

OPTIMIZAREA INSULINOTERAPIEI COPILOR ȘI ADOLESCENȚILOR CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1

Andrian Chiriac¹, Zinaida Anestiadi², Zinaida Moraru¹

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „Emilian Coțaga”

² Catedra Endocrinologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Diabetul zaharat de tip 1 este cea mai frecventă formă care afectează copiii și adolescenții. În Republica Moldova sunt înregistrate 339 cazuri de boală la această vârstă. Compensarea adecvată a metabolismului glucidic este o condiție obligatorie pentru profilaxia complicațiilor tardive, iar tratamentul cu insulină necesită a fi adaptat cu grijă pentru minimalizarea riscului de hipoglicemie. În studiul dat s-a făcut analiza comparativă a diferitor regimuri de tratament cu insuline umane și analogi de insulină în dependență de vârstă și durata diabetului zaharat la copii. Analogii de insulină au fost mai eficienți în scăderea hemoglobinei glicozilate, la o doză sumară și o frecvență mai mică a hipoglicemiilor.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 1 la copii, insulină umană analogi de insulină, pompă de insulină, hipoglicemie.

Summary

Optimization of insulin treatment in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Type 1 diabetes mellitus is the most common in children and adolescents. In Republic of Moldova 339 cases are recorded in this age group. Appropriate glucose control is a prerequisite for prevention of late diabetic complications and insulin treatment should be adapted carefully to minimize the risk of hypoglycemia. This study conducted a comparative analysis of different treatment regimens with human insulin and analogues in children depending of age and duration of disease. Insulin analogues were more effective in lowering HbA1c with a lower sum of doses and a more frequently hypoglycemic events.

Key words: type 1 diabetes children, human insulin, insulin analogues, insulin pump therapy, hypoglycemia.

Introducere

Diabetul zaharat al copilului și adolescentului reprezintă un capitol aparte, deseori mai dificil, al diabetologiei moderne. Pentru el este caracteristică necesitatea unei abordări specifice și complexe în vederea atingerii țintelor terapeutice. Diabetul zaharat de tip 1 este cea mai frecventă formă care afectează această categorie de vârstă. La nivel global incidența bolii crește în continuu cu aproximativ 3% anual [9]. Total în lume sunt peste 497.100 copii și adolescenți mai mici de 14 ani cu diabet zaharat de tip 1, iar anual se depistează alte 79.100 de cazuri [9]. În ultimii 10 ani se constată o creștere a incidenței preponderent la copiii de vârstă mică (până la 5 ani). Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, în Republica Moldova pentru anul 2013 erau înregistrați 339 copii cu diabet zaharat de tip 1, incidența fiind de 0,9/10.000.

Chiar de la momentul debutului, această boală are un impact nefavorabil asupra stării psihologice a copilului și întregii familii [3,8]. Administrarea zilnică a insulinei, autocontrolul glicemiei și restricțiile alimentare sunt percepute, de cele mai multe ori, dureros și eforturile pentru depășirea acestor momente sunt considerabile.

Personalul medical în supravegherea cărora se află acești copii se confruntă, la fel, cu un șir de dificultăți ce țin de obținerea și menținerea unui bun control glicemic, care să asigure nu numai compensarea metabolică, dar și favorizarea creșterii și dezvoltării normale a micilor pacienți [5].

Odată cu mărirea speranței de viață și a duratei de evoluție a diabetului, de importanță majoră a devenit profilaxia complicațiilor diabetice microvasculare, care poate fi realizată prin optimizarea schemelor de tratament, educație terapeutică și proceduri de screening [18,16]. Intensificarea insulinoterapiei

s-a dovedit a fi mai eficientă în plan de scădere a hemoglobinei glicozilate, dar în lipsa automonitorizării adecvate aceasta crește riscul de hipoglicemie, care are un impact negativ, în primul rând, asupra stării sistemului nervos central și cu scăderea performanțelor școlare la copii [16,7]. În mare parte, aceste hipoglicemii se datorează spectrului nefiziologic de acțiune a insulinelor administrate și a variabilității absorbției lor de la locurile de injectare. Premisele enumerate au stat la baza elaborării analogilor de insulină și în ultimul timp, în baza studiilor de eficacitate, dar și de siguranță, aceste preparate sunt utilizate tot mai des ca tratament de primă linie la copiii cu diabet, inclusiv și la cei cu vârstă mică [15,14,6]. Ele au demonstrat un spectru mai fiziologic de acțiune și o variabilitate glicemică mai mică.

