

# Елементи метаболичке контроле код деце оболеле од дијабетеса тип 1 пре и после увођења инсулинских аналога у лечење

Љиљана Балаш<sup>1</sup>, Силвија Сајић<sup>2</sup>, Вера Здравковић<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Међународна школа, Београд, Србија;

<sup>2</sup>Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

## КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Код деце дијабетес мелитус (ДМ) тип 1 одликује нестабилан ток. Бројне студије указују на то да је сврха увођења инсулинских аналога у терапију да допринесе бољој контроли болести.

**Циљ рада** Циљ истраживања је био да се процени метаболичка контрола код деце са ДМ тип 1 која су, након дугогодишњег лечења класичним (хуманим) инсулинима, започела терапију инсулинским аналозима.

**Методе рада** У истраживање је укључено 59 испитаника узраста 2-19 година (12,9±3,8 година) са ДМ тип 1 која су, уместо класичним инсулинима, подвргнута лечењу инсулинским аналозима. Подаци су добијени директно од оболеле деце и њихових родитеља, као и увидом у здравствену документацију.

**Резултати** Увођење инсулинских аналога у терапију довело је до смањења вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c) после шест месеци лечења (9,27±1,68% према 8,63±1,26%;  $p=0,06$ ). Просечна дневна доза инсулина изражена у IU/kg класичног и инсулинског аналога (1,04±0,38 према 1,03±0,30;  $p>0,05$ ) остала је скоро иста. Код 39 испитаника (66,1%) шест месеци пре увођења инсулинских аналога забележене су теже хипогликемије, да би се шест месеци након лечења овим аналогом оне јавиле код свега два детета (3,4%) ( $p<0,001$ ). Кетоацидозе су шест месеци пре примене инсулинских аналога у лечење дијагностиковане код 16 испитаника (27,1%), док после шест месеци терапије ове компликације нису уочене ( $p<0,001$ ).

**Закључак** Примена инсулинских аналога код деце оболеле од ДМ тип 1 обезбеђује одговарајућу метаболичку контролу и битно смањује ризик од акутних компликација овог обољења (теже хипогликемије, кетоацидозе).

**Кључне речи:** дијабетес мелитус тип 1; инсулински аналози; метаболичка контрола; пубертет

## УВОД

Најчешћи тип шећерне болести код деце јесте дијабетес мелитус (ДМ) тип 1 (90%). ДМ тип 1 најчешће погађа особе млађе од 35 година, док се код више од половине оболелих дијагностикује пре 15. године [1, 2]. Поремећен метаболизам гликозе код деце и адолесцената оболелих од ДМ тип 1 временом доводи до развоја прогресивних дугорочних микроваскуларних и макроваскуларних компликација, као што су ретинопатија, нефропатија и неуропатија, односно церебрална, коронарна и болест периферне циркулације. Добра метаболичка контрола и рано препознавање компликација смањују морбидитет, морталитет и побољшавају квалитет живота болесника. Акутне компликације (теже хипогликемије, кетоацидозе) и хроничне компликације (микроваскуларне и макроваскуларне) могу се спречити или одложити правилном и редовном контролом нивоа шећера у крви [3-10]. Примена инсулинске терапије често може изазвати појаву тежих хипогликемија, поготово ноћних, које настају уколико је доза инсулина превелика или је недовољан оброк пре спа-

вања. Уколико се не примењује довољна доза инсулина, могу настати хипергликемија с кетонуријом и дијабетичка кетоацидоза (ДКА). Хроничне компликације ДМ тип 1 настају као резултат дуготрајно лоше метаболичке контроле и високих вредности гликемије. Добра метаболичка контрола доводи до правилног раста и развоја оболеле деце у складу с њиховим генетским потенцијалом.

Лечење ДМ тип 1 је сложено, а изводи се давањем инсулина, одговарајућом исхраном, редовном физичком активношћу, едукацијом болесника и чланова њихове породице, као и уже заједнице (наставника, васпитача) [11]. Потреба за инсулином код деце разликује се у зависности од физичке активности и различитог уноса угљених хидрата. Адолесценти различито реагују на лечење инсулином, а узрок томе најчешће су комбинације биолошких (инсулинска резистенција) и психолошких (нпр. поремећај исхране, „пубертетска побуна“) фактора у пубертету [12-15].

