

# Rezultati praćenja djece i adolescenata s dijabetesom melitusom tipa 1 nakon prijelaza s konvencionalne terapije inzulinom na intenziviranu terapiju inzulinskim analogima

*Results of follow-up of children and adolescents with diabetes mellitus type 1 after switch from conventional insulin therapy to intensified insulin analog therapy*

Biserka Štajnkler<sup>1</sup>, Jasna Radanović<sup>2</sup>, Katica Šešo<sup>3</sup>, Marija Forko<sup>4</sup>, Gordana Čolig<sup>5</sup>, Anita Špehar Uroić<sup>6</sup>, Nevena Krnić<sup>7</sup>

**SAŽETAK:** U Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb od godine 2005. započeta je upotreba inzulinskih analoga u liječenju djece i adolescenata s dijabetesom melitusom tipa 1 (DM1). Cilj je ispitivanja unaprijediti proces edukacije na osnovi prvih rezultata liječenja upotrebom inzulinskih analoga. Analizirani su podatci iz medicinske dokumentacije o bolesnicima s obzirom na dob, spol, trajanje dijabetesa, HbA1c, indeks tjelesne mase (*body mass index*, BMI; korigiran za dob i spol), te dozu inzulina prije i godinu dana nakon početka terapije inzulinskim analogima. U studiju je uključeno 49 bolesnika (49% M, 51% Ž) u dobi od 15,1 do  $\pm 2,1$  godinu s prosječnim trajanjem bolesti od 6,4 do  $\pm 4,2$  godine. Godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima uočeno je statistički značajno povećanje BMI-a i smanjenje doze inzulina. Smanjenje HbA1c nije bilo statistički značajno i nije zamijećena razlika među spolovima. Što su bolesnici bili mlađi, razlika u BMI prije i godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima bila je veća. BMI je značajno viši u bolesnika godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima, iako je ukupna doza inzulina bila manja i nije uočena značajna razlika u regulaciji bolesti s obzirom na HbA1c. Tijekom edukacije bolesnika potrebno je stoga posebno naglasiti potrebu uravnoteženoga kalorijskog unosa nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima. Osobito je važno potaknuti primjeren kalorijski unos u male djece.

**Cljučne riječi:** dijabetes melitus tipa 1, intenzivirana terapija inzulinskim analogima, edukacija

**ABSTRACT:** Insulin analogs for the treatment of children and adolescents with diabetes mellitus type 1 (DM1) have been in use since 2005 at the University Hospital Centre Zagreb, Department of Pediatrics. The aim of this research is to improve the process of patient education based on the first available results after the introduction of insulin analog treatment. The following data obtained from patient medical documentation were analyzed: age, gender, duration of diabetes, HbA1c, body mass index (BMI; corrected according to age and gender), insulin dose before and one year after the start of insulin analog therapy. The study included 49 patients (49% M, 51% F), aged from 15,1 to  $\pm 2,1$  years with average duration of illness from 6,4 to  $\pm 4,2$  years. One year after the introduction of insulin analog therapy, a statistically significant increase in BMI and decrease in insulin dose was noticed. A decrease in HbA1c was not statistically significant and no difference was observed between genders. The younger the patients were, the greater was the difference in BMI before and one year after the start of insulin analog therapy. BMI was significantly higher in patients one year after the introduction of insulin analog therapy despite the fact that total insulin dose was lower and no significant difference was observed in the regulation of illness with regards to HbA1c level. During patient education it is very important to stress the need for a well-balanced diet after the introduction of insulin analog therapy. It is especially important to stimulate an adequate caloric intake in small children.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, intensified therapy insulin analogs, education

Zaprimljeno / Received: 11. 02.2009.

Odobreno / Accepted: 18. 05.2009.

## Uvod

Dijabetes melitus tipa 1 (DM1) najčešća je metabolička bolest dječje dobi, od koje godišnje u svijetu oboli oko 70 000 djece<sup>1</sup>. Osnova liječenja te bolesti jest nadomjesna terapija inzulinom. Bez obzira na oblik terapije (konvencionalna, intenzivirana ili terapija inzulinskim pumpama) cilj je liječenja

isti za sve bolesnike - postizanje dobre metaboličke kontrole, uz zadovoljavajuću kvalitetu života bolesnika i njegove obitelji.

