

Ινσουλινοθεραπεία στα παιδιά και στους εφήβους

Α. Γαλλή-Τσινοπούλου

Η ινσουλινοθεραπεία αποτελεί τη μοναδική και ισόβια θεραπεία για τα παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ τύπου 1).

Ο κύριος στόχος της ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔ τύπου 1 στα παιδιά και εφήβους είναι πρωτίστως η **επίτευξη ευγλυκαιμίας, η πρόληψη των συμπτωμάτων υπεργλυκαιμίας και η πρόληψη της διαβητικής κετοξέωσης**. Παράλληλα με την επαρκή ινσουλινοθεραπεία επιδιώκεται η ακέραιη σωματική ανάπτυξη, καθώς και η έγκαιρη εμφάνιση της ήβης, με δεδομένο ότι αρκετά παιδιά με μεγάλη διάρκεια διαβήτη παρουσιάζουν καθυστέρηση στην ανάπτυξη (ύψος, βάρος, ετήσιος ρυθμός αύξησης) και στην ενήβωση. Επιπλέον, στα παιδιά η ινσουλινοθεραπεία αυξάνει την ικανότητα σωματικής άσκησης και μειώνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα των λοιμώξεων. Η επίτευξη των παραπάνω στόχων εξασφαλίζει καλή ποιότητα ζωής και μακροζωία.

Αναφορικά με τη **συσχέτιση της ινσουλινοθεραπείας και της πρόληψης των χρόνιων επιπλοκών στο ΣΔ τύπου 1** υπήρχε μέχρι λίγα χρόνια πριν αμφισβήτηση για το κατά πόσο η θεραπεία με ινσουλίνη, η οποία έχει ως σκοπό να φέρει όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό τις τιμές της γλυκόζης, είναι ασφαλής και ότι μπορεί να βελτιώσει ή να προλάβει την ανάπτυξη μακροχρόνιων μικρο- και μακρογγειοπαθειών επιπλοκών του ΣΔ τύπου 1. Όμως με τη δημοσίευση ορισμένων πολύ σημαντικών μελετών όπως οι DCCT, Kumamoto και UKPDS, απαλείφτηκε κάθε αμφιβολία γι' αυτό. Στη μελέτη DCCT υπήρξε μια σημαντική μείωση όλων των στοιχείων της μικροαγγειοπάθειας σε συνάρτηση με τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο (αμφιβληστροειδοπάθεια -76%, πρωτεϊνουρία -56%, μικρολευκωματινουρία -46 %, νευροπάθεια -61%) ενώ τα αποτελέσματα για τη μακροαγγειοπάθεια ήταν θετικά αλλά δεν αποδείχτηκαν στατιστικά σημαντικά.

Σήμερα έχουμε τη δυνατότητα στην **εφαρμογή της ινσουλινοθεραπείας** στα παιδιά και εφήβους να διαθέτουμε: διαφορετικά είδη ινσουλίνης (ως προς τη δράση και τη διάρκεια), διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα ινσουλινοθεραπείας (δύο ή τριών ή τεσσάρων ενέσεων με συνδυασμό διαφόρων ινσουλινών) και εναλλακτικούς τρόπους χορήγησης π.χ. την αντλία συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης.

Έτσι πέρα από τις γνωστές κλασικές ινσουλίνες σήμερα χρησιμοποιούνται και στον παιδικό πληθυσμό τα ανάλογα ινσουλίνης υπερταχείας και μακράς δράσης.

Επίκουρη Καθηγήτρια,
Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας
ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

Οι νεότερες **υπερταχείας δράσης ινσουλίνες είναι ανάλογα ινσουλίνης**, που προκύπτουν από την αντικατάσταση κάποιων αμινοξέων του μορίου της ινσουλίνης με άλλα, που μεταβάλλουν την ιδιότητα του μορίου της, επηρεάζοντας τη διάρκεια δράσης αυτής. Τέτοια ανάλογα ινσουλινών είναι : η Aspart (Novo Rapid), η Lispro (Humalog) και η Glulisine (Apidra). Οι ινσουλίνες αυτές δρουν πολύ γρήγορα, σε 5 min, κορυφώνονται σε μία ώρα και διαρκούν 3-4 ώρες. Το πλεονέκτημα των νεότερων αυτών ινσουλινών είναι η καλύτερη κάλυψη των μεταγευματικών σακχάρων, η μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας και του ολικού αριθμού των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, αλλά και των σοβαρών και των νυκτερινών επεισοδίων.

