

Pregledni članek / Review article

UPORABA INZULINSKE ČRPALKE IN NEPREKINJENEGA MERJENJA KONCENTRACIJE GLUKOZE PRI OTROCIH, MLADOSTNIKI IN MLADIH ODRASLIH S SLADKORNO BOLEZNIJO

OVERVIEW OF THE USE OF THE INSULIN PUMP AND CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH DIABETES

P. Kotnik, N. Bratina, T. Battelino

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Sladkorna bolezen tipa 1 je pri otrocih, mladostnicah in mladostnikih resen zdravstveni problem. Pogostost bolezni namreč vztrajno narašča, bolezen pa zaradi slabe dolgoročne presnovne urejenosti povzroča tudi hude kronične zaplete. Uvedba inzulinske črpalke v zdravljenje sladkorne bolezni klinično dokazano izboljšuje presnovno urejenost, ki smo jo v zadnjih letih izboljšali že z uvedbo neprekinjenega merjenja koncentracije glukoze v rutinsko klinično prakso. Da pa bi sodobne tehnologije lahko učinkovito uporabljali, je ključnega pomena, da poskrbimo za kakovostno izobraževanje posameznikov s sladkorno boleznijo, njihovih družin ter tudi vzgojno-varstvenega in šolskega osebja. Pomembna pa sta tudi dobra organiziranost diabetološke službe ter vsestranska povezanost oz. tvorno sodelovanje z izbranimi in s področnimi pediatri.

Ključne besede: sladkorna bolezen tipa 1, inzulinska črpalka, neprekinjeno merjenje koncentracije glukoze.

ABSTRACT

Type 1 diabetes is considered an important chronic disease in the paediatric population due to its increasing incidence and the development of severe diabetes-related chronic complications associated with suboptimal long-term metabolic control. The use of insulin pumps has significantly improved glycaemic control with a concomitant improvement in quality of life. The recent introduction of continuous glucose monitoring into routine diabetes management has brought an additional clinical benefit and is becoming a standard of care. The successful use of diabetes-related technology is decisively linked to structured education of individuals with diabetes, their families and school personnel, as well as with efficient organization of diabetes-related healthcare and good cooperation with paediatricians at the primary and secondary level.

Key words: type 1 diabetes, insulin pump, continuous glucose monitoring.

UVOD

Pogostost sladkorne bolezni v svetu in pri nas strmo narašča. Vsi vemo za vse večje število primerov sladkorne bolezni tipa 2, ki je povezana z zaenkrat neustavljivim naraščanjem debelosti v vseh starostnih skupinah prebivalstva, tako pri odraslih kot tudi pri otrocih in mladostnikih. Manj znano pa je, da v zadnjih 50 letih narašča tudi pogostost sladkorne bolezni tipa 1, še posebej pri predšolskih otrocih. V Sloveniji vodimo enega najstarejših popolnih nacionalnih registrov sladkorne bolezni tipa 1 pri otrocih v Evropi, saj sega v leto 1974. Tako smo o naraščajoči pogostosti bolezni poročali že v zadnjih treh desetletjih prejšnjega tisočletja (1), v minulem desetletju pa se je število primerov še stopnjevalo in danes sovпада s trendom naraščanja, ki ga opazamo v vseh evropskih državah (2). V Sloveniji se število primerov sladkorne bolezni tipa 1 povečuje po povprečni letni stopnji 4 %. To pomeni, da se vsakih 20 let pogostost sladkorne bolezni v celotnem prebivalstvu podvoji, pri otrocih v predšolskem obdobju pa žal narašča še hitreje.

