

Nataša Bratina¹, Tadej Battelino²

Sladkorna bolezen tipa 1 in zdravljenje z inzulinsko črpalko v otroštvu in mladostniških letih

Diabetes Mellitus Type 1 and Subcutaneous Continuous Insulin Infusion (Insulin Pump) Therapy in Children and Adolescents

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sladkorna bolezen tipa 1, otroci, mladostniki, inzulinska črpalka, senzor, presnovna urejenost

Sladkorna bolezen je pogosta motnja v delovanju endokrinega sistema. Po oceni Svetovne zdravstvene organizacije in Mednarodnega združenja diabetikov bo število obolelih kmalu doseglo 250 milijonov. Med njimi je 5 % bolnikov, ki potrebujejo inzulini takoj, ko zbolijo. V tem primeru govorimo o sladkorni bolezni tipa 1. Sladkorna bolezen tipa 1 imajo največkrat mladi ljudje, med njimi prevladujejo otroci in mladostniki, prav število otrok z novo odkrito sladkorno boleznijo pa v zadnjih 50 letih strmo narašča. Dobro vodenje sladkorne bolezni je izjemnega pomena, saj s primerno dolgoročno presnovno urejenostjo sladkorne bolezni lahko odložimo ali preprečimo pozne zaplete bolezni, kot so nefropatija, periferna in avtonomna nevropatija ter retinopatija, za več desetletij. Danes pri dobrem vodenju sladkorne bolezni postajajo nepogrešljiv pripomoček inzulinske črpalke s sodobnimi, hitro delujočimi inzulinskimi analogi, vedno bolj pa tudi sistemi za nepretrgano merjenje sladkorja v medceličnici.

ABSTRACT

KEY WORDS: type 1 diabetes mellitus, children, adolescents, insulin pump, sensor, metabolic control

Diabetes is a common endocrine disorder. According to the data from the World Health Organization and the International Diabetes Federation, almost 250 million people are suffering from diabetes around the world, approximately 5 % of which need insulin immediately. They have diabetes mellitus type 1. Most patients with type 1 diabetes are young. The number of children with newly diagnosed diabetes has been increasing rapidly during the past 50 years. Strict metabolic control is extremely important for delaying diabetes complications for several decades; such complications are retinopathy, nephropathy, peripheral and autonomic neuropathy. Insulin pumps, modern insulin analogues and continuous glucose monitoring systems can help us achieve these goals in a large group of patients.

¹ Doc. dr. Nataša Bratina, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana; nata-sa.bratina@kks-kamnik.si

² Prof. dr. Tadej Battelino, dr. med., Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Bohoričeva ulica 20, 1000 Ljubljana

UVOD

Sladkorna bolezen (SB) sodi med pogostejše motnje žlez z notranjim izločanjem. Na svetu je obolelih že skoraj 250 milijonov ljudi, predvidevanja kažejo, da naj bi število obolelih do leta 2035 preseglo celo 350 milijonov ljudi (1, 2). Danes prevladuje v državah razvitega sveta SB tipa 2 (SBT2), le nekaj odstotkov bolnikov pa potrebuje inzulin takoj kot edino možno obliko zdravljenja. V tem primeru govorimo o SB tipa 1 (SBT1), ki je avtoimunska obolenje, ki postopno uničuje celice beta trebušne slinavke in večkrat nastopi pri ljudeh s tveganim genetskim ozadjem (3).

Kateri zunanji dejavniki prispevajo poleg tveganega genetskega ozadja k razvoju SBT1, še vedno ni povsem znano, preučevali pa so vplive dojenja, cepiv, virusnih okužb, v zadnjem času pa tudi vpliv onesnaženosti okolja, vitamina D₃ in stresa (4-10). Teorija pospešitve v prvi vrsti poudarja, da je pri dovzetnih posameznikih hitrost apoptoze celic beta visoka, vendarle pa ni zadostna za dokončen razvoj SBT1. Šele debelost naj bi skupaj s telesno neaktivnostjo privedla do inzulinske rezistence, to pa je drugi korak v razvoju SBT1 (11-13). Izrednega pomena je v tem krogu tudi genetska dovzetnost za razvoj SBT1, označuje jo zasnova za antigene poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa pri človeku (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) (3). Takšna celica beta, ki je metabolno zelo aktivna, je tako izredno ogrožena, nastopi njena disfunkcija in postopen propad, kar privede do klinične slike SBT1. Torej naj bi bila SBT1 le končni del SBT2, ki pa je izjemno naglo potekala in bila prezrta. Higienska teorija temelji na teoriji, da smo s spremenjenim načinom življenja spremenili imunski odziv našega telesa, ki se namesto proti naravnim imunogenim molekulam obrača proti lastnim tkivom (11-15).

