

Joanna Nazim, Marta Ciechanowska, Aleksandra Górka, Jerzy Starzyk

Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Wyniki leczenia ciągłym podskórnym wlewem insuliny u małych dzieci chorych na cukrzycę typu 1

Continuous subcutaneous insulin infusion in preschool children with type 1 diabetes mellitus

STRESZCZENIE

WSTĘP. Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia, umożliwiającą uzyskanie wartości glikemii zbliżonych do normy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku szkolnym chorych na cukrzycę typu 1. Celem pracy była ocena wyników leczenia CSII u najmłodszych dzieci chorych na cukrzycę typu 1 pozostających pod opieką Poradni Diabetologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

MATERIAŁ I METODY. Badanie przeprowadzono wśród 15 dzieci (8 dziewczynek i 7 chłopców), średnia ich wieku w momencie rozpoczęcia leczenia pompą wynosiła $5,6 \pm 1,6$ roku (zakres 2,1–7,8), średni czas trwania cukrzycy — $2,3 \pm 1,1$ roku (zakres 0,8–3,9), natomiast mediana czasu leczenia CSII — 27 miesięcy (19–32 mies.). Hemoglobinę glikowaną (HbA_{1c}) badano co najmniej 4 razy w roku metodą HPLC (*high performance liquid chromatography*) (BioRad).

WYNIKI. Stężenie HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia CSII wynosiło $6,8 \pm 0,7\%$ i było znacząco niższe od jego średniej wartości przed włączeniem CSII, równej $7,1 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Wartości HbA_{1c} nie zmieni-

ły się w przebiegu dalszej obserwacji i po 24 miesiącach terapii CSII wynosiły $6,7 \pm 0,6\%$, a po 30 miesiącach (u 8 dzieci najdłużej leczonych) — $6,8 \pm 0,9\%$. Średnie stężenie HbA_{1c} u wszystkich dzieci przez cały okres leczenia pompą wynosiło $6,8 \pm 0,7\%$. Wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) przed leczeniem CSII i w trakcie terapii nie zmieniły się ($16,5 \pm 0,9$ kg/m² vs. $16,7 \pm 1,6$ kg/m², BMI-SDS 0,77 vs. 0,63). Zaobserwowano zmniejszenie dobowego zapotrzebowania na insulinę po zmianie leczenia z wielokrotnych wstrzyknięć na CSII (0,75 vs. 0,69 j./kg/d.). Częstość ciężkich niedocukrzeń przed leczeniem CSII i w trakcie terapii była jednakowa (1 epizod przed i 1 w czasie CSII).

WNIOSKI. Ciągły podskórny wlew insuliny jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia najmłodszych dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Umożliwia uzyskanie optymalnej kontroli glikemii bez ryzyka ciężkich niedocukrzeń i zwiększenia wartości BMI.

Słowa kluczowe: ciągły podskórny wlew insuliny, pompy insulinowe, dzieci, cukrzyca typu 1

ABSTRACT

INTRODUCTION. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) has been shown to be a safe and effective method of insulin therapy in adults, adolescents and older children with type 1 diabetes mellitus. The aim of this study was to evaluate the results of CSII treatment in preschool diabetic children attending diabetes clinic in University Children Hospital in Kraków.

Adres do korespondencji: Dr med. Joanna Nazim
ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków
tel. 0600 420 013; faks (012) 658 10 05
e-mail: jnazim@wp.pl

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 6, 307-310
Copyright © 2004 Via Medica
Nadesłano: 3.11.2004 Przyjęto do druku: 2.12.2004

MATERIAL AND METHODS. The data of 15 children (8 girls, 7 boys) were analysed, mean age at CSII initiation: 5.6 ± 1.6 years (range 2.1–7.8 years), diabetes duration: 2.3 ± 1.1 years (range: 0.8–3.9 years), median follow-up period: 27 months (19–32 months). Glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) was measured at least 4 times a year by HPLC (BioRad).

RESULTS. Mean HbA_{1c} in the year preceding CSII initiation was $7.1 \pm 0.8\%$ and significantly decreased during the first 6 months of CSII treatment to $6.8 \pm 0.7\%$ ($p < 0.05$). HbA_{1c} did not change at the further follow-up $6.7 \pm 0.6\%$ after 24 months and $6.8 \pm 0.9\%$ after 30 months in 8 kids with the longest period of CSII treatment. Mean HbA_{1c} for all postpump visits for all children was $6.8 \pm 0.7\%$. BMI values did not change (BMI-SDS prepump 0.77 vs. 0.63 during CSII). The total daily insulin requirement decreased from 0.75 U/kg at multiple daily injections to 0.69 U/kg during pump therapy. The frequency of severe hypoglycemia was the same.

CONCLUSION. CSII is safe and effective method to improve metabolic control in youngest children with type 1 diabetes.

