



# Diyabet Tedavisinde Yeni Teknolojiler *Pompalar*

Dr Soner Cander

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı  
T.C. S.B. SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

53.Ulusal Diyabet Kongresi  
19-23 Nisan 2017 Girne/K.K.T.C

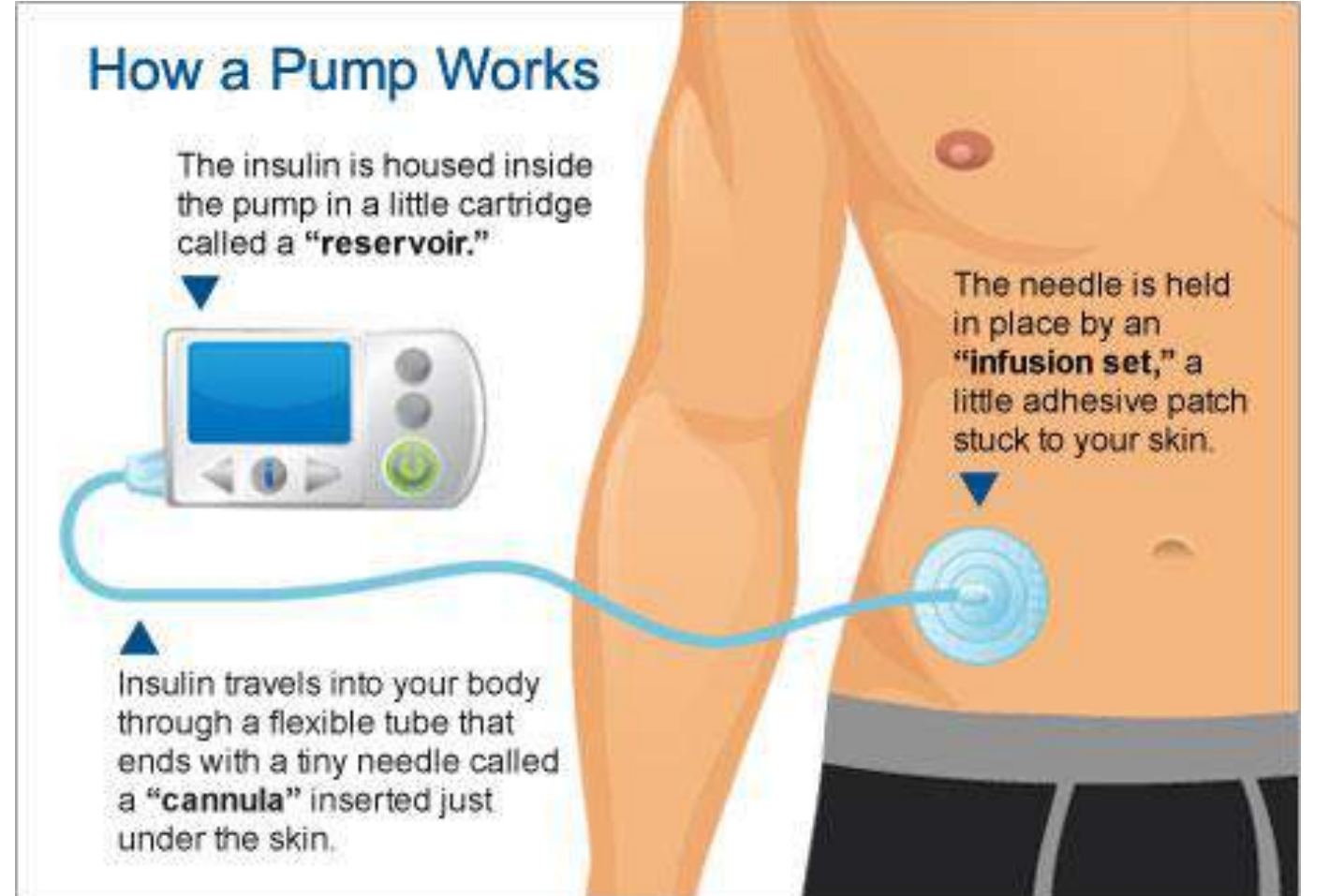
# Diyabet tedavisinde insülin pompa uygulamasının yeri

## Diyabet Tedavisinin Hedefleri

- Normale yakın glisemi
- Hipoglisemiye neden olmamak
- Kronik komplikasyonları azaltmak
- Yaşam kalitesini artırmak ve ömrü uzatmak

## Yoğun insülin tedavisi

- Çoklu günlük enjeksiyonlar «Multiple daily injections» (MDI)
- Sürekli subkutanöz insülin infüzyonu «Continuous subcutaneous insulin infusion» (CSII)

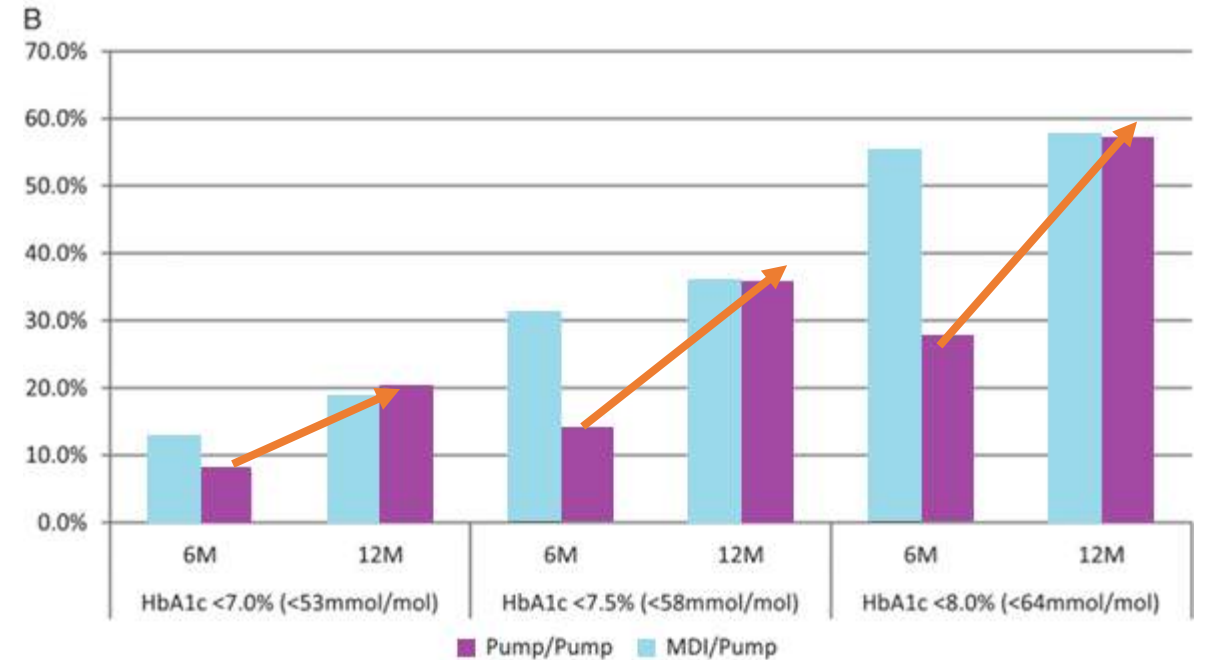
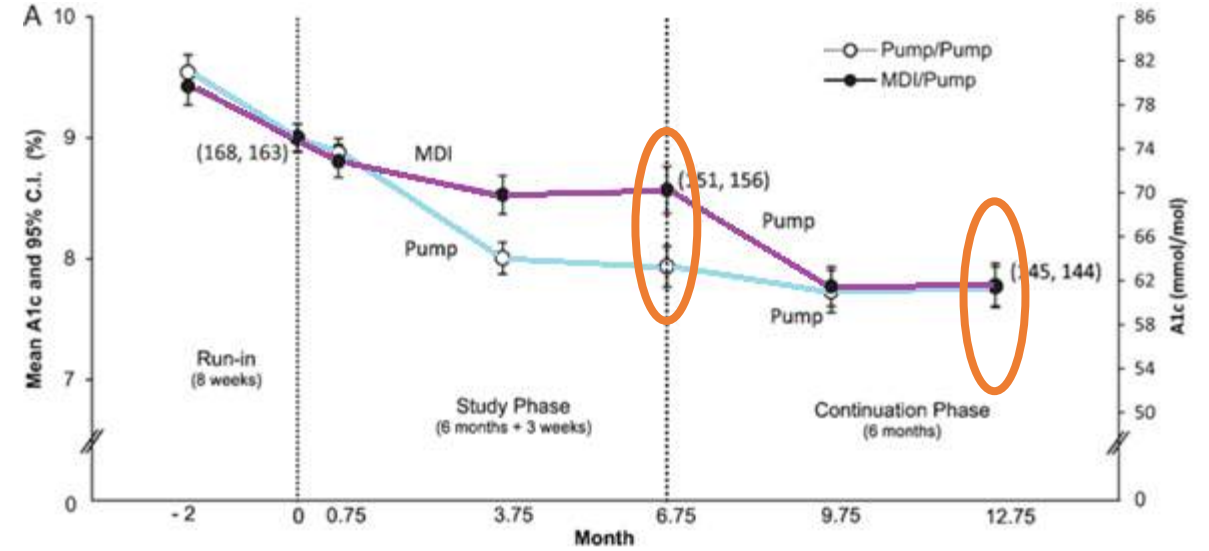