SBT2 je mnogo pogostejša, za njo je obolelo že preko 236 milijonov ljudi na vsem svetu. Najverjetneje na vsakega bolnika s SBT2 živi še eden, ki ne ve, da ima SBT2, ki bo tako največkrat prepozno odkrita. Za to obliko SB še vedno največkrat obolevajo odrasli, prekomerno prehranjeni ljudje, osnovna značilnost pri tej obliki SB je inzulinska rezistenca (16).

Pri otrocih in mladostnikih gre največkrat za SBT1, čeprav s porastom debelosti vedno več držav poroča tudi o povečani pogostnosti SBT2. Pri SBT1 govorimo o popolnem pomanjkanju inzulina, znaki boleznii se pojavijo, ko je v telesu manj kot 10% običajne količine inzulina. Takrat se srečamo s klasičnimi znaki, kot so poliurija, polidipsija, izrazita žeja in hujšanje (3).

ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI

Raziskave, kot sta DCCT (angl. *The Diabetes Control and Complications Trial*) in UKPDS (angl. *The United Kingdom Prospective Diabetes Study*), so dokazale, da natančno uravnavana glikemija dolgoročno zmanjša nevarnost poznih zapletov SB (17-20). Sodobna diabetologija zato priporoča natančno odmerjanje inzulina glede na raven krvnega sladkorja ter splošno zdravstveno stanje bolnika in njegove načrtovane aktivnosti. Poleg varovalne prehrane je izjemnega pomena tudi redna telesna aktivnost. Sodobni inzulini, mehanski injektorji, ki omogočajo tudi na 0,5 enote (E) natančno odmerjanje inzulina, skupaj s pogostim merjenjem krvnega sladkorja pripomorejo k cilju stabilne glikemije – vrednost glikozilirane hemoglobina A1c (HbA1c) vsaj pod 8% pri otrocih in mladostnikih, pri odraslih pod 7% ali celo pod 6,5% (18, 19).

Kadar s klasičnimi načini urejanja SB z mehanskimi injektorji ne dosežemo primerne urejenosti SB, lahko bolniku in njegovi družini tudi v Sloveniji že več kot deset let predlagamo najsodobnejšo obliko urejanja SB z inzulinsko črpalko. V času prvega sprejema v bolnišnico zdravljenje SBT1 v otroštvu pričnemo s pomočjo mehanskih injektorjev in uporabo srednjedolgodelujočih analogov ter kratkodelujočih inzulinov. Otrok ali mladostnik prejmeta štiri odmerke inzulina dnevno, srednjedolgodelujoči inzulinski analog v predšolskem obdobju injiciramo zjutraj, pri šolarjih in mladostnikih v večernih urah. Starše in otroke poučimo o principih samokontrole ter varovalni prehrani in pomenu redne športne aktivnosti. V obdobju pred tretjim letom starosti pa zdravljenje takoj pričnemo z inzulinsko črpalko, saj tako bolj natančno odmerjamo

inzulin ter zmanjšamo stres za malčka in starše. Starejši otroci inzulinsko črpalko pričnejo uporabljati po koncu stabilnega obdobja remisije.

Inzulinska črpalka je sodoben pripomoček, ki omogoča natančno (tudi na 0,025 E na odmerek) odmerjanje inzulina. Izpopolnjene sodobne generacije črpalk bolniku pomagajo pri odločitvi glede pravega odmerka inzulina s posebnim računalom, ki je vgrajeno v programsko opremo, tehnična uporaba je enostavna in zanesljiva, tako da se postopkov ravnanja s črpalko kmalu priučijo tudi otroci, pa tudi laične osebe še in vrtce, kar je nujno potrebno, da se lahko otrok vrne v domače okolje (21).

Sestavni deli črpalke so poleg črpalke same, ki je elektronsko krmiljena in omogoča pristop v posamezne programe s štirimi ali petimi gumbi ter vsebuje prostor za brizgalko, napolnjeno z inzulinom, še set za dovajanje inzulina, brizgalka in sprožilna naprava za vstavitve seta v telo. Nekatere od sodobnih črpalk imajo programe na zaslonu prevedene v slovenski jezik, kar olajša rokovanje z njo otrokom in družinskim članom, ter samo priučitev (22).

RAZISKAVE O UPORABI ČRPALK

Preden je črpalka prodrla na vodilno mesto v zdravljenju SB, je minilo več desetletij. Potrebne so bile številne raziskave tako pri odraslih bolnikih kot pri otrocih in mladostnikih s SBT1, da so prevladali dokazi, da gre za sodobno in varno metodo dovajanja inzulina v podkožje, katere uporaba ni povezana s pogostimi zapleti, kot so težke hipoglikemije (23–26). Velika večina raziskav je dokazala, da se s črpalko urejenost SB izboljša, kot pokazatelj urejenosti je največkrat vzeti HbA1c. Velika metaanaliza, objavljena v letu 2008, je dokazala, da je v povprečju vrednost HbA1c ob uporabi inzulinskih črpalk manjša za 0,61 %, hkrati pa pada verjetnost težkih hipoglikemij kar za štirikrat (24). To pomeni, da se izboljšano urejenost SB doseže na račun stabilnejše glikemije in ne zaradi pogostejših hipoglikemij. Rezultati so bili podobni, kadar so zajeli bolnike z dobro vodeno SB ali tiste s slabo vodeno SB, nosečnice, malčke, skupine s SBT1 ali SBT2 (23, 25). Raziskave v skupinah otrok in malčkov so bile enako ključnega

pomena, saj se je pogosto postavljalo vprašanje, ali je uporaba črpalk v otroškem obdobju varna in smiselna (27, 28).

