



Nowoczesne metody leczenia i monitorowania cukrzycy typu 1

New developments in the treatment of type 1 diabetes mellitus

Ewa Otto-Buczowska, Przemysław Jarosz-Chobot, Krzysztof Tucholski

Górnośląskie Centrum Zdrowia Matki i Dziecka, Katowice

Streszczenie

W ostatnich latach insuliny analogowe znalazły zastosowanie w leczeniu cukrzycy metodą funkcjonalnej insulinoterapii. Krótkodziałające analogi (lispro, aspart i glulisina) oraz analogi długodziałające (glargina i detemir) znalazły zastosowanie w leczeniu cukrzycy. Analogi krótkodziałające są alternatywą dla preparatów insuliny regularnie stosowanych przed posiłkami. Te krótkodziałające analogi działają szybciej i krócej. Wynikiem tych farmakokinetycznych różnic jest zmniejszenie ryzyka występowania hipoglikemii. Dodatkowo insuliny te można podawać bezpośrednio przed posiłkiem. Długodziałające analogi zabezpieczają podstawowe 24-godzinne stężenie insuliny, jeśli są podawane raz (glargina) lub dwa razy (detemir) dziennie. W porównaniu z konwencjonalnymi insulinami o działaniu przedłużonym dają bardziej wyrównany profil insulinemii. Użycie tych długodziałających analogów pozwala na zmniejszenie incydentów hipoglikemii, zwłaszcza hipoglikemii nocnych.

Te nowe insuliny analogowe mogą zapewnić lepszą długoterminową kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę.

W ostatnich latach coraz częściej metodę wielokrotnych iniekcji insuliny (MDI, *multiple daily injections*) zastępuje się ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*). Ta droga podawania insuliny jest bardziej fizjologiczna. W ostatnich latach podawanie insuliny przy użyciu pompy insulinowej szczególnie często stosuje się w leczeniu cukrzycy u pacjentów pediatrycznych oraz u kobiet w ciąży.

Zastosowanie systemów ciągłego monitorowanie glikemii pozwala wykryć wahania glikemii nierejestrowane podczas samokontroli, takie jak hipoglikemie nocne i wczesne hiperglikemie poposiłkowe. Systemy działające w czasie rzeczywistym pozwalają obniżyć stężenie hemoglobiny glikowanej oraz ograniczyć liczbę hipo- i hiperglikemii. Do użycia wprowadza się urządzenia służące do bezinwazyjnego pomiaru glikemii. W fazie badań znajdują się systemy ciągłego pomiaru stężenia glukozy zintegrowane z pompą insulinową w modelu zamkniętej pętli, działające w pełni automatycznie, bez angażowania pacjenta. Komercyjnie dostępne są jedynie systemy działające w modelu pętli otwartej, gdzie decyzję o podaniu i dawce insuliny podejmuje pacjent. (*Endokrynol Pol* 2008; 59 (3): 246–253)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, funkcjonalna intensywna insulinoterapia, analogi insuliny, metoda wielokrotnych iniekcji (MDI), ciągły podskórny wlew insuliny (CSII), pompy insulinowe, ciągły pomiar glukozy, model pętli zamkniętej, model pętli otwartej

Abstract

In recent years, insulin analogues are the benefits of the use in functional intensive insulin therapy for the treatment of diabetes. Short-acting insulin (lispro, aspart and glulisine) and long-acting insulin (glargine and detemir) have been developed for the management of diabetes. Short-acting insulin analogues are an alternative to regular human insulin before meals. These new short-acting insulin analogues show more rapid onset of activity and a shorter duration of action. As a result of these pharmacokinetic differences, an improved postprandial glycemic control is achieved, without increasing the risk of hypoglycemia. In addition, these insulin analogues can be administered immediately before a meal. The long-acting insulin analogues provide basal insulin levels for 24 h when administered once (glargine) or two (detemir) daily. Compared with previous intermediate- or long-acting conventional insulin, these insulins shows a flat profile of plasma insulin levels. The use of these long-acting insulin analogues appears to be associated with a reduced incidence of hypoglycemia, especially at night. The availability of these new insulin analogues has the potential to significantly improve long-term control over blood glucose in diabetic patients. In recent years more and more frequently the method of multiple daily injections (MDI) of insulin is being replaced by the method of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). It is the most physiological way to administer insulin. In recent years treatment with insulin pumps has been used more frequently in the pediatric patients and in the treatment of diabetes in pregnancy. Use of continuous glucose monitoring systems enables detection of glycemia fluctuations unrevealed by self-monitoring of blood glucose, such as night hypoglycemia and early postprandial hyperglycemia. Real-time systems allow to reduce HbA_{1c} levels and limit number of excursions. Non-invasive glucose measurement devices are introduced. Fully automated continuous glucose monitoring systems integrated with insulin pumps operating in closed-loop model, requiring no patient assistance, are still being researched. Commercially available systems operate in open-loop model, where the patient has to decide on administration and dose of insulin. (*Pol J Endocrinol* 2008; 59 (3): 246–253)

Key words: diabetes type 1, functional intensive insulin therapy, insulin analogues, method of multiple daily injections (MDI), continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), insulin pumps, continuous glucose monitoring, closed-loop model, open-loop model



Prof. dr hab. med. Ewa Otto-Buczowska, Górnośląskie Centrum Zdrowia Matki i Dziecka, ul. Medyków 16, 40-752 Katowice,
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Tabela I. Rodzaje insuliny stosowanych w terapii i profile ich działania

Table I. Types of insulins used in therapy and their action profiles

Typ insuliny — nazwa preparatu	Początek działania (h)	Szczyt działania (h)	Czas działania (h)
Insuliny krótkodziałające: Actrapid, Gensulin R, Humulin R, Polhumin R	0,5–1	2–4	5–8
Analogi szybko działające: Humalog, Novorapid	0,1–0,25	1–3	3–5
Insuliny o przedłużonym czasie działania: Gensulin N, Humulin N, Insulatard, Polhumin N	1–1,5	6–8	12–18
Analogi długodziałające: Lantus,	2–4	–	22–24
Levemir	1–2	6–12	20–24

Rozpoznanie cukrzycy typu 1 bezwzględnie wymaga włączenia leczenia insuliną, ponieważ istotą choroby jest całkowity brak lub niedostateczna produkcja endogenna tego hormonu.