Kljub povsem jasni povezanosti med dobro presnovno urejenostjo sladkorne bolezni in manjšim tveganjem za razvoj hudih kroničnih zapletov sladkorne bolezni, kot so diabetična retinopatija, nevropatija, nefropatija in srčno-žilne bolezni (3, 4), večina ljudi s sladkorno boleznijo tipa 1 še vedno ne dosega ciljnih vrednosti glikoziliranega hemoglobina A1c (HbA_{1c}), ki je biokemijski kazalnik povprečne presnovne urejenosti v zadnjih treh mesecih. Žal najslabšo presnovno urejenost bolezni in najvišje vrednosti HbA_{1c} povsod po svetu opazamo prav pri skupini mladostnic in mladostnikov s sladkorno boleznijo tipa 1. Vzrok so nedvomno številna navodila in omejitve, ki jih prinaša življenje s sladkorno boleznijo in so za to starostno skupino najtežje sprejemljivi (5, 6). Poseben izziv je tudi vodenje sladkorne bolezni pri predšolskih otrocih, ki so povsem odvisni od pomoči okolice. Zato je razumljivo, da sodobne inzulinske črpalke in neprekinjeno merjenje koncentracije glukoze najpogosteje uporabljamo prav pri teh starostnih skupinah.

ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI Z INZULINSKO ČRPALKO

Inzulinska črpalka neprekinjeno dovaja hitro delujoči inzulinski analog v podkožje. Tako imenovani **bazalni inzulini**, ki si ga pri klasičnem načinu zdravljenja ljudje s sladkorno boleznijo vbrizgavajo kot dolgodelujoči inzulinski analog enkrat do dvakrat dnevno, inzulinska črpalka dovaja v obliki številnih majhnih odmerkov, ki jih glede na različne bazalne potrebe po inzulinu v različnih obdobjih dneva na preprost način vnesemo v črpalke elektronski spomin. Pri vnašanju bazalnega odmerka v inzulinsko črpalko upoštevamo starost bolnika, stopnjo inzulinske rezistence v različnih obdobjih dneva ter življenjske navade in posebnosti posameznika. Šolski otroci ter mladostnice in mladostniki imajo običajno najnižjo potrebo po bazalnem inzulinu ponoči, v zgodnjih jutranjih urah ta potreba naraste (t. i. fenomen zore), ostaja višja med šolo, nato pa se v popoldanskem času ponovno zmanjša. Pri predšolskih otrocih so nihanja v bazalni potrebi po inzulinu manjša, zato so bazalni odmerki preko dneva in noči zelo podobni.

Poleg bazalnega inzulina inzulinska črpalka na ukaz uporabnika doda tudi t. i. **bolusni odmerek** inzulina, s katerim lahko popravimo previsoko koncentracijo glukoze (t. i. **korekcijski odmerek**) ali pa pokrijemo zaužiti obrok (t. i. **odmerek za pokrivanje**). Korekcijski odmerek, ki ga v žargonu imenujemo »bolus«, izračunamo na podlagi razlike med trenutno koncentracijo glukoze in ciljno koncentracijo glukoze ter občutljivosti za inzulini. Če je na primer trenutna koncentracija glukoze 15 M, ciljna koncentracija glukoze 8 M, ena enota inzulina pa glede na trenutno občutljivost za inzulini zniža koncentracijo sladkorja za 2 M, je potreben korekcijski odmerek 3,5 enote inzulina $((15-8)/2)$. Ker je trenutna občutljivost za inzulini sorazmerna s celodnevni odmerkom inzulina, lahko za posamezne celodnevne odmerke inzulina že vnaprej izračunamo tabele, iz katerih glede na trenutno koncentracijo glukoze uporabniki neposredno odčitajo velikost korekcijskega odmerka, ga vnesejo v inzulinsko črpalko in sprožijo dovajanje inzulina.

Korekcijski odmerek inzulinska črpalka vedno doda k stalnemu dovajanju bazalnega odmerka.