С обзиром на брзину, интензитет и трајање деловања, инсулини се деле на четири групе (Табела 1) [16]. Деца и адолесценти с лоше регулисаним ДМ тип 1, код којих су

## Correspondence to:

Ljiljana BALOŠ  
Peđe Milosavljevića 68/4  
11070 Novi Beograd  
Srbija  
lbalos@isb.rs

**Табела 1.** Врсте инсулинских препарата и њихова фармакодинамика  
**Table 1.** Types of insulin products and their pharmacodynamics

Врста инсулина Type of insulin		Особине дејства* Characteristics of effects*			
		Изглед Appearance	Почетак дејства Beginning of the effect	Врх (h) Peak (h)	Трајање (h) Duration (h)
Веома брзо делујући Very rapid effect	Инсулин лиспро и аспарт Insulin Lispro and Aspart	Чист Clear	5-10 min.	0.5-2	3-4
Брзоделујући Fast-acting	Обични хумулин и растворљиви инсулин Humulin regular and soluble insulin	Чист Clear	0.5-1 h	2-5	6-8
Средњеделујући Medium acting	Изофан или НПХ инсулин Isophan and NPH insulin	Замућен Blurred	1-3 h	5-8	12-18
Дугоделујући Long-acting	Ултраленте Ultralente	Замућен Blurred	3-4 h	8-15	22-26
Веома дуго делујући Very long-acting	Инсулински аналози детемир и гларгин Insulin analogues Detemir and Glargine	Чист Clear	1.5-4 h	Nema No	20-24

\* Особине дејства инсулина дате у овој табели су уопштене, али могу веома варирати од једне до друге особе и од једног до другог дана код истог болесника. Код инсулинских аналога просечне варијације су мање него код животињских или биосинтетичких хуманих инсулинских препарата. На апсорпцију инсулина такође утичу неки други фактори, као што су место и дубина примене инјекције, увежбаност у давању инјекције у екстремитете и друга места и температура просторије [16].

\* Characteristics of action in this table are general, but can vary greatly from one person to another and daily in each person. Insulin analogues have less average variation from person to person than biosynthetically animal or human insulin preparations. Absorption of insulin is also affected by several other factors, including location and depth of injection, training level of injecting extremities and other areas, as well as the temperature of the room [16].

вредности гликозилираног хемоглобина (*HbA1c*) веће од 7,5%, данас се преводне са терапије класичним инсулинима (брзо и средње делујућим) на терапију инсулинским аналозима (веома дуго делујући и веома брзо делујући). Савремена инсулинска терапија (како класичним инсулинима, тако и инсулинским аналозима) подразумева тзв. интензивирање – додавање ванредних доза брзоделујућег инсулина, пре оброка (болус), у зависности од вредности гликемије. Едукација болесника, међутим, остаје и даље најважнији фактор у успешном лечењу ДМ тип 1 [17, 18, 19].

## ЦИЉ РАДА

Циљ истраживања био је да се процене метаболичка контрола, просечна дневна доза инсулина и учесталост акутних компликација код деце оболеле од ДМ тип 1 пре и после увођења инсулинских аналога у лечење.

## МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је изведено у виду проспективне студије током које су посматрани елементи метаболичке контроле код деце оболеле од ДМ тип 1 која су након лечења класичним инсулинима започела примену инсулинских аналога. Неопходни подаци добијени су од оболеле деце и њихових родитеља, као и на основу медицинске документације сваког болесника за период од две године (2007–2009). Истраживање је обухватило 59 испитаника (33 девојчице и 26 дечака) са ДМ тип 1 код којих је болест трајала дуже од једне године. Деца су била узраста 2-19 година (12,9±3,8 година).

Испитивање је обављено на Универзитетској дечјој клиници у Београду, у Служби за ендокринологију. Посматрани су елементи метаболичке контроле (вредности *HbA1c*, доза инсулина и учесталост тежих хипогликемија и ДКА) код сваког испитаника шест месе-

ци пре и шест месеци после преласка на терапију инсулинским аналозима. Урађени су квантитативна статистичка анализа и прорачуни коришћењем програма SPSS, верзија 10.0, и програма S-PLUS, верзији 2000.