Τα νέα **ανάλογα μακράς δράσης του τύπου** της ινσουλίνης glargine (Lantus) ή της detemir (Levemir) καλύπτουν το κενό, που υπήρχε με τις προηγούμενες μέσης ή μακράς δράσης ινσουλίνης, οι οποίες παρουσιάζουν διάφορα προβλήματα, όπως: Η ισοφανική ινσουλίνη παρουσιάζει προφίλ δραστηριότητας με πρώιμη κορύφωση 4-5 ώρες μετά την υποδόρια ένεση, ταχεία εξασθένηση της δραστηριότητας αυτής 5-6 ώρες μετά την κορύφωσή της. Επιπλέον, όσο μεγαλύτερη η δόση, τόσο πιο παρατεταμένη είναι η διάρκεια δράσης. Παράλληλα, οι ινσουλίνες τύπου Ultralente/Ultratard παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία στην απορρόφηση μετά την υποδόρια ένεση. Ποικίλες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση της ινσουλίνης glargine άπαξ ημερησίως πριν από την κατάκλιση προκαλεί σημαντική μείωση των επιπέδων σακχάρου νηστείας, έως και 50%, σε σύγκριση με τη χορήγηση μιας ή δύο ενέσεων NPH.

Μια άλλη καινούργια ινσουλίνη μακράς δράσης είναι η ινσουλίνη detemir. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη detemir υπερτερεί έναντι της NPH ως προς τη βελτίωση των πρωινών τιμών γλυκόζης αίματος και ως προς τη συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ιδίως των νυκτερινών.

Τα ανάλογα αυτά έχουν έγκριση για παιδιά ηλικίας ≥ 6 χρόνων εκτός από την ασπάρτ (Novo Rapid) η οποία χορηγείται σε παιδιά ηλικίας ≥ 2 χρόνων. Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αναφορές στη βιβλιογραφία για τη χρήση αυτών των αναλόγων σε βρέφη.

Το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας στα παιδιά και εφήβους μπορεί να είναι **συμβατικό** με δύο ενέσεις μίγματος ινσουλινών (ταχείας και μέσης δράσης ινσουλίνης) ανά 12ωρο ή **εντατικοποιημένο σχήμα** με **τρεις** ενέσεις ταχείας δράσης ινσου-

λίνης ή ανάλογο υπερταχείας δράσης σε συνδυασμό με τα γεύματα και **μία** ένεση μέσης δράσης ινσουλίνης ή ανάλογο ινσουλίνης μακράς δράσης πριν την κατάκλιση. Σε κάθε περίπτωση το σχήμα εξατομικεύεται και προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία, το στάδιο ήβης, τις διατροφικές συνήθειες και την άσκηση. Η **ημερήσια δόση της ινσουλίνης** στα βρέφη και στα προεφηβικά παιδιά κυμαίνεται από 0.5 έως 1 u/kg/σωματικού βάρους ενώ στην ήβη αυξάνεται σε 1.5- 2 u/kg/σωματικού βάρους. Κατά τη διάρκεια της περιόδου του μήνα του μέλιτος, η ολική ημερήσια δόση ινσουλίνης είναι συχνά < 0.5 u/kg. Αξίζει να τονιστεί ότι η «σωστή» δόση ινσουλίνης είναι αυτή με την οποία, ξεχωριστά για κάθε παιδί ή έφηβο, επιτυγχάνεται: α) η καλύτερα εφικτή γλυκαιμική ρύθμιση χωρίς να προκαλούνται υπογλυκαιμίες και β) η αρμονική ανάπτυξη σύμφωνα με τα διαγράμματα για το βάρος και το ύψος των παιδιών της ίδιας ηλικίας.

Το εντατικοποιημένο σχήμα των τεσσάρων ενέσεων προτιμάται και εφαρμόζεται στην πλειοψηφία των παιδιών γιατί είναι ευέλικτο μιας και τα παιδιά και οι έφηβοι έχουν μεταβαλλόμενη ποσότητα και ποιότητα τροφής αλλά και φυσικής δραστηριότητας. Αξίζει να τονιστεί ότι στο εντατικοποιημένο σχήμα των πολλαπλών ενέσεων η εφαρμογή του βασικού ρυθμού και των γευματικών και διορθωτικών δόσεων —όπως συμβαίνει και στην αντλία— έχει πολλές ομοιότητες με τη φυσιολογική έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης.