Rodzaje insuliny

W leczeniu chorych na cukrzycę typu 1 stosuje się insuliny uzyskiwane drogą rekombinacji DNA o budowie dokładnie odpowiadającej insulinie ludzkiej lub analogi insuliny, w których dokonano niewielkich modyfikacji aminokwasowych w celu uzyskania zmian w farmakodynamice tych insuliny. Ciągłe zwiększający się asortyment preparatów insuliny, różniących się swoim działaniem, stwarza szansę na indywidualny dobór modelu insulinoterapii w zależności od potrzeb. Wykaz najczęściej stosowanych preparatów insuliny wraz z profilem ich działania przedstawiono w tabeli I.

Analogowe preparaty insuliny

Obecnie coraz częściej w insulinoterapii stosuje się analogi. Główną zaletą analogów szybko działających jest dynamika ich działania — bardzo szybki początek i stosunkowo krótki czas działania. To zapewnia większą elastyczność, wymusza jednak znacznie częstsze wykonywanie iniekcji przy stosowaniu metody wielokrotnych wstrzyknięć (zwykle 4–6 iniekcji analogu szybko działającego i zwykle 2 iniekcje insuliny NPH o działaniu przedłużonym, czy 1–2 wstrzyknięcia analogu długodziałającego) lub też konieczność elastycznego programowania bolusów przy zastosowaniu pompy insuliny. Jak wykazano w wielu badaniach klinicznych, zastosowanie analogów wiąże się często z poprawą glikemii poposiłkowych i redukcją ilości niedocukrzeń (powysiłkowych oraz nocnych) w cukrzycy typu 1 [1–20]. Insuliny te są przydatne przede wszystkim u najmłodszych dzieci, których zachowania są czę-

sto trudne do przewidzenia. Na przydatność preparatów analogowych, zwłaszcza u małych dzieci, wskazują również doświadczenia własne [8, 21, 22]. Insuliny te są także bardzo przydatne u młodzieży i młodych, aktywnych zawodowo dorosłych. Tryb życia i aktywności życiowej w tych grupach chorych wymaga dużej elastyczności w programowaniu zajęć, posiłków itd. Analogi pozwalają na większą liberalizację diety i poprawę komfortu życia przez możliwość zmiany pora posiłków, podawanie insuliny bezpośrednio przed posiłkiem lub nawet po posiłku.

Analogi szybko działające

Ze względu na szybki początek działania analogi szybko działające są także najchętniej wybieranymi insulinami do ciągłego wlewu podskórnego insuliny.

Własne obserwacje wskazują również na przydatność szybko działających analogów w terapii cięższych postaci kwasicy ketonowej, gdzie mogą stanowić alternatywę dla dożylnych wlewności insuliny. W stanach ostrej dekompensacji cukrzycy profil ich działania pozwala bowiem na lepszą kontrolę stanu metabolicznego niż w przypadku zastosowania krótkodziałających insuliny ludzkiej [23–25].

Interesujący przegląd doniesień o zastosowaniu analogów w leczeniu cukrzycy przedstawili ostatnio Oiknine i wsp. [26], którzy omówili dynamikę działania poszczególnych analogów, zestawiając ją z dynamiką konwencjonalnych preparatów insuliny ludzkiej.

Obecnie powszechnie stosuje się analogi szybko działające: lispro (Humalog), aspart (NovoRapid) oraz glulisine (Apidra).

Analogi długodziałające

Analogi długodziałające (Detemir-Levemir oraz Glargina-Lantus) są insulinami o stosunkowo równomiernym podczas swojego działania stężeniu we krwi. Glargina jest insuliną bezszczytową i jej czas działania zwy-

kle pokrywa całodobowe zapotrzebowanie na insulinę bazalną. Można ją więc podawać w jednym wstrzyknięciu. W odróżnieniu od preparatu Lantus (glarginy), szczyt działania insuliny detemir przypada między 6. a 8. godziną od momentu podania, a czas działania z reguły nie obejmuje całej doby, dlatego zwykle podaje się ją w 2 dawkach. Zaletą preparatu Levemir (detemir) jest jego dużo wyższa stabilność w krążeniu w porównaniu z insuliną NPH. Oba długodziałające analogi insulinowe, zmniejszając liczbę epizodów hipoglikemii, prowadzą do większej stabilności kontroli metabolicznej u chorego.

Na polskim rynku dostępne są również mieszanki analogowe (25/75; 30/70; 50/50).

Analogi insuliny w czasie ciąży

Najwięcej dyskusji budzi zastosowanie analogów insuliny u kobiet w ciąży. Autorzy tych zastrzeżeń podkreślają fakt zbyt krótkiego okresu stosowania tych preparatów, co nie pozwala na ostateczną ocenę ich bezpieczeństwa. Ostatnio jednak ukazują się coraz więcej doniesień, których autorzy uważają, że preparaty analogowe są bezpieczne dla rozwijającego się płodu [27–31], takie jest również stanowisko polskich diabetologów [32]. Ogólnie jednak podkreśla się konieczność przeprowadzenia długoterminowych randomizowanych badań dotyczących wpływu analogów insuliny na płód.

