

Inzulinske pumpe i kontinuirano mjerenje glukoze u liječenju osoba sa šećernom bolešću

MANJA PRAŠEK ¹

¹ Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, KB Merkur

Sažetak U liječenju osoba s tipom 1 šećerne bolesti oduvijek je postojala želja kontinuirane primjene inzulina u malim dozama koja bi oponašala rad gušterače. Isporuca inzulina inzulinskom pumpom slična je fiziološkom lučenju inzulina što omogućuje bolju regulaciju glikemije uz manje hipoglikemija, a uz veću fleksibilnost bolesnika. Sofisticirane nove tehnologije poput inzulinske pumpe ili sustava za kontinuirano mjerenje glukoze u krvi pridonose postizanju bolje kontrole razine glukoze u krvi. Kontinuirano mjerenje glukoze daje detaljni uvid u kretanje glukoze u krvi prema kojem je onda moguće prilagoditi terapiju i izbjeći neželjene oscilacije glikemije.

Ključne riječi. Šećerna bolest tipa 1, terapija inzulinom, indikacija za primjenu inzulinske pumpe, kontinuirano mjerenje glukoze

1. Uvod

Šećerna bolest je multisustavna, kronična, neizlječiva bolest karakterizirana kroničnom hiperglikemijom zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka inzulina. Razlikujemo dva glavna oblika bolesti: šećerna bolest tipa 1 gdje zbog razaranja beta stanica Langerhansonovih otočića dolazi do potpunog nedostatka proizvodnje inzulina i šećerna bolest tipa 2 koja se najčešće javlja u odrasloj populaciji (preko 90% od ukupnog broja oboljelih), a karakterizirana je hiperglikemijom zbog prevladavajuće otpornosti stanica na inzulin s razmjernim nedostatkom njegova lučenja.

Temelj liječenja svih oblika šećerne bolesti pravilna je prehrana, tjelovježba, zdrav način života i samokontrola za što je potrebna kontinuirana edukacija svakog bolesnika. Uz to u tipu 1 nužna je nadoknada inzulina odmah po otkrivanju bolesti, dok se u tipu 2 inzulinska terapija primjenjuje kada se temeljnim principima liječenja i peroralnom terapijom ne postiže optimalna regulacija glikemije.

2. Kontinuirana primjena inzulina u liječenju šećerne bolesti

Liječenje inzulinom u osoba s tipom 1 šećerne bolesti oduvijek se željelo približiti fiziološkom lučenju inzulina. Intenzivirana inzulinska terapija koja se najčešće koristi podrazumijeva tako aplikaciju jedne ili dviju doza dugodjelujućeg inzulina u zamjenu za bazalnu sekreciju gušterače, a bolusi kratkodjelujućeg inzulina primjenjuju se prije obroka.

Tim načinom liječenja bolesnik prima 4-6 potkožnih inzulinskih injekcija dnevno, ali usprkos puno injekcija, često ne postiže dobru glukoregulaciju. Oduvijek je postojala želja kontinuirane primjene inzulina koja bi oponašala rad gušterače pa je već od 1976. godine započela primjena terapije kontinuiranom infuzijom inzulina pomoću velikih sustava nazvanih inzulinske pumpe. Nakon nekoliko desetljeća usavršavanja i napretkom tehnologije današnje inzulinske pumpe malih su dimenzija poput mobitela, kompjutorski sofisticirane, pouzdane i vrlo jednostavne za primjenu¹.

U usporedbi s konvencionalnom intenziviranom inzulinskom terapijom, korištenjem inzulinske pumpe smanjuje se ukupna doza inzulina, zabilježene su manje oscilacije razine glukoze u krvi, znatno je manji broj hipoglikemija, lakša je kontrola „fenomena zore“ (jutarnja hiperglikemija) i tzv. brittle dijabetesa („nestabilnog“ dijabetesa). Posljedica navedenog je niži HbA1c što je pokazatelj bolje metaboličke glukoregulacije^{2,3,4,5}.

