

Anna Noczyńska, Barbara Salmonowicz, Teresa Żak

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

# Porównanie efektów terapii insuliną HM Gensulin oraz analogami insuliny podawanymi w osobistej pompie insulinowej u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1

Comparison of effects of insulin Gensulin therapy and insulin analogues administered by the personal insulin pump in children and adolescents with type 1 diabetes

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Prawidłowa kontrola metaboliczna jest jedynym udowodnionym sposobem opóźnienia wystąpienia późnych powikłań u chorych na cukrzycę, a intensywne czynnościowa terapia oraz częste monitorowanie glikemii stwarzają szansę optymalizacji wyrównania metabolicznego. Celem pracy jest ocena wyrównania metabolicznego u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 leczonych insuliną Gensulin R (IG-R) oraz analogami insuliny podawanymi w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą osobistej pompy insulinowej (OPI).

**MATERIAŁ I METODY.** Badaniem objęto 86 dzieci w wieku 5,0–16,9 roku, leczonych z powodu cukrzycy typu 1 przez 2,8–8,7 roku (X — 4,5 roku), a z zastosowaniem OPI 18–55 miesięcy (X — 25 miesięcy). Pacjentów podzielono na 3 grupy: grupa 1 (16 dzieci) — otrzymująca insulinę Gensulin R, grupa 2 (28 dzieci) — przyjmująca NovoRapid, grupa 3 (42 dzieci) — stosująca Humalog. Do oceny wyrównania metabolicznego wykorzystano stężenie HbA<sub>1c</sub> oznaczone

w latach 2003 (231 oznaczeń) i 2004 (278 oznaczeń) oraz wyniki badań glukozy uzyskane w 2004 roku u 22 dzieci przy zastosowaniu systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, *continuous glucose monitoring system*).

**WYNIKI.** W 2003 roku średnia wartość HbA<sub>1c</sub> w grupie 1 statystycznie była istotnie wyższa od stężenia notowanego w 2004 roku ( $p = 0,02$ ). Takiej różnicy nie wykazano w grupach 2 i 3 (0,7 vs. 0,2). W 2003 roku średnia wartość HbA<sub>1c</sub> w grupie 1 była wyższa od stężenia HbA<sub>1c</sub> w grupach 2 i 3, różniąc się w sposób istotny statystycznie ( $p = 0,000$  vs.  $p = 0,03$ ). W 2004 roku różnicę znamioną statystycznie wykazano tylko w grupach 1 i 2 ( $p = 0,01$ ). W badaniu CGMS hiperglikemię po śniadaniu stwierdzono w grupach 1 i 3, natomiast przed obiadem i kolacją oraz po nich stężenia glukozy tylko u pojedynczych badanych były nieprawidłowe ( $> 160$  mg/dl). W godzinach nocnych stężenia glukozy w grupie 1 i 2 były prawidłowe (do 130 mg/dl), natomiast w grupie 3 w pierwszej połowie nocy stwierdzono hipoglikemię, natomiast w drugiej — stany hiperglikemii. Hipoglikemie bezobjawowe w badaniu CGMS (stężenie glukozy  $< 60$  mg/dl) zanotowano u 13 spośród 22 dzieci (59%), w grupie 1 u 5 spośród 10 pacjentów, natomiast w grupach 2 i 3 u 8 z 12 pacjentów. Niedocukrzenia trwały 0–120 min, średnio 95 minut na dobę na pacjenta. Najdłuższe hipoglikemie obserwowano w pierwszej połowie

Adres do korespondencji: Anna Noczyńska

Katedra i Klinika Endokrynologii

i Diabetologii Wieku Rozwojowego AM

ul. H. Wrońskiego 13 c, 51-367 Wrocław

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 4, 230–239

Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 08.08.2005 Przyjęto do druku: 05.09.2005

nocy, najczęściej u chorych z grupy 3. W latach 2003 i 2004 u żadnego badanego dziecka nie odnotowano hipoglikemii objawowej wymagającej podania glukagonu. Z powodu kwasicy metabolicznej leczono 6 dzieci, w tym 2 osoby dwukrotnie. Najczęściej (12%) rozpoznano ją w grupie 3. Jej przyczyną były infekcje wirusowe przewodu pokarmowego, układu oddechowego, a w jednym przypadku — blokada pompy. **WNIOSKI.** W celu optymalizacji stężenia glukozy insulinę Gensulin należy podać 30 minut przed posiłkiem. Warunkiem prawidłowego wyrównania metabolicznego jest przestrzeganie zaleceń dietetycznych oraz godzin podania insuliny i spożycia posiłków. Podanie IG-R nie zwiększa ryzyka występowania hipoglikemii bezobjawowych oraz jawnych. Przy ocenie skuteczności terapii cukrzycy u dzieci najlepszą metodą kontroli glikemii jest badanie wykorzystujące system ciągłego monitorowania.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 1, osobista pompa insulinowa, system ciągłego monitorowania glikemii (CGMS)

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Proper metabolic control is the only proved method of delaying occurrence of complications in diabetes at a later stage. Intensive insulin therapy with frequent monitoring of blood glucose level enables optimal metabolic control. The aim of the study is to evaluate metabolic control in children and adolescents with diabetes type 1 treated with Gensulin R and analogues of insulin administered in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII).

**MATERIAL AND METHODS.** The study was conducted in 86 patients aged 5.0–16.9 years, with duration of diabetes type 1 2.8–8.7 (X — 4.5) years and using the CSII from 18 to 55 (X — 25) months. Patients were divided into 3 groups: group 1 — treated with Gensulin R — 16 children, group 2 — NovoRapid — 28 children and group 3 — Humalog — 42 children. HbA<sub>1c</sub> in 2003 (231 samples) and 2004 (278 samples) and glucose outcome in 22 patients in the 2004 year was examined.