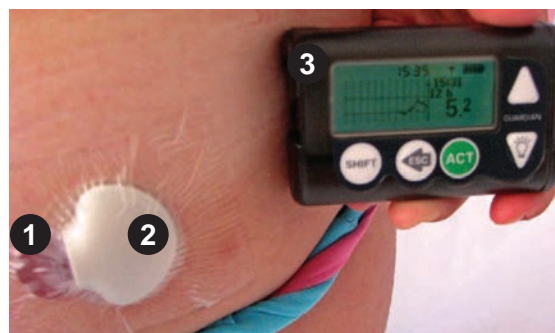
Odmerek za pokrivanje obroka izračunamo tako, da najprej ocenimo vsebnost ogljikovih hidratov v posameznem obroku (t. i. »štetje ogljikovih hidratov«), nato pa ocenjeno vrednost delimo z razmerjem med ogljikovimi hidrati in inzulinom, ki je prav tako odvisno od občutljivosti za inzulin in tako sorazmerno s celodnevni odmerkom inzulina. Če želi posameznik na primer jesti obrok, ki vsebuje 30 gramov ogljikovih hidratov (to je npr. eno jabolko in jogurt), ena enota inzulina pa glede na trenutno občutljivost za inzulin pokrije 15 gramov ogljikovih hidratov, znaša odmerek za pokrivanje 2 enoti inzulina (30/15). Tudi odmerke za pokrivanje lahko izračunamo vnaprej. Tako lahko s pomočjo tabelic preprosto odčitamo tako korekcijski odmerek kot odmerek za pokrivanje. Sodobne inzulinske črpalke imajo vgrajeno računalo, ki glede na trenutno vrednost koncentracije sladkorja in glede na želeno količino ogljikovih hidratov samo izračuna potrebni odmerek inzulina ter ga predlaga uporabniku. Ta lahko odmerek potrdi in ga uporabi ali pa ga po želji spremeni (7–9).

Zdravljenje sladkorne bolezni z inzulinsko črpalko je torej v osnovi povsem podobno zdravljenju z večkrat dnevnim vbrizgavanjem različnih inzulinov, vendar pa ima številne prednosti. Te so predvsem veliko bolj natančno odmerjanje, uporaba samo enega hitro delujočega inzulinskega analoga in manj pogosto zbadanje, saj set za podkožno dovajanje inzulina zamenjamo le na 2 do 4 dni. Primerjalne raziskave in metaanalize so pokazale, da je zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1 s pomočjo inzulinske črpalke statistično značilno bolj učinkovito kot zdravljenje s pomočjo večkrat dnevnega vbrizgavanja različnih inzulinov in inzulinskih analogov, saj pomaga znižati vrednost HbA_{1c} v povprečju za 0,5 enote (10, 11), poleg tega pa bistveno izboljša kakovost življenja ljudi s sladkorno boleznijo. Zato je razumljivo da tako v ZDA kot v Evropski uniji vsi zavarovalniški sistemi krijejo zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1 s pomočjo inzulinske črpalke.

V Sloveniji trenutno uporablja inzulinsko črpalko pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 1 približno 73 % otrok, mladostnic in mladostnikov.

NEPREKINJENO MERJENJE KONCENTRACIJE SLADKORJA

Kljub izboljšanju presnovne urejenosti sladkorne bolezni, ki jo omogoča uporaba inzulinske črpalke, pa so vrednosti HbA_{1c} v obdobju otroštva in mladostništva pogosto še vedno nad priporočenimi (HbA_{1c} pod 7 %), nerešen pa ostaja pa tudi problem akutnih zapletov zdravljenja z inzulinom, predvsem pojav hipoglikemij. Z randomiziranimi kontroliranimi kliničnimi preiskavami iz zadnjih let so dokazali, da je neprekinjeno merjenje koncentracije glukoze (CGM) v podkožju klinično učinkovito, saj statistično zniža vrednosti HbA_{1c} (12–17), skrajša pa tudi trajanje hipoglikemij (18). Napravo za CGM lahko posameznik s sladkorno boleznijo uporablja samostojno (kot pomoč pri vodenju sladkorne bolezni s pomočjo večkrat dnevnega vbrizgavanja inzulina) ali pa je naprava za CGM vstavljena v inzulinsko črpalko (Slika 1). Podkožni senzor preko radiofrekvenčnega oddajnika sporoča podatke v napravo za CGM, ta pa jih



Slika 1. Podkožni senzor (1), vstavljen v področju trebuha, radiofrekvenčni oddajnik (2) in naprava za neprekinjeno merjenje glukoze (3). Na ekranu naprave za CGM vidimo trenutno vrednost koncentracije glukoze in nastajajoči grafični prikaz.