## РЕЗУЛТАТИ

Време примене класичне инсулинске терапије (до преласка на лечење инсулинским аналозима) трајало је у просеку између три месеца и 17 година (6,06±4,2 година). Током истраживања 51 испитаник (86,4%) је започео с применом инсулинских аналога. Просечна дневна доза инсулина класичног и инсулинског аналога остала је скоро иста (1,04±0,38 IU/kg према 1,03±0,30 IU/kg;  $p>0,05$ ). Увођење инсулинских аналога у терапију довело је до безначајног смањења вредности *HbA1c* после шест месеци примене (9,27±1,68% према 8,63±1,26%;  $p=0,06$ ). Вредности овог параметра значајније су се смањивале код девојчица (10,22±2,31% према 8,74±1,20%) него код дечака (9,07±1,94% према 8,53±1,27%) након шест месеци од увођења инсулинских аналога у лечење ( $p<0,001$ ).

На дан увођења инсулинских аналога добра метаболичка контрола (*HbA1c*<7,5%) утврђена је код седам испитаника (11,9%), а после шест месеци код деветоро деце (15,3%); разлика, међутим, није била статистички значајна. Средњи степен метаболичке контроле (*HbA1c*=7,5-8,5%) установљен је код 21 болесника (35,6%), а после шест месеци код 19 (32,2%); ни ова разлика није била статистички значајна. Међутим, испитаника с лошом метаболичком контролом (*HbA1c*>8,5%) пре увођења инсулинских аналога у лечење било је највише (31; 52,5%), али се њихов број статистички значајно смањило после три месеца примене ове терапије (27; 45,8%), ( $p=0,023$ ) (Табела 2).

Увођење инсулинских аналога у лечење доводи до повећања разлике просечних вредности *HbA1c*, посебно у групи болесника који су примали четири дневне

**Табела 2.** Дистрибуција испитаника у погледу степена метаболичке контроле израженог преко вредности *HbA1c*  
**Table 2.** Distribution of examinees in relation to the degree of metabolic control, expressed through the values of *HbA1c*

Време мерења Measuring time	Степен метаболичке контроле The degree of metabolic control		
	Добра Good ( <i>HbA1c</i> <7.5%)	Средња Medium ( <i>HbA1c</i> =7.5–8.5%)	Лоша Poor ( <i>HbA1c</i> >8.5%)
На дан увођења инсулинских аналога On the day of the introduction to insulin analogues	7 (11.9%)	21 (35.6%)	31 (52.5%)
Три месеца после увођења инсулинских аналога Three months after the introduction to insulin analogues	11 (18.6%)	21 (35.6%)	27 (45.8%)*
Шест месеци после увођења инсулинских аналога Six months after the introduction to insulin analogues	9 (15.3%)	19 (32.2%)	31 (52.5%)
Поређење између времена мерења Comparison between measurement time	NS	NS	<i>p</i> =0.023

\* статистички значајно; NS – није статистички значајно  
 \* statistically significant; NS – not statistically significant

дозе класичног инсулина, а потом преведени на четири дневне дозе инсулинских аналога ( $9,27 \pm 1,68\%$  према  $8,63 \pm 1,26\%$ ;  $p=0,06$ ;  $t=1,93$ ). Статистичке значајности у вредности *HbA1c* међу наведеним групама није било због великих вредности стандардне девијације, односно велике варијабилности.

Код 39 испитаника (66,1%) шест месеци пре увођења инсулинских аналога у лечење дијагностиковане су теже хипогликемије, да би се шест месеци од примене ове терапије јавиле код свега два испитаника (3,4%) ( $p<0,001$ ). Кетоацидозе су шест месеци пре лечења инсулинским аналозима забележене код 16 испитаника (27,1%), док након шест месеци њихове примене нису уочене ни код једног детета ( $p<0,001$ ). Остале компликације (липодистрофија, протеинурија с микроалбуминуријом, Хашимотов тиреоидитис, неуропатске промене, дијабетичка нефропатија) су шест месеци пре увођења инсулинских аналога у лечење установљене код 35 болесника (59,3%), а након шест месеци примене ове терапије код 22 детета (37,3%) ( $p=0,017$ ).