**RESULTS.** In 2003 mean HbA<sub>1c</sub> value in the first group was statistically significantly higher than in 2004 (p = 0.02). No statistically significant differences were found in groups 2 and 3 (0.7 vs. 0.2). Statistically significant difference occurred between groups 1–2 and 1–3 (p = 0.000 vs. p = 0.03) in 2003, and in 2004 only between groups 1 and 2 (p = 0.01). In continuous glucose monitoring system (CGMS) examination, hyperglycemia was found in group 1

and 3 before breakfast while before and after dinner and supper only few measures were abnormal (> 160 mg/dl). Subjects in groups 1 and 2 had lower blood glucose levels during nighttime, patients in group 3 displayed nocturnal hypoglycemia in the first half of the night and in the second half of the night blood glucose also increased. Asymptomatic hypoglycemia was noted in CGMS examination (glucose level < 60 mg/dl) in 13/22 of children (59%) in group 1 — 5/10 and in groups 2 and 3 together — 8/12 patients. Hypoglycemia lasted from 0–120 min; on average 95 min/24 hours/patients. The longest hypoglycemia was observed in the first half of the night, mostly in group 3. Symptoms requiring administration of glukagon were not noticed in the year 2003 and 2004. Six children, 2 of them twice, were hospitalized, because of ketoacidosis. Episodes of ketoacidosis were most frequently (12%) diagnosed in group 3, they were caused by virus infections of the digestive tract, respiratory tract and in one case by clogging in the distal tubing.

**CONCLUSIONS.** Insulin Gensulin should be given 30 min before mealtime for optimal glucose-lowering effect. In order to achieve proper metabolic control maintaining strict regime of insulin treatment as well as keeping to time schedules and adherence to a diabetic diet is necessary. Administration of insulin Gensulin R does not increase the risk of hypoglycemia. Continuous glucose monitoring system is the best way of glucose levels monitoring in children treated with insulin.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, personal insulin pump, continuous glucose monitoring system (CGMS)

## Wstęp

W badaniach *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wykazano, że uzyskanie prawidłowych stężeń glukozy jest podstawowym i najważniejszym czynnikiem redukującym wczesne powikłania oraz opóźniającym wystąpienie późnych powikłań u chorych na cukrzycę [1]. Dowiedziono, że obniżenie glukotoksyczności szczególnie u chorych z niedawno rozpoznaną cukrzycą ma również działanie immunomodulacyjne oraz stymulujące resztkowe wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki [2]. Prawidłowa kontrola glikemii u chorych na cukrzycę typu 1 zależy od wielu czynników, ale najważniejsze to właściwa insulinoterapia dostosowana do rodzaju posiłku i pory dnia oraz koordynacja hipoglikemizującego profilu insuliny z narastaniem glikemii

poposiłkowej. Duże znaczenie ma również regularna aktywność fizyczna. Terapia cukrzycy powinna być tak prowadzona, aby w jak największym stopniu była zbliżona do fizjologicznego profilu insuliny. Badania kliniczne dowiodły, że intensywna terapia cukrzycy pozwala na uzyskanie stanu euglikemii, co wpływa korzystnie na poprawę wyników kontroli metabolicznej [3–5]. W intensywnej terapii najczęściej stosuje się insuliny o pośrednim okresie działania w jednym, a częściej w dwóch wstrzyknięciach na dobę lub długodziałający analog oraz insuliny o krótkim lub szybkim czasie działania podawane przed posiłkami. Podczas intensywnej terapii można podawać insulinę w wielokrotnych wstrzyknięciach na dobę za pomocą wstrzykiwacza lub w ciągłym wlewie podskórnym za pomocą osobistej pompy insulinowej (OPI). Ciągły podskórny wlew insuliny pozwala na doskonałe naśladowanie endogennego profilu wydzielania insuliny, dlatego kontrola glikemii u pacjentów leczonych OPI może być skuteczniejsza [6, 7]. W pompie najczęściej podawane są szybko działające analogi insuliny, ale również insuliny w roztworze. Dawka oraz czas podania insuliny przed posiłkami zależy przede wszystkim od farmakodynamiki jej działania, od pory dnia, ilości węglowodanów w posiłku oraz aktywności fizycznej. Badania kliniczne dowiodły, że optymalizacja glikemii poposiłkowej nie zależy wyłącznie od dawki i rodzaju insuliny oraz ilości węglowodanów, ale przede wszystkim od wartości indeksu glikemicznego węglowodanów, ilości białek oraz tłuszczów w posiłkach [8, 9]. Wprowadzenie do leczenia cukrzycy insulin szybko działających znacznie zliberalizowało zasady diety, jednak zbyt częste spożywanie przez pacjentów słodczy może być jednym z powodów hiperglikemii poposiłkowej, nierejestrowanej w codziennych badaniach. Najczęściej rekomendowaną i upowszechnioną metodą kontroli glikemii jest systematyczna samokontrola, opierająca się na oznaczeniach glukozy za pomocą glukometru. Wyniki tych badań pozwalają choremu rozpoznać stany hiper- i hipoglikemii, modyfikować dawki i pory podania insuliny, a często również są podstawą do zmiany terapii. Według DCCT systematycznie prowadzona samokontrola jest niezbędna do codziennego monitorowania oraz leczenia chorych na cukrzycę, a szczególnie pacjentów poddanych czynnościowej intensywnej terapii [10]. Możliwość dokładniejszego monitorowania glikemii stwarza system do pomiaru stężenia glukozy metodą ciągłego monitorowania (CGMS, *continuous glucose monitoring system*), rejestrujący 288 pomiarów stężenia glukozy w płynie śródtkankowym w ciągu doby [11, 12]. Badanie to pozwala na ujawnienie