Danes ob črpalki vedno pogosteje uporabljamo tudi sistem za nepretrgano merjenje sladkorja v medcelični. Od leta 2000, ko smo prvič uporabili tak sistem v Sloveniji, je veliko raziskav dokazalo pomen redne uporabe senzorjev za dolgoročno izboljšanje urejenosti SB in zmanjšano variabilnost sladkorjev (29–32). V več raziskavah smo sodelovali tudi na Pediatrični kliniki. Raziskava Guard Control je tako prikazala, da je uporaba senzorjev v skupini otrok in mladostnikov s slabo urejeno SBT1 pomembno vplivala na stabilizacijo sladkorja in izboljšanje presnovne urejenosti. Raziskava SWITCH je vključila otroke in mladostnike s SBT1 in zadovoljivo urejeno SB. Tudi tokrat so rezultati prikazali izboljšanje urejenosti SBT1 brez tveganja težkih hipoglikemij. Raziskava Navigator, ki je zajela dobro urejene odrasle bolnike ter mladostnike, pa je potrdila, da tudi v skupini bolnikov z dobro presnovno urejenostjo nepretrgana uporaba senzorjev lahko dodatno izboljša presnovno urejenost. Pomemben je podatek, da se je kljub padcu HbA1c zmanjšalo število in trajanje hipoglikemij (29, 32). Tako pri uporabi senzorjev v otroštvu raziskave kažejo, da je uspeh odvisen od redne uporabe senzorjev. V kolikor jih malček, otrok ali mladostnik uporabljajo več kot 80 % časa, je dosežen stabilen padec HbA1c. Tudi kadar govorimo o bolnikih z dobro urejeno SB, bomo dosegli enak učinek na urejenost SBT1, kot če pogledamo bolnika s slabše vodeno SB. Danes so izdane tako smernice za uporabo črpalk kot tudi senzorjev, ki jih vedno večja skupina otrok uporablja tudi v Sloveniji (33–35). Ob prehodu na zdravljenje z inzulinsko črpalko in/ali senzorjem je izjemnega pomena dobro poznavanje tehnologije, ki jo prinaša črpalka, ter pravilni napotki za varno uporabo črpalke v različnih situacijah, kot so stres, šport, hipoglikemija in ketoacidoza (36–39).

OSNOVNI POJMI PRI DELU S ČRPALKO

Bazalni nivo inzulina

Ko načrtujemo odmerke inzulina za prehod na inzulinsko črpalko, bo novi celodnevni

skupni odmerek inzulina najpogosteje za 15–20% nižji kot na prejšnji inzulinski shemi. Bazalnemu inzulinu je namenjenih 40–50% celotnega odmerka inzulina. S tem pojmom označimo tisto količino inzulina, ki doteka v telo nepretrgoma in jo načrtujemo vnaprej za različna časovna obdobja. Tako lahko načrtujemo različne bazalne odmerke za čas pouka, fenomen zore, popoldansko redno telesno aktivnost. Bazalni odmerek lahko spremenimo vsakih 30 minut na 0,025 E natančno. Večinoma zadošča štiri do pet različnih bazalnih odmerkov.

Pri odrasli osebi tako inzulini ponavadi teče s povprečno hitrostjo približno 1 E/h, pri otrocih pa ponavadi veliko manj, pri malčkih včasih le 0,050 E/h. Pri posameznikih s tanko plastjo podkožnega maščevja (manj kot 10 mm) se inzulini vsrkava dvakrat hitreje kot pri tistih, ki imajo debelejšo plast maščevja (več kot 20 mm).

Začasni bazalni odmerek

Pri večini črpalk je možno ob določenih situacijah (hipoglikemija, stres, športna aktivnost) bazalni odmerek inzulina začasno spremeniti. Ob hipoglikemiji tako lahko črpalko boljši popolnoma ustavimo ali pa začasno znižamo bazalni odmerek na 0 E za čas od 30 do 60 minut. To pomeni, da bolnik v tem času ne bo dobival inzulina, programiranega v bazalnih odmerkih, po končanem časovnem obdobju, ki smo ga programirali v funkciji začasnih bazalnih odmerkov, pa bo črpalka brez dodatnega pritiska na gumb pričela ponovno dovajati običajne količine inzulina. Podobno lahko v stresnih situacijah (izpit, spraševanje v šoli) začasno zvišamo odmerek za 0,2 ali 0,1 E/h oziroma, kar je še lažje, načrtujemo povečanje bazalnega odmerka za določeno obdobje v odstotkih. Tudi ob dalj časa trajajoči telesni aktivnosti (npr. peturno kolesarjenje) bolnik nastavi začasni bazalni odmerek, ki je 50% nižji od običajnega. Kadar ima naporen trening zvečer, znižamo bazalni odmerek preko cele noči za 0,1–0,2 E/h ali 10–20%.

