

## INZULINSKE PUMPE U LIJEČENJU DJECE SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU

MIROSLAV DUMIĆ, ANITA ŠPEHAR, NEVENA JANJANIN\*

*Od početka prošlog stoljeća kada se inzulin počeo koristiti u liječenju šećerne bolesti, došlo je do značajnih promjena u njegovoj proizvodnji i primjeni. Među najnovijim tehnološkim dostignućima iz tog područja mjesto pronalazi i inzulinska pumpa. Nakon više desetljeća usavršavanja proizveden je uređaj koji zadovoljava gotovo sve zahtjeve kvalitetnog terapijskog pomagala. U konkretnom slučaju smanjuje se broj pojedinih supkutanih aplikacija inzulina, a istovremeno način aplikacije omogućava oponašanje fiziološkog obrasca lučenja inzulina. Ako pri odabiru kandidata za liječenje inzulinskom pumpom poštujemo zadane indikacije, uvažavamo prednosti i mane takovog terapijskog režima te imamo ispunjen osnovni uvjet - motivaciju bolesnika - s velikom vjerojatnošću možemo očekivati poboljšanje metaboličke kontrole, kasniju pojavu kroničnih komplikacija bolesti i, nimalo važnije, značajno bolju kvalitetu života oboljelog od šećerne bolesti.*

Deskriptori: INZULINSKA PUMPA; DIJABETES OVISAN O INZULINU

Prve korake u terapiji šećerne bolesti učinili su Banting i Best 1922. godine izoliravši inzulin iz telećeg fetusa. Od tada pa do danas, 80 godina nakon tog vremena, principi terapije šećerne bolesti nisu su bitno promijenili. Unatoč brojnim istraživanjima i naporima znanstvenika ona se i danas temelji na supstituciji inzulinom bez mogućnosti etiološkog liječenja. Ipak, u proizvodnji i primjeni inzulina došlo je do značajnih promjena. Inzulini životinjskog podrijetla zamijenjeni su humanim inzulinom dobivenim rekombinantnom DNA tehnologijom. Štrcaljke i igle načinjene od stakla i metala zamijenjene su plastičnima za jednokratnu upotrebu. Počeli su se upotrebljavati "penovi", a potom i inzulinske pumpe.

Prototip inzulinske pumpe konstruiran je davne 1963. godine. Kasnih '70-ih godina proizvedene se pumpe koriste za bolničku ("bedside") uporabu, no kako je interes za kontinuiranom supkutanom terapijom bivao sve veći, neki su liječnici

ci započeli s njihovom izvanbolničkom primjenom. Početkom '80-ih započine konvencionalna proizvodnja inzulinskih pumpi. Veličina, nezgrapnost te trajanje baterije od svega 24 sata ograničavali su njihovu širu uporabu.

Početkom '90-ih godina pojavljuje se nova generacija tehnološki usavršenih i veličinom primjerenijih inzulinskih pumpi. Iz te generacije pumpi proiziđao je MiniMed 508 (Slika 1.). Ono po čemu se ovaj model razlikuje od prethodnih niz je karakteristika koje njegovu upotrebu čine jednostavnijom, a sam uređaj pristupačnijim: ima daljinski upravljač, siguran je - onemogućena je isporuka prevelike količine inzulina, ima automatski sigurnosni sustav te sustav za samoprovjeru, mogućnost zaključavanja tipki čini ga pogodnim za primjenu u male djece, alarmi (zvučni ili vibracijski) signaliziraju začepljenje infuzijskog sustava i preostalu malu količinu inzulina u rezervoaru, isporuka inzulina je točna i precizna, a baterije imaju bitno duži vijek trajanja.

U današnje vrijeme inzulinske pumpe rade po principu tzv. otvorenih sustava (1, 4). One otpuštaju inzulin prema unaprijed programiranom obrascu o kojem, na osnovu praćenja koncentracije glukoze u krvi, odlučuju liječnik i dobro educiran i pripremljen bolesnik. Veliki

se naponi čine da bi se taj sustav zatvorio, tj. da bi jedan uređaj istovremeno mjerio razinu glukoze u krvi, prema unaprijed definiranim parametrima izračunao potrebnu dozu inzulina i tu dozu aplicirao. Jedan korak prema tom cilju već je učinjen proizvodnjom senzora za kontinuirano mjerenje glukoze u krvi. Novi izazov predstavlja ugradnja senzora za kontinuirano mjerenje glukoze u inzulinsku pumpu i njihovo softversko povezivanje. Na taj bismo način dobili umjetni pankreas.