nie bezobjawowych hipoglikemii, będących dużym zagrożeniem szczególnie w porze nocnej, ale również hiperglikemii poposiłkowych, których obecność zwiększa ryzyko powstania powikłań mikro- i makronaczyniowych [13, 14]. Wyniki badania CGMS umożliwiają również ustalenie wielkości i rodzaju bolusa insuliny podanej przed posiłkami, uwzględniając wielkość, skład i porę posiłku oraz farmakokinetykę działania insuliny. Częstość hipo- oraz hiperglikemii u pacjentów leczonych analogiem insuliny za pomocą OPI oraz ich korelację z rodzajem spożywanych węglowodanów przedstawili Mohammed i wsp. [8]. Autorzy wykazali, że posiłek składający się z węglowodanów łatwo przyswajalnych (soki owocowe) stwarzał znacznie większe ryzyko wystąpienia hiperglikemii w 1. godzinie po posiłku (u 88% badanych) oraz hipoglikemii w 2. i 3. godzinie po posiłku. Wieloośrodkowe badania dowiodły, że ciągły wlew insuliny z zastosowaniem OPI w porównaniu z leczeniem za pomocą wstrzykiwaczy pozwala na lepszą kontrolę glikemii, redukuje hipoglikemie łagodne i ostre oraz znacznie poprawia komfort życia. Osobista pompa insulinowa umożliwia modyfikację i kontrolę dawki podawanej insuliny zarówno w dawce podstawowej (baza), jak i w bolusach przedposiłkowych, umożliwiając każdemu pacjentowi indywidualizację terapii [7, 13, 14]. W badaniach DCCT wykazano, że u ponad 90% osób stosujących OPI wartość hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) była mniejsza niż u pacjentów leczonych insulinami podawanymi wielokrotnie za pomocą wstrzykiwaczy [10]. Skuteczność terapii u chorych na cukrzycę nie zależy wyłącznie od rodzaju insuliny i diety, ale przede wszystkim od prawidłowo prowadzonej edukacji i współpracy pacjenta z zespołem terapeutycznym. Bode i wsp. podkreślili, że dobra współpraca pacjenta z rodziną, stała edukacja oraz systematyczna kontrola stężenia glukozy redukuje zagrożenie wystąpienia powikłań w cukrzycy, a aktywne włączenie pacjenta w proces terapii czyni go nie tylko współodpowiedzialnym za stan swojego zdrowia, ale również pozwala łatwiej zaakceptować chorobę [4, 15]. W Polsce od 2001 roku w leczeniu cukrzycy poza insulinami znanych firm stosuje się również insulinę Gensulin firmy Bioton. Ich skuteczność oceniano w kilku badaniach klinicznych, których wyniki jednoznacznie wskazują na porównywalny z insuliną Actrapid efekt hipoglikemizujący. Badania oceniające biodostępność insuliny Gensulin R (IG-R) za pomocą klamry metabolicznej również potwierdziły jej równoważność z insuliną Actrapid [16–19].

Celem pracy było porównanie skuteczności leczenia IG-R oraz analogami insuliny NovoRapid i Hu-

małog podawanymi za pomocą osobistej pompy insulinowej na podstawie badania stężenia HbA<sub>1c</sub> w latach 2003 i 2004 oraz wyników wartości glikemii uzyskanych w badaniu CGMS.

Oceniano częstość niedocukrzeń ostrych i łagodnych oraz kwasicy wymagającej pozajelitowego podania insuliny i płynów infuzyjnych.

## Material i metody

Obecnie w ośrodku wrocławskim osobistymi pompami insulinowymi leczonych jest 122 dzieci i młodzieży (95 — pompami Disetronic, 32 — Mini-Med). W badaniu uczestniczyło 86 spośród 122 dzieci (70%), w wieku 5,0–16,9 roku ( $X = 8,9$  lat), leczonych z powodu cukrzycy 2,8–8,7 roku ( $X = 4,5$  lat), a z zastosowaniem OPI 18–55 miesięcy ( $X = 25$  miesięcy). Charakterystykę grupy przedstawiono w tabeli 1. W badaniu uczestniczyły dzieci, które regularnie zgłaszały się do Poradni Cukrzycowej. Przed leczeniem z wykorzystaniem OPI wszystkie dzieci poddano terapii funkcjonalnej insulinami humanizowanymi lub analogami insuliny. Badanych pacjentów podzielono na 3 grupy. Grupa 1 (16 pacjentów) to dzieci leczone insuliną Gensulin R, grupa 2 (28 osób) — insuliną NovoRapid, grupa 3 (42 dzieci) — insuliną Humalog. Czwooro dzieci w grupie 1 otrzymywało IG-R od początku choroby przed terapią z zastosowaniem OPI, pozostałe 12 dzieci po zachorowaniu na cukrzycę leczono insulinami innych znanych firm, a 8 — insuliną Humalog. U każdego dziecka przed zastosowaniem OPI obliczano dawki insuliny podawanych w dawce podstawowej i w bolusach posiłkowych oraz dawki korekcyjne, określono również

insulinowrażliwość. Dzieci i/lub rodzina przechodzili pełny cykl szkolenia w zakresie techniki obsługi pompy oraz sposobu terapii właściwej dla rodzaju podawanej insuliny. W czasie każdej wizyty w Poradni Cukrzycowej na podstawie informacji o stanach hipoglikemii i hiperglikemii oraz wyników badań uzyskanych z dzienniczek samokontroli lub pamięci glukometra modyfikowano dawki insuliny. U 22 pacjentów (10 z grupy 1; 6 z grupy 2 i 6 z grupy 3) podłączono CGMS firmy MiniMed. Nastąpiło to w warunkach ambulatoryjnych po dokładnym przeszkoleniu pacjentów i rodziny w zakresie obsługi aparatu CGMS, to znaczy wprowadzanie danych, takich jak: wartości glikemii, posiłki, podanie insuliny, wysiłek fizyczny, incydenty hipoglikemii oraz postępowanie w razie alarmu. Elektrody zakładano w górny zewnętrzny kwadrat pośladka po uprzedniej kontroli stężenia glukozy, które nie mogło przekraczać wartości 200 mg/dl. Glikemię włósniczkową oznaczano przy użyciu aparatu *Smart Scan* firmy *Johnson & Johnson*, który każdorazowo kontrolowano, stosując aparat referencyjny (Haemo Que). Do oceny wyrównania metabolicznego cukrzycy wykorzystano dane dotyczące stężenia HbA<sub>1c</sub> z kart Poradni Diabetologicznej uzyskane w latach 2003 (231 badań) i 2004 (278 badań), natomiast informacje o występowaniu niedocukrzeń ciężkich (neuroglikopenii) oraz kwasicy wymagających dożylnego podania płynów oraz insuliny pozyskiwano z dokumentacji klinicznej. Oznaczenia HbA<sub>1c</sub> wykonywano metodą enzymatyczną. Wyniki badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu Statistica. Dla wszystkich wyników badań przyjęto poziom istotności  $p = 0,05$ .