Iz toga proizlaze i indikacije za primjenu inzulinskih pumpi koje je nužno poštovati pri odabiru kandidata za ovaj oblik terapije. To su: učestale hipoglikemije, posebno ako su neprepoznate i bolesniku je potrebna tuđa pomoć, izražen fenomen zore, brittle dijabetes, slaba kontrola bolesti i rana pojava kasnih komplikacija bolesti. Među tzv. posebne indikacije ubrajaju se: šećerna bolest u male djece, adolescenata i osoba s različitim oblicima invalidnosti i komorbiditetom; u prekonceptiji, trudnoći i dojenju te kod osoba koje rade u smjenama ili se aktivno bave sportom. Istodobno valja biti oprezan pri uočavanju eventualnih kontraindikacija, kao što je niska intelektualna razina, slaba organizacija zdravstvene zaštite, psihički bolesnici, nemotivirani bolesnici, slaba suradljivost, alergijske reakcije kože na mjestu aplikacije inzulinskog katetera.

Ako pri odabiru kandidata za liječenje inzulinskom pumpom poštujemo zadane indikacije, uvažavamo prednosti i nedostatke takovog terapijskog režima te imamo ispunjen osnovni uvjet - motivaciju bolesnika - s velikom vjerojatnošću možemo očekivati poboljšanje metaboličke kontrole, smanjenu i odgođenu pojavu kroničnih komplikacija bolesti i značajno bolju kvalitetu života osobe oboljele od šećerne bolesti.

3. Kako inzulinska pumpa radi – način isporuke inzulina

Inzulinska pumpa sastoji se od spremnika za inzulin, pogonskog dijela koji kontinuirano pritišće spremnik i kroz plastični kateter isporučuje inzulin te računalnog (kompjuterskog) sustava koji kontrolira isporuku inzulina. Pumpa koristi jednokratne spremnike za inzulin i infuzijske setove koji se mijenjaju svaka tri dana. Infuzijski set je tanka, savitljiva, plastična cjevčica (kateter) koja ide od pumpe (iz inzulinskog spremnika) i završava mekanom cjevčicom (kanilom) ispod kože bolesnika na mjestima preporučenima i uobičajenima za davanje inzulina.

Smanjuje se broj uboda inzulinskim injekcijama jer se inzulinski kateteri kojima se inzulin aplicira pod kožu mijenjaju svakih 3-4 dana. Time se broj uboda smanjuje s 1825 (konvencionalna inzulinska terapija u 4-5 injekcija dnevno) na 130 godišnje (inzulinska pumpa). Inzulinskom pumpom kontinuirano se isporučuje inzulinski analog ultrakratkog djelovanja za bazalne potrebe i boluse prije obroka. Bazalna potreba izračuna se za svakog bolesnika prema njegovim potrebama tijekom 24 sata.

Unutar tih 24 sata moguće je programirati više različitih bazalnih doza (većih ili manjih) ovisno o aktivnostima tijekom dana i lučenju hormona koji podižu razinu glukoze u krvi (npr. hormon rasta, kortizol, adrenalin), posebno u ranim jutarnjim satima. Bolus doza je jednokratna veća količina inzulina koja se isporučuje u trenucima kada postoji povećana potreba za inzulinom. Prvenstveno je to u vrijeme dnevnih obroka, a u slučaju hiperglikemije moguće je dati i tzv. korekcijski bolus.

Bolus dozu moguće je dati u bilo koje doba dana i onoliko puta koliko god je to potrebno što oboljelima omogućava veliku fleksibilnost u planiranju dnevnih aktivnosti i obroka. Prije svakog obroka ili dodatne isporuke inzulina, bolesnik mora izmjeriti glukozu u krvi glukometrom. Na temelju te vrijednosti i upisane količine ugljikohidrata u obroku, inzulinska pumpa predlaže potrebnu količinu inzulina za taj obrok. Pritiskom na tipku pumpe bolesnik prihvaća prijedlog ili mijenja količinu bolus inzulina ako na primjer planira fizičku aktivnost nakon obroka. Postoji nekoliko oblika isporuke bolus inzulina koji se ovisno o sastavu hrane može isporučiti odmah, produženo ili jedan dio odmah a drugi produženo.

