **Jankovec Z.**, Lacigová S., Čechurová D.: Dietní léčba diabetu. Sociální péče 2003, Suppl 9 (3), 6-10.
35. Rušavý Z., Lacigová S., **Jankovec Z.** Čechurová D.: Umělá výživa u diabetiků. Sociální péče 2003; 4: 4–5.
36. Rušavý Z., S.Lacigová, D. Čechurová, **Jankovec Z.**, P. Těšínský, M. Emmerová, V. Třeška: Komplexní léčba diabetické nohy. Praktický Lékař 2002; 82: 106-108.
37. Žourek M., Lacigová S., Krčma M., Mudra J., **Jankovec Z.**, Rušavý Z. Přehled metabolismu železa s ohledem na klinickou praxi. DMEV 2007; 10(2): 100-105.

Postery publikované ve sbornících

1. **Jankovec Z.**, Barnáš D., Rajdl D., Rušavý Z.: Modifikovaný 7-bodový orální glukózový toleranční test v léčbě nemocných s diabetem mellitem 2.typu. XXXV. diabetologické dny v Luhačovicích, 15. - 17. 4. 1999, Abstrakta s. 26.
2. **Jankovec Z.**, Barnáš A., Rajdl D., Lacigová S., Kárová R., Rušavý Z.: Modification of oral glucose tolerance test in treatment of patients with diabetes mellitus type 2. The Fourth Toronto-Stockholm Symposium on Perspective in Diabetes Research. Stockholm, Sweden, July 4 -7, 1999, Abstract book p. 80.
3. **Jankovec Z.**, Lacigová S., Rušavý Z., Čechurová D., Kárová R., Těšínský P.: Metformin a parametry fibrinolýzy u nemocných s diabetem mellitem 1.typu.

Ateroskleróza-Hypertenze-Prevence. III.kongres České společnosti pro aterosklerózu, Špindlerův Mlýn 14. - 16. 10. 1999, Abstrakta s. 78.

4. **Jankovec Z.**, Jandová M., Rušavý Z., Kárová R., Těšínský P.: Postprandiální lipemie u nemocných s diabetem mellitem 2.typu. Tučky ve výživě. III.metabolické dny SPEVIMP. Třešť u Jihlavy 11. – 13. 5. 2000. Sborník prací s. 14 – 15.
5. **Jankovec Z.**, A.Šmahelová, S.Lacigová, Z.Rušavý: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. XXXVII. Diabetologické dny, Luhačovice ,19.-21.4.2001, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa. 2001; Suppl 1: s.22.
6. **Jankovec Z.**, M. Jandová, Z. Rušavý, P. Těšínský: Postprandial Lipaemia in Diabetics Type 2. 72nd Congress of the European Atherosclerosis Society (EAS), Glasgow, 20 - 23 May, 2001, Atherosclerosis (supplements), Vol.2 No 2., May 2001, p. 55-56
7. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice 1998-2002. XXXVIII. Diabetologické dny, Luhačovice, 18.-20.4.2002, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 5. 2002; Suppl 1: s.21-22.
8. **Jankovec Z.**, D.Cechurova, S.Lacigova, M.Zourek, Z.Rusavy: The National Insulin Pump Register in Czech republic. 2nd Diabetes Technology Meeting. Atlanta, 31.10.-2.11.2002. Diabetes Technology Therapeutics Vol. 4 No 2.
9. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Lacigová S., Rušavý Z: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. XXXIX. Diabetologické dny, Luhačovice, 24.-26.4.2003, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 6. 2003; Suppl 1: s.30.
10. **Jankovec Z.**, S. Lacigová, A. Vítová, Z. Rušavý: The national insulin pump register. 18th International Diabetes Federation Congress. Paris, 24-29 August 2003. Diabetes Metab 2003, 29, 4S235.
11. **Jankovec Z.**, Krčma M., Lacigová S., Vítová A., Žourek M., Rušavý Z: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. XL. Diabetologické dny, Luhačovice, 22.-24.4.2004, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 7. 2004; Suppl 1: s.22.

12. **Jankovec Z.**, Lacigová S., Vítová A., Žourek M., Krčma M., Rušavý M.: National Register of patients treated by insulin pump in the Czech Republic. *Diabetes* 2004, 53, Suppl. 2: A466-7.
13. **Jankovec Z.**, Lacigova S., Zourek M., Krcma M., Rusavy Z.: Long - Term Results of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Treatment in the Czech Republic. *Diabetes* 2005, 54, Suppl. 1: A494.
14. **Jankovec Z.**, Žourek M., Krčma M., Lacigová S., Rušavý Z., Vliv léčby inzulinovou pumpou na parametry metabolického syndromu u inzulinorezistentních pacientů s diabetem mellitem 2.typu. IX.kongres o ateroskleroze, Špindlerův Mlýn, 1.-3.12.2005. *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 8. 2005; Suppl 3: s.35.
15. **Jankovec Z.**, Lacigova S., Zourek M., Krcma M., Rusavy Z.: National Register of Patients Treated by Insulin Pump in the Czech Republic.24th workshop of the AIDPIT study group, Igls, Austria, 23-25 January 2005. Abstracts p. 4.
16. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Dlouhodobý efekt léčby inzulinovou pumpou (CSII) – výsledky Registru pacientů léčených CSII v České republice. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 9. 2006; Suppl 2: s.26.
17. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Léčba inzulinovou pumpou u pacientů s diabetes mellitus 2.typu – vliv na parametry metabolického syndromu. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 9. 2006; Suppl 2: s.26-27.
18. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Poruchy kostního metabolismu u pacientů s diabetes mellitus 1.typu. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, *Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa* 9. 2006; Suppl 2: s.27.
19. **Jankovec Z.**, Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z.: The Influence of Insulin Pump Treatment on metabolic Syndrome Parameters in type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* 2006, 55, Suppl. 1: A142-143.

20. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z.: National register of patients treated by Insulin Pump in the Czech Republic. 6th annual Diabetes Technology Meeting. Atlanta 2.-4.11.2006, Abstract A71.
21. **Jankovec Z.**, Krčma M., Lacigová S., Víšek J., Rušavý Z.: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou (CSII) v České republice - aktuální výsledky. XLIII. Diabetologické dny, Luhačovice, 19.-21.4.2007, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 10. 2007; Suppl 1: s.44.
22. **Jankovec Z.**, Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Zourek M., Rusavy Z.: Long-term results of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) treatment – National register in the Czech republic. Diabetologia 2007, 50, Suppl. 1: S392.
23. **Jankovec Z.**, Kusova H., Cechurova D., Krcma M., Lacigova S., Visek J., Zourek M., Rusavy Z. Frequency of available insulin pump functions use by patients with diabetes mellitus. 1st International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Prague, 27.2.-1.3.2008. Abstract book: p. 88.
24. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Haladová I., Krčma M., Lacigová S., Rušavý Z. registr pacientů léčených inzulinovou pumpou (CSII) – výsledky za období 1998-2008. XLIV. Diabetologické dny, Luhačovice, 17.-19.4.2008, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 11. 2008; Suppl 1: s.43.
25. **Jankovec Z.**, D., Cechurova D, Lacigová S, Zourek M, Rušavý Z. Long-term results of insulin pump treatment – National register in the Czech republic 1998-2008. Diabetes 2008, 57, Suppl. 1: A560.
26. **Jankovec Z.**, D., Gruberova J, Lacigová S, Zourek M, Rusavy Z. Insulin pump treatment in patients with Type 1 and Type 2 diabetes – Analysis of National register in the Czech republic. Diabetes 2008, 58, Suppl. 1: A511.
27. **Jankovec Z.**, Cechurova D, Gruberova J, Lacigova S, Zourek M, Rusavy Z. Long-term Results of Insulin Pump Treatment - National Register in the Czech Republic (1998-2008). Abstract book. (2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, February 25-28, Athens)
28. **Jankovec Z.**, Gruberova J, Lacigová S, Zourek M, Rusavy Z. Insulin pump treatment in patients with Type 1 and Type 2 diabetes – Analysis of National register in the Czech republic. Diabetes 2008, 58, Suppl. 1: A511. (68th scientific session of American Diabetes Association, June 5-9, 2009, New Orleans)

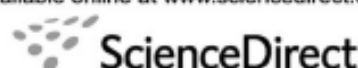
Přednášky publikované ve sbornících

1. **Jankovec Z**, Dvořák J, Rušavý Z, Lacigová S, Těšínský P, Kárová R, Drncová I : Metformin a parametry fibrinolýzy u diabetu mellitu I. typu. Plzeňské lékařské dny - MEDI 98, Abstrakta s. 16.
2. **Jankovec Z.**: Funkční testy v diabetologii. Sympozium Laboratorní diagnostika v diabetologii, ateroskleróza, diagnostické standardy, Praha 25. 2. 1999, Sborník referátů s. 2-3.
3. **Jankovec Z.**, Z.Rušavý: Registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. Seminář CSII v širším kontextu, Jihlava, 9.-10.11.2001, Abstrakta s.2.
4. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Lacigová S., Rušavý Z. Celostátní registr pacientů léčených inzulinovou pumpou v České republice. Postgraduální lékařské dny Plzeň 2003. Plzeň, 13.-14.2.2003. Abstrakta s. 10.
5. **Jankovec Z.**: National Register of Patients Treated by Insulin Pump in the Czech republic. Symposium ISGIID New Technologies for Insulin Replacement. Assisi, Itálie, 28.4.-1.5.2005.
6. **Jankovec Z.**, Čechurová D., Krčma M., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z: Poruchy kostního metabolismu u pacientů s diabetes mellitus 1.typu. XLII. Diabetologické dny, Luhačovice, 20.-22.4.2006, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 9. 2006; Suppl 2: s.27.
7. **Jankovec Z.**, Kůsová H., Jandová M., Korolová M., Kobrová I., Rušavý Z. Využití dostupných funkcí inzulinových pump u pacientů s diabetem mellitem. XLIV. Diabetologické dny, Luhačovice, 17.-19.4.2008, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 11. 2008; Suppl 1: s.33-34.
8. **Jankovec Z.**, Krčma M., Čechurová D., Lacigová S., Žourek M., Rušavý Z. Vliv fyzické aktivity na rozvoj ketoacidozy po přerušení léčby inzulinovou pumpou (CSII) u pacientů s diabetem mellitem 1. typu. XLV. Diabetologické dny, Luhačovice, 23.-25.4.2009, Diabetologie, Metabolismus, Endokrinologie, Výživa 12. 2009; Suppl 1: s.33-34.