# MDI / CSII ? - Etkinlik/Güvenilirlik – Tip 2 Diyabet

- Sistematik analizlerde CSII üstünlüğünü gösteren kesin kanıt yok
  - Glisemik kontrol
  - Hipoglisemik olaylar
- Yaşam kalitesi ve tedavi memnuniyetine olumlu etkisi daha belirgin
- Ancak bazı çalışmalara göre MDI yetersiz olduğunda CSII geçiş daha iyi metabolik kontrol

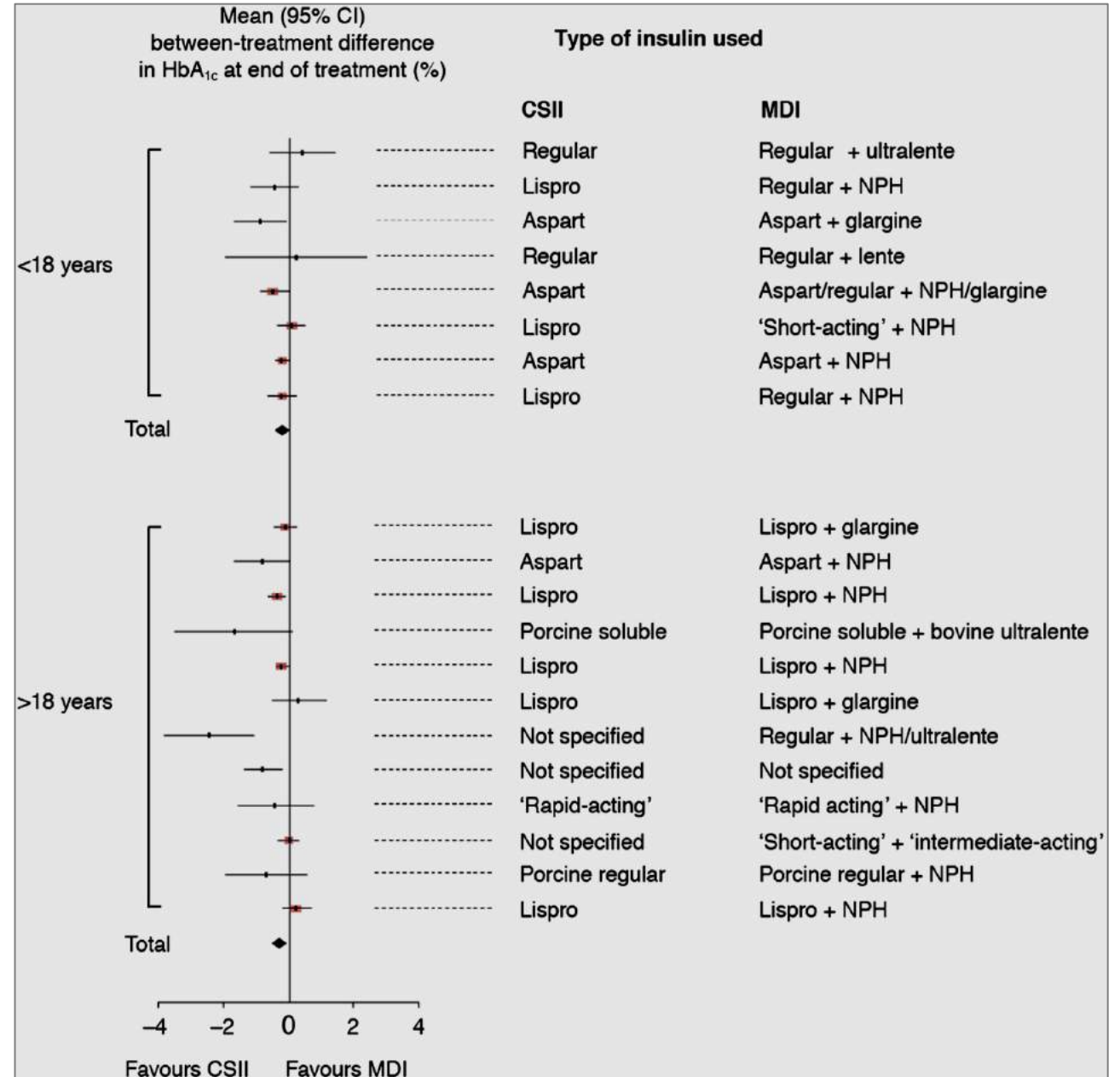
# MDI / CSII ? - Tip 2 Diyabet

- CSII (IA) & MDI (IA)
- 331 kötü glisemik kontrollü T2D
- 6 ay sonunda CSII ile HbA1c de %0.4 daha fazla ↓
- 6 ay devam fazında CSII geçenlerde A1c düzeylerinde anlamlı ↓
- Kilo artışı ve hipoglisemi parametreleri açısından fark yok



# MDI / CSII ? - Tip 1 Diyabet

- < 18 y; **8 RCT** meta-analizi CSII'yi destekliyor (% **0.22** [% 0.03 ila% 0.41]).
- > 18 y; **12 RCT**; % **0.29** (% 95 CI,% 0.06-% 0.52) CSII lehine HbA1c'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark.



# MDI / CSII ? - Etkinlik/Güvenilirlik – Tip 1 Diyabet

- Ciddi hipoglisemi riskinde belirgin fark yok
  - Bazı analizlerde MDI göre daha düşük ciddi hipoglisemi sıklığı\*\*
- Çocuk yaş grubunda benzer bulgulara ilave olarak;
  - Hipoglisemi riskinde CSII üstünlüğü daha belirgin \*\*\*
  - Bazı durumlarda ilk basamak tedavi olarak tercih ediliyor
- Tedavi memnuniyeti ve yaşam kalitesi ↑

\*\* Misso ML, et al. [Continuous subcutaneous insulin infusion \(CSII\) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus](#). Cochrane Database Syst Rev 2010; 1 CD005103.

\*\*\*Cummins E et al. [Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation](#). Health Technol Assess 2010

# MDI/CSII maliyet etkinlik

- Tüm ekonomik arařtırmalarda CSII maliyeti daha yüksek.  
(UK değerlerine göre yıllık maliyet 1700 daha yüksek)
- «incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) per quality-adjusted life-year»; kaliteye göre düzeltilmiş yaşam yılı başına artan maliyet-etkililik oranları; Başlangıç HbA1c, glisemik kontrol ve komplikasyon gelişimi ile etkileşim.
- **Kötü glisemik kontrollü hastalarda maliyet etkin**
- NICE klavuzu; Uygun MDI tedavisine rağmen HbA1c > 8.7 ise tedavi seęeneęi olarak uygun maliyetli görünüyor.