Administrarea subcutanată continuă a insulinei, prin intermediul pompei, este la moment privită ca cea mai fiziologică metodă de insulinoterapie, avantajul fiind utilizarea doar a insulinei simple (de obicei analog ultrarapid) în regim bazal și bolus [4,11]. Pentru acest tip de tratament, însă, este necesară o puternică motivație din partea copilului și familiei, urmată de o instruire adecvată și, nu în ultimul rând, de suport financiar, metoda nefiind acoperită de programul de asigurări în țara noastră.

Material și metode

Au fost analizate fișele medicale de staționar a 333 copii cu diabet zaharat de tip 1, cu excepția celor primar depistați, care au primit tratament în secția endocrinologie a Clinicii „Emilian Coțaga” pe parcursul anului 2013. S-au colectat datele glicemiei din timpul spitalizării și din caietul de autocontrol, în cazul prezenței lui, cu elucidarea frecvenței episoadelor de hipoglicemie. Gradul compensării diabetului s-a apreciat la fiecare copil prin dozarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c)

și acest parametru a fost analizat comparativ în grupe separate după: durata diabetului zaharat, vârstă, tipul de insulină administrată și efectuarea autocontrolului glicemic. După durata diabetului s-au constituit 2 grupe cu evoluția maladiei de până și peste 1 an. După vârstă au fost stabilite 4 grupe: până la 4 ani, 5-8 ani, 9-14 ani și 15-18 ani. În dependență de tipul de insulină administrată și autocontrol s-a format câte un grup după criteriile: cu insuline umane sau analogi, cu prezența autocontrolului regulat sau fără el. Pentru calcularea valorilor medii, deviațiilor standard și compararea veridicității diferenței mediilor aritmetice (p) s-a utilizat programul STATISTICA.

Rezultate

Vârsta medie a copiilor cu diabet zaharat incluși în studiu a fost de $12,4 \pm 3,9$ ani pentru cei cu o durată a diabetului de peste 1 an și respectiv de $9,4 \pm 4,1$ ani pentru cei cu diabet cunoscut mai puțin de 1 an, intervalul de vârstă fiind de la 2 până la 17 ani. Raportul băieți/fete a fost de 1 : 1,16 în primul grup și de 1 : 1,11 în celălalt. Durata diabetului zaharat în grupe a fost de $4,62 \pm 3,3$ ani cu un interval de 1-15 ani și respectiv de $3,11 \pm 3,3$ luni cu un interval de 1-11 luni. Rezultatele controlului glicemic reflectate prin glicemia medie la internare și nivelul HbA1c, doza de insulină raportată la masa corpului și frecvența episoadelor săptămânale de hipoglicemie sunt prezentate în Tabelul 1 și 2.

Cel mai bun control glicemic a fost înregistrat la copiii cu diabet zaharat cu o durată a maladiei de până la 1 an, care au fost la tratament cu analogi de insulină și efectuau autocontrolul regulat. La acest grup HbA1c a fost de $7,4 \pm 1,14\%$ comparativ cu $9,1 \pm 2,5\%$ și $10,3 \pm 2,32\%$ ($p < 0,05$) la grupul de copii cu aceeași durată a diabetului, dar care urmau tratament cu insuline umane cu și fără efectuarea autocontrolului - (tab. 1). Odată cu creșterea duratei diabetului zaharat, la copiii care fac maladia mai mult de 1 an se constată o înrăutățire a gradului de compensare. În grupul respectiv cel mai mic nivel al HbA1c cu valoarea de $8,77 \pm 1,57\%$ a fost apreciat la cei care urmau tratament cu insuline umane pe fon de autocontrol glicemic regulat față de copiii cu același tratament, dar fără autocontrol care au avut o HbA1c de $12,7 \pm 2,48\%$ ($p < 0,01$).

Tabel 1.

Durata diabetului până la 1 an

	Insuline umane		Analogi		Vârsta			
	Autocontrol		Autocontrol		<4 ani	5-8 ani	9-14 ani	15-18 ani
	+	-	+	-				
Nr. subiecți	16	24	12	5	10	13	27	7
Glicemia medie, mmol/l	7,9	10,5	5,8	7,4	6,2	8,1	8,6	12,7
HbA1c, %	9,1	10,3	7,4	9,2	8,38	8,44	9,6	10,7
Insulină, Un/kg	0,66	0,72	0,54	0,66	0,78	0,66	0,6	0,71
Hipoglicemii/săptămână	2,38	2,5	1,67	1,8	2,1	2,15	2,3	2,29

Totodată, trebuie de menționat că numărul copiilor care practică autocontrolul regulat scade considerabil odată cu creșterea duratei diabetului. Acest studiu a arătat că 49% din copii practicau această procedură în primul an de diabet comparativ cu doar 24% după perioada dată. Astfel, chiar și în lipsa autocontrolului, nivelul HbA1c a fost mai mic în cazul tratamentului cu analogi de insulină și a constituit $11,9 \pm 1,86$ față de $12,7 \pm 2,48\%$ la tratament cu insuline umane ($p = 0,07$) - (tab. 2).