FI SEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



Diabetes Research and Clinical Practice 74 (2006) S135–S139

DIABETES RESEARCH
AND
CLINICAL PRACTICE

www.elsevier.com/locate/diabres

National Register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic

Z. Jankovec *, D. Cechurova, M. Krema, S. Lacigova, M. Zourek, Z. Rusavy

Medical Department I, University Hospital and Medical Faculty of Charles University, Plzen, Czech Republic

Abstract

Aims: The national register of patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) exists in the Czech Republic since 1998. The aim of this report is to present data on current situation and treatment results of CSII on wide unselected population.

Methods: At present, we gather data from 52 departments of diabetology in the Czech Republic from patients with diabetes of all types treated with CSII. The data are collected continuously utilizing a special database program or by means of questionnaires.

Results: We register data of 2060 patients treated with CSII to the end of 2005. Patients with type 1 diabetes represent 88.5%, type 2 8.5%, other 3%, men 47.7%, women 52.3%. The average age is 39.74 ± 3.98 years, the duration of the CSII treatment is 4.56 ± 3.34 years. The insulin pump treatment leads to statistically significant improvement of glycaemic control – HbA_{1c} before CSII $9.60 \pm 2.083\%$ vs. after first and second year of treatment 8.47 ± 1.840 and $8.38 \pm 1.611\%$ ($p < 0.001$) respectively. The same trend is observed in the total insulin dose.

Conclusions: The Register is a unique national project that maximally objectively, long-lastingly and continually monitors patients treated with insulin pumps. Our results show an enduring character of the improvement of monitored parameters.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Insulin pump therapy; CSII; Register; Diabetes mellitus; HbA_{1c}

Contents

1. Introduction	S136
2. Materials and methods	S136
2.1. Data collection, questionnaire	S136
2.2. Statistical analysis	S136
3. Results	S136
4. Discussion	S138
Acknowledgements	S139
References	S139

* Corresponding author. Address for correspondence: Zdenek Jankovec, MD, Medical Department I, University Hospital, Alej svobody 80, 304 60 Plzen, Czech Republic. Fax +420 377 239 676.

E-mail address: jankovec@fnplzen.cz (Z. Jankovec).

1. Introduction

Standard therapy of patients with type 1 diabetes mellitus employs various modifications of intensified insulin regimen (IIR), among which also belongs insulin pump treatment (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII). In patients with type 2 diabetes the IIR treatment is used in case of failure of treatment with peroral antidiabetics.

The CSII treatment utilizes permanent subcutaneous supply of small basal insulin doses supplemented by additional doses of prandial insulin after meals. This provides diabetic patients with much more effective and flexible set-up of the insulin treatment and adjustment to life style. This effect was confirmed by a number of studies and their metaanalyses [1–5]. The treatment of CSII, however, is still limited by more distinct economical and personal demands. Nonetheless, CSII treatment is used in more than 200,000 diabetic patients worldwide, 130,000 thereof in USA [1].

In the Czech Republic the insulin pump treatment spread significantly only after 1990. A distinct role in this played change of the political and economical situation that enabled better availability of modern kinds of therapy. At present, we presume approximately 3000 patients treated with CSII (per 10 million inhabitants).

To be able to prove the efficiency and benefit of the treatment including its safety on a wide range of patients (as opposed to more or less strictly selected groups from clinical studies), we started to gather data about patients in the Czech register of patients treated with CSII (further referred to as Register). The obtained data not only represent an effective feedback on our clinical practice and treatment, but also they serve as an important argument for promotion of the CSII efficacy during the negotiations of reimbursement from the health insurance system (the CSII treatment is significantly more expensive compared to other MDI regimens). The aim of this report is to present data on current situation and treatment results of CSII on wide unselected population of patients with diabetes mellitus in the Czech Republic.

2. Materials and methods

2.1. Data collection, questionnaire

The data are gathered from 52 departments of diabetology from patients with diabetes mellitus of all kinds in the Czech Republic with support of the Czech diabetology association. The data are collected continuously (at least once a year) utilizing a special database

program or by means of questionnaires. The data are evaluated centrally in regular intervals (twice a year).

The following parameters are recorded in the Register; gender, date of birth, duration of diabetes and date of onset of CSII treatment, type of diabetes, indication for CSII treatment (poor glycaemic control, hypoglycaemia, diabetic neuropathy, other late complications, preconceptional preparation, kidney transplantation, insulin resistance, dawn phenomenon, brittle diabetes, patient's wish, etc.), weight, height, body mass index (BMI), glycated hemoglobin (HbA_{1c}) – calibration DCCT/NGSP (since 2004 calibration IFCC is used in the Czech Republic and the values are recalculated) and the kind and dosage of therapy preceding CSII, dose of insulin after CSII therapy commencement, type of CSII, insulin and cannulas.

The continually monitored parameters are weight, height, BMI, HbA_{1c}, representative glycaemic profiles, type of CSII, insulin and cannulas, current insulin dosage (total, prandial and basal insulin), incidence of therapy complications (severe hypoglycaemia, ketoacidosis, local infections, technical problems).

The monitored laboratory parameters are determined in local laboratories.

2.2. Statistical analysis

Some values are obtained in different time intervals and with various frequency. For that reason we divided the timeline to several time intervals. In each interval, we calculate the average value of the given parameter. We used common statistical method for determining which parameters vary in time and whether these changes are influenced by any input parameters. We used the Wilcoxon rank-sum test (paired and unpaired) to determine qualitative parameter changes. Spearman's rank correlation coefficient was used to test the correlation of two parameters. For testing of two qualitative parameters or quantitative parameter with several values we employed contingency table evaluated using χ^2 test with following option of contingency table compression. For evaluation of the relationship between the qualitative and quantitative variables a Kruskal-Wallis one-way analysis of variance was used. The results are presented as average value \pm standard deviation (SD), $p < 0.05$ is considered statistically significant.

3. Results

In 8 years of its existence, the Register contains data from 2060 patients treated with CSII, they are

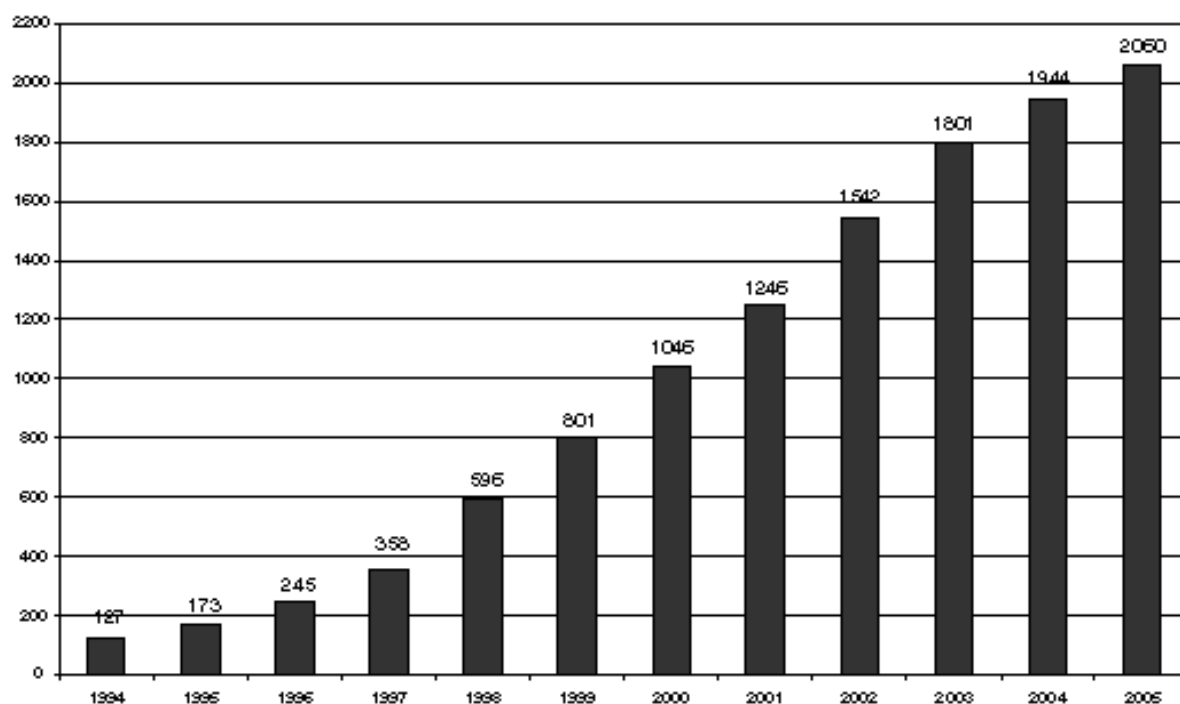


Fig. 1. The amount of patients treated with CSII overtime in the Czech Republic. The graph includes solely patients monitored in the Register.

monitored on 52 departments of diabetology in the Czech Republic, 6 thereof are pediatric centers. The amount of patients treated with CSII over time in the Czech Republic is shown in Fig. 1. (solely patients monitored in Register are included).