Bolusi - odmerki inzulina

V inzulinski črpalki uporabljamo le hitro delujoče inzulinske analoge (Humalog®, Apidra®,

Novorapid®). Zato lahko ob primerni glikemiji odmerke ali boluse inzulina vbrizgamo tik pred obrokom. Časovni razmik je torej odvisen od višine krvnega sladkorja pred obrokom.

A vendar velja upoštevati pravila, kaj narediti, če je sladkor izjemno visok ali prenizek. Kadar je krvni sladkor zelo visok (preko 14 mmol/l), bomo s predhodnim korekcijskim odmerkom inzulina najprej skušali sladkor znižati v zaželeno območje. Obrok bomo nato pojedli čez 15–30 minut z rednim inzulinskim kritjem obroka. Kadar pa je sladkor prenizek, velja, da je treba krvni sladkor najprej stabilizirati v območje preko 4,0 mmol/l in šele nato injicirati predvideni odmerek inzulina za obrok.

Odmerke inzulina pred posameznimi obroki prilagajamo količini in sestavi hrane (štetje ogljikovih hidratov v hrani), točno razmerje določi diabetolog in sledi pravilu 500 ali 300 (odrasli ali otroci), kar pomeni, da število 500 delimo s predvidenim celodnevnim odmerkom inzulina. Tako na primer bolnik, ki porabi 50 E inzulina, dnevno potrebuje 1 E za 10 g ogljikovih hidratov ($500 : 50 = 10$). Podobno izračunamo tudi korekcijski odmerek inzulina (razmerje, ki pove, za koliko mmol/l nam 1 E zniža krvni sladkor). Tu pravilo imenujemo 100, in torej število 100 delimo s celodnevno količino inzulina. Tako bo naš bolnik, ki porabi 50 E inzulina v enem dnevu, z 1 E inzulina znižal krvni sladkor za 2 mmol/l ($100 : 50 = 2$). Vendar velja posebno opozorilo – korekcija naj nikoli ne preseže 0,1 E/kg telesne teže, saj bi predvsem težji bolnik, ki porabi veliko inzulina, pri izjemno visokem sladkorju lahko z velikim korekcijskim odmerkom utrpel težko hipoglikemijo.

Sodobne črpalke danes že olajšajo delo uporabniku s pomočjo posebnega računalna, kjer v poseben program vnesemo podatke o ogljikohidratnem razmerju za posamezne obroke, dejavnik občutljivosti, čas delovanja inzulina in ciljne sladkorje. Tako po vnosu potrebnih podatkov (krvni sladkor in količina ogljikovih hidratov v obroku) črpalka samodejno izračuna, koliko inzulina potrebujemo, pri čemer upošteva tudi »aktivni inzulini« – preostali inzulini v našem telesu od predhodnih odmerkov inzulina. V program lahko vnesemo različna ogljikohidratna razmerja za

obroke, tudi dejavnik občutljivosti je lahko drugačen v času pouka ali večernih urah in enako tudi tarčni sladkorji. Pripomoček je dobrodošel predvsem v skupini mlajših otrok ter kot pomoč vzgojiteljicam in učiteljem.

Set za dovajanje inzulina

Set za dovajanje inzulina je sestavljen iz brizgalk in cevke, povezane s kanilo, ki jo vstavimo v podkožje. Kanila ima kovinsko vodilo, ki olajša vstavitve seta – prebod kože – in jo takoj odstranimo. Seti so različno oblikovani, lahko se vstavijo v podkožje ročno ali s pomočjo posebne sprožilne naprave. Tudi glede materiala so razlike, kanila je lahko poliuretanska ali kovinska, dolžina cevke 60 ali 90 cm, brizgalka pa je lahko velika 1,5 ali 3 ml.

Set za dovajanje inzulina najpogosteje vstavimo v trebuh, saj je tam vsrkavanje inzulina najhitrejše. Pri majhnih otrocih lahko vstavimo kanilo tudi v glutealni predel (zunanji predel zadnjice). Številni posamezniki vstavijo kanilo tudi v nadlaket, v stegno ali v ledveni predel. Sete menjavamo na dva do tri dni in tako zmanjšamo možnost nastanka lipohipertrofije in lokalnega draženja ali celo vnetja kože pod obližem. Redko na mestu vstavitve seta opazimo rdečino, ki ne izgine v nekaj urah po menjavi seta. Takrat obstaja nevarnost okužbe tega predela. Umiritev procesa skušamo doseči sprva s toplimi obkladki z dodanim razkužilom ali milom večkrat dnevno po 20 minut. Včasih je potrebno lokalno antibiotično, redko pa kirurško zdravljenje.