# CSII klavuzlara göre endikasyonlar?

## Tip 1 Diyabet

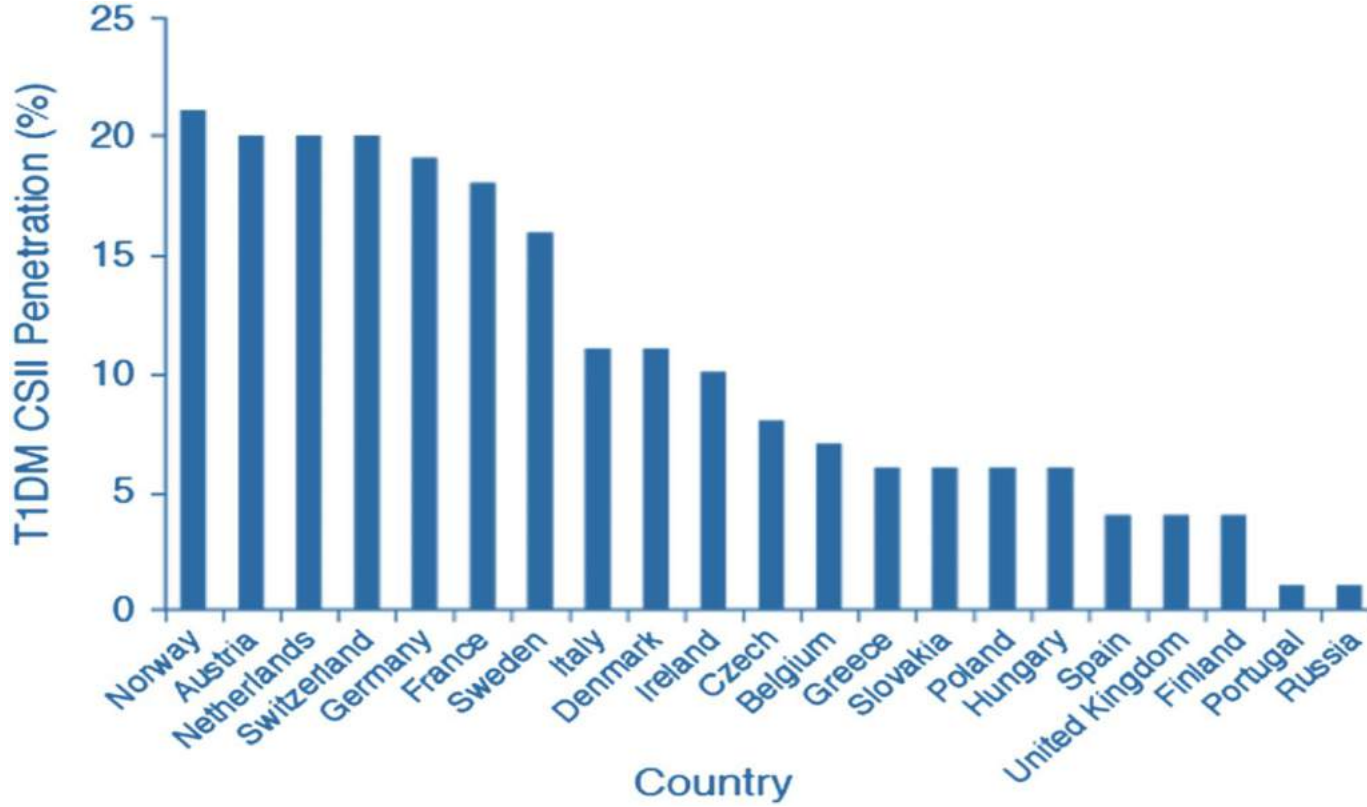
NİCE 2008	SFD 2010	TEMD 2016	ES 2016
<p>MDI kullanımına rağmen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kötü glisemik kontrol</li><li>• Ciddi olumsuz sonuçları olan hipoglisemiler</li></ul>	<p>MDI kullanımına rağmen;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek HbA1c</li><li>• Tekrarlayan hipoglisemi</li><li>• Belirgin glisemik değişkenlik</li><li>• <b>Değişken insülin gereksinimleri</b></li><li>• <b>İnsülin alerjisi</b></li><li>• <b>MDI'nin sosyal veya mesleki yaşamı üzerinde olumsuz etkisi</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tekrarlayan ciddi hipoglisemi</li><li>• Hedef glisemik kontrolün sağlanamaması</li><li>• <b>Şafak olayı</b></li><li>• Glukoz düzeylerinde değişkenlik</li><li>• Yaşam düzeninin esneklik gerektirmesi</li><li>• <b>Düşük insülin gereksinimi: günde 20 IU'nin altında olması.</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• MDI tedavisi ile hedef A1c değerlerine ulaşamayan</li><li>• Şiddetli hipoglisemi</li><li>• <b>Glisemik değişkenlik</b></li><li>• <b>Tedavide esneklik isteği</b></li><li>• <b>Tedavi memnuniyeti isteği</b></li></ul> <p>*Hasta ve yakınlarının istekli ve yeterli olması şartı ile</p>



# CSII klavuzlara göre endikasyonlar?

Tip 2 Diyabet			
NICE 2008	SFD 2010	TEMD 2016	ES 2016
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>CSII önerilmiyor</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• MDI ile tedavide başarısızlık</li><li>• <b>Çok yüksek insülin gereksinimi / insülin direnci</b></li><li>• <b>İnsülin allerjisi</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hedef glisemik kontrolün sağlanamaması</li><li>• Şafak olayı</li><li>• Glukoz düzeylerinde değişkenlik</li><li>• Yaşam düzeninin esneklik gerektirmesi</li><li>• <b>Yüksek insülin ihtiyacı (&gt;500Ü/gün)/insülin direnci</b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diğer tedavilere rağmen kötü glisemik kontrollü hastalarda monitörizasyon ve dozlama konusunda <b>uyum gösterecek hastalar</b></li></ul>

# İnsülin pompası kullanımı



- İnsülin pompası için yetişmiş hekim ve diyabet eğitimcilerinin yetersiz sayıları;
- Birinci basamaktan uzman merkezlere sevk için belirli yol gösterici klavuzların eksikliği
- Ulusal sağlık sistemleri / sigorta şirketleri tarafından bu cihazların yetersiz veya mevcut olmayan finansmanı



Contents available at ScienceDirect  
Diabetes Research  
and Clinical Practice  
Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)



International  
Diabetes  
Federation



Evaluation of therapeutics management patterns and glycemic control of pediatric type 1 diabetes mellitus patients in Turkey: A nationwide cross-sectional study



Şükrü Hatun<sup>a,\*</sup>, Hüseyin Demirbilek<sup>b</sup>, Şükran Darcan<sup>c</sup>, Ayşegül Yüksel<sup>a</sup>

• **498 T1D (1-18 y) CSII % 6.5**

# İnsülin Pompası

İlk uygulama 1978 de, daha sonra pompa teknolojisinde gelişmeler ve farklı insülinler ile uygulamalar – bolus hesaplama

## Sensör entegre insülin pompa «Sensor integrated insülin pump»

CGM sistemlerinin gelişmesi ve sisteme entegre edilmesi ile hipoglisemilerde azalma sağlandı

## Sensörle güçlendirilmiş insülin pompası «sensor augmented insülin pump»

CGM değerlerine göre pompanın insülin salınımını durdurması yapay pankreas sistemi çalışmalarındaki ilk basamak

Lab Use Only



EARLY '60S

The prototype of the first pump that delivered glucagon as well as insulin, backpack style, was made in the early '60s.

LATE 70S — EARLY 80S

In the late 70s and early 80's Dean Kamen's company, DEKA, developed a new system for outpatient care called AutoSyringe.

2013

t:slim is the first insulin pump to use a touchscreen interface.



Easiest Use



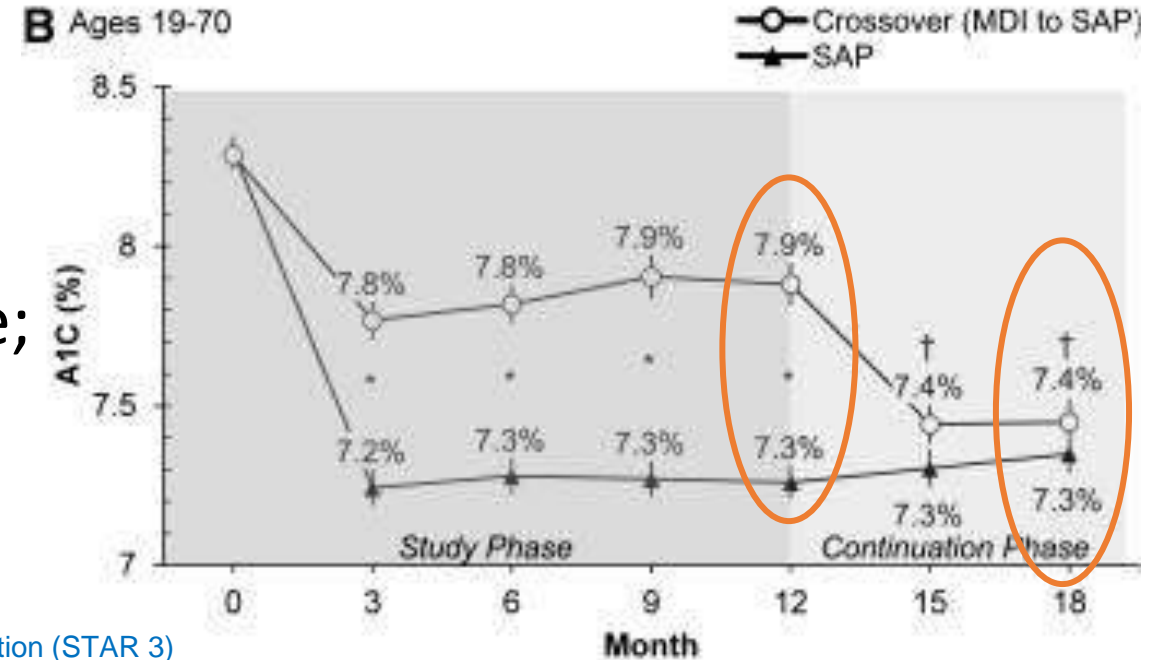
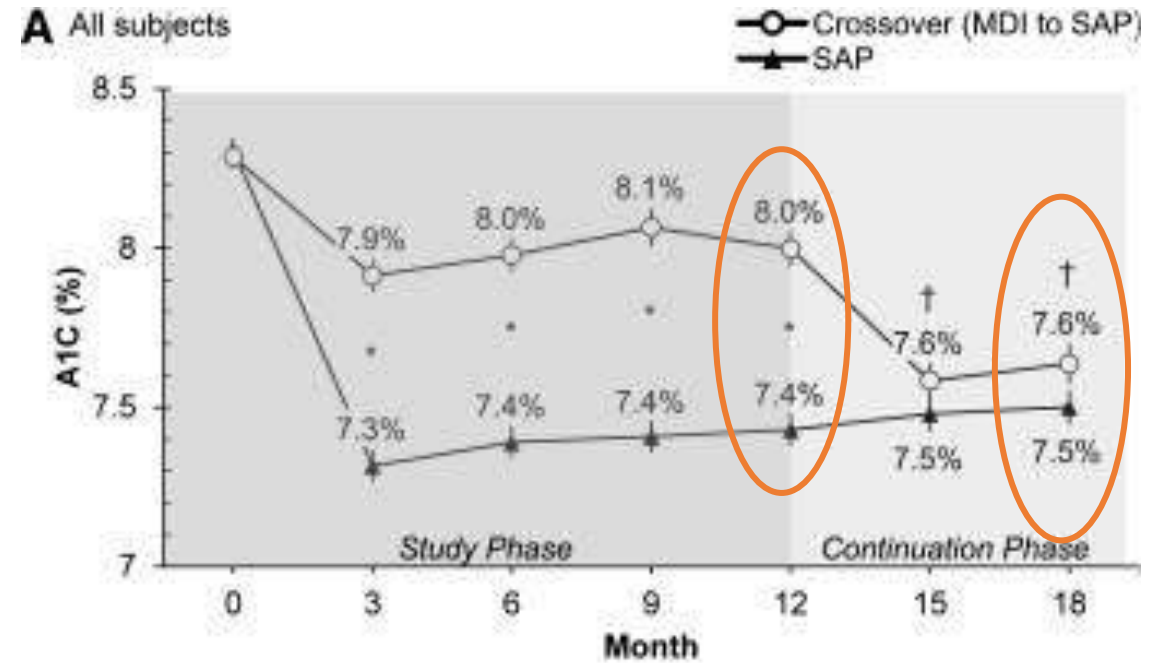
petite