Patients with type 1 diabetes mellitus represent 88.5%, type 2 8.5%, other 3%, men 47.7%, women 52.3%. The basic characteristics of the patients at time of onset of insulin pump therapy are summarized in Table 1. The monitored patients are treated with following insulin pumps; Animas (West Chester, US), Medtronic MiniMed (Northridge, US), Roche Diagnostics (Basel, SU) a SOOIL (Soul, Korea), with the use of human insulin (Velosulin[®], Novo Nordisk, Bagsværd, Denmark), insulin lispro (Humalog[®], Eli Lilly, Indianapolis, US) or aspart (NovoRapid[®], Novo Nordisk, Bagsværd, Denmark).

The most common reason for CSII treatment commencement is insufficient glycaemic control. Only 6.6% of patients reach HbA_{1c} < 7.0% (calibration DCCT/NGSP) before introduction of CSII. In 2004 these values were reached by 17.7% patients monitored in the register. Other indications for CSII treatment are shown in Fig. 2.

The insulin pump treatment leads to distinct, statistically significant improvement of the glycaemic control:

Table 1
Basic characteristics of patients before onset of CSII treatment

	Average	SD
HbA _{1c} before CSII, %	9.6	2.098
CSII treatment duration, years	4.56	3.340
Age at onset of CSII treatment, years	35.18	15.757
Duration DM at onset of CSII, years	13.02	9.419
Weight, kg	70.24	16.188
BMI, kg/m ²	24.45	4.391
Dose before pump, IU/24 h	48.57	19.236
Insulin dose, IU/kg/24 h	0.67	0.279
Basal insulin dose CSII, IU/24 h	23.47	9.843
Prandial insulin dose CSII, IU/24 h	15.68	7.278
Total insulin dose CSII, IU/24 h	39.07	14.644
Total insulin dose CSII, IU/kg/24 h	0.54	0.209

HbA_{1c} before CSII 9.60 ± 2.083 vs. after first and second year of treatment 8.47 ± 1.840 and $8.38 \pm 1.611\%$ ($p < 0.001$) respectively. In following period, the glycaemic control stays stable: HbA_{1c} after 3rd and 4th year of CSII treatment 8.49 ± 1.662 and $8.45 \pm 1.631\%$ respectively (however, there is a slight statistical deterioration in comparison to 2nd year of treatment, $p < 0.05$). The improvement is persistent and even after longer period does not deteriorate to the level before commencement of the CSII treatment

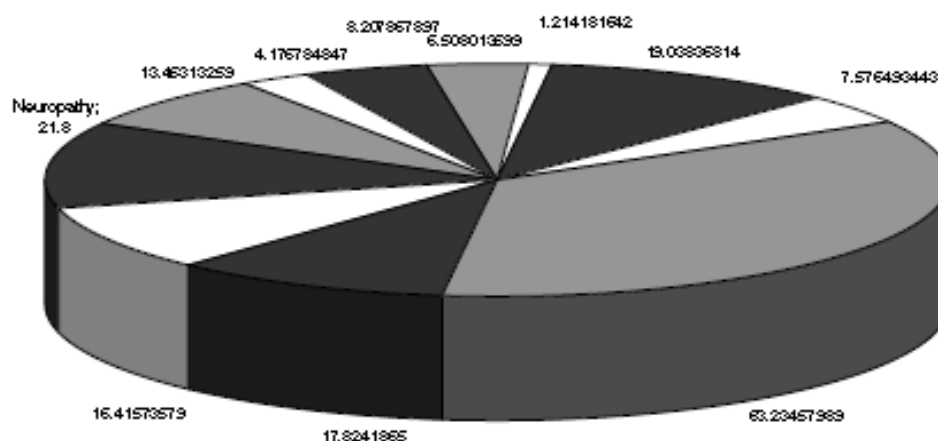


Fig. 2. Reasons for commencement of the CSII treatment. Numbers express representation of individual indications in % of all patients treated with CSII (each patient could have more reasons, therefore the sum is greater than 100%).

The same trend is observed in the total insulin dose. After the onset of insulin pump treatment there is statistically significant insulin dose decrease before the CSII treatment 49.6 ± 17.06 vs. after 1st year of treatment 40.2 ± 19.44 IU/24 hr ($p < 0.001$). After the 2nd year we observe slight increase: after 2nd, 3rd and 4th year of CSII treatment 41.3 ± 19.02 , 43.2 ± 17.81 ($p < 0.05$) and 42.2 ± 15.14 IU/24 hr respectively.

For the duration of the CSII therapy a gradual statistically significant increase of BMI is observed in comparison to the value before CSII treatment 24.45 ± 4.981 vs. after 1st year 24.52 ± 4.243 ($p < 0.01$), after 2nd year 24.55 ± 4.564 ($p < 0.001$), after 3rd year 24.57 ± 4.121 ($p < 0.001$) and after 4th year 24.68 ± 3.83 kg/m² ($p < 0.001$).

4. Discussion

The Register of patients treated with CSII in the Czech Republic is a unique national project that maximally objectively, long-lastingly and continually monitors patients treated with insulin pumps. Several projects mapping the CSII treatment were presented in the past. In 2003 a study of the CSII treatment in Denmark was published. This study characterized the CSII treatment in 73 Danish centers (142 patients with diabetes mellitus type 1) based on a retrospective questionnaire-based analysis. The authors asked 73 centers for identification of the amount and characteristics of patients treated with CSII. They found significant differences among individual centers and generally infrequent use of CSII in Danish patients (approx. 0.5%) despite positive effect of CSII on metabolic control [6].

Finnish authors presented retrospective results from 167 patients with diabetes mellitus type 1 treated with CSII in 3 different hospitals in 2003. The CSII treatment led to improvement of HbA_{1c} (before CSII 9.1 ± 1.8 vs. during CSII 8.1 ± 1.1 %) and increase in weight (70.6 ± 12.5 vs. 74.1 ± 13.3 kg). At the same time they found big regional differences in usage of insulin pumps [7]. A similar study was performed in Germany, where the authors asked patients treated with CSII directly by means of a questionnaire (11225 patients answered in total, i.e. approx. 45%) [8]. These results are probably influenced by a certain methodical error (patients who participated were presumably cooperating, better motivated patients with better results) and does not express results of a big unselected group of patients. It is the continuous long-lasting monitoring of the CSII treatment in a wide and diverse group of patients set in the conditions of a common medical practice what we consider the major strength of our group of patients.

Our results show a persisting character of the improvement of monitored parameters during the CSII treatment. Since the commencement of the treatment the HbA_{1c} decreased on average by 1% and this improvement lasted even after 4 years of CSII treatment (further monitoring and increase of the amount of patients in the register will enable valid evaluation of the effects of even longer lasting CSII treatment). Metaanalysis of 12 controlled studies from 2002 comparing CSII and MDI showed a decrease of the average glycaemia by 0.9 mmol/l (95% CI 0.5–1.2), HbA_{1c} by 0.5% (0.2–0.7) and the daily insulin dose by 7.3 IU (4.1–10.6) in patients treated with CSII in contrast to MDI [5]. More distinct CSII effect in our register

may be due to worse initial glycaemic control – higher input HbA_{1c} value ($9.43 \pm 1.975\%$). In concordance with foreign experience the greatest decrease of HbA_{1c} was observed in patients, who were indicated for the CSII treatment due to bad glycaemic control and brittle diabetes [7].

The alarming fact is that only 17.7% of the treated patients reach satisfactory values of glycaemic control (HbA_{1c} < 7%). The reason might be the fact that the main indication for CSII treatment in the Czech Republic (more than 63%) is unsatisfactory glycaemic control. Similarly, despite positive effect of the CSII treatment, the Danish authors present 24.1% of patients with HbA_{1c} > 9% [6].

Owing to the absence of comparable data about patients treated with other MDI regimens, we cannot present data from a control group and thus we can only build upon data from patients prior the onset of the CSII treatment. Nonetheless, extent and long-term results sufficiently prove the benefit of the CSII treatment, at least visible improvement of patients treated with intensified insulin regimens MDI with insufficient results until the commencement of CSII treatment.

Present experience with insulin pump treatment show that CSII compared to MDI reaches better results in glycaemia normalization and adjustment of glycaemic control. At the same time, it enables more flexible life style and is associated with higher contentment and psychosocial well-being of treated patients [1–3,9]. On the other hand, it is important to calculate with higher expenses and technical demands of the therapy, with higher risk of diabetic ketoacidosis [10,11] and even with the necessity of cautious selection, education and securing continual care of patients treated with CSII.

Analysis of the data from our national Register showed reserves. Particularly still insufficient glycaemic control in our patients. Nonetheless we can conclude that CSII therapy is beneficial and effective even from a long-term point of view.

Acknowledgements

Supported by Grant of Ministry of Education Charles University Prague, Czech Republic CEZ: MSM0021620814 and by Czech Diabetology Association.

For co-operation in handling the register and collecting data the authors express their gratitude to all the following collaborating centers and doctors: Adamíková MD, Bartosova MD, Benesova MD, Be-

lobradkova MD, Brazdova MD, Broz MD, Dohnalova MD, Dresslerova MD, Dryakova MD, Filakova MD, Gardasova MD, Grossmann MD, Havlicek MD, Heinrich MD, Hejnicova MD, Chlup MD, Chmura MD, Karasova MD, Kerzlova MD, Vejrychova MD, Kolouskova MD, Komuskova MD, Kopejtkova MD, Koznarova MD, Krejci MD, Krejsova MD, Kubankova MD, Loykova MD, Mayerova MD, Paleckova MD, Pithova MD, Podzimek MD, Polak MD, Policar MD, Poczivilova MD, Racicka MD, Rothova MD, Sifalda MD, Sipova MD, Skarpova MD, Skvor MD, Smahelova MD, Valach MD, Varvarovska MD, Venhacova MD, Vrzalova MD.