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów

	Gensulin R	NovoRapid	Humalog
Liczba badanych	16	28	42
Płeć (mężczyźni/kobiety)	12/4	18/10	28/14
System ciągłego monitorowania glikemii	10	6	6
Wiek	12,2 ± 3,2	6,3 ± 1,3	13,1 ± 2,8
Długość leczenia	6,4	3,2	7,8
Cukrzyca typu 1 (lata)	2,1–7,2	2,3–4,1	2,8–8,4
Całkowita dawka insuliny	0,9 ± 0,76	0,4 ± 0,13	0,9 ± 0,87
Baza	0,4 ± 0,55	0,14 ± 0,14	0,5 ± 0,97
Bolus	0,5 ± 0,34	0,26 ± 0,12	0,4 ± 0,87
Blokada pompy/2 lata	0	0	2
Liczba kwasic/2 lata	1 (6%)	2 (7%)	5 (12%)
Niedocukrzeżenia ostre	0	0	0

Tabela 2. Wyniki badań hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) (norma 4,4–6,4%) w latach 2003 i 2004

	Grupa 1 — dzieci leczone insuliną Gensulin	SD	Grupa 2 — dzieci leczone insuliną NovoRapid	SD	Grupa 3 — dzieci leczone insuliną Humalog	SD
X — poziom w 2003 r.	8,56 (7,6–10,56)	0,78	7,47 (6,3–8,53)	0,65	7,97 (6,1–11,06)	0,98
X — średni poziom w 2004 r.	7,9 (6,85–9,2)	0,65	7,41 (6,2–8,65)	0,71	7,71 (6,3–12,1)	0,99

Tabela 3. Korelacja stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) w badanych grupach

Insulina	HbA <sub>1c</sub> w 2003 r.	HbA <sub>1c</sub> w 2004 r.	p
Gensulin 2003/Gensulin 2004	7,96	8,56	0,02
NovoRapid 2003/NovoRapid 2004	7,47	7,41	0,7
Humalog 2003/Humalog 2004	7,97	7,71	0,2
Gensulin 2003/NovoRapid 2003	8,56	7,47	0,0000
Gensulin 2003/Humalog 2003	8,56	7,97	0,03
Humalog 2003/NovoRapid 2003	7,97	7,47	0,01
Gensulin 2004/NovoRapid 2004	7,96	7,41	0,01
Humalog 2004/NovoRapid 2004	7,71	7,41	0,17
Gensulin 2004/Humalog 2004	7,96	7,71	0,3

## Wyniki

Analiza statystyczna wyników badania stężenia HbA<sub>1c</sub> wykazała najniższe nieróżniące się statystycznie jego wartości ( $p = 0,7$ ) w latach 2003 i 2004 w grupie dzieci leczonych insuliną NovoRapid (grupa 2). Była to grupa najmłodsza ( $X = 6,3$  roku) i najkrócej leczona z powodu cukrzycy typu 1 ( $X = 3,2$  roku). Wszystkie dzieci w grupie 2 używały pomp MiniMed firmy MedTronic (70% przekazanych z „Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy”), które umożliwiają podawanie insuliny w bolusach dzielonych — „dual” przed posiłkami składającymi się z węglowodanów, białek i tłuszczów. Wartości HbA<sub>1c</sub> w 2003 roku w grupach dzieci leczonych insuliną Humalog oraz insuliną Gensulin R były wyższe od stężenia HbA<sub>1c</sub> w 2004 roku, ale statystycznie istotne obniżenie tego stężenia (0,59%) stwierdzono jedynie w grupie leczonej insuliną Gensulin R ( $p = 0,02$ ). W indywidualnej analizie wyników badań zarówno w 2003, jak i w 2004 roku wykazano najwyższe wartości HbA<sub>1c</sub> (do 12,9%) u dziewczynek stosujących w pompie Humalog. Stężenia HbA<sub>1c</sub> w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli 2. Dzieci w grupie 3 były średnio o 7,8 roku starsze od dzieci z grupy 2 i najdłużej leczone z powodu cukrzycy (średnio o 6,7 roku), również najdłużej z zastosowaniem

OPI. W grupie tej oraz w grupie 1 w 90% przypadków używano pompy H-Tron firmy Disetronic, która nie posiada możliwości różnicowania bolusów przed posiłkami. Najdłuższy okres leczenia cukrzycy w grupie 1 wynosił 3 lata i 2 miesiące, a za pomocą OPI 18–21 miesięcy. Porównanie średnich wartości HbA<sub>1c</sub> w poszczególnych latach przedstawiono w tabeli 3. W 2003 roku stężenie HbA<sub>1c</sub> było najwyższe w grupie 1, zaś najniższe w grupie 2. Różnicę statystycznie istotną wykazano między grupami 1 i 2 ( $p = 0,0000$ ), 1 i 3 ( $p = 0,03$ ) oraz 2 i 3 ( $p = 0,01$ ). W 2004 roku stężenie HbA<sub>1c</sub> u dzieci otrzymujących IG-R (grupa 1) obniżyło się o 0,59%, różniąc się w sposób znamieny statystycznie od stężenia HbA<sub>1c</sub> u dzieci w grupie 2 ( $p = 0,01$ ). Analizę wyników badań glikemii u 22 dzieci z zastosowaniem CGMS przedstawiono w tabeli 4. Średnie wartości stężenia glukozy obejmowały okresy przed posiłkami, po posiłkach (między 50. a 70. min oraz 110. a 130. min) oraz w nocy (między 23:50 a 0:10 oraz 2:50 a 3:10). Najwyższe stężenie glukozy stwierdzono po śniadaniu w grupach 1 i 3, natomiast u większości tych dzieci w kolejnych porach doby średnie stężenia glukozy nie przekraczały wartości 160 mg/dl. W pierwszej połowie nocy stężenie glukozy w grupie 1 i 2 było prawidłowe, natomiast w grupie 3 odnotowano czę-