# Sensör entegre insülin pompasında glisemik kontrol ve hipoglisemi riski

## Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction (STAR 3) Study

Results from the 6-month continuation phase

- STAR3 devam fazı;
- 420 hasta (204 MDI, 216 SAP) SAP ile tedaviye devam (12-18.aylar)
- Sensör entegre insülin pompası kullanımı ile;
- Hipoglisemi artışına yol açmadan daha iyi glisemik kontrol

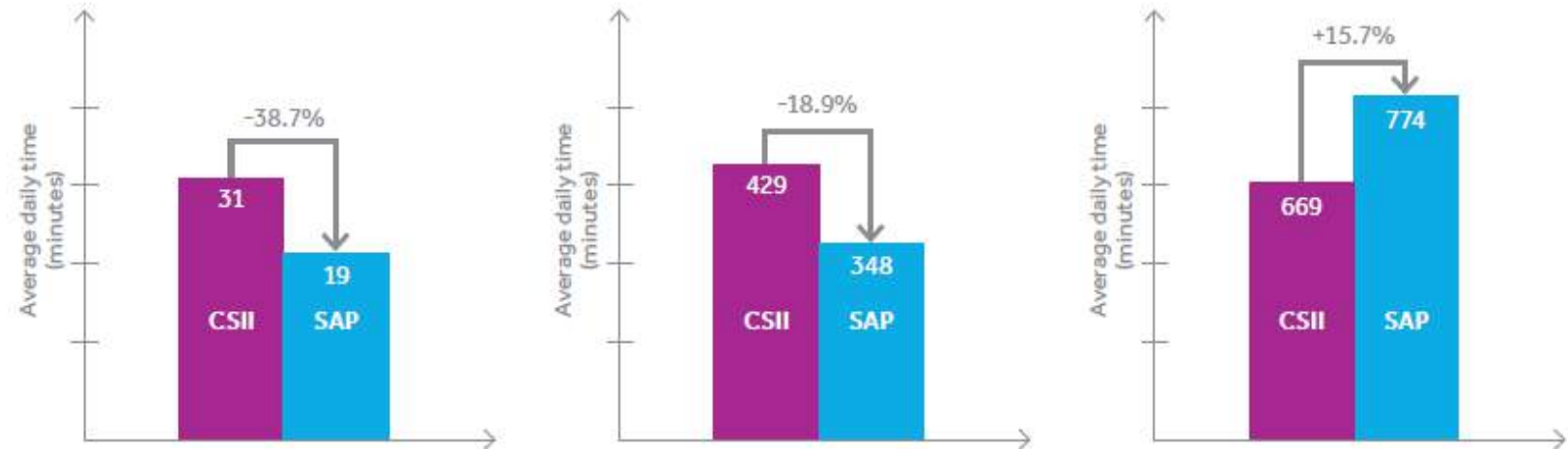
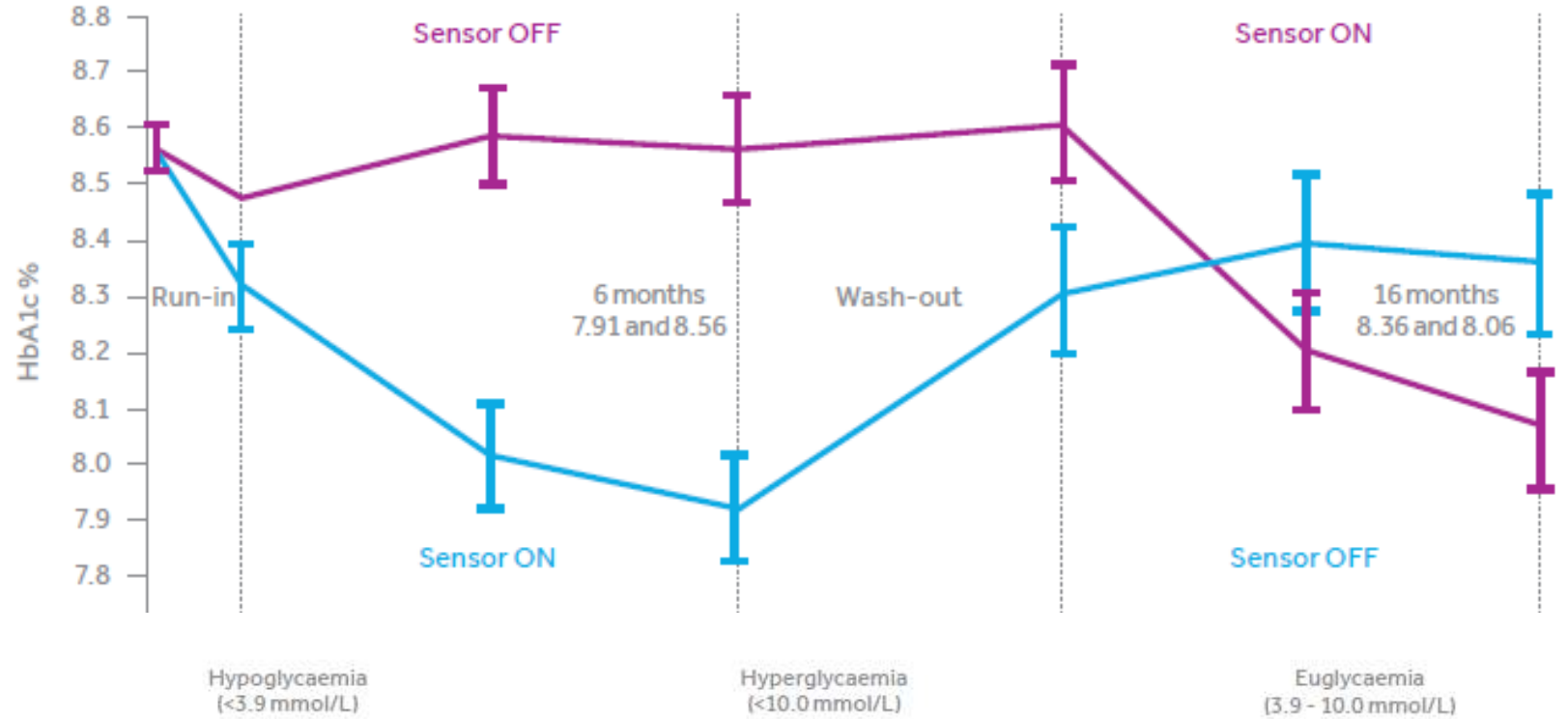




# SEP

## Glisemik kontrol

- **SWITCH study**
- 153 tip 1 diyabet (erişkin-çocuk)
- 6 ay çalışma – 4 ay wash-out – 6 ay cross-over
- Sensör açık grupta glisemik kontrol, hipoglisemik değerler ve değişkenlik açısından olumlu

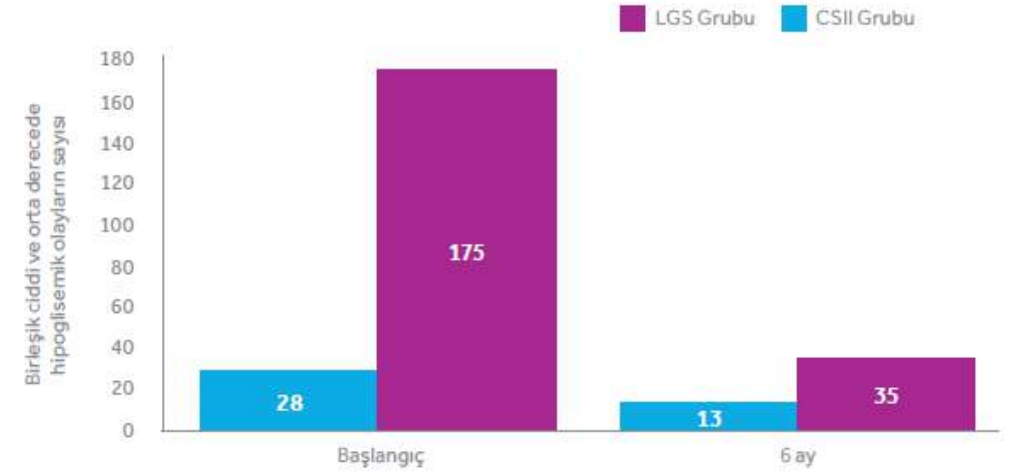


# Sensörle güçlendirilmiş insülin pompası (Low Suspend – Sensor Augmented Pump « LS-SAP») ile glisemik kontrol ve hipoglisemi riski