Tabel 2.

Durata diabetului peste 1 an

	Insuline umane		Analogi		Vârsta				Pompă de insulină
	Auto-control		Auto-control		<4 ani	5-8 ani	9-14 ani	15-18 ani	
	+	-	+	-					
Nr. subiecți	18	127	36	48	11	31	101	86	3
Glicemia medie, mmol/l	9,4	12,4	9,3	11,4	12,3	10,5	11,8	11,3	6,8
HbA1c, %	8,8	12,7	8,9	11,9	10,2	10,1	11,6	12,4	7,6
Insulină, Un/kg	0,83	0,88	0,78	0,79	0,86	0,78	0,87	0,83	0,69
Hipoglicemii/săptămână	2,44	2,58	1,28	1,46	2,19	1,9	2,15	2,18	1,0

În dependență de vârstă, în grupul cu durata diabetului de până la 1 an, cea mai mică valoare a HbA1c de $8,4 \pm 2,06\%$ a fost apreciată la copiii mai mici de 4 ani față de $10,7 \pm 2,27\%$ la cei cu vârsta 15-18 ani ($p < 0,05$). Același tablou este remarcat și pe măsura creșterii duratei bolii: HbA1c = $10,1 \pm 2,22\%$ față de $12,4 \pm 2,85\%$ la copiii de 5-8 și respectiv 15-18 ani în cazul diabetului de peste 1 an ($p < 0,01$).

Doza sumară de insulină raportată la masa corpului a variat în dependență de durata diabetului, vârstă și gradul de compensare a metabolismului glucidic, fiind direct proporțională și cu frecvența episoadelor de hipoglicemie. Această doză a fost mai mică la copiii cu durata diabetului de până la 1 an aflați la tratament cu analogi de insulină cu autocontrol regulat: $0,54 \pm 0,26$ Un/kg față de $0,66 \pm 0,25$ și $0,72 \pm 0,24$ Un/kg în cazul tratamentului cu insuline umane cu și fără autocontrol ($p < 0,05$) - (tab.1). Situația este asemănătoare și în cazul evoluției mai îndelungate a diabetului: $0,78 \pm 0,19$ comparativ cu $0,83 \pm 0,22$ și $0,88 \pm 0,25$ Un/kg la copiii bolnavi mai mult de 1 an ($p < 0,05$) - (tab.2). Doza minimală și maximală de insulină a fost proporțională cu numărul de hipoglicemii în aceste grupe: $1,67 \pm 0,78$ față de $2,5 \pm 0,59$ ($p < 0,05$) și $1,28 \pm 0,6$ comparativ cu $2,58 \pm 0,66$ ($p < 0,01$) episoade/săptămână și a fost invers proporțională nivelului de HbA1c (tab. 1 și 2).

Separat au fost analizate cazurile a 3 copii aflați la tratament cu pompă de insulină. Toți acești copii erau mai mari de 14 ani și aveau diabet mai mult de 1 an. Prin comparație cu copiii din aceeași categorie de vârstă și durată a diabetului, ei au fost cei mai avantajați după diferența în nivelul HbA1c: $7,6\%$ față de $8,8\%$ și $12,4\%$ ($p < 0,01$) - (tab.2).

Discuții

Necesitatea obținerii unui control glicemic adecvat ca măsură de profilaxie a complicațiilor micro- și macrovasculare ale diabetului zaharat este indiscutabilă mai ales după publicarea rezultatelor DCCT [18,16]. După aceasta, un șir de alte studii au confirmat până în prezent același lucru [18]. Multe din ele n-au inclus și copii, dar unele au demonstrat impactul negativ al controlului glicemic inadecvat, inclusiv asupra acestei categorii de vârstă [1,12,13]. Este cunoscut, de exemplu, ca episoadele prelungite de hiperglicemie și hipoglicemii severe sunt asociate cu tulburări cognitive și de dezvoltare intelectuală la copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1 [12].