Figure 1. Skin sensor (1) inserted into the abdominal region, radiofrequency transmitter (2) and the continuous glucose monitoring device (3) with actual glucose concentration and graphic display.

glede na umeritev pretvori v koncentracijo glukoze. Na zaslonu naprave za CGM oziroma inzulinske črpalke se izpiše trenutna vrednost koncentracije glukoze v podkožju, hkrati pa se izrisuje časovna krivulja vrednosti koncentracij, npr. za zadnje 3 ure oziroma 24 ur. Posebej uporabna so tudi t. i. »opozorila trenda spremembe« koncentracije glukoze, saj lahko z njihovo pomočjo uporabnik ukrepa, še preden do akutnega zapleta, na primer hipoglikemije, sploh pride.

Učinkovita uporaba naprave za CGM zahteva usposobljenost, posameznik s sladkorno boleznijo pa se mora na posamezno napravo tudi navaditi, saj delovanje tovrstnih naprav še ni optimalno. Zaradi fiziološkega časovnega zamika med gibanjem koncentracije glukoze v krvi in koncentracijo glukoze v podkožju uporabnik pri hitrem dviganju ali padanju koncentracije glukoze zasledi razliko med vrednostjo, ki jo pokaže meritev v krvi, ter vrednostjo, ki se izpiše na zaslonu naprave za CGM in je izmerjena v podkožju. To lahko na začetku povzroča nejasnosti, z izkušnjami pa lahko uporabnik te razlike kasneje tudi koristno uporablja kot dodatno informacijo. Na podlagi razlik med izmerjenima vrednostima lahko namreč posumi na hitre spremembe koncentracije glukoze in pravočasno ustrezno ukrepa. Podkožni senzorji lahko bolnika na začetku motijo; nekateri uporabniki se jih le s težavo navadijo ali pa njihovo uporabo povsem opustijo (19). Trenutno je velik problem tudi precej visoka cena, zato stroške za zdaj krijejo le zavarovalnice v ZDA, vključevanje kritja stroškov uporabe senzorjev v evropske zavarovalniške sisteme pa je počasnejše. V Sloveniji imajo pravico iz obveznega zdravstvenega zavarovanja do uporabe senzorjev za neprekinjeno merjenje glukoze otroci s sladkorno boleznijo tipa 1, stari 6 let ali manj, ter posamezniki s sladkorno boleznijo tipa 1 z dokazanimi hudimi hipoglikemijami, in sicer ne glede na starost. Naše izkušnje z rutinsko uporabo neprekinjenega merjenja glukoze v populaciji predšolskih otrok so zelo dobre, predvsem pa je z njihovo uporabo zadovoljna večina staršev. Hiter tehnološki razvoj na področju senzorjev in naprav