Tabela 4. Jedenastopunktowy profil stężenia glukozy w badaniu z zastosowaniem systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGMS) [mg/dl]

Pacjent	Przed śniadaniem	60 minut po śniadaniu	120 minut po śniadaniu	Przed obiadem	60 minut po obiedzie	120 minut po obiedzie	Przed kolacją	60 minut po kolacji	120 minut po kolacji	24:00	3:00
<b>Gensulin</b>											
1.	114	198	167	143	167	134	123	165	156	121	59
2.	121	212	178	146	165	123	156	134	120	115	86
3.	131	198	176	143	157	123	118	156	134	91	112
4.	118	179	156	121	167	136	128	149	134	117	126
5.	189	256	198	145	189	170	156	159	138	126	67
6.	145	178	154	156	187	149	110	160	145	104	117
7.	132	167	149	131	160	145	134	156	119	123	118
8.	134	177	143	116	145	123	134	167	123	89	98
9.	119	235	167	135	148	168	120	145	134	110	87
10.	129	189	145	121	167	134	101	167	123	126	113
<b>NovoRapid</b>											
1.	121	156	123	118	134	123	118	156	123	98	110
2.	132	156	123	123	156	123	100	152	134	119	97
3.	110	134	115	114	134	101	98	143	121	72	78
4.	128	167	145	134	167	125	156	178	121	124	122
5.	119	165	134	123	159	137	132	167	145	107	98
6.	129	156	134	156	134	167	178	156	146	129	119
<b>Humalog</b>											
1.	110	189	156	134	156	123	134	156	112	116	189
2.	118	178	167	121	155	121	98	158	121	79	245
3.	134	202	198	145	159	156	117	142	153	46	289
4.	124	189	178	135	146	157	143	159	134	121	137
5.	139	208	191	135	163	149	129	163	157	143	167
6.	105	178	165	143	167	156	134	162	134	81	289

Wszystkie wartości są średnią obliczoną z pomiarów glikemii między 50. a 70. minutą oraz 110. a 130. minutą po posiłkach oraz między godzinami 23:50 a 0:10 oraz 2:50 a 3:10. CGMS (continuous glucose monitoring system) — system ciągłego monitorowania glikemii

ste hipoglikemie ( $< 50$  mg/dl), które mogły być przyczyną kontrregulacji oraz wysokich wartości glukozy w drugiej połowie nocy. Hipoglikemie bezobjawowe w badaniu CGMS (stężenie glukozy  $< 60$  mg/dl) zanotowano u 13 spośród 22 badanych (59%), w grupie 1 u 5 spośród 10 pacjentów, natomiast w grupach 2 i 3 u 8 spośród 12 pacjentów. Niedocukrzenia trwały 15–120 minut, średnio 95 min/dobę/pacjenta. Najdłuższe hipoglikemie obserwowano w pierwszej połowie nocy u wszystkich pacjentów, natomiast najniższe wartości glukozy ( $< 50$  mg/dl) tylko w grupie dzieci leczonych insuliną Humalog (grupa 3). Hipoglikemiom ujawnionym w badaniu CGMS nie towarzyszyły objawy kliniczne, a 80% z nich odnotowano wyłącznie na podstawie badania CGMS. Żadne dziecko w okresie 2 lat nie wymagało podania glukagonu.

Z powodu kwasicy metabolicznej wymagającej podania płynów oraz insuliny pozajelitowo w klinice w ciągu 2 lat leczono 6 dzieci, spośród których 2 osoby dwukrotnie. Najczęściej (12%) rozpoznawano ją u dzieci w grupie 3, a jej przyczyną były infekcje wirusowe przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz w jednym przypadku blokada pompy (zapchanie drenu). Blokadę pompy zanotowano u 2 dzieci tylko w grupie 3.

## Dyskusja

W randomizowanych badaniach DCCT jednoznacznie wykazano, że poprawa kontroli glikemii oraz dalsze obniżanie średniego stężenia  $HbA_{1c}$  jest najważniejszym czynnikiem redukującym ryzyko wystąpienia powikłań mikro- i makronaczyniowych. Autorzy badań podkreślają, że obniżanie stężenia glukozy i  $HbA_{1c}$  oraz intensyfikacja leczenia zwiększają ryzyko ciężkich hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała, jednak systematyczna edukacja terapeutyczna oraz regularne monitorowanie stężenia glukozy znacznie zmniejsza zagrożenie rozwoju tych powikłań [1–3, 10]. Intensywne leczenie cukrzycy ma na celu naśladowanie fizjologicznego profilu wydzielania insuliny, co obecnie uważa się za podstawowy cel leczenia cukrzycy typu 1. Wielu autorów podkreśla, że intensywna terapia oraz regularnie prowadzona samokontrola zapobiegają ostrym i przewlekłym powikłaniom cukrzycowym, pozwalają na realizowanie planów dnia, poprawiając jednocześnie komfort życia [1–3, 20]. Intensywną terapię cukrzycy typu 1 można realizować, podając insulinę za pomocą wstrzykiwacza metodą wielokrotnych wstrzyknięć w ciągu doby lub stosując ciągły wlew podskórny z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej. Leczenie intensywne zawsze jest poprzedzone fachową