Sistem za nepretrgano merjenje sladkorja v medceličnini

Sistem za nepretrgano merjenje krvnega sladkorja omogoča natančen vpogled v nihanje krvnega sladkorja. Sistem opravi 288 meritev sladkorja v 24 urah in jih na ekranu črpalke ali drugega sprejemnika izpiše v obliki krivulje ali trenutne vrednosti sladkorja. Alarm uporabnika opozori, da je sladkor v medceličnini previsok ali prenizek in da mora dodatno izmeriti še sladkor v kapilarni krvi in glede na to vrednost pravilno ukrepati. Sestavljen je iz oddajnika, ki ga povežemo s senzorjem, ki zbira podatke o glukozi v medceličnini in jih brezžično prenese v sprejem-

nik. Senzor deluje encimsko, vsebuje encim glukoza-oksidozo. Sestavljen je iz sterilne upogljive elektrode, ki vsebuje prej omenjeni encim, in je zaščiten s poliuretanskim polimerom. Sladkor se analizira na deset sekund in se nato kot električni signal posreduje v sprejemnik. Sprejemnik vrednosti sladkorja analizira in računa povprečje sladkorja v medceličnini v zadnjih petih minutah. Ker senzor beleži sladkor v medceličnini, nastajajo razlike med izmerjeno ravnijo sladkorja v krvi ter senzorskim rezultatom, zabeleženim na ekranu. Razlika je najmanjša v obdobju stabilnih sladkorjev in se povečuje v času hitrega porasta ali padca sladkorja (po obroku, stres, hipoglikemija), takrat razlika med ravnijo sladkorja v krvi in medceličnini znaša tudi več mmol/l, na kar moramo uporabnika opozoriti in posebej educirati o vrednotenju rezultatov meritev sistema za kontinuirano merjenje glukoze (angl. *continuous glucose monitoring*).

Odčitavanje črpalke

Vse sodobne črpalke lahko s pomočjo računalniških programov odčitamo. Tako realno razberemo, kako bolnik rokuje s črpalco in kako vodi svojo SB. Razberemo lahko celodnevno porabo inzulina, nastavitve bazalnih odmerkov, število in količino danih bolusov ter njihov raspored preko dneva, količino zaužitih ogljikovih hidratov in tudi število meritev sladkorja ter njihove povprečne vrednosti.

KAJ MORAMO VEDETI PRI UPORABI INZULINSKE ČRPALKE?

Zaloge (depo) inzulina v telesu

Ob uporabi inzulinske črpalke so zaloge inzulina v telesu zelo majhne. Tako že kratkotrajna prekinitve dotoka inzulina privede do znakov pomanjkanja inzulina (ketoacidoza). Že v nekaj urah pride do bruhanja, slabosti in prisotnosti ketonov v urinu. Večjo zalogo inzulina v telesu imajo debeli ljudje. Izračunali so, da se pri posamezniku s 40 mm plastjo podkožnega maščevja, z bazalnim odmerkom 1 E/h ustvari zaloga inzulina v količini 6 E, kar večinoma zadošča za dve do tri ure.

Ketoacidoza

Ker so zaloge inzulina v telesu tako majhne, ketoacidoza nastopi že po nekaj urah težav s črpalko ali setom. Če se set iztakne preko noči, se bo otrok že zjutraj zbudil z začetnimi znaki ketoacidoze – z bruhanjem in slabostjo. Zato je pomembno, da ob visokih sladkorjih in slabem počutju vedno preverimo tudi vsebnost ketonov in sladkorja v urinu.

Kaj privede do ketoacidoze?

Vzroki so lahko številni, na primer izpad katetra ali pretisnjen set, povečana potreba po inzulinu med boleznijo, vneta koža na predelu vstavitve seta, set, vstavljen v predel lipohipertrofije, ali pa to, da je bil inzulin izpostavljen zmrzali ali ekstremno visoki temperaturi. Izredno pomembno je hitro in pravilno ukrepanje! Vedno, kadar se otrok ali mladostnik slabo počuti in je krvni sladkor preko 14 mmol/l, je treba v urinu preveriti nivo sladkorja in ketonskih teles. Takoj je treba vbrizgati največji dovoljeni korekcijski odmerek inzulina (0,1 E/kg telesne teže). Če sumimo, da je nekaj narobe s setom ali črpalko, inzulin vbrizgamo z mehanskim injektorjem ali penom. Krvni sladkor preverjamo vsako uro. Če se nakazuje trend padanja, enak ali nižji odmerek inzulina dodamo vsako uro, dokler ne pade sladkor v krvi vsaj pod 14 mmol/l. Bolnik počiva, pije po požirkih neoslajen napitek, sedaj je čas, da preverimo delovanje črpalke in po odstranitvi seta pregledamo vbodna mesta. Če družina ukrepa pravočasno in se posvetuje še z diabetološkim timom, je sprejem v bolnišnico redko potreben. Le kadar bolnik ob bruhanju in slabosti ne pomisli na ketoacidozo in se posvetuje s Centrom za diabetes šele po več urah od pričetka simptomov, bo potreben sprejem v bolnišnico.