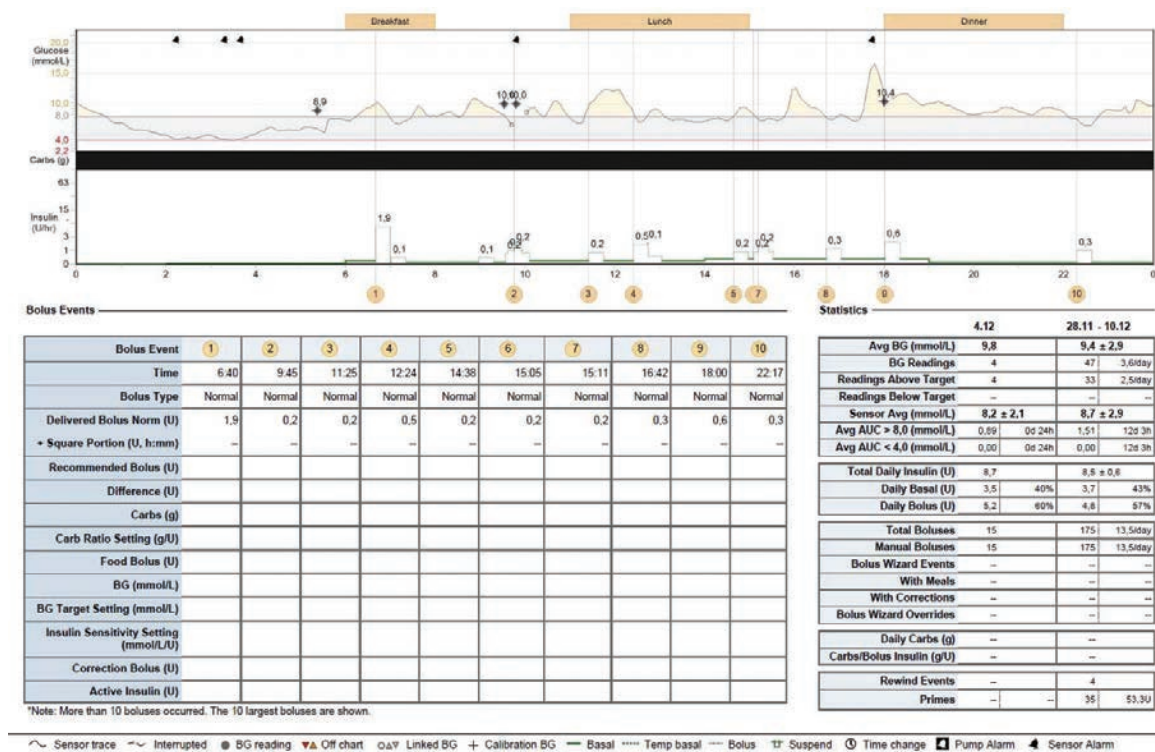
CGM nenehno izboljšuje njihovo natančnost in sprejemljivost za uporabnike, z razvojem trga in konkurence pa lahko pričakujemo tudi nižjo ceno ter posledično njihovo večjo dostopnost.

UPORABA ODČITKOV INZULINSKIH ČRPALK IN KONTINUIRANEGA MERJENJA GLUKOZE ZA IZOBRAŽEVANJE O VODENJU SLADKORNE BOLEZNI

Bistvo dobrega vodenja presnovne urejenosti pri sladkorni boleznijo sta znanje in motivacija, ki ju posamezniki s sladkorno boleznijo in njihovi družinski člani pridobijo v procesu izobraževanja o vodenju sladkorne boleznijo. Izobraževanje ves čas izvaja celoten diabetološki tim strokovnjakov: diplomirana medicinska sestra – edukator, srednje medicinske sestre, klinični dietetik, klinični psiholog in diabetolog. Računalniški odčitki inzulinskih črpalk in naprav za CGM prikazujejo dejanske vrednosti koncentracije glukoze in način dajanja odmerkov inzulina, s čimer lahko res natančno preučimo način vodenja presnovne urejenosti, ugotovimo morebitne pomanjkljivosti in izoblikujemo ustrezne nasvete (20). Pri tem so v veliko dodatno pomoč tudi različni prikazi v oblik tabel in grafov, ki jih ponuja naprava (Slika 2). Ker lahko želene vrednosti z inzulinske črpalke oz. naprave za CGM odčitamo tudi doma, to dodatno prispeva k opolnomočenju posameznikov s sladkorno boleznijo, njihovih družin in tudi širšega vzgojno-varstvenega in šolskega osebja (21) za učinkovito samostojno vodenje presnovne urejenosti.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje sladkorne boleznijo tipa 1 s pomočjo inzulinske črpalke in z neprekinjenim merjenjem sladkorja pri otrocih, mladostnicah in mladostnikih ter mladih odraslih je dokazano klinično učinkovito, pomaga izboljšati presnovno urejenost in pomembno pripomore k večji kakovosti življenja. Za uspe-



Slika 2. Računalniški odčitek črpalke in naprave za neprekinjeno merjenje glukoze pri 18-mesečnem otroku s sladkorno boleznijo tipa 1. V zgornjem delu vidimo 24-urno krivuljo koncentracije glukoze s posameznimi meritvami glukoze v krvi (okrogle točke s križcem), pod njo je zobata krivulja bazalnih in bolusnih odmerkov insulina, v spodnjem delu pa prikaz v obliki tabele z računalniško analizo posameznih dogodkov.