- 95 hasta (46 standart 49 LS-SAP) (yaş 18.6 dbt yaş 11.0)(CSII süre 4.1 yıl)
- 6 aylık tedavi sonrasında hipoglisemik olay hızları
- LS-SAP kullananlarda düşüş anlamlı derecede fazla
- Hipoglisemide kalma sürelerinde de anlamlı olarak üstün
- HbA1c ve DKA sıklığı açısından fark yok

Original Investigation

Effect of Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy and Automated Insulin Suspension vs Standard Insulin Pump Therapy on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes  
A Randomized Clinical Trial

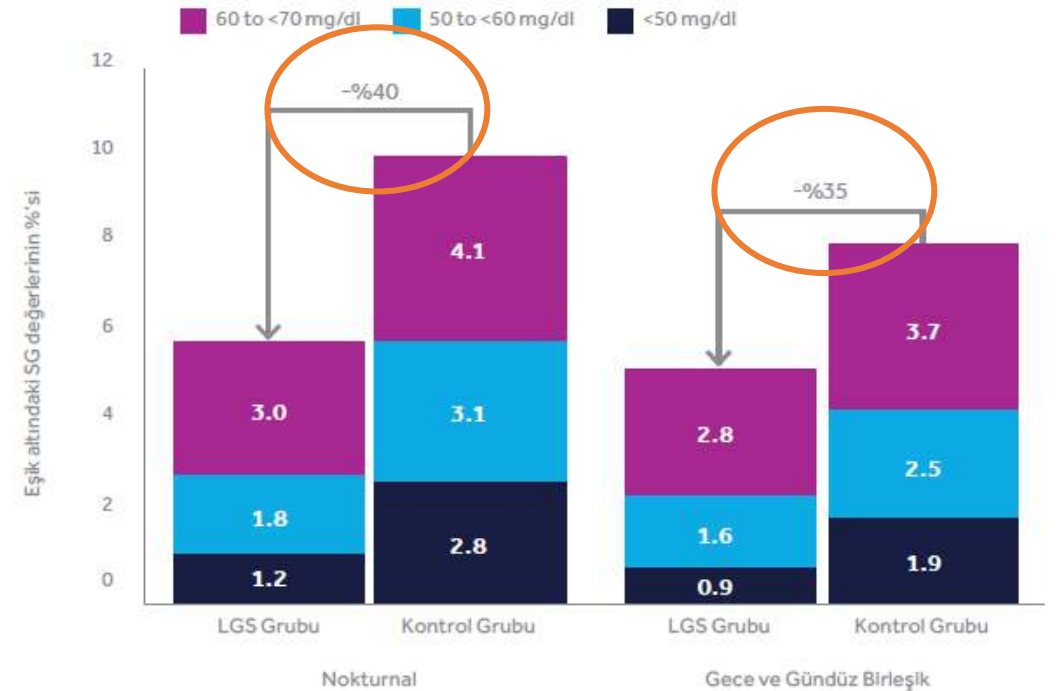
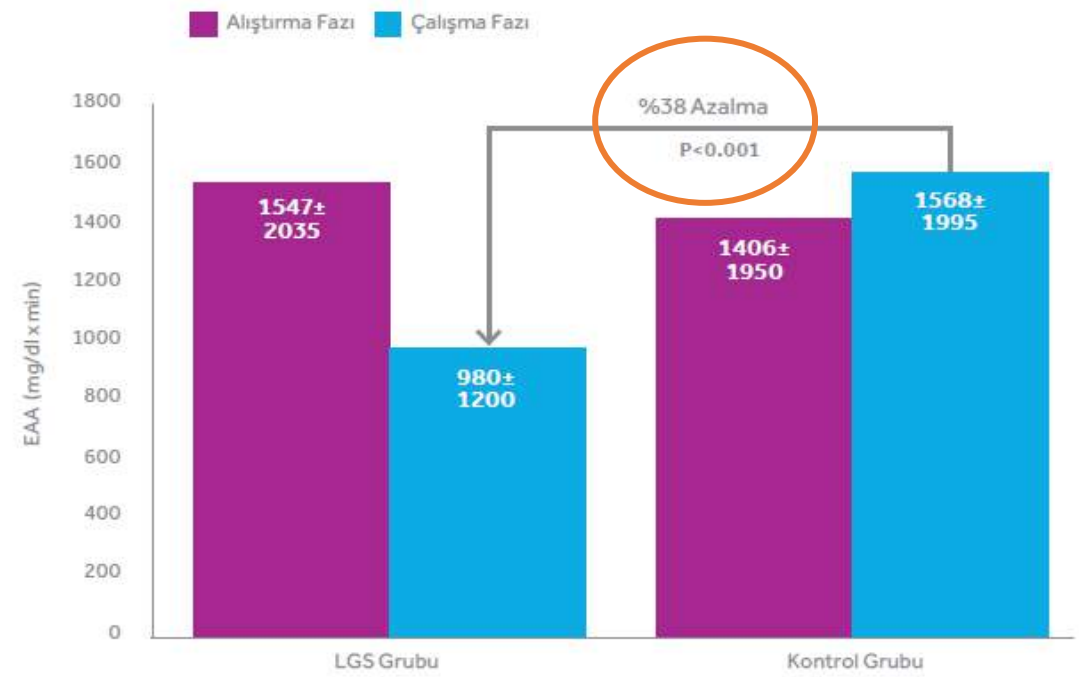


Ly TT et al. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013

# LS-SAP ile glisemik kontrol ve hipoglisemi riski

## • ASPIRE study

- 247 hasta (121 LS-SAP, 126 standart ins pompası)
- HbA1c değışimleri benzer
- Noktürnal hipoglisemik olay sıklığı % 32, EAA % 38 daha düşük
- Birleşik hipoglisemik olay sıklığı % 30, EAA % 32 daha düşük
- Eşik değeri altı süre gece % 40, birleşik % 35 daha az





# Yapay pankreas sistemlerinde gelişme adımları

## Düşük glukoz değerlerinde duraklatma

Düşük glukoz değeri saptandığında insülin infüzyonunu durdurur

## Düşecek glukoz değerlerinde duraklatma

Glukoz değerinin düşeceğini hesapladığı zaman insülin infüzyonunu duraklatır

## Düşecek ve artacak glukoz değerlerinde düzenleme

Önceki ürüne ek olarak artacak glukoz değerlerinde insülin infüzyonunu arttırır

## Hibrit kapalı sistem

Hasta tarafından egzersiz ve karbonhidrat miktarı bildirimi yapıldığında insülin infüzyonunu buna göre adapte etme