Podawanie insuliny drogą wziewną

Wśród najnowocześniejszych metod prowadzenia insulinoterapii coraz więcej nadziei budzi lansowana ostatnio metoda podawania insuliny drogą wziewną [33, 34]. Pierwsze doniesienia są zachęcające, trudno jednak na razie powiedzieć czy metoda ta znajdzie szersze zastosowanie i kiedy. Możliwość podawania insuliny drogą wziewną do drzewa oskrzelowego wydaje się wygodna dla pacjenta i prosta w stosowaniu. Jednak w obecnie podejmowanych próbach udaje się wykorzystać jedynie 10% biologicznego działania podanej dawki. Przyczyny utraty 90-procentowej aktywności biologicznej dotychczas nie wyjaśniono. Prawdopodobnie metoda ta będzie mogła w pierwszej kolejności znaleźć zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2. Podejmuje się też próby zastosowania tej alternatywnej drogi w cukrzycy typu 1, dla zastąpienia iniekcji posiłkowych dawek insuliny krótkodziałającej czy szybko działającego analogu, przy utrzymaniu iniekcji insuliny o działaniu przedłużonym. Jednak szersze zastosowanie tej drogi podawania, zwłaszcza u chorych na cukrzycę typu 1, wymaga dalszych badań.

Modele insulinoterapii

Celem leczenia cukrzycy jest podawanie insuliny w sposób najbardziej zbliżony do fizjologii. Tylko takie leczenie daje szansę na uzyskanie stanu okołonormoglikemii, co w przyszłości może zapobiec rozwojowi powikłań cukrzycowych.

Standardem w leczeniu cukrzycy typu 1 jest obecnie funkcjonalna intensywna insulinoterapia (FIT, *functional intensive insulin therapy*) na drodze wielokrotnych wstrzyknięć insuliny lub stałego podskórnego wlewu insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej. Przewodzenie takiego leczenia jest możliwe jedynie w połączeniu z bardzo dobrą, stałą edukacją pacjenta i jego rodziny/opiekunów oraz przy bardzo starannej samokontroli chorego [35–37]. Dzisiejszy ogromny postęp w leczeniu cukrzycy opiera się przede wszystkim na rozwoju technologicznym, który umożliwia powszechność i skuteczność stosowania FIT.

Metoda wielokrotnych wstrzyknięć (intensywna)

Polega ona na wstrzyknięciu 3–5, a nawet 6 iniekcji insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego przed głównymi posiłkami oraz zwykle 2 iniekcji insuliny o przedłużonym czasie działania lub 1–2 wstrzyknięć analogu długodziałającego (rano i przed snem).

Stąły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej

Polega na ciągłym podawaniu zróżnicowanych dawek insuliny w tak zwanym przepływie podstawowym (bazalnym) (zaprogramowanie przepływów godzinowych) oraz bolusów insulinowych przed posiłkami (zaprogramowanie wielkości bolusa i czasu trwania), czy bolusów korekcyjnych.

Tę metodę stosuje się obecnie coraz częściej, wiąże się to z coraz większą dostępnością tych urządzeń oraz z ich coraz lepszym działaniem [38–45].

Pompa insulinowa jest urządzeniem ważącym około 100 gramów, składającym się z silnika, programatora, zbiornika z insuliną i drenu. Zbiornik z insuliną łączony jest z drenem, którego koniec wprowadza się do tkanki podskórnej. Końcówki drenu są wykonane z tworzywa pokrytego teflonem lub metalu o różnej długości tak, aby indywidualnie dopasować ją do potrzeb pacjenta. Dawkowaniem insuliny zawiąduje elektroniczny programator ustawiany przez pacjenta do każdego posiłku oraz automatycznie w ciągłym wlewie, niezależnie od posiłków. Pompa zawiera funkcje związane z dawkowaniem insuliny oraz funkcje pomocnicze służące do ustawienia dodatkowych parametrów. Bolus programowany jest do posiłku oraz jako korekta

przy hiperglikemii. Baza jest to ciągły wlew insuliny, gdzie insulina uwalniana jest w równych odstępach, frakcjami po 0,1 lub 0,05 jednostki, według indywidualnie wprowadzonego programu. Baza imituje podstawowe wydzielanie insuliny, a funkcja bolus pierwszą i drugą fazę wyrzutu insuliny przez komórkę β .

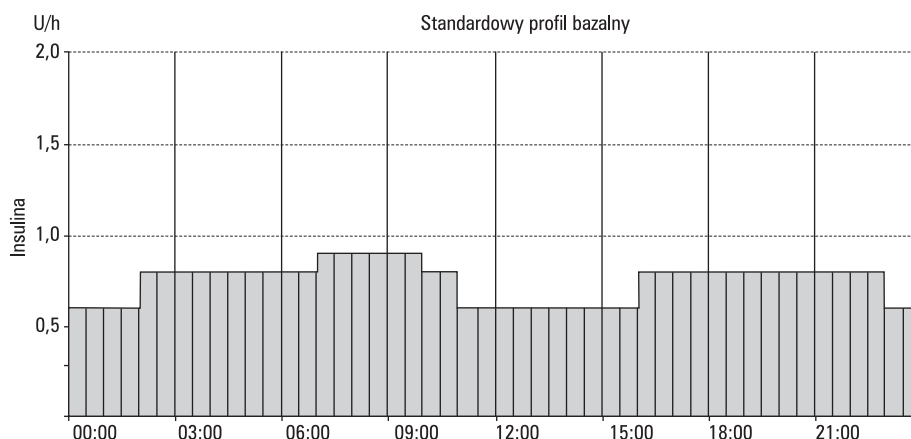
W leczeniu metodą ciągłego podskórnego wlewu stosuje się tylko jeden rodzaj insuliny i z wyboru są to preparaty insulin monomerycznych — analogowych (lispro i aspart) [46].