edukacją terapeutyczną, która określa zasady terapii, żywienia oraz samokontroli konieczne do uzyskania zamierzonych celów terapeutycznych. Wszystkie metody intensywnej insulinoterapii mają na celu osiągnięcie podstawowego stężenia insuliny odpowiedzialnego za normalizację przemian metabolicznych oraz stężenia poposiłkowego ściśle skorelowanego z hiperglikemią po posiłku [1, 6, 15]. Powszechną metodą kontroli stężenia glukozy jest oznaczenie go we krwi kapilarnej za pomocą glukometru. Uzyskanie szczegółowych informacji o wartościach glukozy w ciągu całej doby jest możliwe dzięki ciągłemu monitorowaniu glukozy z wykorzystaniem CGMS. W badanej grupie monitorowanie glikemii za pomocą CGMS zastosowano u 22 pacjentów, natomiast pozostałe dzieci kontrolowały leczenie cukrzycy, oznaczając stężenie glukozy we krwi kapilarnej glukometrami AccuChek lub Smart Scan. W analizie oznaczeń glikemii z zastosowaniem CGMS wykazano częste występowanie hipoglikemii nocnych, które rozpoznano wyłącznie na podstawie systemu ciągłego monitorowania (80%). Pozostałe 20% hipoglikemii rozpoznawano w wyniku badania glukometrem w różnych porach dnia, często towarzyszyły im objawy kliniczne (osłabienie, potliwość, bóle głowy). W badaniach Boland i wsp. obecność bezobjawowych hipoglikemii wykazano aż u 70% pacjentów, natomiast Kaufman i wsp. stwierdzili 2-krotnie częstsze występowanie hipoglikemii w porach nocnych [11, 12]. Od wielu lat w celu wyrównania hiperglikemii poposiłkowej stosuje się humanizowane krótko-działające insuliny (*regular*) oraz szybko-działające analogi insuliny wytwarzające terapeutyczne stężenie we krwi w 0.–15. minut po wstrzyknięciu podskórnym [3, 21, 22]. Maksymalna biodostępność szybko-działających analogów rozpoczyna się po 15 minutach od wstrzyknięcia, natomiast insuliny w roztworze po 30 minutach, na co należy zwracać uwagę, ustalając bolusy przedposiłkowe, po których maksymalna aktywność insuliny powinna być prawie równorzędna z narastaniem glikemii poposiłkowej [3]. Autorzy, porównując glikemię poposiłkową u pacjentów stosujących analogi szybko-działające (lispro, aspart) oraz insulinę *regular* (IR) w OPI, wykazali u pacjentów leczonych IR wyższe wartości glikemii po śniadaniu, niższe przed kolacją oraz w godzinach nocnych. Stężenia glukozy na czczo, przed i po obiedzie oraz przed snem były podobne u wszystkich badanych. Hipoglikemie ( $< 50$  mg/dl) najrzadziej obserwowano u pacjentów otrzymujących insulinę Humalog oraz IR, a najczęściej u stosujących insulinę aspart [13–15]. Inne badania randomizowane przeprowadzone przez Recasens i wsp. [20] porównujące

efekt leczenia pacjentów insuliną IR i lispro wykazały u osób otrzymujących insulinę lispro niższe wartości glikemii po śniadaniu, natomiast w pozostałych porach dnia różnica między grupami nie była statystycznie istotna. Stężenie HbA<sub>1c</sub> obniżyło się w obu grupach, jednak w grupie leczonej insuliną IR redukcję zanotowano u 73,9%, a w grupie stosującej insulinę lispro u 68% pacjentów. Częstość ciężkich hipoglikemii w obu badanych grupach była podobna. We własnym materiale klinicznym w 2003 i 2004 roku najlepsze wyrównanie metaboliczne stwierdzono w grupie dzieci leczonych insuliną NovoRapid, natomiast u osób z grup leczonych IG-R stężenie HbA<sub>1c</sub> w 2003 roku było najwyższe, jednak w 2004 roku obniżyło się, a różnica była statystycznie istotna. Analiza wyników badania glikemii za pomocą CGMS wykazała wyższe stężenie glukozy po śniadaniu u dzieci leczonych IG-R oraz insuliną Humalog niż u dzieci stosujących insulinę NovoRapid. Analizując przebieg glikemii, można stwierdzić, że przyczyną wyższych wartości glikemii po posiłkach w grupie 1 i 3 może być niedostosowanie pory spożywania posiłku do hipoglikemizującego działania IG-R (insulina i posiłek) oraz nieprawidłowe obliczenie i podanie bolusa insuliny Humalog przed posiłkami (tylko bolusy proste). Dobre wyrównanie metaboliczne u dzieci leczonych insuliną NovoRapid wynika z ich młodego wieku (kontrola wyłącznie ze strony rodziców), krótkiego okresu leczenia cukrzycy, jak również z możliwości podania insuliny w bolusach złożonych, uwzględniając ilość i jakość wymienników węglowodanowych, białkowych i tłuszczowych (pompa MiniMed). W grupach 1 i 3 większość stanowiły dzieci w okresie dojrzewania, długo chorujące na cukrzycę oraz stosujące OPI, u których nie ma możliwości podawania zmiennych bolusów. Przyczyną hiperglikemii obserwowanej w drugiej połowie nocy u dzieci z grupy 3 była prawdopodobnie kontrregulacja wynikająca z hipoglikemii spowodowanej podaniem zbyt dużych dawek insuliny we właściwym w porach przed i około północy. Badania autorów wykazały, że poposiłkowe stężenia glukozy mają 30–40-procentowy udział w całodziennej hiperglikemii oraz największy wpływ na wyrównanie metaboliczne w cukrzycy. W licznych badaniach klinicznych zwraca się uwagę na problem hiperglikemii przedpołudniowej, której przyczynę badacze upatrują między innymi w oporności wątrobowej i tkankowej dla insuliny, niedoborze insuliny podawanej w dawkach podstawowych, ale także w działaniu hormonów kontrregulacyjnych, co ma szczególne znaczenie w okresie dojrzewania [14, 22–24]. Jedynie w grupie 2 badane dzieci były przed