Key words: continuous subcutaneous insulin infusion, insulin pump therapy, children, type 1 diabetes

Wstęp

Wyniki badania *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) dowiodły, że optymalna kontrola metaboliczna istotnie zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań cukrzycy u osób, u których choroba rozpoczęła się w wieku rozwojowym [1]. Dlatego celem leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży są: uzyskanie wartości glikemii zbliżonych do normy przy równoczesnym zminimalizowaniu zagrożenia ciężkimi niedocukrzeniami, zapobieganie nadmiernemu przyrostowi masy ciała oraz starania o jak najlepszą jakość życia dziecka i jego rodziny. Wdrożenie nowoczesnych metod leczenia, w tym ciągłego podskórnego wlewu insuliny za pomocą osobistej pompy (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*), umożliwiło realizację tych celów u osób dorosłych, młodzieży i dzieci [2]. Uzyskanie dobrych wyników leczenia jest szczególnie problematyczne u najmłodszych dzieci chorych na cukrzycę, ze względu na znaczne wahania glikemii związane z nieprzewidywalną aktywnością fizyczną, zmiennym apetytem, częstymi infekcjami oraz dużą wrażliwością na insulinę i wynikające z tego trudności w jej precyzyjnym

dawkowaniu. Dodatkowym problemem jest zagrożenie ciężkimi hipoglikemiami, które u małych dzieci mogą prowadzić do zaburzeń neurologicznych nie spotykanych w przypadku dzieci starszych i osób dorosłych [3]. Zastosowanie CSII jest metodą z wyboru w leczeniu chorych na cukrzycę dzieci w wieku przedszkolnym.

Celem pracy jest ocena wyników terapii CSII wśród najmłodszych dzieci chorych na cukrzycę typu 1 pozostających pod opieką Poradni Diabetologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

Materiał i metody

Badaniem objęto 15 dzieci (8 dziewczynek i 7 chłopców) chorych na cukrzycę typu 1, pozostających pod stałą opieką Poradni Diabetologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, u których leczenie CSII wdrożono przed ukończeniem 8. roku życia, a czas obserwacji wyników tej terapii wynosił co najmniej 12 miesięcy. Średni wiek dzieci w momencie rozpoczęcia leczenia za pomocą pompy wynosił $5,6 \pm 1,6$ roku (zakres 2,1–7,8), średni czas trwania cukrzycy — $2,3 \pm 1,1$ roku (zakres 0,8–3,9), zaś mediana czasu leczenia CSII — 27 miesięcy (zakres 19–32 mies.).

Wskazania do leczenia CSII w grupie najmłodszych dzieci były następujące: szczególnie chwiejny przebieg cukrzycy ze znacznymi wahaniami glikemii w ciągu dnia, duża wrażliwość na działanie insuliny (szczególnie krótkodziałającej), zmiany podstawowego zapotrzebowania na insulinę w ciągu doby (tendencja do hipoglikemii w godzinach porannych), zła tolerancja wielokrotnych zastrzyków insuliny, zmienny apetyt. Warunkiem wprowadzenia terapii za pomocą pompy była również możliwość zapewnienia właściwej opieki przez rodziców i otoczenie. Przed rozpoczęciem CSII dzieci leczono wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny na dobę.

Rodziców i opiekunów dziecka przeszkolono w zakresie zasad technicznej obsługi pompy. Uczestniczyli oni również w szkoleniu na temat adaptacji dawek insuliny i leczenia żywieniowego.

Po rozpoczęciu leczenia CSII wizyty kontrolne dzieci w poradni cukrzycowej odbywały się co 3 miesiące lub, w razie potrzeby, częściej. Dodatkowych porad dotyczących bieżących problemów związanych z leczeniem pompą udzielano również telefonicznie.

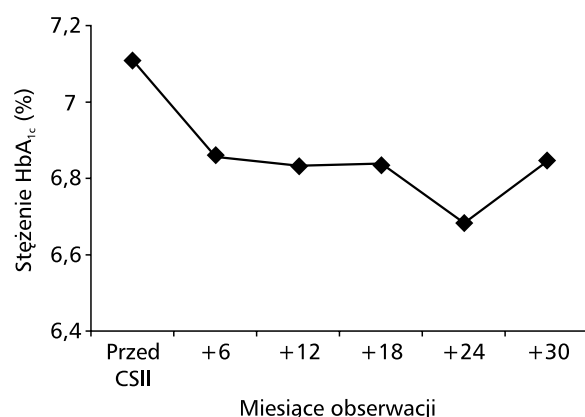
Kontrolę glikemii oceniano na podstawie oznaczeń odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Badanie to wykonywano co najmniej 4 razy w roku, stosując metodę HPLC (*high performance liquid chromatography*) (BioRad). Zakres wartości referencyjnych wynosił 4,5–6,5%. Dla każdego dziecka obli-

czono średnią wartość HbA_{1c} na podstawie wyników oznaczeń jej odsetka wykonanych w ciągu roku poprzedzającego rozpoczęcie terapii CSII. W obliczeniach nie uwzględniano wartości stężeń HbA_{1c} uzyskanych w okresie do 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

W celu zbadania istotności różnic między wartościami HbA_{1c} , wielkością dawki insuliny i wskaźnika masy ciała przed leczeniem CSII i w trakcie terapii zastosowano test *t*-Studenta dla par powiązanych. Wartości *p* mniejsze niż 0,05 uznano za dowód istotności różnic.