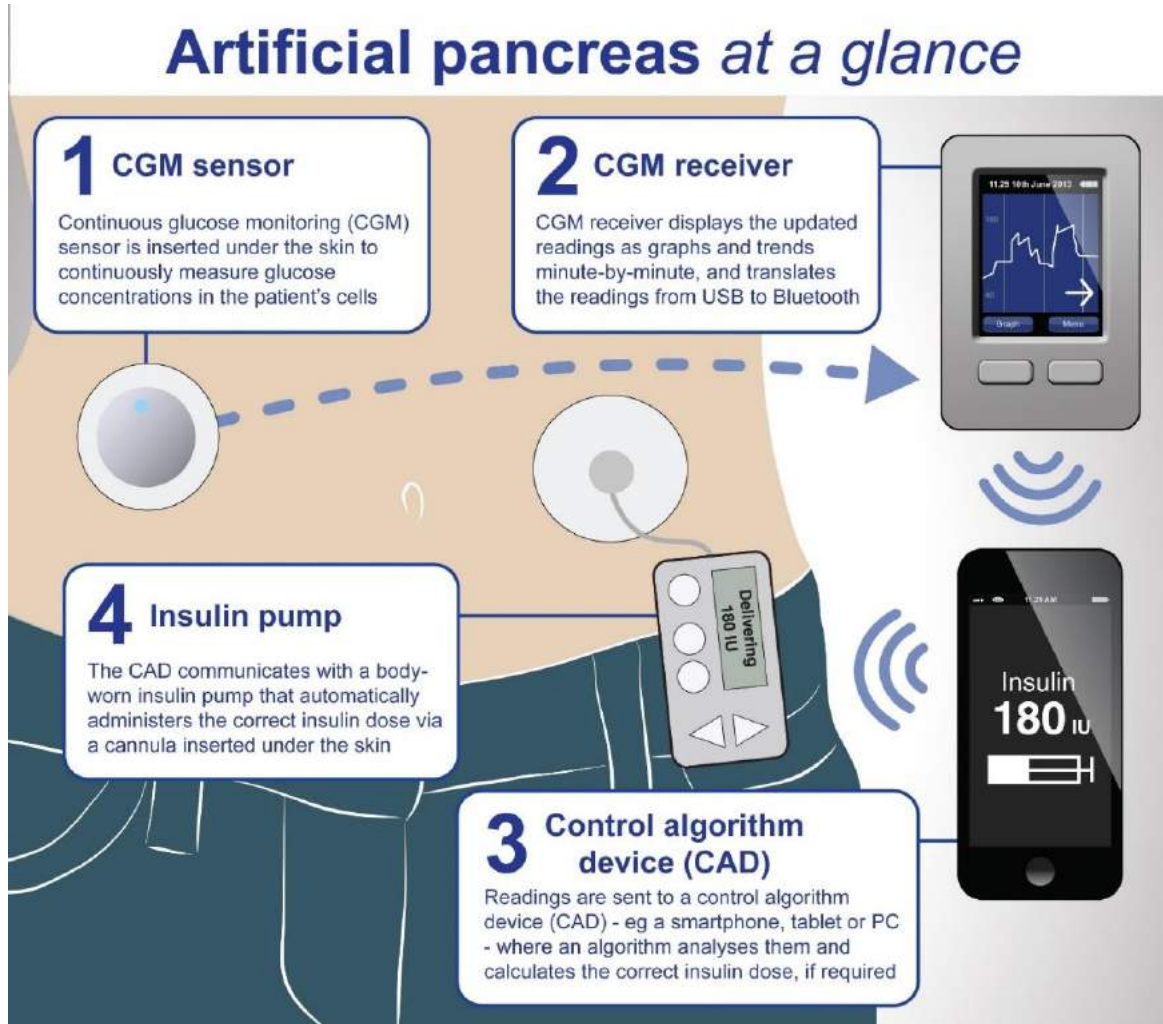
## Bireysel kapalı sistem

Yemek dozu bildirimleri, patern hatırlama, aktivite, yemek, kalp atış hızı, uyku, serbest yağlı asitler ile ilgili sensörlerin gelişimi ve sensör-infüzyon setindeki sorunları algılama....

## Çoklu hormon Bireysel kapalı sistem

Bireysel kapalı sistemdeki uygulamaların insülin yanında glukagon, glp1 analogları gibi diğer seçeneklerle desteklenmesi

# Kapalı Döngü sistemi - Yapay Pankreas (Closed Loop System – Artificial Pancreas) CL/AP



## ELEKTRONİK BETA HÜCRESİ

- Erken dönem çalışmalarda aşılmaya çalışılan üç ana sınırlayıcı

1. İnsülin etki hızı
2. CGM değerlerinin doğruluğu
3. Algoritmalarındaki yetersizlikler

# İnsülin dozunun hesaplanması - Algoritmeler

- Proportional-Integral-Derivative (PID, ePID),
- Model Predictive Control (MPC)/Multiple Model Predictive Control (MMPC)/Multiple Model Probabilistic Predictive Control (MMPPC),
- Fuzzy Logic (FL).

**Düşecek/artacak glukoz değerlerine göre insülin dozlamasına karar verme**

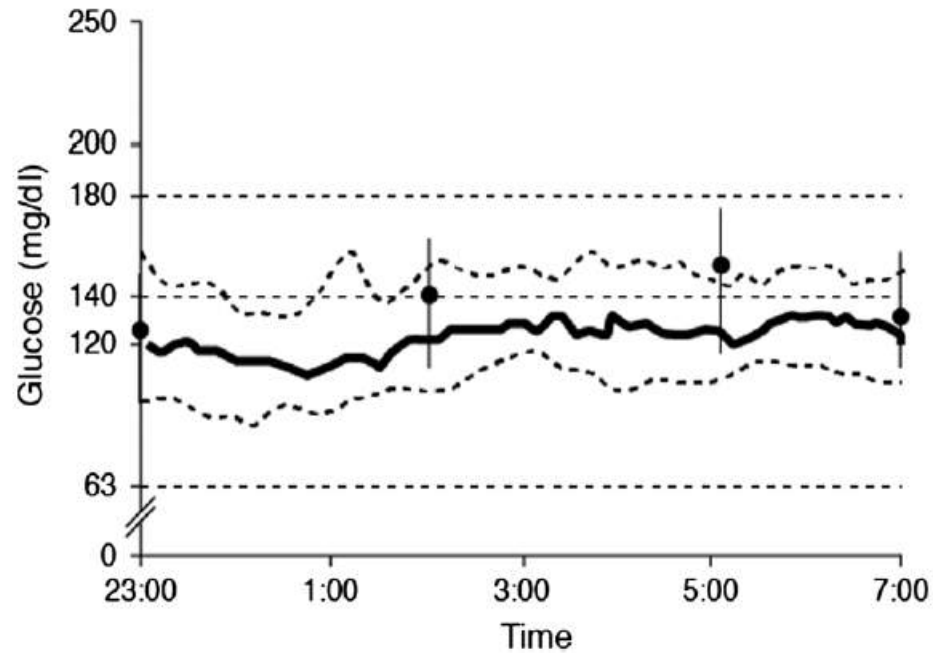
# Kontrollü laboratuvar koşulları altında CL/AP

- Eriřkin T1D; RCT; Overnight; CL-MPC & CSII; CL ile daha iyi glisemik kontrol ve daha dūřuk hipoglisemi riski. [Hovorka R et al. BMJ 2011](#)
- Eriřkin T1D; 22 saat; OL & CL & CL (eCTR); CL sistemler glisemik kontrolde daha ūstūn; CL (eCTR) ile % 97 sūre normoglisemiye yakın, % 77 sūre sıkı glisemik kontrol [Breton M et al. Diabetes 2012](#)
- Çocuk ve adolesan T1D; RCT; Overnight; CL; noktūrnal hipoglisemi riskinde belirgin azalma. [Hovorka R et al. Lancet 2010](#)
- <7 yaş T1D; RCT; hipoglisemi yapmaksızın gece hiperglisemilerinde azalma [Dauber A et al. Diabetes Care 2013](#)
- Gebe T1D; 24 saatlik kullanım ile 12-16 ve 28-32.haftalarda kullanımının gūvenilir olduėu gōsterilmiřtir. [Murphy HR et al. Diabetes Care 2011](#)

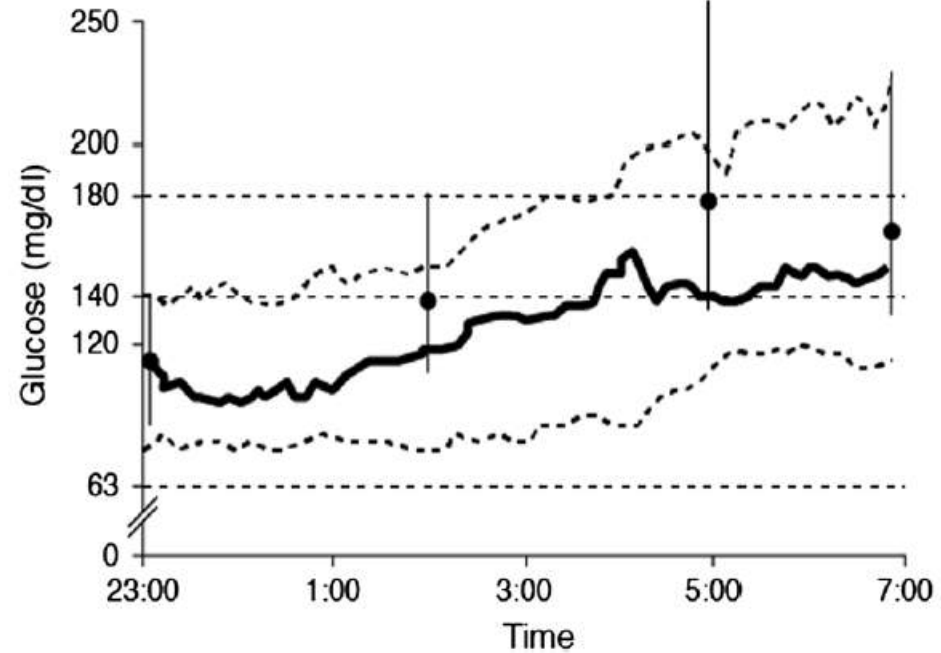
# Geçiş veya ev koşullarında CL/AP

- Adölesan T1D; Overnight; diyabet kampı, AP & SAP karşılaştırması; AP gece boyu glisemi kontrolü ve hipoglisemi riski açısından üstün.