## ДИСКУСИЈА

Бројна истраживања су указала на то да увођење инсулинских аналога у лечење оболелих од ДМ тип 1 доприноси бољој контроли болести [9]. Постоји релативно мали број педијатријских студија које се баве анализом параметара метаболичке контроле ДМ тип 1 код деце која су започела лечење инсулинским аналозима. Наша студија је показала да просечна дневна доза инсулина класичног и инсулинског аналога остаје практично иста ( $p>0,05$ ). Увођење инсулинских аналога у лечење није довело до статистички значајног смањења вредности *HbA1c* после шест месеци њихове примене ( $p=0,06$ ). Ипак, ниво *HbA1c* се статистички значајно више смањио код девојчица у односу на дечаке ( $p<0,001$ ). Увођење инсулинских аналога у терапију повећало је разлику између просечних вредности овог параметра, посебно код испитаника који су најпре примали четири дозе класичног инсулина дневно, па потом преведени на четири дневне дозе инсулин-

ских аналога ( $p=0,06$ ). Код испитаника с лошом метаболичком контролом шест месеци након увођења инсулинских аналога у лечење побољшање је уочено код скоро 55% болесника. Једна метастудија сумирала је резултате 42 рандомизирана контролисана клиничка истраживања упоређујући дејство терапије класичним инсулинима с терапијом инсулинским аналозима [5]. Анализа је показала мало, али статистички значајно, смањење вредности *HbA1c* након примене брзодељујућих инсулинских аналога. Посебно се смањио број испитаника с хипогликемијама у поређењу са бројем болесника са хипогликемијама који су примали класичне инсулине.

У нашем истраживању код 66,1% испитаника шест месеци пре примене инсулинских аналога установљене су теже хипогликемије, да би се шест месеци после увођења ове терапије оне јавиле код само 3,4% болесника ( $p<0,001$ ). Кетоацидозе су шест месеци пре лечења инсулинским аналозима дијагностиковане код 27,1% испитаника, док шест месеци од почетка примене ове терапије нису забележене ни код једног детета ( $p<0,001$ ). Чејс (*Chase*) и сарадници [14] су у свом истраживању које је обухватило 676 испитаника указали на смањивање нивоа *HbA1c* и учесталости тешких хипогликемија код деце и адолесцената оболелих од ДМ тип 1 током двогодишње примене инсулинских аналога.

Значајан број педијатријских студија, укључујући и нашу, показује да увођење инсулинских аналога побољшава метаболичку контролу код деце оболеле од ДМ тип 1. Међутим, укупна дневна доза инсулина није се значајно променила пре и после увођења овог вида терапије. Свакодневна контрола гликемије уз коректно прилагођавање дозе инсулина и додавање ванредних инјекција у зависности од нивоа шећера у крви кључни је елемент у побољшању метаболичке контроле током дугорочног периода. Нови инсулински аналози могу се значајно прилагодити obroку и стању поста, чиме се смањује учесталост хипогликемијских или хипергликемијских појава [3-10]. Тако увођење инсулинских аналога током лечења ДМ тип 1 значајно побољшава квалитет живота деце и адолесцената с овим обољењем.

## ЗАКЉУЧАК

Наше истраживање је показало да се шест месеци након увођења инсулинских аналога у лечење деце са ДМ тип 1 метаболичка контрола побољшава, а број акутних компликација ове болести битно смањује. Овај вид терапије доприноси бољем психофизичком расту и развоју оболеле деце, те побољшању квалитета њиховог живота, што свакако води бољој прогнози ове тешке хроничне болести.

## НАПОМЕНА

Рад је део магистарске тезе првог аутора под називом „Елементи метаболичке контроле код деце оболеле од дијабетеса тип 1 пре и после увођења инсулинских аналога”, која је одбрањена 2010. године на Медицинском факултету Универзитета у Београду.