Prednost terapije pomoću inzulinskih pumpi temelji se na dva osnovna načina isporuke inzulina čime je moguće vjernije oponašati fiziološki obrazac njegove sekrecije (1).

Kontinuirana isporuka malih količina inzulina 24 sata na dan predstavlja bazalnu dozu kojom se pokrivaju potrebe za inzulinom između obroka i tijekom noći. Unutar 24h moguće je programirati više različitih bazalnih doza ovisno o aktivnostima tijekom dana i lučenju kontraintzularnih hormona, posebno pred jutro. U slučaju izvanrednih, većih ili manjih potreba za inzulinom moguće je programirati i privremenu bazalnu dozu.

Bolus doza je veća količina inzulina koja se aplicira u trenucima kada postoji povećana potreba za inzulinom. Prven-

\* Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:  
Prof. dr. sc. Miroslav Dumić  
Klinički bolnički centar Zagreb  
Klinika za pedijatriju  
10000 Zagreb, Rebro, Kišpatićeva 12



Slika 1.  
Inzulinska pumpa s daljinskim upravljačem

Figure 1  
Insulin pump with remote control device

stveno 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. Ovaj oblik terapije konačno dopušta oboljelima od šećerne bolesti preskakanje pojedinih obroka, a moguć je i cjelodnevni post. Upravo zbog tako velike slobode valja uvijek ponovo isticati važnost redovite i uravnotežene prehrane određene kalorijske vrijednosti, što je posebno značajno za djecu u vrijeme rasta i razvoja.

Ovisno o sastavu obroka moguće je dati jednu od 3 bolus doze:

- "običan" bolus - predstavlja isporuku bolus doze inzulina unutar vrlo kratkog vremena čime se dobiva strm porast, a potom i strm pad koncentracije inzulina u krvi; taj se bolus primjenjuje za obroke koji se sastoje pretežno od ugljikohidrata;
- "produženi" bolus - ovim oblikom bolusa istu dozu inzulina je moguće dati kroz duži period, od 30 min do 8 h, te koncentracija inzulina u krvi polako dosiže određenu razinu i potrebno vrijeme se na toj razini zadržava; primjenjuje se za obroke s većim udjelom masti te za situacije kada obrok traje duže vrijeme;
- "dvojni" bolus - predstavlja kombinaciju dvaju ranije navedenih bolusa; pogodan je za obroke mješovitog sastava, tj. obroke koji se sastoje od ugljikohidrata, bjelancevina i masti.

Takvim obrascima otpuštanja, moguće je kvantitativni i vremenski maksimum razina inzulina u krvi uskladiti s fiziološkim maksimumom. Teže je, međutim, uskladiti porast i pad koncentracije inzulina. Upotrebom analoga, farmakokinetika inzulinskih pripravaka znatno vjernije oponaša kinetiku endogenog inzulina u zdravih osoba. Aspart i Lispro pokazali su se pouzdanima za primjenu u inzulinskim pumpama, a zabilježene su i dobre strane njihove primjene (bolja postprandijalna kontrola glikemije, manji broj hipoglikemija, manje varijacije glikemije tijekom dana, manji HbA1c te veća sloboda u planiranju obroka) (2, 3). Međutim, zbog konstantnog otpuštanja malih količina inzulina i zbog kratkog djelovanja inzulina u organizmu nema zaliha inzulina (14). Zbog toga bolesnici koji u liječenju koriste inzulinske pumpe mnogo brže razvijaju ketoacidozu iako se pri tome incidencija ketoacidoze značajno ne mijenja (1, 6, 11).

Poznato je da je u male djece i adolescenata najteže postići dobru kontrolu šećerne bolesti, kako zbog fizioloških, tako i zbog psihosocijalnih specifičnosti te dobi. Upravo zbog toga, terapija pomoću inzulinskih pumpi afirmirala se u liječenju djece i adolescenata s dijabetesom. Brojne studije pokazale su ne samo pouzdanost, već i prednosti tog oblika terapije: veća fleksibilnost u dnevnim aktivnostima i obrocima, bolja suradljivost adolescenata, olakšava sudjelovanje u mnogim sportskim aktivnostima (osim kontaktnih i vodenih sportova), manja bol prvenstveno zbog potrebe za manjim brojem uboda te, kao najznačajnije, bolja metabolička kontrola (1, 5, 6, 9, 10, 13). Rezultat navedenog je veće zadovoljstvo terapijom te bolja kvaliteta života ne samo oboljelog djeteta, već i njegove cijele obitelji (8).