okresem dojrzewania, co również mogło wpłynąć na dobre wyrównanie metaboliczne w tej grupie. Analizując przedstawione dane, można podejrzewać, że przyczyną hiperglikemii poposiłkowych mogły być: znaczna liberalizacja diety oraz częste spożywanie słodczy i węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym, na co zwracają uwagę również inni autorzy [4, 8, 14]. Wysokie stężenie glukozy nasila stres oksydacyjny, który odpowiada za rozwój powikłań naczyniowych. Wolne rodniki tlenowe odgrywają istotną rolę w uszkodzeniu śródbłonka naczyniowego, pogarszają gospodarkę lipidową, hamują produkcję przeciwutleniaczy oraz prostaglandyn. Udowodniono, że obniżenie glikemii w ciągu całej doby, w tym szczególnie glikemii poposiłkowej, oraz redukcja epizodów hipoglikemii wpłynęły korzystnie na zmniejszenie średniego stężenia cholesterolu, triglicerydów, fibrynogenu oraz dwualdehydu malonowego — wskaźnika stresu oksydacyjnego [4]. Hiperglikemia poposiłkowa jest udowodnionym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [4, 23, 24]. Według licznych autorów najlepszą metodą terapii cukrzycy, umożliwiającą redukcję hiperglikemii może być intensywna czynnościowa insulinoterapia, a sposobem ich ujawnienia — zastosowanie CGMS [4, 20, 23]. Mohammed i wsp., podając insulinę Humalog w OPI przed posiłkami zawierającymi 50 g węglowodanów o różnym indeksie glikemicznym, prawidłowe wartości glikemii w 30.–180. minucie zanotowali tylko u pacjentów, którzy spożywali węglowodany o niskim i średnim indeksie glikemicznym (kasza jęczmienna, makarony), natomiast po posiłkach węglowodanowych o wysokim indeksie glikemicznym (białe pieczywo, ziemniaki purée) stężenie glukozy było wyższe i utrzymywało się przez 3–4 godziny. Autorzy, obserwując korelację częstości hipoglikemii z rodzajem spożywanych węglowodanów, wykazali, że posiłek składający się z węglowodanów łatwo przyswajalnych (soki owocowe) stwarzał znacznie większe ryzyko wystąpienia późnych hipoglikemii oraz hiperglikemii w pierwszej godzinie po posiłku [8]. W rekomendacjach *American Diabetes Association* (ADA) wskazano na udział węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym w nieprawidłowym wyrównaniu metabolicznym [9]. Pietrzak podkreślił, że podanie analogu jest możliwe również przed posiłkiem i nie pogarsza to wyrównania metabolicznego. Jednak szybki wzrost glikemii, szczególnie po posiłkach bogatych w węglowodany, może po dłuższym czasie wpływać negatywnie na rozwój powikłań naczyniowych [25]. Badania randomizowane porównujące efekt terapii insulinami Gensulin podanymi podskórnie z leczeniem innymi



insulinami o podobnym okresie działania oraz ich biodostępność udowodniły porównywalną skuteczność terapeutyczną insulin Gensulin oraz bezpieczeństwo ich stosowania [16–19]. Badania Bode i wsp. oraz innych autorów wykazały, że optymalizacja terapii insuliną *regular* i dobre wyrównanie metaboliczne można uzyskać, podając insulinę *regular* 30 minut, zaś insulinę lispro 0–5 minut przed posiłkiem [7, 15, 20]. Autorzy zwracają uwagę, że ważnym elementem każdej terapii jest szczegółowa edukacja obejmująca między innymi omówienie farmakokinetyki i farmokodynamiki działania insulin [2, 3, 12]. Wielu autorów podkreśla, że podawanie insuliny lispro przy użyciu OPI w porównaniu z wlewem podskórnym insuliny krótkodziałającej pozwala na większy komfort terapii i redukcję hipoglikemii, jednak brak „depo” insuliny w tkankach zwiększa ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej, szczególnie w przypadku problemów z wkluciem lub awarii pompy [26, 27]. W niniejszym badaniu kwasicę metaboliczną rozpoznano w każdej grupie, ale najczęściej w grupie leczonej insuliną Humalog. Tylko u 1 dziecka przyczyną kwasicy była blokada cewnika, natomiast u pozostałych infekcje, najczęściej przewodu pokarmowego. Bode i wsp. oraz inni autorzy zwracają uwagę na większe ryzyko wystąpienia kwasicy u osób leczonych insuliną lispro w OPI. Podkreślają oni, że dobra współpraca pacjenta z rodziną, stała edukacja oraz systematyczna kontrola stężenia glukozy redukuje ryzyko kwasicy, zwłaszcza w nocy. Aktywne włączenie chorego w proces terapii czyni go nie tylko współodpowiedzialnym za stan swojego zdrowia, ale również pozwala łatwiej zaakceptować chorobę [4, 15, 20]. Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że dokładne obliczanie ilości spożywanych kalorii [WW + WB + WT (wymienniki węglowodanowe + wymienniki białkowe + wymienniki tłuszczowe)] przez pacjentów/rodziców, ograniczenie spożycia węglowodanów o wysokim indeksie glikemicznym oraz precyzyjne wyliczenie dawki insuliny podawanych w bolusach i we wlewie podstawowym zmniejszy u badanych pacjentów ryzyko hiperglikemii poposiłkowych oraz zredukuje częstość hipoglikemii, szczególnie w godzinach nocnych. Terapia z wykorzystaniem OPI zwiększa swobodę życia, pozwala na swobodne planowanie pór, wielkości oraz rodzajów posiłków przez pacjenta, co szczególnie podkreślają nastolatki. Wielu autorów zwraca uwagę na korzyści płynące z leczenia za pomocą pompy u osób uprawiających sport. Wysiłek fizyczny jest bardzo ważnym elementem terapii cukrzycy, szczególnie u dzieci, jednak zanim zostanie włączony w codzienny plan dnia wskazane jest dokładne