References

- [1] J. Pickup, H. Keen, Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years, *Diabetes Care* 25 (2002) 593–598.
- [2] J. Weisberg-Benchell, J. Antisdel-Lomaglio, R. Seshadri, Insulin pump therapy, *Diabetes Care* 26 (2003) 1079–1087.
- [3] R. Lindaschova, M. Raoul, U. Bott, M. Berger, M. Spraul, Less hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years, *Diabet Med* 19 (2002) 746–751.
- [4] E. Tsui, A. Barnie, S. Ross, R. Parke, B. Zinman, Intensive insulin therapy with insulin lispro: A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection, *Diabetes Care* 24 (2001) 1722–1727.
- [5] J. Pickup, M. Mattock, A. Kerry, Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injection in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials, *BMJ* 324 (2002) 1–6.
- [6] K. Norgaard, A nationwide study of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Denmark, *Diabetes Medicine* 20 (2003) 307–311.
- [7] T. Tulokas, T. Sane, L. Niskanen, P. Heikilla, P. Nildanen, M. Huttunen, Long term outcome of continuous subcutaneous insulin infusion on average of 8 years, *Diabetes Metab* 29 (2003) 45235.
- [8] J.L. Selam, Highlights of the International meeting on New technologies for insulin replacement, *Infusystem International* 4 (2005) 17–20.
- [9] J.H. DeVries, F.J. Snoek, P.J. Koesters, N. Mazumal, R.J. Heine, A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control, *Diabetes Care* 25 (2002) 2074–2080.
- [10] E.A. Doyle, S.A. Weinzimer, A.T. Steffen, J.H. Ahern, M. Vincent, W.V. Tamborlane, A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine, *Diabetes Care* 27 (2004) 1554–1558.
- [11] S.K. Garg, A.J. Walker, H.K. Hoff, A.O. D'Souza, P.A. Gottlieb, H.P. Chase, Glycaemic parameters with multiple daily injections using insulin glargine versus insulin pump, *Diabetes Technol Ther* 6 (2004) 9–15.

Wien Klin Wochenschr (2009) 121: 459–463
 DOI 10.1007/s00508-009-1203-x
 Printed in Austria
 © Springer-Verlag 2009

Wiener klinische Wochenschrift
 The Middle European Journal of Medicine

The influence of insulin pump treatment on metabolic syndrome parameters in type 2 diabetes mellitus

Zdeněk Jankovec, Daniela Čechurová, Michal Kroma, Silvie Lacigová, Michal Zourek, Zdeněk Rusavý

Medical Department I, University Hospital, Pilsen, Czech Republic

Received October 21, 2008, accepted after revision March 26, 2009

Einfluss einer Insulinpumpentherapie auf Parameter des metabolischen Syndroms bei Typ 2 Diabetikern

Zusammenfassung. Einleitung: Ziel unserer Studie war es, den Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Insulinpumpen (CSII) auf Parameter des metabolischen Syndroms bei insulinresistenten schlecht eingestellten Typ 2 Diabetikern zu untersuchen.

Patienten und Methoden: Es wurden 13 adipöse (BMI > 30 kg/m²) Patienten (8 Frauen, 5 Männer; mittleres Alter 58,8 ± 9,06 Jahre), die mindestens 12 Monate mit hohen Insulindosen (>0,8 IU/kg/24 h) behandelt worden waren, in die Studie aufgenommen. Bevor die CSII-Behandlung begonnen wurde, wurden alle Patienten nochmals bezüglich der Behandlung des Diabetes mellitus und des metabolischen Syndroms geschult. Parameter der Blutzuckerkontrolle wurden erfasst. Zur Evaluierung der Insulinresistenz wurden hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungen wurden nach 6 Monaten der Therapie mit CSII wiederholt. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test sowie Spearman's Rangkorrelationskoeffizient wurden zur statistischen Berechnung verwendet. Die Ergebnisse werden als Mediane (1. und 3. Quartile) angegeben.

Ergebnisse: Bezüglich der Langzeitkontrolle der Glykämie traten keine Änderungen nach der Behandlung mit CSII auf: Das HbA_{1c} lag vor der CSII bei 9,6% (8,95; 10,60), nach 6 Monaten bei 9,80 (9,50; 10,20) %, der BMI ändertes sich von 33,0 (32,1; 34,2) auf 32,9 (32,0; 34,5) kg/m² und die tägliche Gesamt-Insulindosis war ebenfalls praktisch gleich (69,0 (65,0; 94,0) vs. 68,0 (58,9; 92,4) IU/24 h). Allerdings wurde eine statistisch signifikante Besserung der Insulinresistenz: M Wert CSII: 2,55 (1,92; 3,15) vs. 3,32 (2,23; 4,49) mg/kg/min ($p < 0,01$) nach CSII, sowie folgender Risikofaktoren der Atherosklerose (Koagulation, endotheliale Dysfunktion) gefunden: Fibrinogen 3,44 (3,13; 3,86) vs. 3,24 (2,77; 3,38) g/l, Faktor VII 115 (101; 128) vs. 109 (93; 119) %, Faktor VIII 230 (148;

260) vs. 188 (126; 225) %, vWF:RiCo 162 (141; 193) vs. 128 (100; 132) %, PAI-1 39 (30; 44) vs. 30 (25; 36) AU/ml, Thrombomodulin Ag 4,1 (3,7; 4,4) vs. 3,7 (3,45; 4,05) ng/ml ($p < 0,01$) festgestellt.

Schlussfolgerungen: Eine 6-monatige Insulinpumpentherapie führte bei übergewichtigen Typ 2 Diabetikern unabhängig von der Blutzuckereinstellung zu einem Abfall der Insulinresistenz, und zu einer Besserung von Parametern des Fettstoffwechsels, der Koagulation des Bluts und der endothelialen Funktion.

Summary. Introduction: The aim of our study was to evaluate the influence of long-term insulin pump treatment (CSII) on the parameters of metabolic syndrome in insulin-resistant patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus.

Patients and methods: Thirteen obese (BMI > 30) patients (8 women, 5 men), average age 58.8 ± 9.06 years, treated with an intensified insulin regimen with high doses of insulin (>0.8 IU/kg per 24 h) for at least 12 months were enrolled in the study. Prior to CSII treatment, all patients were reeducated regarding diabetes treatment and metabolic syndrome, and glycoemic control parameters were assessed. Insulin resistance was evaluated with the hyperinsulinemic euglycemic clamp test. All tests were repeated after six months of CSII treatment. The Wilcoxon matched-pairs signed-rank test and Spearman's rank correlation coefficient were used for statistical evaluation. Results are presented as median (1st quartile; 3rd quartile).

Results: There were no changes in long-term glycoemic control during the course of CSII treatment: HbA_{1c} prior to CSII 9.60 (8.95; 10.60) vs. after 6 months 9.80 (9.50; 10.20) %, BMI 33.0 (32.1; 34.2) vs. 32.9 (32.0; 34.5), total daily insulin dose 69.0 (65.0; 94.0) vs. 68.0 (58.9; 92.4) IU/24 h in observed patients. There was a statistically significant improvement in insulin resistance: M value 2.55 (1.92; 3.15) vs. 3.32 (2.23; 4.49) mg/kg per min ($P < 0.01$), and improvement in atherosclerosis risk factors (blood coagulation and endothelial dysfunction): fibrinogen 3.44 (3.13; 3.86) vs. 3.24 (2.77; 3.38) g/l, factor VII 115 (101; 128) vs. 109 (93; 119) %, factor VIII 230 (148; 260) vs. 188 (126; 225) %, vWF:RiCo 162 (141; 193) vs. 128 (100; 132) %, PAI-1 39 (30; 44) vs. 30 (25; 36) AU/

Correspondence: Zdeněk Jankovec, MD, University Hospital, Medical Department I, Aleš Javův body 90, 323 00 Pilsen, Czech Republic, E-mail: jankovec@mpilzen.cz

ml, thrombomodulin Ag 4.1 (3.7; 4.4) vs. 3.7 (3.45; 4.05) ng/ml ($P < 0.01$).

Conclusions: Six months of CSII treatment led to decrease in insulin resistance and improvement in parameters of lipid metabolism, blood coagulation and endothelial dysfunction independently of glycemic control and weight.

Keywords: CSII, type 2 diabetes mellitus, insulin pump, insulin resistance, endothelial dysfunction.

Introduction

Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) is a specific form of intensified insulin treatment that best approaches the physiological secretion pattern through mimicking basal and prandial (bolus) production of insulin. Based on a number of studies and long-term experience, the benefits of insulin pumps are indisputable and such pumps have been commonly used in treatment of diabetes for almost 30 years. CSII treatment is mostly used in patients with diabetes type 1, although representation of this kind of treatment differs significantly throughout the world (from about 20% in USA and Israel to <5% of patients with diabetes type 1 in Denmark and Great Britain) [1]. Although patients with type 2 diabetes constitute the absolute majority, use of CSII treatment is only scarce among them, at most 5–15% of all patients treated with CSII.