U posljednje vrijeme na tržištu se može naći sve više različitih vrsta inzulina. Novim vrstama inzulina i novim tehnikama primjene nastoji se što vjerodostojnije oponašati fizio-

<sup>1</sup> Biserka Štajnkler, bacc. med. tech. Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb kontakt: e-mail bstankler@gmail.com

<sup>2</sup> Jasna Radanović bacc. med. tech. Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>3</sup> Katica Šešo, viša medicinska sestra Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>4</sup> Marija Forko, medicinska sestra Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>5</sup> Gordana Čolig, bacc. med. tech. Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>6</sup> Anita Špehar Uroić, dr. med. Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

<sup>7</sup> Nevena Krnić, dr. med. Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Zagreb

loško lučenje inzulina. Na taj je način moguće prilagoditi terapiju individualnim potrebama bolesnika, što je osobito važno u djece i adolescenata, s obzirom na značajne varijacije u njihovim svakodnevnim potrebama za inzulinom zbog nepredviđenog opsega tjelesne aktivnosti, dnevnih razlika u unosu hrane, čestih akutnih infektivnih bolesti i specifičnosti vezanih uz rast i razvoj.

Inzulinski analozi nova su generacija inzulina proizvedenih DNA rekombinantnom tehnologijom, pri čemu je molekularna struktura ljudskog inzulina izmijenjena kako bi se poboljšale njegove farmakokinetičke osobine. Inzulinski se analozi primjenjuju u intenziviranoj inzulinskoj terapiji ili u terapiji inzulinskim pumpama. Bazalne potrebe za inzulinom u intenziviranoj inzulinskoj terapiji pokrivene su nekim od dugodjelujućih inzulinskih analoga (glargin, detemir), a prije obroka dodaje se kratkodjelujući inzulin (aspart). Ovakav bi način terapije bio vrlo sličan fiziološkom profilu lučenja inzulina i čini se kako bi mogao poboljšati kvalitetu skrbi za bolesnike s dijabetesom. Primjena kratkodjelujućih inzulinskih analoga omogućuje bolju kontrolu postprandijalne hiperglikemije i smanjuje rizik od nastanka hipoglikemija, dok bi primjena dugodjelujućih analoga mogla poboljšati kontrolu glikemiju tijekom noći. Sveukupno ovaj oblik terapije omogućuje u svakom slučaju veću fleksibilnost u svakodnevnim aktivnostima, osobito s obzirom na vrijeme i količinu obroka i tjelesnu aktivnost<sup>2,3</sup>.

## Cilj istraživanja

U Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb od godine 2005. započeta je upotreba inzulinskih analoga u liječenju djece i adolescenata s DM1.

Cilj je ovog istraživanja unaprijediti proces edukacije na osnovi prvih rezultata liječenja djece i adolescenata s DM1 upotrebom inzulinskih analoga.

## Ispitanici i metode

Ispitanici su skupina od 49 djece i adolescenata koji boluju od DM1 i liječe se u Klinici za pedijatriju KBC-a Zagreb. U istraživanje su uključeni samo oni bolesnici koji su najmanje godinu dana bili na intenziviranoj terapiji inzulinskim analogima i koji su prije uvođenja terapije inzulinskim analogima bili na konvencionalnoj terapiji humanim inzulinom, bez obzira na duljinu trajanja bolesti. Prije postupka promjene terapije i uvođenja inzulinskih analoga provedena je reedukacija bolesnika i članova njihovih obitelji.

Analizirani su podaci iz medicinske dokumentacije s obzirom na dob, spol, trajanje dijabetesa, HbA1c, indeks tjelesne mase (*body mass index*, BMI; korigiran za dob i spol), te dozu inzulina prije i godinu dana nakon početka terapije inzulinskim analogima. Statistička analiza podataka provedena je neparametrijskim metodama (Kruskall-Wallisov test, Mann-Whitneyev test i Spearmanova korelacija).

## Rezultati

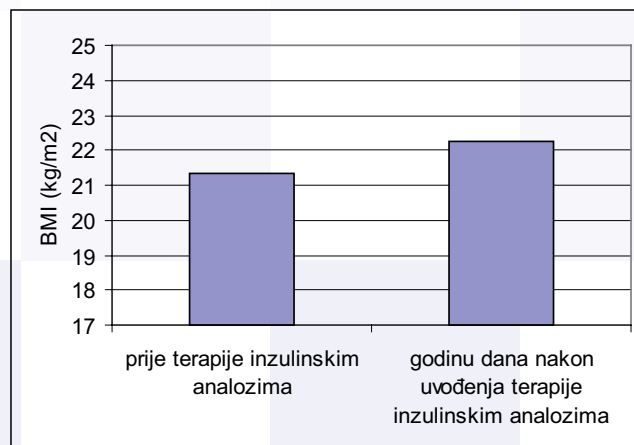
U istraživanje je uključeno 49 bolesnika (49% M, 51% Ž) u dobi od 15,1 do  $\pm 2,1$  godinu (raspon 10 – 20 godina) s

prosječnim trajanjem bolesti od 6,4 do  $\pm 4,2$  godine (raspon 1 – 16 godina). BMI, doza inzulina i HbA1c prije uvođenja terapije inzulinskim analogima i godinu dana nakon uvođenja terapije prikazani su u tablici 1.