ustalenie zapotrzebowania na insulinę zarówno w trakcie jego trwania, jak również kilka godzin po wysiłku. Badane dzieci uczestniczyły w zajęciach fizycznych w szkole, ale również poza nią. W trakcie 2-letniej obserwacji ustalono, że przyczyną niedocukrzeń występujących w godzinach dziennych najczęściej były nieprawidłowe dawki insuliny podawanych po wysiłku. Żadne dziecko nie wymagało podania glukagonu. W celu optymalizacji stężenia glukozy insulinę Gensulin należy podać 30 minut przed posiłkiem. Warunkiem prawidłowego wyrównania metabolicznego jest przestrzeganie zaleceń dietetycznych oraz godzin podania insuliny i spożycia posiłków. Podanie insuliny R nie zwiększa ryzyka występowania hipoglikemii bezobjawowych oraz jawnych. Przy ocenie skuteczności terapii cukrzycy u dzieci najlepszą metodą kontroli glikemii jest badanie wykonywane system ciągłego monitorowania.

## PIŚMIENNICTWO

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
2. Rolla A.: The pathophysiological basis for intensive insulin replacement. *Internat. J. Obes.* 2004; 28 (supl. 2): 53–57.
3. Gómez-Pérez F.J., Rull J.A.: Insulin therapy: current alternatives. *Arch. Med. Res.* 2005; 36: 258–272.
4. Trepińska M., Zozulińska D., Araszkievicz A. i wsp.: Ocena samokontroli i glikemii u chorych na cukrzycę typu 1 leczonych metodą intensywnej czynnościowej insulinoterapii. *Diab. Prakt.* 2002; 3: 2, 69–73.
5. Kozioł M., Śliwa-Strojek K., Kozioł H. i wsp.: Humulina R vs. Lispro w algorytmie intensywnej insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 1 z retinopatią prostą. *Diab. Dośw. Klin.* 2003; 3: 347–353.
6. Di Meglio L.A., Pottorff T.M., Boyd S.R. i wsp.: A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J. Pediatr.* 2004; 145: 380–384.
7. Umpierrez G.E., Latif K., Stoeveer J.: Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am. J. Med.* 2004; 117: 291–296.
8. Mohammed N.H., Wolever Th.M.S.: Effect of carbohydrate source on post-prandial blood glucose in subjects with type 1 diabetes treated with insulin lispro. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2004; 65: 29–35.
9. American Diabetes Association Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25 (supl. 1): S50–S60.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group Implementation of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 361–375.
11. Kaufman F.R., Austin J., Neinstein A. i wsp.: Nocturnal hypoglycemia detected with the continuous glucose monitoring system in pediatric patients with type 1 diabetes. *J. Pediatr.* 2002; 141: 625–630.
12. Boland E., Monsod T., Delucia M. i wsp.: Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 1858–1862.

13. American Diabetes Association: Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775–778.
14. Deeb L.C., Holcombe J.H., Brunelle i wsp.: Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 1175–1179.
15. Bode B., Weinstein R., Bell D. i wsp.: Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2002; 25: 3, 439–444.
16. Turkie W.: Ocena biorównoważności i dostępności biologicznej nowej rekombinowanej insuliny (Gensulin — Bioton) w porównaniu z referencyjną rekombinowaną insuliną (Human Actrapid — NND) przy użyciu procedury euglycemic clamp. *Diabet. Prakt.* 2003; 4: 299–304.
17. Krzymień J., Wójcicki J.M., Bogiel M. i wsp.: Randomizowane badania porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia insuliną Gensulin z insulinami ludzkimi znanego producenta u chorych na cukrzycę typu 1 poddanych intensywnej insulinoterapii podczas krótkotrwałej hospitalizacji. *Diab. Prakt.* 2003; 4: 279–285.
18. Kozek E., Grzeszczak W., Gumprecht J. i wsp.: Wieloośrodkowe badanie otwarte oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny ludzkiej Gensulin u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 — założenia badania i wyniki wstępne po 28 tygodniach. *Diab. Prakt.* 2003; 4: 287–293.
19. Noczyńska A., Wąsikowa R.: Wyniki leczenia insulinami HM firmy Bioton, NovoNordisk oraz Eli Lilly u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 rozpoznaną w latach 2001 i 2002. *Diabet. Prakt.* 2003; 4: 295–298.
20. Recasens M., Aguilera E., Morinigo R. i wsp.: Insulin Lispro is as effective as regular insulin in optimising metabolic control and preserving b-cell function at onset of type 1 diabetes mellitus. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2003; 60: 153–159.
21. Gale E.A.M.: A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with type 1 diabetes on intensified therapy. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 209–214.
22. Riddle M.C.: Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 1990; 13: 676–686.
23. Bastyr E.J., Stuart C.A., Brodows R.G. i wsp.: Therapy focused on lowering post prandial glucose, not fasting glucose may be superior for lowering HbA<sub>1c</sub>. *Diabetes Care* 2000; 23: 1236–1241.
24. Monnier L., Colette C., Rabasa-Lhoret R. i wsp.: Morning hyperglycemic excursion. A constant failure in the metabolic control of non-insulin — using patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 4, 737–741.
25. Pietrzak M.: Intensywna czynnościowa insulinoterapia — analogi czy insuliny ludzkie krótko działające. *Przewodnik Lekarza* 2005; 3: 75, 133–139.
26. Reichel A., Rietzsch H., Kohler H.J. i wsp.: Cessation of insulin infusion at night-time during CSII-therapy: comparison of regular human insulin and insulin lispro. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 1998; 106: 168–172.
27. Attia N., Jones T.W., Holcombe J., Tamborlane W.V.: Comparison of human regular and lispro insulin after interruption of continuous subcutaneous insulin infusion and the treatment of acutely decompensated IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21 (5): 817–821.