Wyniki

Zmiany odsetka stężenia HbA_{1c} w czasie całego okresu obserwacji badanej grupy przedstawiono na rycinie 1. Stężenie HbA_{1c} po 6 miesiącach leczenia CSII wynosiło $6,8 \pm 0,7\%$ i było znamienne niższe w porównaniu do średniej HbA_{1c} przed włączeniem CSII, równej $7,1 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). W przebiegu dalszego leczenia za pomocą pompy wartości stężenia HbA_{1c} nie zmieniły się istotnie i wynosiły $6,7 \pm 0,6\%$ po 24 miesiącach i $6,8 \pm 0,9\%$ po 30 miesiącach (u 8 najdłużej leczonych dzieci). Średnia wartość HbA_{1c} u wszystkich dzieci w czasie całego okresu leczenia pompą wynosiła $6,8 \pm 0,7\%$. Mimo poprawy wyników leczenia i większej swobody w doborze posiłków, nie obserwowano zwiększania się masy ciała względem wzrostu oraz wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) przed leczeniem CSII i w trakcie terapii (wartości bezwzględne: $16,5 \pm 0,9 \text{ kg/m}^2$ vs. $16,7 \pm 1,6 \text{ kg/m}^2$, BMI-SDS 0,77 vs. 0,63). Zaobserwowano niewielkie obniżenie dobowego zapotrzebowania na insulinę po zmianie leczenia z metody wielokrotnych wstrzyknięć na CSII (0,75 vs. 0,69 j./kg/d.), ale różnica ta była nieznamienista.



Rycina. 1. Kontrola glikemii przed zastosowaniem ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) i w czasie terapii

Podstawowe zapotrzebowanie na insulinę stanowiło średnio 33% całkowitej dobowej dawki insuliny i wahało się w granicach 10–50%.

Częstość ciężkich niedocukrzeń przed leczeniem CSII i w trakcie terapii była jednakowa. U 1 dziecka zanotowano po 1 epizodzie ciężkiej hipoglikemii zarówno w czasie leczenia wielokrotnymi wstrzyknięciami, jak i za pomocą pompy. Podczas leczenia CSII nie stwierdzono epizodów kwasicy ketonowej.

Dyskusja

W wielu badaniach dowiedziono skuteczności leczenia CSII u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, jak również u młodzieży i dzieci w wieku szkolnym [4–7]. Wdrożenie tej metody wiązało się ze znamienym zmniejszeniem odsetka HbA_{1c} oraz częstości ciężkich niedocukrzeń. Mimo wieloletnich doświadczeń w leczeniu CSII u najmłodszych pacjentów, metodę tę szerzej stosuje się dopiero w ostatnich latach. Litton i wsp. [8] uzyskali znamienne poprawę wyników kontroli glikemii (zmniejszenie stężenia HbA_{1c} z 9,5% do 7,9% u 9 dzieci w wieku 2,5–5 lat leczonych CSII przez średnio 12 mies.). Korzystny efekt terapeutyczny CSII u 26 dzieci w wieku do 7. roku życia w okresie 12 miesięcy obserwacji uzyskali również Ahern i wsp. [9]. W wymienionych publikacjach przedstawiono wyniki leczenia za pomocą pompy w stosunkowo krótkim okresie od kilku miesięcy do roku. W niniejszej pracy wykazano nie tylko znamienne poprawę kontroli glikemii u małych dzieci chorych na cukrzycę po wdrożeniu leczenia za pomocą pompy, ale również trwałość korzystnego efektu terapeutycznego — stabilne stężenie HbA_{1c} utrzymujące się w przedziale 6,6–6,8% przez co najmniej 2 lata u 11 spośród 15 badanych dzieci. Długofalowe obserwacje wyników leczenia CSII wskazują na pogarszanie się kontroli metabolicznej po dłuższym okresie stosowania CSII [10] i dowodzą trwałości uzyskanej początkowo znamiennej poprawy wyrównania cukrzycy [11, 12]. W badaniu Weinzimera i wsp. [11], przeprowadzonym w grupie 65 dzieci w wieku przedszkolnym, wykazano znamienne poprawę kontroli glikemii po 6 miesiącach stosowania CSII, przy czym dobre wyniki leczenia udało się utrzymać przez 3–4 lata obserwacji. Wieloletnim doświadczeniem cieszy się również ośrodek warszawski. Pańkowska i wsp. [12] uzyskali znamienne poprawę kontroli glikemii u 61 dzieci do 10. roku życia w ciągu 2 lat leczenia za pomocą pompy.