Hipoglikemija

Hipoglikemija je akuten zaplet SB, ko krvni sladkor pade pod 3,5 mmol/l, ali pa stanje naglega padca krvnega sladkorja, ko krvni sladkor še ni padel pod 3,5 mmol/l, obenem pa so že izraženi znaki hipoglikemije. Ob hipoglikemiji lahko črpalko popolnoma zaustavimo ali pa začasno znižamo bazalne odmerke na 0 E/h za 30–60 minut. Zaužijemo živila, ki vsebujejo enostavne sladkorje, ki hitro

dvignejo nivo krvnega sladkorja (glukoзни gel, glukozni napitki, jedilni sladkor, med ipd.). Za dvig krvnega sladkorja za 3–4 mmol/l v času 15–20 minut potrebujemo 2–3 g čiste glukoze oz. 5 g jedilnega sladkorja na 10 kg telesne teže.

Pogostnost meritev krvnega sladkorja

Osnovno navodilo za uporabnika črpalke je, da preko dneva opravi vsaj štiri do šest meritev krvnega sladkorja pred glavnimi obroki in malicami, med katerimi sta zelo pomembni meritvi sladkorja na tešče in pred spanjem. Prav tako je pomembna kontrola sladkorja in ketonov v urinu (vsaj vsako jutro in vedno, ko je krvni sladkor preko 14 mmol/l, ali ob slabem počutju).

Bolezen, povišana telesna temperatura

Ob bolezni in še posebno pri povišani telesni temperaturi je potreba organizma po inzulinu povečana. Takrat se v večji meri izločajo stresni hormoni (kortizol, adrenalín, glukagon), katerih učinek je nasproten inzulinu in s svojim delovanjem višajo krvni sladkor. Zato v tem primeru odmerkov inzulina ne znižujemo, tudi če otrok nima apetita in manj je. Ko bolnik opazi, da narašča krvni sladkor, najprej poveča bazalne odmerke za 10–20%. Tudi boluse pred obroki je treba povečevati za 20 ali več odstotkov. Le pri driski z bruhanjem (gastroenteritisu) so potrebe po inzulinu lahko manjše.

Kadar bolnik potrebuje urgenten operativni poseg ob poškodbi, vnetju slepiča ali pa je načrtovan reden operativni poseg, je možna uporaba črpalke tako med samim operativnim posegom kot v fazi intenzivne nege in terapije. V takem primeru je ključno takojšnje sodelovanje operaterja, anesteziista ter diabetologa v pripravljenosti v Centru za diabetes, ki izda natančna navodila, kako rokovati s črpalko v takem primeru.

Telesna aktivnost

Pri telesni aktivnosti, ki je kratkotrajna, lahko črpalko odložimo, še posebej seveda takrat, ko gre za kontaktne športe, kjer bi lahko črpalko poškodovali (borilne veščine, košarka,

odbojka), enako velja za izrazito aerobne aktivnosti, kjer je poraba energije velika in trening traja eno uro ali dlje. Pri daljših, manj intenzivnih aktivnostih priporočimo uporabo začasnega bazalnega odmerka, ki ga znižamo vsaj za polovico ali še bolj. To lahko ugotovimo le s pogostimi meritvami krvnega sladkorja v času telesne aktivnosti. Po napor- nem treningu je treba zaloge glukoze v telesu obnoviti, zato preko noči lahko zmanjšamo bazalni odmerek inzulina za 0,1–0,2 E/h. S tem se bolnik uspešneje zavaruje pred hipoglikemijo.

Inzulinsko črpalko uporabljajo tudi vrhunski športniki, saj jim omogoča natančno načrtovanje treningov, obenem pa je možna takojšnja prilagoditev odmerkov inzulina. Med slovenskimi mladostniki ter odraslimi bolniki s SBT1 trenutno inzulinsko črpalko uporablja veslač v kajaku na divjih vodah, ki dosega mednarodne uspehe, veslač v četvercu, ki se je udeležil svetovnega prvenstva v letu 2011, košarkar v državni reprezentanci, vrhunska rokometasica, maratonci, karateisti itd. Seveda potrebujejo veliko izkušenj, sodelovanje med trenerji in diabetologom, dietetikom, pogoste meritve sladkorja, natančno odmerjanje ogljikovih hidratov ter načrtovanje treningov, da dosegajo vrhunske rezultate.