## ЛИТЕРАТУРА

- Lalić NM, Zamaklar M, Pantelinac P, Zdravković D, Kostić N. Radna grupa za dijabetes, Nacionalni komitet za izradu Vodiča kliničke prakse u Srbiji, Nacionalni vodič kliničke prakse u Srbiji. Beograd: Narodna biblioteka Srbije; 2002.
- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2009; 12(10):3-12.
- 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; 14(329):977-86.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1994; 2(125):177-88.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of diabetes control and complications trial. *J Pediatr*. 2001; 139(6):804-12.
- Radlović N, Janić D, Sajić S, Janković S, Ješić M, Leković Z, et al. IPEX syndrome – case report. *Srp Arh Celok Lek*. 2008; 136(9-10):538-41.
- Sajić S, Necić S, Ješić M, Bojić V. New aspects of etiopathogenesis and clinical characteristics of diabetes mellitus type 1 in children. *Srp Arh Celok Lek*. 2004; 132(Suppl 1):128-33.
- Sajić S, Petrović R. Subclinical peripheral neuropathy in type 1 diabetic adolescents and its relationship with metabolic control. *Srp Arh Celok Lek*. 2005; 133(7-8):358-62.
- Terzić M, Micić J, Maričić S, Arsenović N. Recurrent Fournier's gangrene in a diabetic patient. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(7-8):423-5.
- Antić M, Jotić A, Radović M, Seferović JP, Lalić NM. Risk factors for the development of diabetic nephropathy. *Srp Arh Celok Lek*. 2009; 137(1-2):18-26.
- Zdravković D, Milenković T, Plavšić Lj, Živanović S. Osnovni principi terapije insulinom kod dece i mladih sa dijabetesom melitusom tipa 1. Vodič za decu i roditelje. 2nd ed. Beograd: Novo Nordisk A/S Predstavništvo Beograd i ADOC; 2006.
- Acerini CL, Cheetham TD, Edge JA, Dunger DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type 1 diabetes (insulin dependent) vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia*. 2000; 43(1):61-8.
- Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in 18 countries. *Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Diabet Med*. 1998; 15(9):752-9.
- Chase P, Lockspeiser T, Peery B, Shepherd M, MacKenzie T. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type I diabetes. *Diabetes Care*. 2001; 24(3):430-4.
- Kovacs M, Lyengar S, Goldstoei D, Stewart J, Obrosky DS, Marsh J. Psychological functioning of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. *J Pediatr Psychol*. 1990; 15(5):619-32.
- Rachmiel M, Perlman K, Daneman D. Insulin analogues in children and teens with type 1 diabetes: advantages and caveats. *Pediatr Clin N Am*. 2005; 52:1651-75.
- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Consensus guidelines. The Netherlands: International Medical Forum the International Society for Pediatrics and Adolescent Pediatrics; 2000.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance on the Use of Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes – Insulin Glargine. Technology Appraisal Guidelines No. 53. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2002.
- Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics*. 2004; 114(1):e91-5.

## Elements of Metabolic Control in Children with Type 1 Diabetes Before and After Introduction to Insulin Analogues

Ljiljana Baloš<sup>1</sup>, Silvija Sajić<sup>2</sup>, Vera Zdravković<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International School of Belgrade, Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

**Introduction** Diabetes mellitus type 1 (T1DM) in children is characterized by unstable course. A significant number of studies shows that introduction to insulin analogues treatment aims towards better control of the disease.

**Objective** The assessment of metabolic control in children with T1DM that were introduced to insulin analogue treatment after many years of treatment with classic (human) insulin.

**Methods** The study included 59 patients 2-19 years old ( $12.9 \pm 3.8$ ) with T1DM, transferred from treatment with human insulin to insulin analogues treatment. Data were obtained directly from patients and their parents, as well as from medical records.

**Results** The introduction to insulin analogues treatment, leads to a decrease in the value of glycolized haemoglobin (HbA1c) after 6 months ( $9.27 \pm 1.68\%$  vs  $8.63 \pm 1.26\%$ ,  $p=0.06$ ). Average

daily dose of insulin expressed per IU/kg of classic and insulin analogue ( $1.04 \pm 0.38$  vs  $1.03 \pm 0.30$ ;  $p>0.05$ ), remained almost the same. In 39 examinees (66.1%), 6 months before the introduction to insulin analogue treatment, severe hypoglycemia was registered and 6 months after the introduction to insulin analogue treatment it appeared in only two examinees (3.4%) ( $p<0.001$ ). Ketoacidosis, 6 months before introduction to insulin analogues treatment, appeared in 16 examinees (27.1%), while 6 months after it was not registered ( $p<0.001$ ).

**Conclusion** The use of insulin analogue treatment in childhood provides adequate metabolic control and substantially reduces the risk of acute complications (severe hypoglycemia, ketoacidosis).

**Keywords:** diabetes mellitus type 1; insulin analogues; metabolic control; puberty

Примљен • Received: 19/02/2010

Прихваћен • Accepted: 14/10/2010