A. Artificial-pancreas nights



B. Control nights

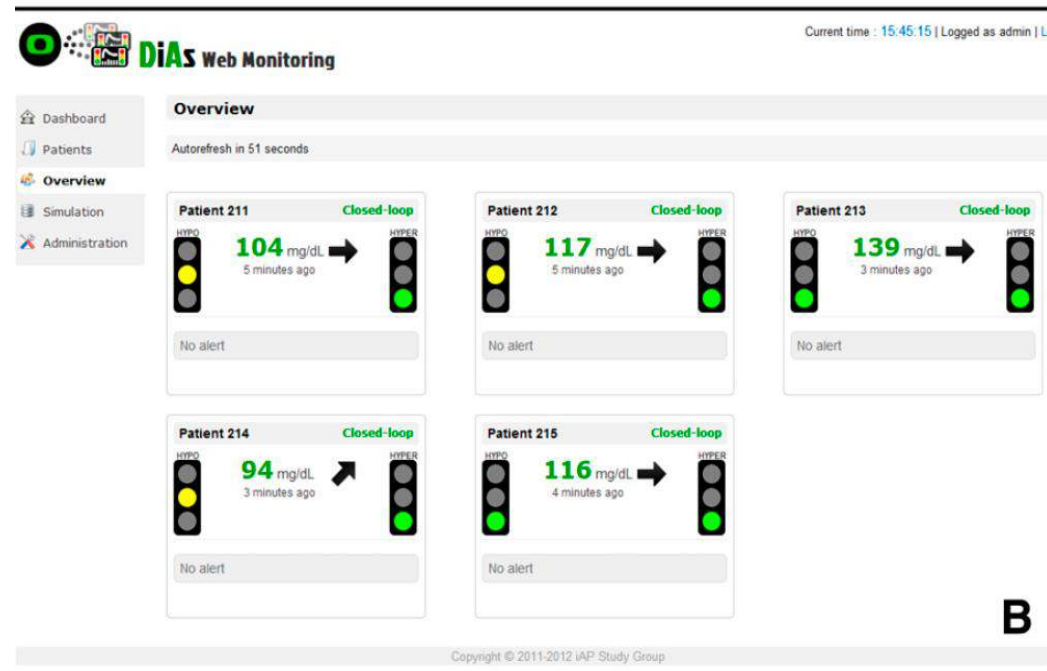




# Geçiş veya ev koşullarında CL/AP İlk ev çalışması

- 42 ssatlik bir ev çalışması, 20 T1D hastası, Diabetes Assistant (DiAs) – cep tlf kontrol platformu ile AP sistemi
- İlk 14 saat kullanıcı arayüzü ile OL sonra 28 saat CL sistem
- Sistem iletişiminin uygunluk süresi 807.5 saat (274 saat OL, 533.5 saat CL); **Toplam sürenin % 97.7 si.**
- Sonuç: Modern bir akıllı telefon, CL/AP sistem kontrolü yapabilir ve daha ileri araştırmalar için bir prototip sistemi olarak DiAs ile kullanılabilir.

Diabetes Care Symposium  
ORIGINAL ARTICLE  
**Feasibility of Outpatient Fully Integrated Closed-Loop Control**  
First studies of wearable artificial pancreas



# Geçiş veya ev koşullarında CL/AP

## İlk RCT – ev çalışması

- 20 T1D hastası, OL & CL,
- 2x40 saatlik çalışma süreleri
- Dexcom G4 + Tandem t:slim + DiAs smartfon platformu
- MPC bazlı algoritma
- Hipoglisemi verilerinde CL üstün
- Glisemik kontrol verilerinde fark yok

Table 1—Summary of study outcomes

Metric	OL	Closed loop	<i>P</i> level
Primary outcomes: reduction in hypoglycemia			
LBG1	1.12	0.64	0.003
Percentage of time below 3.9 mmol/L (70 mg/dL)	1.25	0.70	>0.1
Number of hypoglycemic episodes/person/			
session requiring carbohydrate treatment	2.39	1.22	0.021
Grams of carbohydrate/person/session used for treatment of hypoglycemia	39.7	17.6	0.022
Secondary outcomes: glucose control			
Percentage of time in the target range of 3.9–10 mmol/L (70–180 mg/dL)	70.7	66.1	>0.1
Percentage of time above 180 mg/dL	28.0	33.1	>0.1
Average BG	8.45 mmol/L (152.1 mg/dL)	8.96 mmol/L (161.3 mg/dL)	0.042
Glucose variability (SD)	2.44 mmol/L (43.9 mg/dL)	2.49 mmol/L (44.9 mg/dL)	>0.1
Total meal carbohydrate content/person/session	272.5 g	266.2 g	>0.1
Total insulin delivered/person/session	62.6 units	59.2 units	>0.1

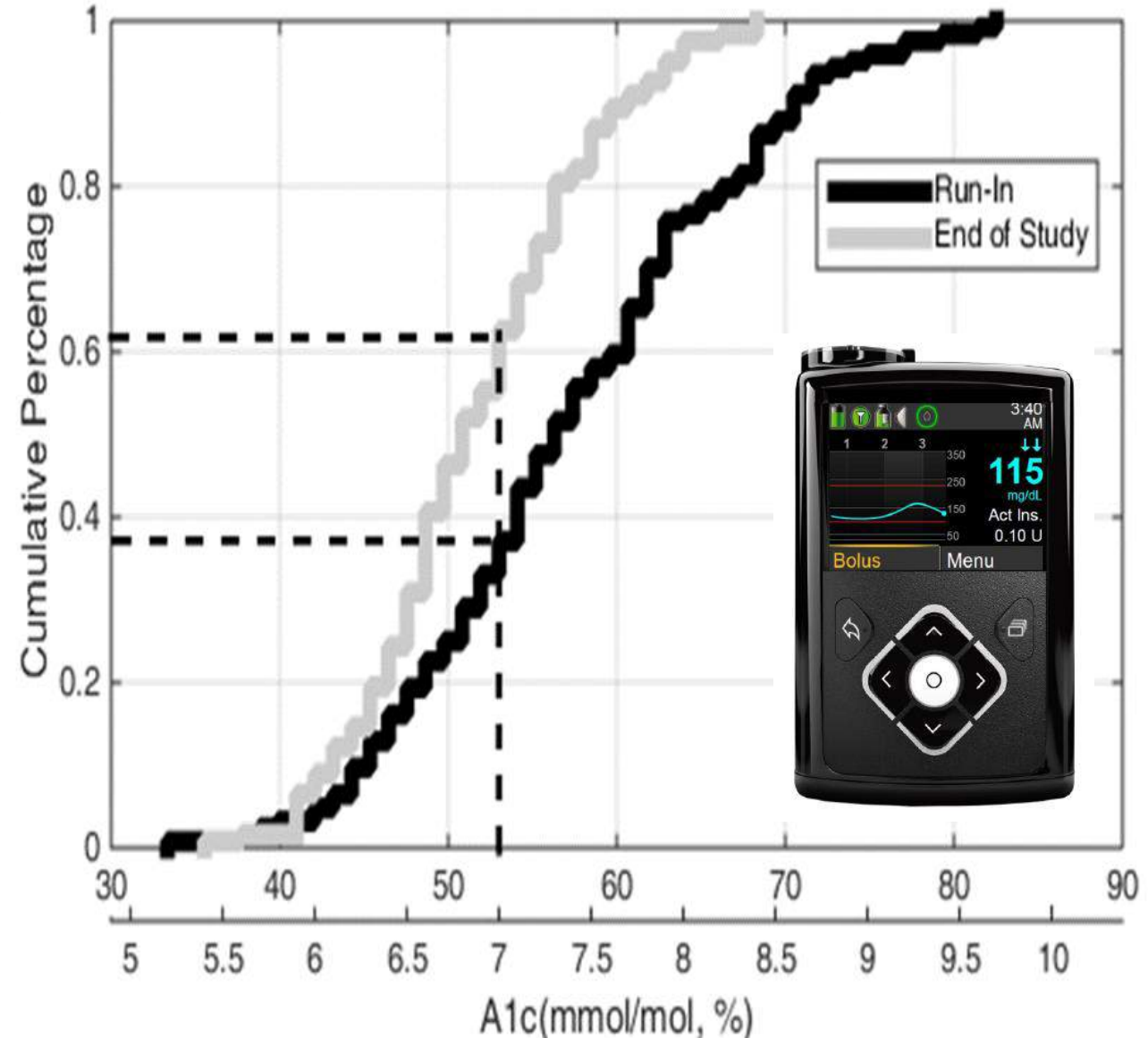


## Geçiş veya ev koşullarında CL/AP

- T1D (n:15, yaş ort 19); RCT; 4+4 gece; CL & SAP; <70mg glisemi süreleri 3.8 & 48.7 dak (p<0.001), 90-140 mg/dL arasında glisemi süreleri 67 & 50 dak. [Nimri R et al. Pediatr Diabetes 2013](#)
- T1D (yaş ort 45, HbA1c 7.4); 42 saatlik otel; CL & OL; hedef glisemi (70-180mg/dl) süreleri % 84 & % 62 (p=0.04), hipoglisemi süreleri % 1 & % 10 (p=0.01). [Del Favero S et al. Diabetes Obes Metab, 2015](#)
- T1D erişkin (n:25), RCT; 4 + 4 hafta overnight; CL & OL; hedef değerlerde glisemi süreleri açısından CL % 13 daha yüksek (p<0.001). [Thabit H et al. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014](#)
- T1D adolesan (n:16), erişkin (n:24); Overnight, **GÖZLEMCSİZ**; ortalama glukoz değerlerinde 16.2 mg azalma, hipoglisemide azalma, hedef glisemik değer sürelerinde % 18.4 artma. [Thabit H et al. The Lancet, 2015.](#)