Osim ranije spomenute sklonosti brzom razvoju ketoacidoze, većina nedostataka vezanih za primjenu inzulinskih pumpi je relativna. Najčešće su spominjani: ovisnost o aparatu, ekspozicija (obilježava pojedinca kao oboljelog), moguće infekcije na mjestima insercije infuzijskog sustava i češća potreba za mjerenjem glukoze u krvi, posebno u prvo vrijeme nakon uvođenja terapije. Alergijske reakcije prije spominjane kao česta pojava sada su znatno rjeđe zahva-

Tablica 1.  
Razlika terapije pomoću inzulinskih pumpi u odnosu na intenziviranu terapiju

Table 1  
Differences between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy

inzulinska pumpa koristi samo inzulin brzog djelovanja ili inzulinske analoge
uravnoteženija apsorpcija inzulina (nakon supkutanog davanja apsorpcija inzulina srednje dugog djelovanja varira 10-52%, a brzodjelujućeg inzulina oko 3%)
nema potkožnih depoa inzulina
manje fluktuacije koncentracija glukoze u krvi
manji broj hipoglikemija (5x)
lakša kontrola "fenomena zore"
bolja kontrola tzv. "brittle" dijabetesa
brži razvoj dijabetičke ketoacidoze, češća ketonurija
veća opasnost od kožnih infekcija
bolja metabolička kontrola - smanjuje HbA1c
manji broj i kasniji nastup kroničnih komplikacija (pad HbA1c za 1% smanjuje mikrovaskularne komplikacije 21 -49%)
15-20% manja ukupna dnevna doza inzulina

ljujući primjeni novih generacija infuzijskih setova. Porast tjelesne težine moguć je kao i nakon prijelaza s konvencionalne na intenziviranu terapiju inzulinom, međutim u većini studija nije zabilježen kao značajan (5, 8, 9). Kontaktni i vodeni sportovi prilikom kojih se ne preporuča uporaba inzulinskih pumpi rijetki su među inima.

U usporedbi s konvencionalnom i intenziviranom terapijom inzulinom kod ovog oblika terapije potrebna je manja ukupna doza inzulina, zabilježene su manje fluktuacije razine glukoze u krvi, značajno je manji broj hipoglikemija, lakša je kontrola fenomena zore i tzv. "brittle" dijabetesa, a kao posljedica navedenog manji je HbA1c kao pokazatelj bolje metaboličke kontrole (Tablica 1.) (1, 5-13). Iz navedenog proizlaze i indikacije za primjenu inzulinskih pumpi koje je pri odabiru kandidata za taj oblik terapije nužno poštivati (12). To su: učestale noćne hipoglikemije, posebno ako su nezamijećene, izražen fenomen zore, "brittle" dijabetes, slaba kontrola bolesti i rana pojava kasnih komplikacija bolesti. Među tzv. posebne indikacije ubrajaju se: dijabetes u male djece, u adolescena-

Tablica 2.

Indikacije za terapiju pomoću inzulinskih pumpi

Table 2

Indications for continuous subcutaneous insulin infusion therapy

noćne hipoglikemije (posebno nezamjećene)
"brittle" dijabetes, fenomen zore
ponavljane ketoacidoze, slaba kontrola bolesti
rana pojava kasnih komplikacija bolesti
udružena pojava druge kronične bolesti
specijalne indikacije
- rad u smjenama
- razni oblici invalidnosti
- dojenčad i mala djeca
- adolescenti
- aktivni sportaši

ta, šećerna bolest u osoba s različitim oblicima invalidnosti, rad u smjenama i aktivno bavljenje sportom (Tablica 2.) (10).

Istovremeno valja biti oprezan u očajavanju i uklanjanju eventualnih kontraindikacija: nizak stupanj obrazovanja, nizak intelektualni nivo, socijalni problemi, slaba organizacija zdravstvene zaštite, psihički bolesnici, nemotivirani bolesnici, slaba suradljivost, alergije.