The majority of studies on CSII treatment have been in patients with type 1 diabetes and thus the potential benefits and advantages of CSII treatment in type 2 diabetes are not clear, results differing according to the spectrum of treated patients (age, weight, diabetes duration, race, etc.). There have been only two large randomized controlled studies on CSII use in type 2 diabetes. These, including their meta-analyses, showed similar effects on glycemic control, weight and insulin dose in comparison with multiple daily injections (MDIs) of insulin [2–4]. Results of other published studies, mostly short-term, show positive effects of CSII on glycemic control, insulin secretion, the fibrinolytic system and even on endothelial dysfunction [5–9].

The aim of our study was to evaluate the influence of CSII on parameters of metabolic syndrome in obese patients with considerable insulin resistance and poorly controlled type 2 diabetes mellitus.

Patients, materials and methods

Thirteen obese (BMI > 30) patients (8 women, 5 men) with type 2 diabetes mellitus, average age 58.8 ± 9.06 years, diabetes duration 14.4 ± 5.94 years, receiving intensified insulin treatment with high doses of insulin (> 0.8 IU/kg per 24 h) for at least 12 months were enrolled in the study.

Prior to CSII treatment, all patients were comprehensively reeducated regarding diabetes treatment and parameters of glycemic control (glycemia, HbA_{1c}), and blood coagulation and endothelial dysfunction were assessed: plasminogen activator inhibitor (PAI-1) (Stachrom PAI Stago, Asnières, France), tissue-type plasminogen activator (CoalizatPA Chromogenix, Milano, Italy), factor VII (FVII deficient plasma, Helena BioSciences, Sunderland, UK), factor VIII (FVIII deficient

plasma, Helena BioSciences), ristocetin co-factor (vWF:RiCo) (Helena BioSciences), fibrinogen (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), thrombomodulin antigen (Imubind thrombomodulin ELISA, American Diagnostica), ultrasensitive CRP (Orion Diagnostica, Espoo, Finland). Oxidative stress was assessed from reduced glutathione (Oxis, Portland, OR, USA) in erythrocytes, glutathione peroxidase (EC 1.11.1.9) (Ransel kit, Randox Laboratories, Crumlin, UK) in erythrocytes, superoxide dismutase (EC 1.15.1.1) (Ransod kit, Randox Laboratories) in whole blood, total antioxidant capacity of plasma (Total Antioxidant Status kit, Randox Laboratories). Parameters of lipid metabolism were assessed as total cholesterol (Human, Wiesbaden, Germany), HDL-cholesterol (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany), apolipoproteins A-I and B (apoA, apoB) (Tina-quant, Roche Diagnostics) and triglycerides (Human).

Insulin sensitivity was estimated using the hyperinsulinemic euglycemic clamp at an insulinemia level of 250 IU/l and glycemia 5.0 mmol/l [10]. Skin microcirculation was examined using a laser Doppler flowmeter (Periflux 5000, Perimed, Sweden). Basal energy expenditure was examined using indirect calorimetry (V-Max Encore 29 N, Viasys, USA).

Insulin pump treatment (H-TRON V100, Roche Diagnostics, Basel, SU; Velosulin, Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark) was initiated during hospitalization. The patients were monitored in our outpatient department throughout the study and all examinations were repeated after six months of treatment.

Non-parametric tests (the Wilcoxon matched-pairs signed-rank test and Spearman's rank correlation coefficient) were used for statistical evaluation. Results are presented as median (1st quartile; 3rd quartile).

The study protocol was approved by the hospital ethics committee in accordance with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki and informed consent was signed by each patient.

Results

There were no changes in long-term glycemic control during the course of CSII treatment in the observed patients: HbA_{1c} prior to CSII 9.60 (8.95; 10.60) vs. after 6 months 9.80 (9.50; 10.20) %, BMI 33.0 (32.1; 34.2) vs. 32.9 (32.0; 34.5), total daily insulin dose 69.0 (65.0; 94.0) vs. 68.0 (58.9; 92.4) IU/24 h.

CSII treatment led to statistically significant improvement in insulin resistance: M value 2.55 (1.92; 3.15) vs. 3.32 (2.23; 4.49) mg/kg per min ($P < 0.01$, Fig. 1) and ratio of M value to insulinemia (M/I) 0.014 (0.011; 0.019) vs. 0.022 (0.014; 0.028) ($P < 0.01$). There was a consequent improvement in atherosclerosis risk indicators (lipid metabolism, blood coagulation and endothelial dysfunction) (Table 1).

Among the observed group, we found no statistically significant differences in parameters of oxidative stress: reduced glutathione 1.68 (1.52; 1.89) vs. 1.65 (1.50; 1.93) $\mu\text{mol/l}$, glutathione peroxidase 56.2 (49.9; 67.75) vs. 55.0 (50.95; 65.20) U/g Hb, superoxide dismutase 1119.0 (1023.0; 1244.0) vs. 1135.0 (1094.0; 1276.5) U/g Hb, total antioxidant capacity 1.48 (1.39; 1.51) vs. 1.39 (1.28; 1.46) mmol/l, malondialdehyde 2.04 (1.82; 2.27) vs. 1.89 (1.71; 1.93) mmol/l, free fatty acids 0.52 (0.42; 0.78) vs. 0.51 (0.27; 0.59) mmol/l, ultrasensitive CRP 4.53 (3.0; 5.4) vs. 5.78 (3.23; 7.87) mg/l. We did not find any significant changes in skin microcirculation or energy expenditure.

Table 1. The course of monitored parameters during CSII treatment. Data are median (1st quartile; 3rd quartile)

	Before CSII	6 months after CSII	Statistical significance
HbA _{1c} (%)	9.60 (8.95; 10.60)	9.80 (9.50; 10.20)	NS
BMI	33.0 (32.1; 34.2)	32.9 (32.0; 34.5)	NS
Insulin dose (IU/24 h)	69 (65; 94)	68 (58.9; 92.4)	NS
M value (mg/kg per min)	2.95 (1.92; 3.15)	3.32 (2.23; 4.49)	<i>P</i> <0.01
Fibrinogen (g/l)	3.44 (3.13; 3.86)	3.24 (2.77; 3.38)	<i>P</i> <0.01
Factor VIII (%)	115 (101; 128)	109 (93; 119)	<i>P</i> <0.01
Factor VIII (%)	230 (148; 260)	188 (126; 225)	<i>P</i> <0.01
vWF:RiCo (%)	162 (141; 193)	128 (100; 132)	<i>P</i> <0.01
PAI-1 (AU/ml)	39 (30; 44)	30 (25; 36)	<i>P</i> <0.01
TMAg (ng/ml)	4.1 (3.7; 4.4)	3.7 (3.45; 4.05)	<i>P</i> <0.01
Cholesterol (mmol/l)	6.59 (4.27; 7.18)	5.55 (4.72; 6.04)	<i>P</i> <0.001
Triglycerides (mmol/l)	2.49 (2.00; 3.22)	2.01 (1.71; 2.69)	<i>P</i> <0.001
HDL chol. (mmol/l)	1.06 (0.85; 1.19)	1.31 (1.17; 1.40)	<i>P</i> <0.001
LDL chol. (mmol/l)	4.10 (2.41; 4.49)	3.17 (2.96; 3.68)	<i>P</i> <0.001

CSII continuous subcutaneous insulin infusion; vWF:RiCo ristocetin co-factor activity; PAI plasminogen activator inhibitor; TMAg thrombomodulin antigen.

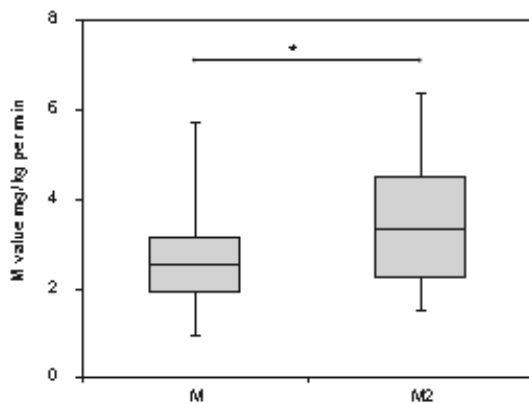


Fig. 1. Insulin sensitivity (M value) before (M) and after 6 months (M2) insulin pump treatment. **P*<0.01

Discussion

The results of our study show statistically significant improvements in parameters of insulin sensitivity, endothelial dysfunction, blood coagulation and lipid metabolism following 6-months' CSII treatment in significantly insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus. We did not confirm any influence of CSII treatment on improvement of glycaemic control (HbA_{1c}, weight, insulin dose), parameters of oxidative stress or energy metabolism.

Some published studies in insulin-resistant patients have described a positive effect of CSII treatment on glycaemic control and weight and even insulin dose reduction (HbA_{1c} 12.34 ± 1.74 vs. 9.56 ± 0.76%, weight 95.9 ± 13.2 vs. 93.4 ± 12.7 kg, insulin 1.46 ± 0.43 vs. 1.19 ± 0.42 IU/kg per day). In comparison with MDI, CSII treatment significantly decreased HbA_{1c} and the area under the

curve of glycaemia, without significant changes in weight and insulin dose in obese patients with poorly controlled type 2 diabetes [5, 7, 8]. Other large studies did not find any remarkable differences in glycaemic control between CSII and MDI treatment in patients with type 2 diabetes [2–4].

Similarly in our patients, no significant change in glycaemic control (HbA_{1c}), weight or insulin dose occurred after six months of CSII therapy despite improvement in insulin sensitivity. We assume, therefore, that the improvement reflected in other observed parameters was not clinically significant enough to result in reduction of the insulin dose or improvement in glycaemic control without affecting other factors (regimen, diet, other treatment). Furthermore, the differences observed in other studies may be due to the great heterogeneity of patients with type 2 diabetes (unlike type 1) and to the numbers and choice of enrolled patients and the design of the studies themselves (only 2 studies were cross-over) [5, 7].