VIZIJA RAZVOJA SODOBNE DIABETOLOGIJE V PRIHODNOSTI – MOŽNOSTI SODOBNE TEHNOLOGIJE

Uporaba sistema za nepretrgano merjenje sladkorja v medceličnini in hkratna uporaba sodobnih inzulinskih črpalk za zdravljenje SBT1 je vodila v raziskave algoritmov, ki bi samodejno nadzirali glikemijo v številnih centrih tako v Evropi kot v Združenih državah Amerike. V letu 2011 se je v raziskave iz tega področja vključila tudi Slovenija v multicentrični raziskavi skupaj z Izraelom in Nemčijo. V raziskavah izhajamo iz spoznanja, kako pomemben je dober nadzor nad krvnim sladkorjem za preprečevanje poznih zapletov SB. Tudi danes ob uporabi najsodobnejše tehnologije strah pred težko hipoglikemijo bolniku ali njegovim staršem prepreči, da bi vzdrževali stabilne vrednosti sladkorja, saj se anksioznost lahko pogloblja do te mere, da je

vodenje SB porušeno. Razvoj sistema zaprte zanke – avtomatskega nadzornega sistema, ki povezuje črpalko in senzor za nepretrgano merjenje sladkorja v medceličnini, ponuja inovativen način stabilizacije ravni krvnega sladkorja. Zaprta zanka bi zmanjšala tveganje tako hipoglikemije kot tudi hiperglikemije. Projekt DREAM (angl. *Diabetes Wireless Artificial Pancreas Consortium*) je usmerjen v razvoj algoritma povratne zveze, ki se imenuje MD – Logic Artificial Pancreas (MDLAP). Algoritem temelji na teoriji predvidevanj, s katerimi skušamo zagotoviti stabilno glikemijo. Gre za sistem zaprte zanke, ki je prilagojen vsakemu bolniku, z možnostjo sprotnega učenja in vgrajenimi varnostnimi opozorili za hipo- in hiperglikemijo. Zahteven računalniški program na podlagi spremljanja gibanja sladkorja v medceličnini izračunava predvideno gibanje sladkorja v naslednji časovni enoti ter ga s pomočjo natančnega odmerjanja inzulina stabilizira v zaželenem okvirju. Trenutno v raziskavi preizkušamo uspešnost algoritma v obdobju noči.

SLOVENSKE IZKUŠNJE PRI UPORABI INZULINSKE ČRPALKE PRI OTROCIH IN MLADOSTNIKI S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA 1

Inzulinska črpalka je našla pomembno mesto v sodobni diabetologiji. Na Pediatrični kliniki v Ljubljani jo sedaj uporabljamo dvanajsto leto. V celotnem obdobju smo uvedli že več kot 750 črpalk, več kot 50 otrok in mladostnikov uporablja senzorje za nepretrgano merjenje sladkorja. Stare generacije črpalk zamenjujejo najbolj sodobne, čakamo na razvoj novih inzulinov, novih črpalk, tudi zaprte zanke, kjer bi črpalka v povezavi s senzorjem samodejno uravnavala sladkor.

Že sedaj lahko potrdimo, da je prehod na zdravljenje z inzulinsko črpalko v naši skupini bolnikov uspešen, saj je desetletna analiza podatkov o dolgoročni urejenosti SB ter morebitnih zapletih zdravljenja s črpalko tudi na Pediatrični kliniki pokazala, da gre za varno zdravljenje. Črpalko uporablja več kot 70 % naših bolnikov. V obdobju desetih let smo ure-

jenost vsem otrokom, mladostnikom in študentom s SBT1 izboljšali, saj je HbA1c v tem času padel z 9,1 % na 7,53 %, kar hkrati napoveduje, da smo večini bolnikov zmanjšali tveganje za zaplete SB za polovico ali ga odmaknili za nekaj desetletij.

ZAKLJUČEK

Inzulinska črpalka je sodoben pripomoček, ki otroku, mladostniku ali odraslemu bolniku s SBT1 izboljša kakovost življenja ter vodenje SBT1. Natančnejše odmerjanje inzulina, uporaba računalna v črpalki, vključitev sistema za

napretrgano merjenje sladkorja v medceličnini večini bolnikov omogočijo stabilizacijo sladkorja, nižje vrednosti HbA1c ter s tem manjšo nevarnost poznih zapletov SBT1. Uporaba inzulinske črpalke je možna v vseh starostnih obdobjih od neonatalnega obdobja naprej. Dolgotrajna uporaba črpalk prinaša pomembne izkušnje zdravniku posamezniku ter Centru za diabetes v celoti. Hiter napredek tehnologije bo v prihodnjem desetletju nedvomno prinesel dodatne izboljšave pri vodenju SBT1, ki bodo bolnikom omogočile še boljše nadzor nad SBT1.