Figure 2. Computer reading of pump and continuous glucose monitoring device in an 18-month-old child with type 1 diabetes. In the top part of the figure the 24h glucose concentration curve with individual measurements of blood glucose (round dots with a cross) is seen. Underneath is the notched curve of basal and bolus insulin doses and at the bottom is the tabular display with computer analysis of particular events.

šno uporabo insulinske črpalke pa potrebujemo dobro izobražen in usklajen diabetološki tim, ki mora biti tudi dovolj številčen za izvajanje stalnega poučevanja novih tehnologij in njihove uporabe pri vodenju presnovne urejenosti. Vse večja pogostost sladkorne bolezni tipa 1 v pediatričnem obdobju in vse bolj pogosta uporaba sodobnih tehnologij zahtevata dobro organizirano diabetološko službo, ki združuje vse potrebne strokovnjake na enem mestu, hkrati pa je nujno tudi tesno sodelovanje z izbranimi pediatri in lokalnimi zdravstvenimi ustanovami. Za lažje povezovanje in boljše dostopnost je na voljo tudi 24-urna pripravljenost specialista na telefonski številki 040 82 88 44, ki je vedno dostopen tudi preko nadzornega dežurnega zdravnika Pediatrične klinike v Ljubljani (01-522 8857).

LITERATURA

1. Bratina NU, Tahirović H, Battelino T, Krzisnik C. Incidence of childhood-onset Type I diabetes in Slovenia and the Tuzla region (Bosnia and Herzegovina) in the period 1990-1998. *Diabetologia* 2001; 44 Suppl 3: B27-31.
2. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G. EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-33.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression

- of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
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. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 193-8.
 6. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, et al. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* 2008; 51: 1594-601.
 7. Battelino T, Ursic-Bratina N, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Avbelj M, Krzisnik C. The use of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as the treatment of choice in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 1 Suppl 3: 537-9.
 8. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, Danne T, Kaufman F; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. 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: 1653-62.
 9. Battelino T. CSII and continuous glucose monitoring in children and adolescents. In: Pickup J, ed. *Insulin pump therapy and continuous glucose monitoring*. Oxford: Oxford University Press, 2009: 53-67.
 10. Pickup JC, Renard E. Long-acting insulin analogs versus insulin pump therapy for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31 Suppl 2: S140-5.
 11. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, Szypowska A, Szajewska H. Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 52-8.
 12. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 2730-2.
 13. Battelino T, Bolinder J. Clinical use of real-time continuous glucose monitoring. *Curr Diabetes Rev* 2008; 4: 218-22.
 14. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464-76.
 15. Davis SN, Horton ES, Battelino T, et al. STAR 3 randomized controlled trial to compare sensor-augmented insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 1 diabetes: research design, methods, and baseline characteristics of enrolled subjects. *Diabetes Technol Ther* 2010; 12: 249-55.
 16. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311-20.
 17. Battelino T, Phillip M. Real-time continuous glucose monitoring in randomized control trials. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7 Suppl 3: 401-4.
 18. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1

- diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795-800.
19. Battelino T. Prolonged use of continuous glucose monitoring: kids do not listen-says who? *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 89-90.
 20. Bode BW, Battelino T. Continuous glucose monitoring. *Int J Clin Pract* 2010; 166: Suppl: 11-5.
 21. Bratina N, Battelino T. Insulin pumps and continuous glucose monitoring (CGM) in preschool and school-age children: how schools can integrate technology. *Pediatr Endocrinol Rev* 2010; 7 Suppl 3: 417-21.

Kontaktna oseba/Contact person:

Asist. dr. Primož Kotnik, dr. med.
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in
presnovne bolezni
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva ul. 20
SI-1000 Ljubljana
Slovenija

E-mail: primoz.kotnik@mf.uni-lj.si

Prispelo / Received: 8. 5. 2011

Sprejeto / Accepted: 13. 5. 2011