4. Edukacija bolesnika

Prije uvođenja inzulinske pumpe potrebno je bolesnika dobro podučiti o njenim tehničkim mogućnostima i načinu rada. Za tehničku primjenu i edukaciju o radu s pumpom, zaduženo je osoblje tvrtke koja ih uvozi i distribuirala. Tek kada je bolesnik savladao tehnički rad s inzulinskom pumpom, liječnik postavlja osnovne bazal/bolus postavke u inzulinsku pumpu i dodatno podučava bolesnika i provjerava njegovo znanje o radu s pumpom, o izračunavanju potrebnih jedinica inzulina za ugljikohidratni obrok i korektivnog faktora te korištenju ostalih programa isporuke inzulina. Također, vrlo je važno da bolesnik dobro nauči računanje ugljikohidrata u obroku kako bi isporuka bolus inzulina bila zadovoljavajuća.

5. Prednosti primjene inzulina u inzulinskoj pumpi prema konvencionalnoj inzulinskoj terapiji

Brojna istraživanja dokazala su da primjenom inzulinske pumpe u oboljelih od tipa 1 šećerne bolesti postizemo bolju regulaciju glikemije (odnosno vrijednost HbA1c-a što bliže ciljnim), smanjujemo broj teških hipoglikemija te ostvarujemo bolju kakvoću života. Rezultati istraživanja su dobiveni usporedbom prosječnih vrijednosti HbA1c-a prije i nakon primjene inzulinske pumpe, a dokaz je bila statistički značajna razlika spomenutih vrijednosti u različito dugom razdoblju promatranja ispitanika.

Randomizirane, kontrolirane studije dokazale su da se primjenom inzulinskih pumpi postiže bolja regulacija glikemije i prema GUK profilu i HbA1c, a potrebna doza inzulina smanjuje^{2,3,4,5}. Učestalost hipoglikemija primjenom inzulinske pumpe znatno se smanjuje u odnosu na konvencionalnu intenziviranu inzulinsku terapiju, naročito otkad se u pumpi primjenjuje analog inzulina ultrakratkog djelovanja².

Fenomen zore izbjegnut je primjenom više bazalne doze inzulina u ranim jutranjim satima pa se bolesnici bude s dobrom regulacijom glikemije što znatno utječe na smanjenje hipoglikemija tijekom dana i poboljšanje regulacije šećerne bolesti⁵.

6. Komplikacije u liječenju pomoću inzulinske pumpe

Jedna od mogućih komplikacija na koju se upozorava prilikom primjene inzulinske pumpe brzi je razvoj ketoacidoze u slučaju obustave isporuke inzulina. Inzulinskom pumpom koristi se samo ultrabrzodjelujući inzulin. Svaki prekid u njegovoj isporuci (začepljenje unutar infuzijskog seta ili kanile, istjecanje inzulina izvan infuzijskog seta i kanile, smanjena učinkovitost inzulina, kvar inzulinske pumpe) može dovesti do hiperglikemije već unutar dva do četiri sata, a kasnije i do razvoja dijabetičke ketoacidoze unutar četiri do deset sati.

Dozvoljava se isključenje inzulinske infuzije u trajanju do 2 sata prilikom bavljenja kontaktnim sportovima ili plivanjem, odnosno za vrijeme tuširanja. Kako se inzulin pomoću pumpe isporučuje kontinuirano u vrlo maloj dozi, u slučaju prekida isporuke inzulina kroz vremenski period duži od dva sata bolesnik može vrlo brzo razviti ketoacidozu. Pumpa registrira svaku zapreku u isporuci inzulina (začepljena kanila, presavinuta infuzijska cjevčica ili sl.), ali ne može registrirati prekid veze između katetera i pumpe jer u tom slučaju inzulin i dalje slobodno istječe iz pumpe. Iz tog se razloga bolesnike upozorava da redovno mjere razinu glukoze u krvi, a u slučaju naglog porasta glikemije da provjere spoj inzulinske pumpe i katetera.