Przydatną funkcją wielu współcześnie stosowanych pomp insulinowych jest kalkulator bolusa, ułatwiający dawkowanie insuliny do posiłków oraz obliczanie dawek korekcyjnych. Podczas uruchomienia do systemu wprowadzane są informacje o wrażliwości na insulinę, przeliczniki określające ilość jednostek insuliny przypadającą na określoną ilość węglowodanów oraz docelowe zakresy glikemii w różnych porach doby. Podczas używania kalkulatora bolusa przed posiłkiem pacjent wprowadza zmierzoną wartość glikemii i wielkość planowanego posiłku, a kalkulator proponuje wielkość bolusa doposiłkowego lub korekcyjnego. Dodatkowo system „pamięta” godzinę podania poprzedniej dawki insuliny, oblicza jaka jej część jest jeszcze aktywna i odpowiednio modyfikuje wielkość proponowanego bolusa, co pozwala zmniejszyć częstość niedocukrzeń spowodowanych nakładaniem się zbyt często podawanych bolusów.

Długoletnie obserwacje pacjentów stosujących terapię za pomocą pompy insulinowej pozwalają ocenić ją jako skuteczną i bezpieczną metodę podawania insuliny. Jak w każdym sposobie leczenia choroby przewlekłej, niezwykle istotna jest motywacja samego chorego i/lub jego opiekunów. Metodę ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy użyciu osobistej pompy insulinowej uważa się za alternatywną dla intensywnej terapii realizowanej metodą wielokrotnych wstrzyk-

nięć. Należy jednak uświadomić pacjenta, że pompa jest tylko urządzeniem, a nie lekiem. Podstawowym warunkiem jest aktywny udział pacjenta lub jego rodziny i ścisła współpraca z zespołem leczącym. Pacjent lub jego opiekunowie muszą być zdolni do opanowania podstawowej wiedzy z zakresu obsługi technicznej, dawkowania insuliny i kontroli glikemii co najmniej 4 razy na dobę. Osobiste pompy insulinowe rekomendowane są w terapii zwłaszcza małych dzieci i pacjentów z niestabilnym przebiegiem choroby [41–44, 47, 48]. Przeciwwskazane jest stosowanie pomp u pacjentów i rodzin niewspółpracujących lub niezdolnych do opanowania podstawowych zasad terapii.

Grupą pacjentów, która może odnieść szczególne korzyści z terapii za pomocą pompy insulinowej są dzieci najmłodsze — niemowlęta i dzieci przedszkolne, których leczenie stanowi nierzadko poważny problem terapeutyczny [22, 49–51]. Trudności w uzyskaniu prawidłowej glikemii wiążą się tu między innymi z dużą zmiennością diety, aktywności ruchowej czy zwiększoną zapadalnością na typowe infekcje wczesnodziecięce. Także większa wrażliwość na podawaną insulinę, a co za tym idzie, zwiększone ryzyko wystąpienia hipoglikemii i mniejsza współpraca małego dziecka w zakresie zgłaszania objawów hipoglikemii, mogą powodować częste niedocukrzenia. Niezwykle precyzyjne podawanie bardzo małych ilości insuliny za pomocą pompy stwarza szansę bezpieczniejszego leczenia w tej grupie wiekowej. Ciągły podskórny wlew insuliny jest też najlepszym sposobem na rozwiązanie zjawiska brzasku — podwyższonego stężenia glukozy wynikającego z wyrzutu hormonów hiperglikemizujących (hormonu wzrostu i kortyzolu) oraz zmniejszonego stężenia insuliny w tym czasie. Możliwość potrzebnego w takich przypadkach zaprogramowania przepływu podstawowego insuliny podczas terapii za pomocą pompy przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Przykładowy zapis przepływu podstawowego w ciągłym podskórnym wlewie insuliny dla nastolatka ze zjawiskiem brzasku
Figure 1. An exemplary basal profile pattern in continuous subcutaneous insulin infusion of a teenager with a dawn phenomenon

Wskazaniami medycznymi do stosowania pompy insulinowej są [52]:

- wysoka wartość hemoglobiny glikowanej;
- brak poprawy kontroli metabolicznej, mimo modyfikacji metody wielokrotnych iniekcji i wprowadzenia insulin analogowych;
- częste, ciężkie hipoglikemie;
- bezobjawowe hipoglikemie;
- wysoka wrażliwość na insulinę, dawka dobową poniżej 20 jednostek;
- efekt brzasku — wzrost glikemii nad ranem.

Poza względami medycznymi terapia za pomocą pompy wskazana jest u pacjentów, którzy prowadzą aktywny tryb życia, mają nieregularne godziny posiłków, nienormowany czas pracy i aktywności fizycznej.

W ostatnich latach coraz częściej kobiety — z cukrzycą ciężarnych, cukrzycą typu 1 planujące ciążę — leczą się za pomocą pomp insulinowych. Dyskutuje się o stosowaniu insulin analogowych w tej grupie chorych, ale, jak wspomniano, coraz częściej insuliny te dopuszcza się w leczeniu kobiet w ciąży.

Dużą zaletą techniczną pomp jest możliwość odczytu ich pamięci. Po raz pierwszy w historii opieki diabetologicznej, zespół terapeutyczny ma możliwość wglądu w insulinoterapię pacjenta. Najczęściej okres ten obejmuje około 3 miesięcy poprzedzających odczyt. Można odczytać między innymi dawki insuliny, liczbę bolusów, procentowy udział insuliny podstawowej i tym podobne. Przy stosowaniu terapii z użyciem pomp insulinowych należy się liczyć z możliwością powikłań. Należą do nich kwasica ketonowa i zmiany skórne w miejscu wkłucia [52].