The influence of CSII on improvement of insulin sensitivity (expressed as M value and M/I ratio during euglycaemic hyperinsulinemic clamp) may be pivotal. Similarly, after 28 days of intravenous insulin administration, or after 2-weeks' CSII treatment in newly diagnosed type 2 diabetes, there was also improvement in sensitivity in conjunction with significant correction of glycaemic control in considerably insulin-resistant patients with type 2 diabetes [11, 12]. The number of studies on the influence of CSII treatment on insulin sensitivity is very small and therefore we cannot speculate about the exact mechanism of action. It may lie in the effect of CSII itself (continuous delivery of small insulin doses better mimics the physiological pattern of secretion), associated with correction of glycaemia fluctuation throughout the day [5, 13].

In the course of our study, and for at least three months prior to enrollment, there were no significant changes in lifestyle or other treatments (all patients

were treated with metformin). The patients received repeated education and long-term treatment in our center after all options for correction of glycemic control by other means were, in our opinion, exhausted. We cannot exclude a "study effect" but, in our view, it would also have been reflected in weight, glycemic control and insulin dose. These parameters did not change throughout the study, possibly suggesting certain "resistance" of enrolled patients to education, preventive measures and self-management of treatment.

In relation to other parameters that we monitored, the dependence of PAI-1 on insulinemia and triglycerides is described in the literature. The improvement of PAI-1 activity and antigen levels of tissue-type plasminogen activator was related to correction of insulin sensitivity during CSII treatment [6]. Significant improvement in parameters of endothelial dysfunction, coagulation and lipid metabolism is, in accordance with other studies, dependant on correction of insulin sensitivity. CSII treatment did not significantly influence parameters of oxidative stress, free fatty acids or resting energy expenditure, in accordance with other published results [14].

The specific group of patients with type 2 diabetes in our study comprised considerably insulin-resistant, obese individuals who had been treated with an intensified insulin regimen for at least a year. We perceived CSII treatment to be the last possibility for improvement of glycemic control in these patients. Although they were repeatedly and intensively reeducated about diet, preventive measures and self-management of treatment, we did not succeed in reaching optimal glycemic control or reduction of weight or the insulin dose in this CSII-treated group.

Nevertheless, even though CSII treatment did not lead to improvement of glycemic control or weight reduction, we found considerable improvement in known atherosclerosis risk factors in comparison with previous treatment (MDI). It is possible that, apart from influencing glycemic control measured using HbA_{1c} or glycemia variability, CSII treatment also independently affects other important parameters. Improvement in the lipid spectrum and other atherogenesis risk factors (endothelial dysfunction, blood coagulation) may be a result of correction of insulin sensitivity and continual administration of small insulin doses, regardless of HbA_{1c}, weight or the administered dose. Most studies on CSII treatment in type 2 diabetes have been at the time of first diagnosis (in order to induce good glycemic control prior to oral antidiabetic drug therapy), on small numbers of patients (with inhomogeneous groups), or for a short time [15–21]; further thorough study of this topic is therefore needed.

Limitations of our work are the absence of a control group and the small number of patients enrolled in the study. We were limited by relatively strict inclusion criteria (significant insulin resistance, obesity, long-term intensified insulin treatment, poor glycemic control) and significant personnel and financial costs (hyperinsulinemic clamp, assessment of endothelial dysfunction, coagulation, oxidative stress, calorimetry, parameters of microcirculation). We regarded the presented study as a pilot only, and a controlled 2-year cross-over

study with a similar design is currently under way in our hospital.

In summary, 6-months' CSII treatment in highly insulin-resistant patients with type 2 diabetes led to a decrease in insulin resistance and improvement in parameters of lipid metabolism, blood coagulation and endothelial dysfunction independently of glycemic control or body weight.

Acknowledgements

Supported by grant CEZ: MSM0021620814 from the Ministry of Education, Charles University Prague, Faculty of Medicine in Pilsen, Czech Republic.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

- Pickup JC (2006) Long-term use of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 74 (Suppl 2): S 101–103
- Herrman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Harthi AA, et al (2005) A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1568–1573
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, et al (2003) Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2598–2603
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A (2006) Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 51: 941–951
- Berthe E, Lireux B, Coffin C, Goulet-Salmon B, Houlbert D, Boutreux S, et al (2007) Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res* 39: 224–229
- Lorneau B, Auroousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR (1997) Hyperinsulinemia and hyperfibrinolysis: effects of short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type II diabetic patients. *Metabolism* 46: 1074–1079
- Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A, et al (2005) Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 22: 1037–1046
- Wainstein J, Metzger M, Wexler ID, Cohen J, Raz I (2001) The use of continuous insulin delivery system in severely insulin-resistant patients. *Diabetes Care* 24: 1299
- Attali JR (2006) CSII in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 74 (Suppl 2): S 116–118
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: 214–223
- Pouwels MJ, Tack CJ, Hermans AR, Lutterman JA (2003) Treatment with intravenous insulin followed by continuous subcutaneous insulin infusion improves glycaemic control in severely resistant type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 20: 76–79
- Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, et al (2004) Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of β -cell function. *Diabetes Care* 27: 2597–2602

13. Iafusco D, Confetto S, Prisco F, Lombardo F, Salzano G, De Luca F (2006) The egg or the chicken? Should good compliance to multi-injection insulin therapy be a criterion for insulin pump therapy, or does insulin pump therapy improve compliance? *J Pediatr* 148: 421
14. Park S, Choi SB (2002) Effects of α -tocopherol supplementation and continuous subcutaneous insulin infusion on oxidative stress in Korean patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 75: 728–733
15. Della Casa L, del Rio G, Glaser B, Cerasi E (1991) Effect of 6 months' gliclazide treatment on insulin release and sensitivity to endogenous insulin in NIDDM: role of initial CSII-induced normoglycaemia. *Diabetes Res Clin Pract* 14 [Suppl 2]: S69–S78
16. Glaser BM, Leibovich G, Neshar R, Hartling S, Binder C, Cerasi E (1988) Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol* 118: 365–373
17. Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, Bagnicak N, Cerasi E (1997) Induction of long-term glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 20: 1353–1356
18. Jennings AM, Lewis KS, Murdoch S, Talbot JF, Bradley C, Ward JD (1991) Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. *Diabetes Care* 14: 738–744
19. Ryan EA, Imes S, Wallace C (2004) Short-term intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1028–1032
20. Valensi P, Moura I, LeMaguerou M, Paries J, Pernet G, Attali JR (1997) Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment. *Diabetes Metab* 23: 51–57
21. Biesenbach G, Grafinger P, Raml A (2006) Improvement of glycaemic control after a 3–5 day insulin infusion in type 2-diabetic patients with insulin resistance can be maintained with glitazone therapy. *Wien Klin Wochenschr* 118: 543–548



Contents lists available at ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practicejournal homepage: www.elsevier.com/locate/diabres

International Diabetes Federation



Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy

Z. Jankovec^{a,*}, M. Hahn^b, S. Grunder^c, S. Lacigova^a, D. Cechurova^a, M. Krcma^a,
M. Zourek^a, I. Haladova^a, Z. Rusavy^a

^aMedical Department I, University Hospital and Medical Faculty of Charles University, Alej svobody 80, 304 60 Plzen, Czech Republic

^bArtiMed Medical Consulting GmbH, 34117 Kassel, Germany

^cDisetronic AG, 3401 Burgdorf, Switzerland

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 May 2009

Received in revised form

24 September 2009

Accepted 28 September 2009

Published on line 23 October 2009

Keywords:

Diabetes mellitus

Type I

Type II

CSII

Insulin pump

ABSTRACT

Aim: Patient data from the Czech National Register of patients treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) were evaluated to compare treatment indication, efficacy and safety with specific regard to the type of diabetes (T1 vs. T2).

Methods: Evaluation was done on complete data sets of at least 3 years from patients with either T1 diabetes ($n = 730$, 93.1%) or T2 diabetes ($n = 54$, 6.9%) between 1995 and 2006.

Results: HbA_{1c} decreased from 9.65 (± 0.07) and 9.66 (± 0.05) for T1 and T2 respectively to 8.24 (± 0.07) for T1 and 8.52 (± 0.27) for T2 after 1 year of treatment, 8.34 (± 0.07) and 8.54 (± 0.26) after 2 years and 8.44 (± 0.07) and 8.71 (± 0.25) after 3 years (adjusted mean values, \pm SEM). This reduction is significant for both diabetes types. Results gathered from the safety analysis revealed almost comparable results for both patient groups (rates of adverse events of 42.5 and 34.8 for T1 and T2, per 100 patients and year).

Conclusion: Both patient groups achieved substantial reduction of HbA_{1c}. Safety evaluation showed that fewer patients with T2 diabetes were affected by adverse events. According to that CSII treatment for patients with T2 diabetes is similarly effective with a slightly better safety profile.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

CSII treatment was introduced in the 1970s as a way of improving glucose control in people with type 1 diabetes mellitus [1]. Since the introduction of this treatment option as a type of intensified insulin therapy, the significance concerning its effectiveness was confirmed using the results from the well known Diabetes Control and Complications Trials (DCCT) [2,3]. Both CSII and Multiple Daily Injections (MDI) are forms of intensified insulin treatment, the latter being more widely used because of its lower cost [4,5]. Yet due

to its continuous and adapted basal insulin substitution, CSII can better mimic a physiological situation and has shown to be more effective than MDI in a number of publications [6–14] and meta-analyses [15–17]. However, studies of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who used pump therapy were rarely included in these analyses due to their scarcity [18–20]. Referring to the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) optimization of glucose control in T2DM proved to be important in reducing diabetes complications, but intensified insulin treatment was applied only in a small percentage of type 2 patients [21]. Therefore, we do not know much about

* Corresponding author. Fax: +420 377 259 676.