	Prije terapije inzulinskim analogima	Godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima	p-vrijednost
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,35 $\pm$ 2,92	22,27 $\pm$ 2,95	p=0,001
Doza inzulina (U/kg/dan)	0,79 $\pm$ 0,26	0,64 $\pm$ 0,23	p<0,001
HbA1c (%)	9,36 $\pm$ 2,16	8,95 $\pm$ 1,94	NS

Tablica 1. BMI, doza inzulina i HbA1c prije uvođenja terapije inzulinskim analogima i godinu dana nakon uvođenja terapije

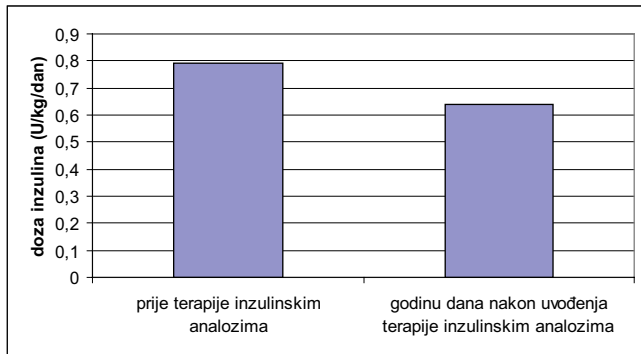
Godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima uočeno je statistički značajno povećanje BMI (s 21,35 $\pm$ 2,92 na 22,27 $\pm$ 2,95 kg/m<sup>2</sup>, p=0,001). Što su bolesnici bili mlađi, razlika u BMI prije i godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima bila je veća (r= - 0,42, p=0,002), (slika 1.).



Slika 1. BMI (indeks tjelesne mase, *body mass index*) prije (21,35 $\pm$ 2,92 kg/m<sup>2</sup>) i godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima (22,27 $\pm$ 2,95 kg/m<sup>2</sup>).

Doza inzulina bila je manja godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima (s 0,79 $\pm$ 0,26 na 0,64 $\pm$ 0,23 U/kg/dan, p<0,001). Razlika u dozi inzulina bila je veća u bolesnika s kraćim trajanjem bolesti (r= - 0,33, p= 0,019), (slika 2.).

Nije uočena statistički značajna razlika između HbA1c prije i nakon uvođenja terapije inzulinskim analogima (9,36 $\pm$ 2,16 prije uvođenja inzulinskih analoga, 8,95 $\pm$ 1,94% nakon uvođenja inzulinskih analoga, p= 0,217). Nije zamijećena razlika među spolovima s obzirom na prethodno navedene parametre.



Slika 2. Doza inzulina prije ( $0,79\pm 0,26$  U/kg/dan) i godinu dana nakon uvođenja terapije inzulinskim analogizima ( $0,64\pm 0,23$  U/kg/dan).

## Rasprava

U našem istraživanju provedenom u 49 djece i adolescenata s DM1 u kojih je konvencionalna terapija zamijenjena terapijom inzulinskim analogizima usporedili smo metaboličku kontrolu, dozu inzulina i BMI prije te nakon uvođenja terapije inzulinskim analogizima.

Rezultati DCCT studije<sup>4</sup> (Diabetes Control and Complications Trial) pokazali su kako se primjenom intenzivirane inzulinske terapije značajno smanjuju rizik i progresija kroničnih komplikacija DM1. Kod primjene inzulinskih analoga kratkodjelujući inzulini daju se više puta na dan, neposredno prije obroka, u dozi koja odgovara količini ugljikohidrata u obroku, i na taj se način omogućuje fleksibilnost u planiranju rasporeda i količine obroka, dok se istodobno smanjuje rizik od postprandijalne hiperglikemije. Dugodjelujućim inzulinom podmiruju se bazalne potrebe za inzulinom. Prema rezultatima većine istraživanja, primjena intenzivirane inzulinske terapije, uključujući i intenziviranu terapiju inzulinskim analogizima, dovela je do bolje metaboličke kontrole<sup>4, 5, 6</sup>.