# İlk FDA onaylı CL/AP (hibrid) sistemi Minimed 670G

- 3 ay evde gözetimsiz izlem
- 124 T1D (yaş;37.8 dbt yaş;21.7)
- HbA1c
  - 7.4 → 6.9
- Hedef glisemi süresi
  - 66.7% → 72.2%
- Hiperglisemi süresi
  - 27.4% → 24.5%
- Hipoglisemi süresi
  - 5.9% → 3.3%
- Ciddi hipoglisemi / DKA yok



# Multihormonal CL/AP «biyonik pankreas (BP)»

- Amaç hedef glisemi değerlerinde tutmak için hipoglisemiler ve öğün sonrası hiperglisemileri azaltmak.
- Glukagon
- Pramlinitid
- GLP1a

# Multihormonal CL/AP «biyonik pankreas (BP)» çalışmaları - Glukagon

- CL ve hibrit CL/AP sistemlerde uygulandığında tekli insülin içeren sistemler gibi etkili ve hipoglisemiye minimize ediyor.
- Ayaktan tedavi ortamındaki (kamp) çocuk ve ergenlerde glukagonlu CL/AP sistemi uygulamasında hipoglisemik olay saptanmamış.
- Glukagonlu sistemde sorunlar:
  - Stabilitesi kısa (24 saat)
  - Farklı infüzyonlar için birden çok cihaz ihtiyacı

*El-Khatib FH et al. A bihormonal closedloop artificial pancreas for type 1 diabetes, Sci Transl Med, 2010.*

*Russell SJ et al. Blood glucose control in type 1 diabetes with a bihormonal bionic endocrine pancreas. Diabetes Care 2012.*

*Haidar A et al. Glucose-responsive insulin and glucagon delivery (dual-hormone artificial pancreas) in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover controlled trial. CMAJ 2013.*

*Russell SJ et al. Outpatient glycaemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes, N Engl J Med, 2014.*

# Multihormonal CL/AP «biyonik pankreas (BP)» çalışmaları – Pramlinitid – GLP1a

- Pramlinitid ile yayınlanmış iki çalışma var birinde öğünsonrası hiperglisemileri azaltmada etkili birinde ise değil
  - Günde birden çok enjeksiyon gereksinimi
  - Sonuçlar tutarlı değil
  - Tolerans gelişimi sorun olabilir
- Exenatide ve liraglutid ile yapılan çalışmalarda öğün sonrası hiperglisemi ve insülin dozunu azalttıkları, kilo kaybı (liraglutid) sağladığı birer çalışmada gösterilmiş
  - Ayrı subkutan enjeksiyon gereksinimi
  - Kullanılan dozları karşılayan preparatlar şu an için yok

*Renukuntla VS et al. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with ePID algorithm, J Diabetes Sci Technol, 2014.*

*Weinzimer SA et al. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes, Diabetes Care, 2012*

*Sherr JL et al. Mitigating meal-related glycemic excursions in an insulin-sparing manner during closed-loop insulin delivery: the beneficial effects of adjunctive pramlintide and liraglutide Diabetes Care 2016.*

# Patch Pump

- FDA tarafından onaylanmış olanlar

- The OmniPod (Insulet Corp)
- The Solo MicroPump (Medingo) – (Roche)
- Finesse (Calibra Medical) – OneTouch (Johnson & Johnson)
- V-Go (Valeritas)



V-Go option	Preset basal rate	+ On-demand bolus dosing	= Total available insulin
<b>VGO<sup>®</sup> 20</b> <small>DISPOSABLE INSULIN DELIVERY</small>	20 Units/24 hr (0.83 U/hr)	+ Up to 36 Units in 2-Unit increments*	= 56 Units
<b>VGO<sup>®</sup> 30</b> <small>DISPOSABLE INSULIN DELIVERY</small>	30 Units/24 hr (1.25 U/hr)	+ Up to 36 Units in 2-Unit increments*	= 66 Units
<b>VGO<sup>®</sup> 40</b> <small>DISPOSABLE INSULIN DELIVERY</small>	40 Units/24 hr (1.67 U/hr)	+ Up to 36 Units in 2-Unit increments*	= 76 Units

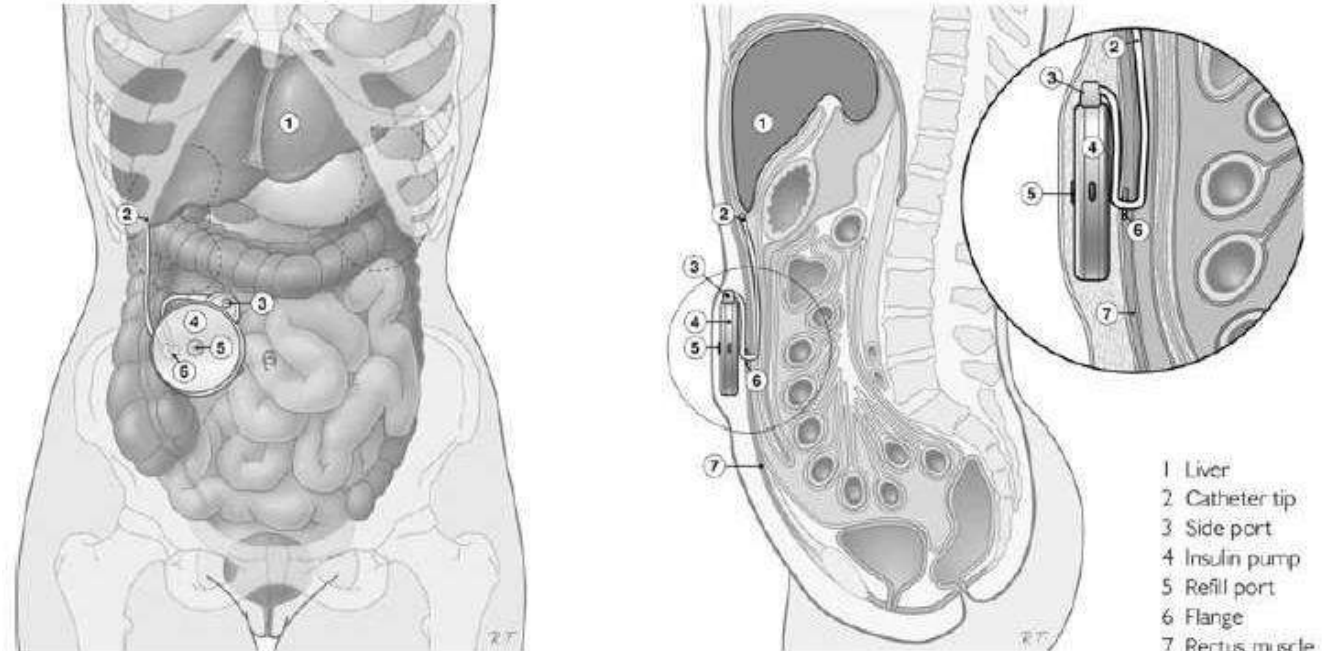




# İmplantable Pump Continuous intraperitoneal insulin infusion (CIPII)

30 yılı aşkın bir süredir, ancak dünya çapında çok az hastada kullanılmaktadır.

- Yüksek maliyet, düşük deneyim, invazif işlem, enfeksiyon riski
- Günümüzde sadece bir implante edilebilir pompa (MIP 2007C, Medtronic / Minimed, Northridge, CA, ABD)
- Uygun yoğun tedaviye rağmen (MDI/CSII) kontrol sağlanamayan ve ciddi hipoglisemi riski olan hastalarda





# Piyasadaki insülin pompaları

## Tandem (t:slim)

Renkli dokunmatik grafik ekran  
IOB ve kalan süre gibi gelişmiş veriler



## Insulet – OmniPod

Tüp yok, basit, otomatik kanul  
Lipodistrofi daha az  
Su sızdırmaz, taşınabilirlik



## Animas Vibe

Su geçirmez, yüksek doz hassasiyeti  
Kartuş dolumu kolay  
Zaman aşımı ve oklüzyon uyarıları



## Medtronic 530G with Enlite

SAP- Düşük glukoz değerleri ile  
bazal kapatma  
AR-GE lideri şirket



# Sonuç

- Düşük hipoglisemi riski ile birlikte iyi glisemik kontrol hedefi, kapalı döngü sistemlerle ulaşılabilir bir hedef gibi gözükmemektedir.
- Kısa süreli ev araştırmalarının sonuçları, T1DM'de gerçek yaşamdaki klinik kullanıma yönelik umut vericidir.
- Kapalı döngü sistemleri glikoz sensörü güvenilirliği, insülin absorpsiyonunda gecikmeler gibi olumsuz faktörlerin sınırlandırılmasına rağmen yeni sistemlerin geliştirilmesiyle bu sorunlar aşılmaya çalışılmaktadır.

# Dikkatiniz için teşekkürler