Iz navedenog bi se moglo zaključiti da inzulinske pumpe rješavaju problem terapije šećerne bolesti i da njihovom upotrebom sve brige oko zbrinjavanja bolesti prestaju. Ipak, to nije sasvim točno. Ovaj oblik terapije daje mogućnost gotovo besprijekorne regulacije šećerne bolesti, no njezina realizacija zahtjeva puno truda. Stvaran uspjeh terapije ovisit će o edukaciji oboljelog i njegovih roditelja te o njihovoj predanosti i ustrajnosti (1). Oni moraju naučiti tehnički i logistički koristiti inzulisku pumpu. Trebaju znati odrediti bolus doze inzulina ovisno o sastavu hrane koju bolesnik jede, odnosno o količini ugljikohidrata u pojedinom obroku te moraju znati izračunati potreban korekcijski bolus ovisno o trenutnoj koncentraciji glukoze u krvi. Nezaobilazan uvjet dob-

re kontrole bolesti je kontrola razine glukoze u krvi, interpretacija nalaza i donošenje konkretnih odluka o terapijskim postupcima. Relativno često mjerenje glukoze u krvi, kontrola ketonskih tijela u urinu, vođenje dnevnika samokontrole i dobra suradnja sa stručnim timom opravdavaju motivaciju kao jedan od ključnih faktora pri izboru kandidata za ovaj oblik terapije.

Osim navedenog, prelazak na spomenuti oblik terapije predstavlja znatno više posla za stručni tim (1, 10). Takav tim čine liječnici, medicinske sestre, edukatori i dijetetičari, psiholog te tehnička služba. Svaki član ima specifično mjesto u timu za koje bi trebao biti posebno educiran pa je dobra edukacija samog tima jedan od prvih koraka u primjeni ovog oblika terapije.

Kako je uvođenjem terapije pomoću inzulinske pumpe velik je dio odgovornosti prebačen na samog bolesnika, 24 sata dnevno na raspolaganju mu treba biti stručna i tehnička podrška. Stručnu podršku osigurava tim koji brine o djetetu sa šećernom bolešću, a tehničku podršku sam distributer.

Ako pri odabiru kandidata za liječenje inzulinskom pumpom poštujuemo zadane indikacije, uvažavamo prednosti i mane takovog terapijskog režima te imamo ispunjen osnovni uvjet - motivaciju bolesnika - s velikom vjerojatnošću možemo očekivati poboljšanje metaboličke kontrole, kasniju pojavu kroničnih komplikacija bolesti i, nimalo važnije, značajno bolju kvalitetu života oboljelog od šećerne bolesti.

## LITERATURA

- Plotnick L, Clark L. Insulin Pumps in Children and Adolescents. *Endocrinologist* 2001; 11: 112-7.
- Bode BW, Strange P. Efficacy, Safety, and Pump Compatibility of Insulin Aspart Used in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 69-72.
- Comparison of Insulin Aspart With Buffered Regular Insulin and Insulin Lispro in Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care* 2002; 25: 439-44.
- Renard E, Costalat G, Bringer J. From external to implantable insulin pump, can we close the loop? *Diabetes Metab* 2002; 28 (4 Pt 2): 19-25.
- DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 2074-80.
- Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 141: 490-5.
- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.
- Saha ME, Huupponen T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1005-10.
- Raile K, Noelle V, Landgraf R, Schwarz HP. Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 607-12.
- Hanas R. Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. *Proceedings from a workshop. Horm Res* 2002; 57 (Suppl 1): 101-4.
- Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 (Suppl 1): 14-20.
- Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 593-8.
- Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2293-300.
- Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, Binder C. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1983; 24: 326-9.

*Summary*

INSULIN PUMP THERAPY IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

*M Dumić, A. Špehar, N. Janjanin*

*Since the beginning of the 20<sup>th</sup> century, when the insulin was first introduced in the therapy of the diabetes mellitus, many changes have been made in its production and use. The insulin pump is one of the latest products of the technology of diabetes management. After many decades of technical development and quality improvement, the most useful therapy tool has been produced. Continuous subcutaneous insulin infusion enables almost physiological control of blood glucose with no need for multiple daily pricks. Through careful understanding of all the advantages and disadvantages, with respect of the indications defined, and careful patient and family selection, they can be well accepted for achieving and maintaining desired metabolic control. That way we can expect to achieve stricter control of the diabetes, to lower HbA1c, to postpone long-term diabetes complications and to improve greatly quality of our patients' lives.*

Descriptors: INSULIN PUMP; TYPE 1 DIABETES