E-mail address: jankovec@fnplzen.cz (Z. Jankovec).

0168-8227/\$ – see front matter © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.diabres.2009.09.028

how the benefits from CSII in T2DM compare to those in T1DM.

The Czech Register of patients treated with CSII is a unique national project that started almost 10 years ago and includes an increasing number of patients on CSII. To our knowledge there are no published data of this magnitude on any pump registry. Only recently, a French group of practicing diabetologists published their initial data on a registry including 424 patients controlled in their offices, which included 44 (13.1%) type 2 patients with diabetes [22]. A study in Denmark characterized the CSII treatment in 73 Danish centers (142 patients with diabetes mellitus type 1) based on a retrospective questionnaire-based analysis. The authors asked for identification of the amount and characteristics of patients treated with CSII. They found significant differences among individual centers and generally infrequent use of CSII in Danish patients (approximately 0.5%) despite positive effect of CSII on metabolic control [23]. Finnish retrospective results in 167 T1 patients treated with CSII in 3 different hospitals in 2003 revealed that the CSII treatment led to an improvement of HbA_{1c} (before CSII 9.1 ± 1.8% vs. during CSII 8.1 ± 1.1%) and an increase in weight (70.6 ± 12.5 kg vs. 74.1 ± 13.3 kg). At the same time, they found major regional differences in the usage of insulin pumps [24]. Other publications focusing on unselected patients outside of the close monitoring of a study were mainly surveys, where there remained the risk of selection bias [25].

In the Czech Republic, insulin pump therapy became available in the 1990s and is presumed to be used by approximately 5000 patients (of about 750,000 patients with diabetes). Early on, a national project was started to collect data on the safety and effectiveness of pump therapy by way of a Czech National Register (henceforth “Czech register”) of patients treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Findings from this long-term project have been published elsewhere [26]; this analysis focuses on the comparison of T2 and T1 patients included in this register in order to evaluate treatment indications, adverse events and effectiveness of CSII in this unselected group of T2 patients.

2. Materials and methods

The patient data of 784 subjects were collected in 52 Departments of Diabetology in the Czech Republic with the support of the Czech diabetology association. Prior to initiation of the register, the approval of the hospital Ethics Committee (University Hospital Plzen) was obtained. All patients were asked to provide their informed consent prior to participation in the register.

The data were continuously collected, from persons with diabetes treated with CSII (at least once a year), utilizing a special database program or by means of questionnaires. The data were evaluated centrally in regular intervals (twice a year). The following parameters were recorded in the Register: gender, date of birth, duration of diabetes and date of onset of CSII treatment, type of diabetes, indication for CSII treatment (poor glycemic control, hypoglycemia, diabetes neuropathy, other late diabetes complications, preconception care, kidney transplantation, insulin resistance, dawn phenomenon, brittle diabetes, patient’s wish, etc.), weight, height, body mass

index (BMI), glycated hemoglobin (HbA_{1c})—calibration DCCT/NGSP and the kind and dosage of therapy preceding CSII, dose of insulin after CSII treatment commencement, type of insulin and cannulas. The continually monitored parameters were weight, height, BMI, HbA_{1c}, representative glycemic profiles, types of insulin and of cannulas used, current insulin dosage (total, prandial and basal insulin) and the incidence of treatment events. The monitored laboratory parameters were determined in local laboratories. Patients without continuous annual data of at least 3 years were excluded from analysis.

The following standard statistical coefficients were used for data analysis: min, max, median, mean, standard deviations, and frequency tables. The Wilcoxon test was used for quantification of intra-group trends. T-test and U-tests were applied for comparison of subgroups. Analysis of covariance (with baseline as covariate) was used for the repeated measurement design test and analysis of variance for mixed models. For the analysis of covariance, the following factors were used as covariate: diabetes type, year (1, 2, 3), correlation between year and type and year “0”. The covariates used as factors for the analysis of variance were: diabetes type, year (0, 1, 2, 3) and correlation between year and type. In both analyses, adjusted mean values with their corresponding standard error of the mean (SEM) were determined. For the analysis of covariance, an adjustment of the course under treatment with a common baseline of both groups was conducted. For the mixed procedures, an adjustment with regard to missing values for the course of the years 0, 1, 2 and 3 took place. 95% confidence intervals were deduced from the analysis of variance for the differences between the treatment groups. The results were presented as average value ± standard deviation (SD), $p < 0.05$ was considered statistically significant. The incidences of adverse events were evaluated cumulatively. An event was considered as occurred, when it was observed ≥ 1 time during the observational period.

Table 1 – Patient characteristics before CSII initiation (mean ± SD, for HbA_{1c} ± SEM).

Diabetes type	Type 1 n = 730	Type 2 n = 54
Age at CSII initiation (years)	34.3 (13.3)	56.7 (10.1)
Gender (m/f)	326/403	34/20
Diabetes duration prior to CSII (years)	13.9 (9.3)	14.0 (8.6)
Height (cm)	Male 178 (8) Female 166 (7)	Male 178 (7) Female 166 (6)
Weight (kg)	Male 76.3 (12.7) Female 65.1 (10.1)	Male 93.4 (13.2) Female 88.7 (20.3)
BMI (kg/m ²)	23.88 (3.34)	30.62 (5.48)
HbA _{1c} (%) (DCCT/NGSP)	9.65 (0.07)	9.66 (0.25)
Insulin dose prior to CSII (IU/24 h)	48.5 (16.2)	66.3 (32.0)
Insulin dose/kg prior to CSII (IU/kg/24 h)	0.7 (0.23)	0.73 (0.37)

Table 2 – Adverse events before CSII initiation (number of affected patients).

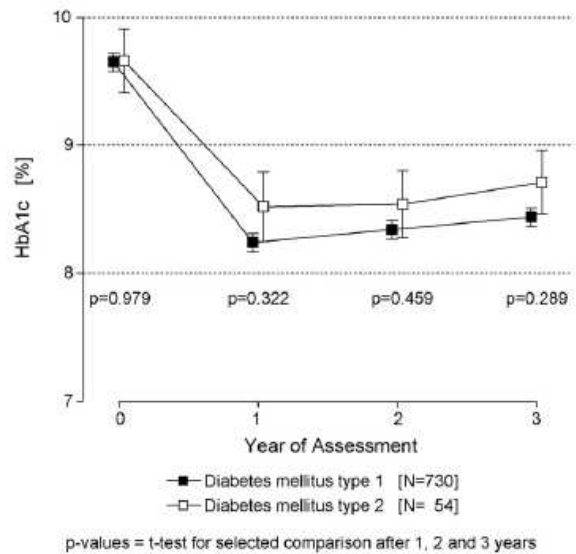
Diabetes type	Type 1	Type 2
Neuropathy	226 (31.0%)	39 (59.3%)
Retinopathy	154 (21.1%)	22 (40.7%)
Nephropathy	108 (14.8%)	15 (27.8%)
Foot complications	3 (0.4%)	2 (3.7%)

3. Results

A total of 784 patients with either diabetes type 1 ($n = 730$) or type 2 ($n = 54$), for whom complete data sets of at least 3 years were available (Table 1), were analyzed in this evaluation. Patient groups (T1 vs. T2) differed in terms of age of patients at CSII initiation (34.3 years vs. 56.7 years), whereas the diabetes duration prior to CSII initiation was almost identical (13.9 years and 14 years). Due to a major difference in weight (76.3 kg vs. 93.4 kg), the BMI differed as well between both groups (23.88 kg/m² vs. 30.62 kg/m²). The HbA_{1c}, however, was nearly identical for both groups (9.65% vs. 9.66%), and the insulin dosage per kilogram body weight and day was very similar as well (0.7 IU/kg/24 h vs. 0.73 IU/kg/24 h). Both patient groups had similar patterns of typical events related to diabetes at the time of initiation of CSII; however, patients with T2 diabetes were more frequently affected by these events, especially neuropathy, retinopathy and nephropathy (Table 2). The most frequently named reason for switching to pump therapy was insufficient glycemic control (Table 3). Concerning this, the groups did not differ although diabetes complications were a more frequent reason in type 2 patients. Frequent hypoglycemia, on the other hand, was relevant only for type 1 diabetes (23.8% vs. 1.9% for T1 and T2 respectively). To obtain representative results for all surveyed patients in regard to the course of HbA_{1c} the “mixed procedure” model was used (Fig. 1). A substantial reduction of HbA_{1c} could be found in both groups. The reduction was, however, more pronounced in patients with type 1 diabetes. During the time of observation, the difference between both groups had a decreasing tendency. After 3 years, a direct comparison between both groups revealed a non-significant difference. The reported events per 100 patients and per year were quantitatively similar between both groups. Major differ-

Table 3 – Indications for CSII initiation (numbers, multiple entries possible).