Dzięki zastosowaniu systemu ciągłej kontroli glikemii dowiedziono, że leczenie CSII zmniejsza nie tylko średnie stężenie glukozy we krwi w ciągu doby, ale także pole pod krzywą glikemii, co oznacza mniejszy przyrost stężenia glukozy we krwi po posiłkach [13, 14].

Zmniejszenie średnich wartości glikemii u pacjentów badanych przez autorów nie spowodowało wzrostu częstości ciężkich niedocukrzeń. Według autorów większości cytowanych prac leczenie CSII wiąże się z obniżeniem ryzyka ciężkich hipoglikemii u chorych należących do różnych grup wiekowych [4–12].

Poprawie kontroli glikemii u badanych dzieci nie towarzyszył przyrost masy ciała, co również jest zgodne z danymi z piśmiennictwa [4, 5, 8, 11].

Dzieci leczone CSII w ośrodku autorów w większości przypadków otrzymały pompy insulinowe zakupione przez Fundację Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy. W pierwszej kolejności do leczenia za pomocą pompy kwalifikowano dzieci ze szczególnie chwiejnym przebiegiem cukrzycy, u których nie uzyskano zadowalających wyników terapii, mimo stosowania intensywnej insulinoterapii za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny. Fakt ten dodatkowo podkreśla znaczenie CSII w leczeniu najmłodszych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1. Dzięki kilku rodzajom bolusów posiłkowych leczenie CSII stwarzało możliwość większej swobody przy planowaniu pór, wielkości i składu posiłków. Równocześnie potencjalnie zmniejszało ryzyko hipoglikemii nocnej i powysiłkowej oraz, dzięki możliwości zastosowania zmiennego przepływu podstawowego, zapewniało lepszą kontrolę glikemii w przebiegu dodatkowych chorób infekcyjnych u dzieci. Lepsze wyniki leczenia, bezpieczeństwo oraz poprawa jakości życia dzieci i ich rodzin spowodowały, że żaden z pacjentów nie zrezygnował z leczenia CSII, mimo znacznych dodatkowych kosztów z nim związanych.

Wnioski

Ciągły podskórny wlew insuliny jest bezpieczną i efektywną metodą leczenia najmłodszych dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Terapia za pomocą pompy umożliwia uzyskanie optymalnej kontroli glikemii i poprawy jakości życia chorych bez ryzyka ciężkich niedocukrzeń i zwiększenia wskaźnika masy ciała.

PIŚMIENNICTWO

1. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Control and Complication Trial. *J. Pediatr.* 1994; 125: 177–188.
2. Weissberg-Benchell J., Antisdel-Lomaglio J., Seshadri R.: Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079–1087.
3. Rovet J.F., Ehrlich R.M., Hoppe M.: Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child. Dev.* 1988; 53: 226–234.
4. Sulli N., Shashaj B.: Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA_{1c} with low risk of hypoglycemia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003; 16: 393–399.
5. Maniatis A.K., Klingensmith G.J., Slover R.H., Mowry C.J., Chase H.P.: Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107: 351–356.
6. Boland E.A., Grey M., Oesterle A., Fredrickson L., Tamborlane W.V.: Continuous subcutaneous insulin infusion: a “new” way to achieve strict metabolic control, decrease severe hypoglycemia, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1779–1784.
7. Pańkowska E., Lipka M., Szypowska A.: Insulinoterapia i osobiste pompy insulinowe w praktyce pediatricznej. *Przeg. Pediatr.* 2003; 33: 158–164.
8. Litton J., Rice A., Friedman N., Oden J., Lee M.M., Freemark M.: Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr.* 2002; 141: 490–495.
9. Ahern J.A., Boland E.A., Doane R.: Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA_{1c} levels across all age groups. *Pediatr. Diabetes* 2002; 3: 10–15.
10. Plotnick L.P., Clark L.M., Brabcati F.L., Erlinger T.: Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1142–1146.
11. Weinzimer S.A., Ahern J.A., Doyle E.A. i wsp.: Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 2004; 114 (6): 1601–1605.
12. Pańkowska E., Lipka M., Wysocka M. i wsp.: Metabolic control in young children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump). *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2003; 9: 11–15.
13. Heptulla R.A., Allen H.F., Gross T.M., Reiter E.O.: Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr. Diabetes* 2004; 5: 10–15.
14. Deiss D., Hartmann R., Hoeffle J., Kordonouri O.: Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr. Diabetes* 2004; 5: 117–121.