Moguće su, no vrlo rijetke infekcije na mjestima primjene infuzijskog sustava ili alergijske reakcije kože na mjestu aplikacije inzulinskog katetera i flastera.

7. Preporuka za primjenu inzulina putem inzulinske pumpe

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) u Velikoj Britaniji proveo je postupak tehnološke procjene oko primjene inzulinske pumpe u djece i odraslih te izdali smjernice, kojih se i mi pridržavamo, sa sljedećom preporukom: kontinuirano supkutano snabdijevanje organizma inzulinom (inzulinske pumpe) preporučena je terapijska opcija u djece mlađe od 12 godina koja boluju od šećerne bolesti tipa 1 kada se zaključi da višestruke dnevne injekcije inzulina nisu dovele do zadovoljavajuće kontrole glikemije⁷.

Kontinuirano supkutano snabdijevanje organizma inzulinom preporučena je terapijska opcija u odraslih i djece starije od 12 godina koja boluju od šećerne bolesti tipa 1, a liječenje višestrukim dnevnim injekcijama inzulina ne smanjuje ili dovodi do učestalih hipoglikemija koje narušavaju kvalitetu života ili je vrijednost HbA1c veća od 8,5%.

8. Zaključak

Randomizirane, kontrolirane studije dokazale su da se primjenom inzulinskih pumpi postiže bolja regulacija glikemije i prema GUK profilu i HbA1c, a potrebna doza inzulina smanjuje⁴. To dovodi i do manjeg broja i kasnije pojave kroničnih komplikacija (pad HbA1c za 1% smanjuje mikrovaskularne komplikacije od 21 do 49%). Inzulinska pumpa koristi samo inzulinske analoge brzog djelovanja pa je uravnoteženija apsorpcija inzulina. Nema potkožnih depoa inzulina pa su manje fluktuacije koncentracija glukoze u krvi i manji je broj hipoglikemija (5x).

Učestalost hipoglikemija primjenom inzulinske pumpe znatno se smanjuje u odnosu na konvencionalnu i intenziviranu inzulinsku terapiju, naročito otkad se u pumpi primjenjuje analog inzulina ultrakratkog djelovanja. „Fenomen zore“ izbjegnut je primjenom višebazalne doze inzulina u ranim jutarnjim satima pa se bolesnici bude s dobrom regulacijom glikemije što znatno utječe na smanjenje hipoglikemija tijekom dana i poboljšanje regulacije šećerne bolesti⁸. Značajno je i smanjenje broja inzulinskih injekcija (uboda) jer se inzulinski setovi kojima se inzulini isporučuju pod kožu mijenjaju svaka 3-4 dana. Time se broj uboda smanjuje s 1825 (intenzivirana inzulinska terapija u 4-5 injekcija dnevno) na 130 godišnje (inzulinska pumpa).

9. Kontinuirano mjerenje glikemije

Uobičajeno je određivati vrijednost glukoze u krvi u 4-6 navrata tijekom 24 sata, no razina se glukoze u krvi mijenja unutar nekoliko minuta tako da tijekom jednog sata može varirati i više od 10 mmol/l. Iz tog se razloga može dogoditi da mjerenja glukoze 4 puta na dan ukazuju na zadovoljavajuću regulaciju glikemije, a vrijednosti glukoziliranog hemoglobina na lošu metaboličku regulaciju što znači da je između tih mjerenja bilo većih oscilacija glikemije koje samokontrolom nisu zabilježene. Godine 1970. u kliničkoj je praksi počela primjena „umjetne gušterače“ (Biostator tada veličine ormara) koja je kontinuirano mjerila razinu glukoze u krvi tijekom 24 sata i prema izračunu kompjutera ubrizgavala potrebnu količinu inzulina. Tada su zamijećene oscilacije glikemije pa se započelo s traženjem načina kontinuiranog mjerenja glukoze kako bi se dobio bolji uvid u kretanje glikemije kroz 24 sata i tome prilagodila terapija. Istraživanjem različitih metoda zadovoljavajući su rezultati dobiveni mjerenjem subkutane razine glukoze koja se podudara s oscilacijama glukoze u krvi s vremenskim odmakom od cca 10-15 min⁹.