Diabetes type	Type 1	Type 2
Insufficient glycemic control	509 (69.7%)	34 (63%)
Neuropathy	166 (22.7%)	27 (50%)
Hypoglycemia	174 (23.8%)	1 (1.9%)
Dawn phenomenon	140 (19.2%)	4 (7.4%)
Other late complications	95 (13.0%)	17 (31.5%)
Patient's wish	98 (13.4%)	2 (3.7%)
Insulin resistance	48 (6.6%)	24 (44.4%)
Other reasons	60 (8.2%)	3 (5.6%)
Brittle diabetes	46 (6.3%)	–
Preconception care	34 (4.7%)	–
Transplantation	9 (1.2%)	–

**Fig. 1 – Distribution of HbA_{1c} (DCCT/NGSP) over 3 years: least squares means of analysis of variance in a mixed model (%; LSM ± SEM).****Table 4 – Number of events per 100 patients and per year.**

Diabetes type	Type 1	Type 2	X ₂ -test
Total	42.5	34.8	$p = 0.0722$
Ketoacidosis	6.3	2.2	$p = 0.0500$
Serious hypoglycemia	10.6	6.5	$p = 0.1322$
Technical problems of insulin pump	8.4	8.6	$p = 0.9294$
Reported occlusion alarms of pump	19.6	17.3	$p = 0.4965$
Abscess	13.0	15.9	$p = 0.3167$
Other complications (e.g. cannula removal, metal allergy, pump malfunction)	1.7	4.3	$p = 0.0277$

ences for ketoacidosis (6.3 vs. 2.2 for T1 and T2 respectively), serious hypoglycemia (10.6 vs. 6.5 for T1 and T2 respectively) and other complications could be found (1.7 vs. 4.3 for T1 and T2 respectively).

The overall number of patients affected by treatment-related adverse events per 100 patients and per year was more favorable for type 2 patients (34.8 vs. 42.5 for T2 and T1 respectively); nevertheless, due to the retrospective reporting of events, the consistency of definitions of events (e.g. for ketoacidosis) could not be guaranteed in all cases (Table 4).

4. Discussion

The purpose of this evaluation was to compare treatment indication, efficacy and safety of CSII in patients with either type 1 or type 2 diabetes. In order to increase data quality for analyses, only those patients with available continuous

treatment data of at least 3 years were included. In this subgroup of 784 patients, 54 (6.9%) were T2 patients, which is within the range of published data (13.1% and 5% respectively in the above referenced publications). The patients' characteristics were reflected by the particular type of diabetes, with T2 patients being older, heavier and using more insulin. The pattern of symptomatic diabetes complications however, when starting pump therapy, was similar with T2 patients more frequently affected despite an HbA_{1c} level of the same magnitude and equal duration of diabetes. This most likely reflects the different pathogenesis of the two diseases. Poor glycaemic control was the main reason for both groups of patients to switch to pump therapy. Further indications differed in significance with diabetes complications being more prominent for T2 patients and frequent hypoglycemia for T1 patients.

Changing their intensified insulin treatment regimen to CSII proved to be equally effective for both T1 and T2 patients, with a significant reduction in HbA_{1c} from 9.65 (± 0.07) and 9.66 (± 0.05) for T1 and T2 respectively to 8.24 (± 0.07) for T1 and 8.52 (± 0.27) for T2 after 1 year of treatment, 8.34 (± 0.07) and 8.54 (± 0.26) after 2 years and 8.44 (± 0.07) and 8.71 (± 0.25) after 3 years (adjusted mean values, \pm SEM). This difference was larger than in most meta-analyses, where the typical improvement in glycaemic control as measured by a reduction of HbA_{1c} was -0.51% [15] to -0.95% [16] and -0.55% [11]. We considered it a relevant finding since this was an unselected patient group cared for by the same team as before treatment start with CSII. Baseline HbA_{1c} levels were relatively high, consistent with the major indication for pump therapy. This finding constitutes additional evidence that CSII is the treatment of choice in patients with poor glucose control, and it holds true for T2 as well as for T1 patients [18,27,28].

Not only was CSII effective for T2 patients, but it also brought about less treatment-related events overall. Specifically, occurrence of DKA and severe hypoglycemia was significantly lower than in T1 patients.

There are but a few Randomized Controlled Trials (RCT) comparing CSII with MDI in type 2 patients [18–20] and they do not demonstrate a reduction in HbA_{1c} for CSII vs. MDI. Relevant for clinical practice is the effect, which can be expected when switching a patient from MDI to CSII, and we demonstrated this was of significance. RCTs do not reflect daily practice as participants are highly selected. In a register, routine care is systematically and in an objective way documented. Therefore, registries are an important supplement to the gold standard of RCT.

In conclusion, our analyses of this subgroup of patients from the Czech registry confirmed the effectiveness of CSII for T2 patients and the safety for this patient group. While poor glycaemic control remained the dominant indication for pump therapy, symptomatic diabetes complications constituted a further important indication in these patients. CSII should, therefore, be considered in T2 patients as a valuable and effective option for improving glucose control.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgement

Supported by Grant of Ministry of Education Charles University, Prague, Czech Republic CEZ: MSM0021620814.

REFERENCES

- [1] J.C. Pickup, H. Keen, J.A. Parsons, K.G. Alberti, Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia, *BMJ* 1 (1978) 204–207.
- [2] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 977–986.
- [3] A. Pfützner, S. Berger, G. Spinas, Aktueller Stellenwert der kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) mit Insulinpumpen in der Therapie des Diabetes mellitus, *Schweiz. Med. Wochenschr.* 130 (2000) 1854–1861.
- [4] J.L. Colquitt, C. Green, M.K. Sidhu, D. Hartwell, N. Waugh, Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes, *Health Technol. Assess.* 8 (43) (2004).
- [5] R.P. Radermecker, A.J. Scheen, Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost effectiveness, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 20 (2004) 178–188.
- [6] B.W. Bode, W.V. Tamborlane, P.C. Davidson, Insulin pump therapy in the 21st century, *Postgrad. Med.* 111 (5) (2002) 69–77.
- [7] N. Sulli, B. Shashaj, Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescent with diabetes mellitus: decreased HbA_{1c} with low risk of hypoglycemia, *J. Pediatric Endocrinol. Metab.* 16 (2003) 393–399.
- [8] M.N. Hissa, A.S. Hissa, V.M. Bruin, L.P. Fredrickson, Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injection therapy in type 1 diabetes mellitus: 18-month follow-up, *Endocr. Pract.* 8 (2002) 411–416.
- [9] J. Pickup, H. Keen, Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years, *Diabetes Care* 25 (3) (2002) 593–598.
- [10] B.W. Bode, H.T. Sabbah, T.M. Gross, L.P. Fredrickson, P.C. Davidson, Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 18 (Suppl. 1) (2002) 14–20.
- [11] K. Jeyder, K. Horvath, A. Berghold, T.W. Gratzner, K. Neeser, T.R. Pieber, et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis, *Diabetologia* 51 (6) (2008) 941–951.
- [12] E. Renard, Intensive insulin therapy today: "basal-bolus" using multiple daily injections or CSII, *Diabetes Metab.* 31 (4) (2005) 40–44.
- [13] R. Retnakaran, J. Hochman, J.H. DeVries, H. Hanaire-BROUTIN, R.J. Heine, V. Melki, et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c, *Diabetes Care* 27 (2004) 2590–2596.
- [14] R.P. Hoogma, P.J. Hammond, R. Gomis, D. Kerr, D. Bruttomesso, K.P. Bouter, et al., Comparison of the effect of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin infusion (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial, *Diabetic Med.* 23 (2005) 141–147.

- [15] J. Pickup, M. Mattock, S. Kerry, Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ* 324 (2002) 705.
- [16] J. Weissberg-Benchell, J. Antisdel-Lomaglio, R. Seshadri, Insulin pump therapy. A meta-analysis, *Diabetes Care* 26 (4) (2003) 1079–1087.
- [17] K. Jeitler, K. Horvath, A. Berghold, T.W. Gratzner, K. Neeser, T.R. Pieber, et al., Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis, *Diabetologia* 51 (2008) 941–951.
- [18] J. Wainstein, M. Metzger, M. Boaz, O. Minuchin, Y. Cohen, A. Yaffe, et al., Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients, *Diabetic Med.* 22 (2005) 1037–1046.
- [19] W.H. Herman, L.L. Ilag, S.L. Johnson, C.L. Martin, J. Sinding, A. Al Harthi, et al., A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes, *Diabetes Care* 28 (2005) 1568–1573.
- [20] P. Raskin, B.W. Bode, J.B. Marks, I.B. Hirsch, R.L. Weinstein, J.B. McGill, et al., Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study, *Diabetes Care* 26 (2003) 2598–2603.
- [21] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33), *Lancet* 352 (1998) 837–853.
- [22] J.P. Riveline, F.X. Jollois, N. Messaoudia, S. Franca, F. Lagarde, B. Lormeau, et al., Insulin-pump use in everyday practice: data from an exhaustive regional registry in France, *Diabetes Metab.* 34 (2008) 132–139.
- [23] K. Norgaard, A nationwide study of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in Denmark, *Diabetes Med.* 20 (2003) 307–311.
- [24] T. Tulokas, T. Sane, L. Niskanen, P. Heikilla, P. Nikkanen, M. Huttunen, Long term outcome of continuous subcutaneous insulin infusion on average of 8 years, *Diabetes Metab.* 29 (4) (2003) 233.
- [25] P. Hammond, A. Liebl, S. Grunder, International survey of insulin pump users: impact of continuous subcutaneous insulin infusion therapy on glucose control and quality of life, *Prim. Care Diabetes* 1 (September (3)) (2007) 143–146.
- [26] Z. Jankovec, D. Cechurova, M. Krcma, S. Lacigova, M. Zourek, Z. Rusavy, et al., National Register of patients with insulin pump treatment in the Czech Republic, *Diab. Res. Clin. Pract.* 74 (2006) 135–139.
- [27] T.M. Kapellen, B. Heidtmann, J. Bachmann, R. Ziegler, M. Grabert, R.W. Holl, et al., Indications for insulin pump therapy in different age groups—an analysis of 1567 children and adolescents, *Diabetic Med.* 24 (2007) 836–842.
- [28] E. Reda, A. Von Reitzenstein, P. Dunn, Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience, *NZMJ* 120 (1248) (2007) 1–12.