U našoj skupini ispitanika poboljšanje HbA1c (s  $9,36\pm 2,16$  na  $8,95\pm 1,94\%$ ) nije bilo statistički značajno. Nekoliko je mogućih objašnjenja: (1) skupina ispitanika obuhvaćala je većinom adolescente, koji pripadaju dobnoj skupini s najlošijom metaboličkom kontrolom, bez obzira na oblik terapije, (2) bolesnici su nakon uvođenja terapije uglavnom počeli samostalno voditi brigu o bolesti, te nisu adekvatno provodili samokontrolu (premali broj mjerenja koncentracije glukoze u krvi)<sup>7, 8</sup> i (3) dozu inzulina nisu adekvatno prilagodili obroku.

Uvođenje intenzivirane inzulinske terapije često je povezano s porastom tjelesne težine bolesnika<sup>9, 10</sup>. Bolesnici na intenziviranoj terapiji u manjoj se mjeri moraju pridržavati dijetalne prehrane, a mogućnost prilagodbe doze inzulina vjerojatno dovodi do pojačanog unosa hrane. I u našoj skupini bolesnika uočeno je statistički značajno povećanje BMI nakon uvođenja intenzivirane terapije inzulinskim analogizima, koje je bilo veće u mlađih bolesnika, bez obzira na to što je ukupna doza inzulina nakon uvođenja terapije inzulinskim analogizima bila manja.

U našoj skupini ispitanika nije uočena razlika među spolovima s obzirom na metaboličku kontrolu i porast BMI-a.

Edukacija bolesnika s DM1 od posebne je važnosti u zbrinjavanju bolesnika i ključna je za postizanje dobre metabo-

ličke kontrole. Ciljevi zbrinjavanja bolesti trebali bi biti postavljeni uskom suradnjom liječnika dijabetologa, medicinske sestre – edukatora za diabetes, psihologa, dijetetičara i bolesnika. Umjesto donošenja odluka o liječenju, zdravstveni tim koji se skrbi o bolesniku s DM1 trebao bi osposobiti bolesnika da samostalno analizira rezultate mjerenja koncentracije glukoze u krvi, donosi odluke o dozi inzulina, te prepozna i riješi probleme vezane uz obroke, tjelesnu aktivnost i akutne bolesti.

Tijekom edukacije medicinska sestra edukator za diabetes mora podučiti bolesnika kako iskoristiti prednosti određenog oblika terapije inzulinom i istodobno prepoznati i prevenirati njegove nedostatke.

Rezultati našeg istraživanja upućuju na moguće nedostatke intenzivirane terapije inzulinskim analogizima u našoj skupini djece i adolescenata s DM1 na koje je potrebno posebno upozoriti tijekom buduće edukacije bolesnika. Promjenom terapije uvođenjem inzulinskih analoga, potrebno je naglasiti važnost uravnoteženog kalorijskog unosa kako bi se spriječio neželjeni porast BMI-a. Na redovitim kontrolama bolesnika, uz ostale parametre metaboličke kontrole, važno je pratiti prirast na težini i na vrijeme uočiti odstupanja. Roditelje treba tijekom edukacije upozoriti na potrebu kontinuiranog nadzora i pružanja potpore bolesnicima koji počinju samostalno voditi brigu o bolesti, a adolescentima s DM1 potrebno je pružiti dodatnu potporu i motivaciju kako bi ostvarili dobru regulaciju bolesti. Osobito je važno voditi računa o primjerenom kalorijskom unosu u male djece s obzirom na najveći prirast BMI-a u ovoj dobnoj skupini.

## Literatura

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas, 3rd edition, 2006 [datoteka s podacima]. Dostupno na mrežnim stranicama International Diabetes Federation <http://www.idf.org/node/1350?node=F0F11E53-84FB-4D49-8984-86684BC05920>
2. Danne T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2007;29 Suppl D:145-52.
3. Deikhnamron P, Menon RK, Sperling MA. Childhood diabetes mellitus: recent advances & future prospects. *Indian J Med Res.* 2007;125(3):231-50.
4. Diabetes Control and Complications 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 Complications Trial. *J Pediatr.* 1994;125:177-88.
5. Ludvigsson J, Bolli GB. intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14:292-304.
6. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K i sur.. Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. A statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28:186-212.
7. Anderson B, Ho J, Brackett J i sur. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr.* 1997;130(2):257-65.
8. Jacobson AM, Hauser ST, Lavori P i sur. Family environment and glycemic control: a four-year prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosom Med.* 1994;56(5):401-9.
9. The DCCT Research Group. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 1988;11(7):567-73.
10. The DCCT Research Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care.* 1995;18(11):1415-27.