Αναφορικά με τις **συσκευές χορήγησης της ινσουλίνης** αξίζει να αναφερθεί ότι σήμερα οι κλασικές σύριγγες ινσουλίνης χρησιμοποιούνται μόνο σε περιπτώσεις πολύ μικρών παιδιών όπου γίνεται ελεύθερη ανάμειξη των ινσουλινών. Οι συσκευές χορήγησης ινσουλίνης τύπου «στυλό» (Pen) είναι φιλικές προς τα παιδιά και τους εφήβους και πολύ χρήσιμες στο εντατικοποιημένο σχήμα και σε σχήματα με έτοιμα μίγματα ινσουλίνης. Τα στυλό έχουν την κατάλληλη διαβάθμιση και μερικά έχουν και τη δυνατότητα ρύθμισης και μισής μονάδας και φέρουν πολύ μικρές και λεπτές βελόνες (5-6 mm, 31G). Επίσης για τα παιδιά με βελονοφοβία υπάρχουν ειδικά στυλό που εκτινάσσουν τη βελόνη ή διαθέτουν σύστημα υψηλής πίεσης αντί για βελόνη. Στο εντατικοποιημένο σχήμα στα μικρά παιδιά λόγω της μικρής επιφάνειας σώματος, του μειωμένου υποδορίου λίπους και λόγω του ότι ο πόνος τα αναγκάζει να χρησιμοποιούν πάντα τις ίδιες θέσεις ενέσεων υπάρχουν ειδικοί καθετήρες τα Insufion, μέσω των οποίων γίνεται η

έγχυση της ινσουλίνης. Οι καθετήρες Insufloπ αντικαθίστανται κάθε 2-4 ημέρες για να προλαμβάνεται η δημιουργία πλεγμάτων και η αρνητική επίδραση στην απορρόφηση της ινσουλίνης.

Σημαντικός παράγοντας στη διαδικασία αυτή των ενέσεων αποτελεί η κατάλληλη **εκπαίδευση στην τεχνική** των γονέων ή κηδεμόνων αλλά και των ίδιων των παιδιών ανάλογα με την ηλικία. Η κατάλληλη ηλικία για να γίνει η «αυτοένεση» ποικίλει για το κάθε παιδί ξεχωριστά και σχετίζεται με τη πνευματική ωριμότητα παρά με την χρονολογική ηλικία. Τα περισσότερα παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 10 χρόνων ή κάνουν τις ενέσεις μόνο τους ή βοηθούν σε αυτές. Τα μικρότερα παιδιά που μοιράζονται την ευθύνη της ένεσης με τον γονέα ή άλλο κηδεμόνα βοηθούν στην προετοιμασία της συσκευής ή και – υπό επιτήρηση – πολλές φορές διεξάγουν όλη τη διαδικασία με επιτυχία. Η ανάγνη «αυτοένεσης» συχνά πυροδοτείται από ένα συμβάν όπως η διανυκτέρευση σε ένα φίλο ή η εκδρομή με το σχολείο ή η κατασκήνωση. Επίσης τα μικρότερα παιδιά που βρίσκονται σε θεραπευτικό σχήμα πολλαπλών ενέσεων μπορεί να χρειασθούν βοήθεια, όταν πρέπει να κάνουν την ένεση σε σημεία που δεν φθάνουν (όπως οι γλουτοί), ώστε να αποφευχθεί η λιποϋπερτροφία.

Η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης είναι μια μέθοδος εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, η οποία άρχισε να χρησιμοποιείται περιορισμένα αρχικά κατά τη δεκαετία του '80, ωστόσο μετά τα αποτελέσματα της μελέτης DCCT η χρήση της άρχισε να γίνεται πιο ευρεία τόσο στις ΗΠΑ όσο και την Ευρώπη. Όλες οι επιστημονικές εταιρείες που έχουν ως αντικείμενο την ενδοκρινολογία και τον σακχαρώδη διαβήτη συμφωνούν για τη χρήση των αντλιών μετά από κατάλληλη εκπαίδευση. Πριν από λίγα χρόνια οι παιδιατρικές εταιρείες ISPAD, ESPE, LWPEs και οι διεθνείς εταιρείες για το διαβήτη ADA και EASD εξέδωσαν κοινή ομοφωνία σχετικά με τη χρήση των αντλιών και από παιδιά. Σύμφωνα λοιπόν με αυτή την ομοφωνία δεν υπάρχει ηλικιακό όριο και κάθε παιδί με ΣΔ τύπου 1 ανεξαρτήτου ηλικίας μπορεί να ακολουθεί ινσουλινοθεραπεία με αντλία ινσουλίνης. Επίσης σύμφωνα με την ομοφωνία η αντλία ινσουλίνης ενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις που ισχύουν και για παιδιά και για ενήλικες:

- Όταν υπάρχουν συχνά και σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια.

- Στην περίπτωση των μεγάλων διακυμάνσεων των επιπέδων γλυκόζης αίματος ανεξάρτητα

από την HbA1c.

- Όταν υπάρχει κακή ρύθμιση (Υψηλή HbA1c). Η συνεχής έγχυση ινσουλίνης επιτρέπει την καλύτερη κατανομή της ινσουλίνης και τη μείωση της ολικής δόσης αυτής.