LITERATURA

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998; 21 (9): 1414–31.
2. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27 (5): 1047–53.
3. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7 (6): 343–51.
4. Pugliese A. Pathogenesis of type 1 diabetes: genetics. *Int Diabetes Monitor*. 2010; 22: 101–11.
5. Zipris D. Epidemiology of type 1 diabetes and what animal models teach us about the role of viruses in disease mechanisms. *Clin Immunol*. 2009; 131 (1): 11–23.
6. Viner RM, Hindmarsh PC, Taylor B, et al. Childhood body mass index (BMI), breastfeeding and risk of type 1 diabetes: findings from a longitudinal national birth cohort. *Diabet Med*. 2008; 25 (9): 1056–61.
7. Sepa A, Wahlberg J, Vaarala O, et al. Psychological stress may induce diabetes related autoimmunity in infancy. *Diabetes Care*. 2005; 28 (2): 290–5.
8. Akerblom HK, Virtanen SM, Ilonen J, et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetologia*. 2005; 48 (5): 829–37.
9. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2008; 51 (5): 726–35.
10. Rewers M. Pathogenesis of type 1 diabetes: environmental factors. *Int Diabetes Monitor*. 2010; 22: 112–20.
11. D'Angeli MA, Merzon E, Valbuena LF, et al. Environmental factors associated with childhood-onset type 1 diabetes mellitus: an exploration of the hygiene and overload hypotheses. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010; 164 (8): 732–8.
12. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as a missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44 (7): 914–22.
13. Wilkin TJ. The great weight gain experiment, accelerators and their implications for autoantibodies in diabetes. *Arch Dis Child*. 2006; 91 (6): 456–8.
14. Gale EAM. To boldly go-or to go too boldly? The accelerator hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2007; 50 (12): 1571–5.
15. Gale EA. A missing link in the hygiene hypothesis. *Diabetologia*. 2002; 45 (4): 588–94.
16. Diabetes in Children and Adolescents Work Group of the National Diabetes Education Program. An update on type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. *Pediatrics*. 2004; 114 (1): 259–63.
17. The 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 (2): 177–88.
18. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005; 28 (1): 186–212.

19. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, et al. Assessment of glycemic control and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10 Suppl 12: 71–81.
20. Genuth S. The UKPDS and its global impact. *Diabet Med*. 2008; 25 Suppl 2: 57–62.
21. Battelino T, Janež A. Zdravljenje z inzulinsko črpalko. In: Battelino T, Janež A, eds. *Inzulinska črpalka*. 1st ed. Ljubljana: Didakta; 2007. p. 7–12.
22. Logar T, Zupančič I, Battelino T, et al. Dobra šola vodenja sladkorne bolezni – inzulinska črpalka. In: Žargaj B, Tomažin Šporar M, eds. *Zbornik predavanj: strokovni seminar; 2002 Oct 25–26; Terme Čatež*. Ljubljana: Endokrinološka sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov Slovenije; 2002. p. 32–9.
23. Pańkowska E, Błazik M, Dziechciarz P, et al. 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 (1): 52–8.
24. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008; 25 (7): 765–74.
25. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008; 51 (6): 941–51.
26. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. 2010 Jan 20 [citirano 2012 Apr 5]. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999–2013. 1579K. Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005103.pub2/full>. Številka vpisa: CD005103.
27. Shalitin S, Phillip M. The use of insulin pump therapy in the pediatric age group. *Horm Res*. 2008; 70 (1): 14–21.
28. Scrimgeour L, Cobry E, McFann K, et al. Improved glycemic control after long-term insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2007; 9 (5): 421–8.
29. Battelino T, Phillip M. Real-time continuous glucose monitoring in randomized control trials. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010; 7 Suppl 3: 401–4.
30. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Quality-of-life measures in children and adults with type 1 diabetes: Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring randomized trial. *Diabetes Care*. 2010; 33 (10): 2175–7.
31. 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 (4): 249–55.
32. Battelino T, Phillip M, Bratina N, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (4): 795–800.
33. Bode BW, Battelino T. Continuous glucose monitoring. *Int J Clin Pract Suppl*. 2010; (166): 11–5.
34. Ives B, Sikes K, Urban A, et al. Practical aspects of real-time continuous glucose monitors: the experience of the Yale Children's Diabetes Program. *Diabetes Educ*. 2010; 36 (1): 53–62.
35. Blevins TC, Bode BW, Garg SK, et al. Statement by the american association of clinical endocrinologists consensus panel on continuous glucose monitoring. *Endocr Pract*. 2010; 16 (5): 730–45.
36. Tamborlane WV, Swan K, Sikes KA, et al. The renaissance of insulin pump treatment in childhood type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2006; 7 (3): 205–13.
37. Tamborlane WV, Fredrickson LP, Ahern JH. Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: guidelines for use. *Treat Endocrinol*. 2003; 2 (1): 11–21.
38. Weintrob N, Shalitin S, Phillip M. Why pumps? Continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J*. 2004; 6 (5): 271–5.
39. Phillip M, Battelino T, Rodriguez H, et al. 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 (6): 1653–62.