Najčešće danas primjenjivani sustav za kontinuirano mjerenje je enzimatska reakcija preko subkutane platinaste elektrode koja mjeri napon struje nastao oksidacijom glukoze. Glukoza oksidaza se imobilizira na platinastu elektrodu, nastaje hidrogen peroksid koji se detektira elektrokemijskom metodom. Senzor se jednostavnim postupkom aplikacije, poput primjene subkutane injekcije, implantira u potkožno tkivo gdje su najmanja odstupanja razine glukoze od krvi u euglikemijskim područjima. Ipak, kako nagle promjene razine glukoze imaju odstupanja i do 10 minuta, potrebno je tijekom dana učiniti najmanje 2 kalibracije aparata s vrijednostima glukoze u krvi. Senzor pretvara vrijednosti glukoze intersticijske tekućine u elektronički signal kojeg registrira mjerni instrument CGMS (Continuous Glucose Monitoring System). Mjerenje se odvija kontinuirano kroz 72 sata, a mjerni instrument bilježi vrijednosti glukoze svakih 10 sekundi i potom svakih 5 minuta izračunava prosječnu vrijednost glukoze za navedeni period te je pohranjuje u memoriji. Shodno tome instrument zabilježi 288 mjerenja u periodu od 24 sata.

Nakon završenog mjerenja instrument se preko adaptera povezuje s kompjutorom te se vrijednosti glukoze iščitavaju grafički i/ili numerički te statistički obrađuju. U sam instrument moguće je unijeti i ostale svakodnevne podatke (vrijednosti glukoze izmjerene pomoću aparata za samokontrolu, vrijeme aplikacije inzulina, tjelesna aktivnost, obroci) koji se mogu očitati na ispisu podataka.

Senzori za kontinuirano mjerenje glukoze danas se povezuju s inzulinskom pumom. Na njenu ekranu može se očitati trenutna vrijednost glukoze, dijagram njenog kretanja unatrag 24 sata, alarm o naglom porastu ili padu glukoze, a u slučaju da bolesnik nije primijetio upozorenje o prijetućoj hipoglikemiji, inzulinska pumpa na određeno vrijeme zaustavlja isporuku inzulina. U fazi ispitivanja kompjuterizirani su sustavi koji na temelju kontrole kretanje glikemije, pravilno isporučuju ili zaustavljaju isporuku inzulina pa ih možemo već nazvati „umjetna gušterača“¹⁰.

10. Reference

- ¹ Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med.* 2001; 22;161(19):2293-300.
- ² Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycaemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diab Care.* 1996;19:324-327.
- ³ DeVries J, Snoek F, Kostense P, Masurel N, Heine R, Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycaemic control. *Diabetes Care.* 2002;25:2074-80.
- ⁴ Pickup J, Mattock. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2002;324:6.
- ⁵ Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract.* 2005;11(1):55-64.
- ⁶ Jakisch BI, Wagner VM, Heidtmann B, Lepler R, Holterhus PM, Kapellen TM, Vogel C, Rosenbauer J, Holl RW. German/Austrian DPV Initiative and Working Group for Paediatric Pump Therapy. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med.* 2008;25(1):80-5.
- ⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 15. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. July, 2004.
- ⁸ Carlsson BM, Attvall S, Clements M, Gumpney SR, Pividic A, Sternemalm L, Lind M. Insulin pump – long-term effects of glycaemic control: an observational study at 10 diabetes clinics in Sweden. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:302-307.
- ⁹ Garg S, Zisser H, Schwartz S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, Jovanovic L. Improvement in glycaemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diab Care.* 2006;29(1):44-50.
- ¹⁰ Hirsch IB, Abelson J, Bode BW, Fischer JS, Kaufman FR, Mastrototaro J, Parkin CG, Wolpert HA, Buckingham BA. Sensor-augmented insulin pump therapy: results of the first randomized treat-to-target study. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(5):377-83.