Jednym z zagrożeń wynikającym z ciągłego wlewu insuliny jest szybsze niż w terapii penowej powstawanie kwasicy ketonowej. Małe *depot* insuliny w tkance podskórnej i krótki czas działania analogu sprzyjają szybkiemu narastaniu ketogenezy po zatrzymaniu dopływu insuliny do organizmu. Najczęstszą przyczyną kwasicy ketonowej są techniczne usterki związane z miejscem wkłucia, takie jak: zagięcie kaniuli, powstanie skrzepu, wysunięcie się wkłucia z tkanki podskórnej oraz brak samokontroli ze strony pacjenta. Usterki techniczne samej pompy sygnalizowane są alarmami i pozwalają na szybkie postępowanie zapobiegające dalszej destabilizacji. Pacjenci leczeni tą metodą muszą prowadzić bardzo staranną samokontrolę, aby móc dostatecznie wcześnie zareagować na pojawienie się hiperglikemii.

Ropnie skóry najczęściej mają związek z utrzymaniem wkłuć w tkance podskórnej dłużej niż 3 dni. Zmiany uczuleniowe są zwykle wynikiem alergizacji na plastry.

Przerosty tkanki podskórnej sporadycznie występują u osób leczonych za pomocą pompy insulinowej, zawsze mają związek z zakładaniem wkłucia w jedno

miejsce i nieprzestrzeganiem podstawowych zasad dotyczących lokalizacji wkłucia.

Monitorowanie glikemii

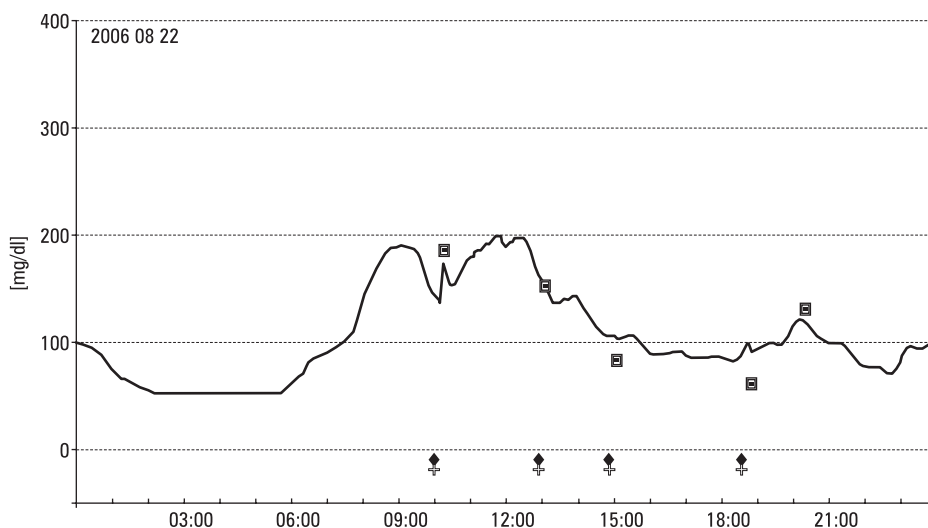
Dla prewencji ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycy, a także dla zapewnienia jakości życia chorych na cukrzycę konieczne jest utrzymanie maksymalnego wyrównania metabolicznego. Warunkiem takiego wyrównania jest utrzymanie homeostazy glukozy.

Nowe metody monitorowania glikemii

W ostatnich latach coraz częściej przy kontroli stężenia glukozy we krwi korzysta się z ciągłych podskórnych systemów monitorowania glikemii: CGMS i Guardian. Pomiarów dokonuje się przy użyciu elektrody wprowadzanej do tkanki podskórnej, podobnie jak końcówka wkłucia pompy insulinowej. Pojedynczy sensor zwykle pozwala na ciągły pomiar glikemii przez około 3 dni i wykrycie nieprawidłowych wartości (np. hiperglikemii poposiłkowych czy też hipoglikemii nocnych) trudnych do zidentyfikowania podczas tradycyjnych pomiarów [53–58]. Przykładowy zapis systemu CGMS przedstawiono na rycinie 2.

Najnowsze aparaty do monitorowania pozwalają na odczyt glikemii w czasie rzeczywistym, pokazują jaki jest trend wahań stężenia glukozy, a dodatkowo są wyposażone w alarmy ostrzegające o hipo- i hiperglikemiach. Obecnie w Polsce stosuje się głównie systemy: CGMS i Guardian RT (pompa insulinowa MiniMed 722 jest wyposażona w moduł służący do ciągłego monitorowania, bazujący na systemie Guardian) [59, 60]. W licznych randomizowanych badaniach wykazano, że ciągłe stosowanie systemu MiniMed 722 powoduje obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej [61–63], a funkcje alarmów pozwalają na ograniczenie liczby hipo- i hiperglikemii [64–68]. Systemy ciągłego monitorowania pozwalają także wykryć hipoglikemie przeoczone podczas badań na glukometrze. Stwierdza się co prawda różnice w pomiarach stężenia glukozy we krwi włosniczkowej, a płynem śródtkankowym, ale mieszczą się one w granicach kilkunastu procent, a ponad 95% pomiarów jest dokładnych i akceptowalnych [69, 70]. Niestety systemy ciągłego monitorowania glikemii stanowią jedynie dodatkowe źródło informacji o aktualnym stężeniu glukozy i dynamice zmian, nie pozwalają wyeliminować pomiarów glikemii we krwi włosniczkowej. Poza tym do działania współcześnie stosowane systemy wymagają co najmniej 2-krotnych w ciągu doby kalibracji, czyli wprowadzenia glikemii zmierzonej na glukometrze.