- Όταν υπάρχουν μικροαγγειακές επιπλοκές.

- Στην περίπτωση που υπάρχει καλός μεν γλυκαιμικός έλεγχος, αλλά το είδος της ινσουλινοθεραπείας που ακολουθεί ο ασθενής επηρεάζει την ποιότητα της ζωής του.

Επιπλέον, ειδικά για την παιδική και εφηβική ηλικία η χορήγηση της αντλίας είναι ευεργετική για τις παρακάτω περιπτώσεις: Σε μικρά παιδιά και ιδιαίτερα σε βρέφη και σε νεογνά, σε έφηβους με διαταραχές όρεξης, σε παιδιά και έφηβους με φαινόμενο αυγής, σε παιδιά με βελονοφοβία, σε εγκυμοσύνη, σε άτομα επιρρεπή σε κετοξέωση και σε αθλητές σε ανταγωνιστικά σπορ.

Διάφοροι παράγοντες παίζουν σπουδαίο ρόλο για την επιτυχία της μεθόδου, όπως είναι το κίνητρο, η εκπαίδευση και η ικανότητα του κάθε ατόμου να αποδεχθεί τη συγκεκριμένη μέθοδο ινσουλινοθεραπείας. Οποσδήποτε απαιτούνται περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες σε παιδιά, οι οποίες θα δείξουν εάν τελικώς η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης υπερτερεί έναντι του συστήματος των πολλαπλών ενέσεων, ως προς τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ή τη μείωση της συχνότητας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.

Συμπερασματικά, η ασφαλής και η σωστή εφαρμογή της ινσουλινοθεραπείας στα παιδιά και στους εφήβους απαιτεί αφενός μεν γνώση εκ μέρους του γιατρού και όλων των επαγγελματιών υγείας των ιδιαιτεροτήτων του παιδικού και εφηβικού οργανισμού και αφετέρου την κατάλληλη εκπαίδευση των παιδιών και εφήβων αλλά και όλης της οικογένειας. Οι αλλαγές στη σωματική διάπλαση και στη σύσταση του σώματος που είναι αποτελέσματα της ορμονική πλημμύρας καθιστούν τα παιδιά και τους έφηβους «ιδιαιτέρους» στην παρακολούθηση του σακχαρώδη διαβήτη και οδηγούν σε συνεχείς αλλαγές-αναπροσαρμογές της ινσουλινοθεραπείας.

Η δράση της ινσουλίνης παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση από μέρα σε μέρα στο ίδιο άτομο, αλλά και από άτομο σε άτομο, πολύ περισσότερο στα παιδιά. Επίσης η έναρξη, η κορύφωση και η διάρκεια της δράσης της ινσουλίνης εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι η έλλειψη υποδορίου λίπους στα πολύ μικρά παιδιά, η αυξημένη λιπώδης μάζα στα κορίτσια και ιδιαίτερα στις έφη-

βες και η αυξημένη μυϊκή μάζα στους έφηβους. Η ενδομυϊκή αντί της υποδόριας ένεσης οδηγεί σε γρηγορότερη απορρόφηση και δράση, αλλά σε πιο σύντομη σε διάρκεια δράση. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη δράση της ινσουλίνης είναι το παιχνίδι ή άσκηση – αναπόσπαστα στοιχείο της ζωής των παιδιών και εφήβων – καθώς και η θερμοκρασία του σώματος και του περιβάλλοντος. Υποστηρίζεται ότι η δράση των νέων ανάλογων ταχείας και μακράς δράσης ινσουλίνης επηρεάζεται λιγότερο από τους παραπάνω παράγοντες.

Βιβλιογραφία

1. *The Diabetes Control and Complication Trial research group*. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
2. *Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N*. Long-Term Results of the Kumamoto Study on Optimal Diabetes Control in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2000; 23: Suppl. 2:B21-B29.
3. *Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC, Jarosz-Chobot P, Urakami T, Hanas R*. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Insulin treatment *Pediatric Diabetes* 2007; 8: 88-102.
4. *Kaufman FR*. Intensive management of type 1 diabetes in young children. *Lancet* 2005; 365: 737-8.
5. *Danne T, Deiss D, Hopfenmuller W, Von Schutz W, Kordonouri O*. Experience with insulin analogues in children. *Horm Res* 2002; 57: Suppl. 1: 46-53.
6. *Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, et al*. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:150-4.
7. *White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV*. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804-12.
8. *Alemzadeh R, Berhe T, Wyatt DT*. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool- aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115: 1320-4.
9. *Murphy NP, Keane SM, Ong KK, et al*. Randomized Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. *Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Diabet Med* 1998; 15: 752-9.
10. *Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, et al*. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001; 108: 1175-9.