Osobnym zagadnieniem jest wciąż niedostatecznie rozwiązany, a bardzo pilnie śledzony — zwłaszcza przez pacjentów — problem urządzeń do nieinwazyj-



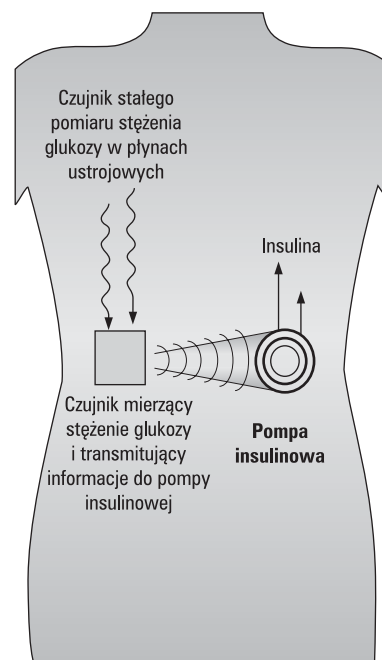
Rycina 2. Zapis systemu CGMS przedstawiający kilkogodzinną hipoglikemię nocną

Figure 2. CGMS recording showing a several hours long night hypoglycaemia

nego pomiaru glikemii. W ostatnim roku zaprezentowano kilka nowych aparatów: urządzenie OrSense NBM-100G do pomiaru glikemii za pomocą światła o długości fali zbliżonej do podczerwieni, urządzenia Glucon Aprise™ wykorzystujące do pomiaru glikemii efekt fotoakustyczny oraz urządzenie AiMedics Hypo-Mon™ do nieinwazyjnego rozpoznawania hipoglikemii (zwłaszcza nocnych) na podstawie zapisu EKG i częstości rytmu serca. Wyniki pracy wszystkich tych aparatów są zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia w dużych badaniach klinicznych.

Perspektywy rozwoju metod monitorowania glikemii i podawania insuliny

Jednym z celów w terapii chorego na cukrzycę jest pełna automatyzacja dawkowania insuliny. Wciąż jeszcze pętla zamknięta, łącząca ciągły pomiar glikemii ze stałym wlewem insuliny, jest niedostępna w praktyce klinicznej oraz brakuje jednorodnego i efektywnego algorytmu dawkowania insuliny, możliwego do wprowadzenia u każdego chorego. Prace prowadzone są równoległe nad dwoma modelami pętli zamkniętej — zewnętrznym systemem łączącym ciągły pomiar glikemii z pompą insulinową i systemem wewnętrznym, w którym endokawitalny czujnik glikemii jest synchronizowany z implantowaną pompą insulinową [71, 72]. Na rycinie 3 przedstawiono model pętli zamkniętej. Renard i zespół ocenili w grupie 10 osób chorych na cukrzycę typu 1 efektywność i bezpieczeństwo stosowania wewnętrznej pętli zamkniętej [73]. Średni czas stosowania elektrody endokawitalnej wynosił 288 dni, nie obserwowano powikłań związanych z elektrodą, korelacja z oznaczaniem glikemii z krwi włosniczkowej wynosiła: $R = 0,88$, liczba



Rycina 3. Model pętli zamkniętej: system, w którym endokawitalny czujnik glikemii jest synchronizowany z implantowaną pompą insulinową

Figure 3. Closed-loop model: A system in which a subcutaneous glucose sensor is synchronized with implantable insulin pump

epizodów hipoglikemii (< 70 mg/dl) obniżyła się z 18 do 6, a liczba epizodów hiperglikemii (> 240 mg/dl) z 17 do 2. W 2004 roku zarejestrowano w Stanach Zjednoczonych zewnętrzny system, w którym wartość glukozy mierzona przez czujnik ciągłego monitorowania glikemii przesyłana jest falą radiową do pompy insuli-

nowej. Sygnalizowane są wartości glikemii o nieprawidłowym zakresie (Medtronic MiniMed 722). Należy podkreślić, że jest to system pętli otwartej [74], a więc mimo ciągłego pomiaru glikemii, urządzenie nie jest w stanie automatycznie decydować o podawaniu i dawkowaniu insuliny, a jedynie alarmuje o przekroczeniu ustalonych wcześniej progów stężenia glukozy. Dzięki funkcji kalkulatora bolusa, pompa określa zarówno wielkość dawki posiłkowej, jak i korekcyjnej (po wprowadzeniu przez pacjenta wartości glikemii i liczby spożywanych wymienników), biorąc pod uwagę aktualną ilość insuliny obecnej w ustroju (insulina aktywna). Funkcja kalkulatora w istotny sposób zmniejsza liczbę pomyłek w dawkowaniu insuliny [75] i jest opcją rekomendowaną przez grupy ekspertów terapii za pomocą pompy. Ostateczną decyzję o podaniu insuliny pozostawia się jednak choremu.

Podsumowanie

Na zakończenie należy stwierdzić, że dostępność coraz lepszych preparatów insuliny, a także coraz doskonalszych urządzeń do jej podawania, umożliwia chorym coraz lepszą kontrolę metabolicznego wyrównania, a tym samym daje szansę na prewencję powikłań. Dotyczy to powikłań ostrych, a więc zarówno kwasicy ketonowej, jak i stanów hipoglikemicznych. Utrzymanie dobrego metabolicznego wyrównania stanowi też szansę na zahamowanie rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy, co może uchronić pacjenta przed inwalidztwem.

Rozwój nowych technologii i komputeryzacji w znaczny sposób wpłynął na poprawę jakości leczenia i sprawowania opieki nad chorym na cukrzycę typu 1. Możliwe jest leczenie w sposób zbliżony do fizjologicznego i ograniczający ryzyko destabilizacji metabolicznej. Na podstawie doświadczeń wielu ośrodków diabetologicznych można wnioskować, że terapia za pomocą pompy stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną metodę u osób dorosłych i dzieci chorych na cukrzycę typu 1 [76–78]. Zobowiązuje jednak zespoły sprawujące opiekę diabetologiczną do prowadzenia odmiennego programu edukacyjnego, długofalowej opieki ambulatoryjnej oraz doskonałej znajomości zasad terapii przy użyciu pompy insulinowej.

Piśmiennictwo

- Alemzadeh R, Berle T, Wyatt DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1320–1324.
- Ashwell SG, Amiel SA, Bilous RW i wsp. Improved glycaemic control with insulin glargine plus insulin lispro: a multicentre, randomized, cross-over trial in people with Type 1 diabetes *Diabet Med* 2006; 23: 285–292.
- Chapman T, Perry C. Insulin detemir. A review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64: 2577–2595.
- Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T i wsp. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes—the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 215–222.
- Colino E, López-Capapé M, Golmayo L i wsp. Therapy with insulin glargine (Lantus) in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 1–7.
- Danne T, Rastam J, Odendahl R i wsp. Postprandial insulin aspart — a preferred alternative to preprandial administration of human insulin in preschool children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2005; 6 (supl. 3): P45–P46.
- Danne T, Becker R, Heise T i wsp. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2100–2105.
- Deja G, Jarosz-Chobot P. What are the benefits of the use of glargine in functional intensive insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 662–668.
- De Leeuw I, Vague P, Selam JL i wsp. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 73–82.
- Dixon B, Chase HP, Burdick J i wsp. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2005; 6: 150–154.
- Garg SK, Ellis SL, Ulrich H. Insulin glulisine: a new rapid-acting insulin analogue for the treatment of diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 643–651.
- Garg SK, Rosenstock J, Ways K. Optimized basal-bolus insulin regimens in type 1 diabetes: insulin glulisine versus regular human insulin in combination with basal insulin glargine. *Endocr Pract* 2005; 11: 11–17.
- Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir — a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 502–507.
- Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 253–266.
- Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H i wsp. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated hemoglobin and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29: 1607–1619.
- Otto Buczowska E, Dworzecki T, Wiedermann G i wsp. Doświadczenia w zastosowaniu ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CPWI) w leczeniu cukrzycy u młodocianych chorych. *Przeegl Lek* 2005; 62: 49–53.
- Pieber TR, Draeger E, Kristensen A i wsp. Comparison of three multiple injection regimens for Type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 850–857.
- Rami B, Dost A, Geist S i wsp. Changes of insulin therapy after the introduction of insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 in Germany and Austria. *Pediatric Diabetes* 2005; 6 (supl. 3): 44–P45.
- Regan FM, Dunger DB. Use of new insulins in children. *Arch Dis Child — Education and Practice* 2006; 91: ep47–ep53.
- Vazquez-Carrera M, Silvestre JS. Insulin analogues in the management of diabetes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2004; 26: 445–461.
- Chobot AP, Deja G, Marcinkowski A i wsp. Doświadczenia własne w leczeniu cukrzycy typu 1 ujawnionej przed 7 rokiem życia. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2007; 13: 75–78.
- Minkina-Pędras M, Jarosz-Chobot P, Malecka-Tendera E i wsp. Ocena wyrównania metabolicznego i bezpieczeństwa leczenia ciągłym podskórnym wlewem insuliny małych dzieci z cukrzycą typu 1. *Endokrynol Diabetol Chor Przem Mat Wieku Rozw* 2005; 3: 171–176.
- Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR i wsp. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 1856–1861.
- Ersöz HO, Ukinc K, Köse M i wsp. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 429–433.
- Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P. Czy zastosowanie analogów insuliny w iniekcjach podskórnych może być alternatywą dla wlewu dożylnego insuliny w leczeniu kwasicy ketonowej lekkiego stopnia w cukrzycy typu 1? *Medycyna Rodzinna* 2006; 29: 7–9.
- Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD. A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65: 325–340.
- Gallen IW, Jaap A, Roland JM i wsp. Survey of glargine use in 115 pregnant women with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 165–169.
- Lapolla A, Dalfrà MG, Spezia R i wsp. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 2008; 45: 61–66.

29. Pettitt DJ, Ospina P, Howard C i wsp. Efficacy, safety and lack of immunogenicity of insulin aspart compared with regular human insulin for women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007; 24: 1129–1135.
30. Price N, Bartlett C, Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study. *BJOG* 2007; 114: 453–457.
31. Singh C, Jovanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34: 275–291.
32. Cyptryk K, Sobczak M, Pertynska-Marczewska M i wsp. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. *Med Sci Monit* 2004; 10: PI29–PI32.
33. Rave K, Bott S, Heinemann L i wsp. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005; 28: 1077–1082.
34. Skyler JS, Jovanovic L, Klioze S i wsp. Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 579–585.
35. Jarosz-Chobot P, Otto-Buczowska E, Chobot A. Interesting trends of intensive insulin therapy and glycaemic monitoring development. *Case Rep Clin Pract Rev* 2004; 5: 222–227.
36. Jarosz-Chobot P. Interesujące kierunki rozwoju intensywnej insulinoterapii oraz monitorowania glikemii. W: Otto Buczowska E. (red.). *Cukrzyca — patogeneza, diagnostyka, leczenie*. Borgis, Warszawa 2005: 99–107.
37. Jarosz-Chobot P, Deja G. Terapia insulinowa — metody insulinoterapii. W: Otto-Buczowska E (red.). *Cukrzyca typu 1*. Cornetis, Wrocław 2006: 93–100.
38. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L i wsp. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 881–897.
39. Hirsch IB, Bode BW, Garg S i wsp. Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group.: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patient previously treated with CSII. *Diabetes Care* 2005; 28: 533–538.
40. Jarosz-Chobot P, Battelino T, Kordonouri O i wsp. The PedPump survey: indication for CSII and number of daily boluses are associated with HbA_{1c} in 1086 children with T1 DM from 17 countries. *Pediatr Diabetes* 2005; 6 (supl. 3): 14.
41. Pańkowska E, Skórka A, Szybowska A i wsp. Memory of insulin pumps and their record as a source of information about insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7: 308–314.
42. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K i wsp. Improved glycaemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 421–428.
43. Swan KL, Weinzimer SA, Dziura JD i wsp. Effect of puberty on the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 44–46.
44. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1653–1662.
45. Wood JR, Moreland EC, Volkering LK i wsp. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2355–2360.
46. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C i wsp. Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 210–215.
47. Fisher LK. The selection of children and adolescents for treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (supl. 4): 11–14.
48. Szybowska A, Pańkowska E, Lipka M. Guidelines concerning insulin dosage in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2006; 12: 45–50.
49. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Holzum M i wsp. Continuous subcutaneous insulin infusion attenuated glycemic instability in preschool children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 339–347.
50. Chase HP, Horner B, McFann K. The use of insulin pumps with meal bolus alarms in children with type 1 diabetes to improve glycaemic control. *Diabetes Care* 2006; 29: 1012–1015.
51. Weinzimer SA, Swan KL, Sikes KA i wsp. Emerging evidence for the use of insulin pump therapy in infants, toddlers, and preschool-aged children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7 (supl. 4): 15–19.
52. Pańkowska E. Ciągły podskórny wlew insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1. W: Otto-Buczowska E. (red.). *Cukrzyca typu 1*. Cornetis, Wrocław 2006: 101–108.
53. Gandrud LM, Xing D, Kollman C i wsp. The Medtronic Minimed Gold continuous glucose monitoring system: an effective means to discover hypo- and hyperglycemia in children under 7 years of age. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 307–316.
54. Deiss D, Kordonouri O, Hartmann R i wsp. Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic hypoglycemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 157–162.
55. Weinzimer S, Xing D, Tansey M i wsp. FreeStyle navigator continuous glucose monitoring system use in children with type 1 diabetes using glargine-based multiple daily dose regimens: results of a pilot trial Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. *Diabetes Care* 2008; 31: 525–527.
56. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV i wsp. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007; 151: 388–93, 393.e1–2.
57. Golicki DT, Golicka D, Groele L i wsp. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008; 51: 233–240.
58. Steil GM, Bernaba B, Saad M i wsp. Accurate determination of plasma glucose during hyper- and hypoglycemia with a subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* 2000; 49 (supl. 1): 510.
59. Tubiana-Rufi N, Riveline JP, Dardari D. Real-time continuous glucose monitoring using Guardian® RT: from research to clinical practice. *Diabetes Metab* 2007; 33: 415–420.
60. Zisser HC, Bevier WC, Jovanovic L. Restoring euglycemia in the basal state using continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 509–515.
61. Bode BW, Gross TM, Thornton KR i wsp. Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 46: 183–190.
62. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP i wsp. Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730–2732.
63. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): 933–938.
64. Bode B, Gross K, Rikalo N i wsp. Alarms based on real-time sensor glucose values alert patients to hypo- and hyperglycemia: the guardian continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2004; 6: 105–113.
65. Garg S, Zisser H, Schwartz S i wsp. Improvement in glycaemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2006; 29: 44–50.
66. Garg S, Zisser H, Schwartz S i wsp. Improvement in glycaemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44–50.
67. Garg S, Jovanovic L. Relationship of fasting and hourly blood glucose levels to HbA_{1c} values: safety, accuracy, and improvements in glucose profiles obtained using a 7-day continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2006; 29: 2644–2649.
68. Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K i wsp. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007; 150: 103–105.e1.
69. Caplin NJ, O'Leary P, Bulsara M i wsp. Subcutaneous glucose sensor values closely parallel blood glucose during insulin-induced hypoglycemia. *Diabet Med* 2003; 20: 238–241.
70. Gross TM, Mastroianni JJ. Efficacy and reliability of the Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2000; 2 (supl. 1): S19–S26.
71. Fisher LK, Halvorson M. Future developments in insulin pump therapy: progression from continuous subcutaneous insulin infusion to a sensor-pump system. *Diabetes Educ* 2006; 32 (supl. 1): 47S–52S.
72. Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* 2006; 23: 1–12.
73. Renard E, Costalat G, Chevassus H i wsp. Artificial beta-cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system. *Diabetes Metab* 2006; 32 (5 Pt 2): 497–502.
74. Pohar SL. Subcutaneous open-loop insulin delivery for type 1 diabetes: paradigm real-time system. *Issues Emerg Health Technol* 2007; 105: 1–6.
75. Gross T, Kayne D, King A i wsp. The bolus estimator aids patients in accurately adjusting pre-meal insulin boluses. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 365–369.
76. Chase HP, Horner B, McFann K. The use of insulin pumps with meal bolus alarms in children with type 1 diabetes to improve glycaemic control. *Diabetes Care* 2006; 29: 1012–1015.
77. Jarosz-Chobot P. Interesujące kierunki rozwoju intensywnej insulinoterapii oraz monitorowania glikemii. W: Otto Buczowska E. (red.). *Cukrzyca — patogeneza, diagnostyka, leczenie*. Borgis, Warszawa 2005: 99–107.
78. McDonnell CM, Northam EA, Donath SM i wsp. Hyperglycemia and externalizing behavior in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2211–2215.