Nivelul HbA1c corelează cel mai bine cu valorile medii ale glicemiei la pacienții cu diabet și majoritatea ghidurilor recomandă acest parametru ca indicator de bază a compensării maladiei. Țintele terapeutice pentru copii sunt un obiect permanent de discuție. Conform recomandărilor ghidului ISPAD 2009 (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) și ADA 2014 (American Diabetes Association) glicemia „a jeun” nu trebuie să depășească 8 mmol/l, iar HbA1c - $7,5\%$, indiferent

de vârstă [2]. Aceste ultime recomandări au devenit mult mai stricte, în primul rând, pentru copiii de vârstă mică care anterior au avut criterii de compensare mai lejere. Singurul impediment în atingerea acestor ținte este riscul de hipoglicemii severe. În aceste circumstanțe, insulinoterapia intensivă cu analogi de insulină cu acțiune ultrascurtă și lungă reprezintă o opțiune tot mai promițătoare pentru atingerea obiectivelor de tratament [6,14,15].

Studiul nostru a reușit să compare gradul de compensare a metabolismului glucidic la copiii cu diabet zaharat tratați cu insuline umane și analogi de insulină. Mai mulți autori care au efectuat studii similare au publicat rezultate asemănătoare. Salemyr J et al., 2011 la fel Kapellen TM et al., și Bumin Nuri, 2009 au descris diferențe de până la 1-1,2% după nivelul HbA1c în favoarea copiilor tratați cu analogi de insulină [14,6,10]. Au existat și studii care n-au demonstrat diferențe semnificative după acest parametru (Talenge N et al., 2009) [15], toate, însă, au arătat o frecvență a hipoglicemiilor mai scăzută în cazul analogilor și o doză sumară de insulină mai mică. Totodată, studiul nostru s-a deosebit prin încercarea omogenizării în grupe a copiilor după nivelul de autocontrol glicemic, separat fiind comparate grupele cu autocontrol și fără el.

Tratamentul cu analogi de insulină la copiii care au practicat autocontrol regulat s-a dovedit a fi net superior celui cu insuline umane doar pe durata primului an a diabetului. După 1 an de evoluție a maladiei această diferență (-0,1% după nivelul HbA1c), deși foarte mică, este în favoarea tratamentului cu insuline umane. Acest lucru demonstrează, fără îndoială, rolul primordial al autocontrolului glicemic, iar nivelul mai scăzut al HbA1c la copiii de vârstă fragedă (până la 4 ani), remarcat, de asemenea, în studiul nostru, confirmă același lucru, deoarece la această vârstă este bine cunoscută implicarea activă a părinților în realizarea autocontrolului. Considerăm că în dependență de tipul de insulină administrat, mult mai ilustrative au fost diferențele, la

compararea grupelor de pacienți care n-au efectuat autocontrol. Aici, indiferent de durata maladiei, s-a remarcat un avantaj de 0,8% și 1,1% după HbA1c în favoarea analogilor de insulină.

Efectul negativ al insulinorezistenței și hiperinsulinemiei în apariția și progresia complicațiilor vasculare este bine studiat și demonstrat în cazul diabetului zaharat de tip 2 și sindromului metabolic [16], pe când impactul hiperinsulinemiei exogene în cazul tratamentului diabetului zaharat de tip 1, este mai puțin cunoscut. În afară de creșterea riscului de hipoglicemii, studiul DCCT indică, mai degrabă, un efect pozitiv al intensificării insulinoterapiei, dar apar și publicații care indică contrariul, argumentând aceasta prin efectul lipolitic, proinflamator și aterogenic al insulinei [17]. În studiul nostru, ca și în altele similare, doza sumară de insulină administrată a fost mai mică în cazul analogilor de insulină, iar doza mai mare n-a corelat cu îmbunătățirea controlului glicemic, ci doar cu creșterea frecvenței hipoglicemiilor.

Concluzii:

1. Tratamentul cu analogi de insulină este mai efektiv pentru scăderea nivelului HbA1c la copiii și adolescenții cu diabet zaharat.
2. Doza sumară de insulină este mai mică, iar episoadele de hipoglicemie sunt mai rare și mai ușoare în cazul tratamentului cu analogi de insulină decât cu insuline umane.
3. Insulinoterapia prin perfuzie subcutanată continuă (pompa de insulină) este cea mai fiziologică metodă de administrare a insulinei la copiii cu diabet.
4. Autocontrolul regulat al glicemiei este un component de bază al regimului de tratament, iar în combinație cu insulinoterapia intensivă, regimul alimentar și activitatea fizică asigură cel mai bun rezultat în compensarea metabolismului glucidic.
5. Pentru sporirea motivației de autoimplicare în tratament, copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1, împreună cu părinții lor, necesită educație terapeutică continuă.

Bibliografie:

1. Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *Br Med J*. 2008;336:697-701
2. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 Diabetes through the life span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):2034-2054
3. Chisholm V, Atkinson L, Donaldson C, Noyes K, Payne A, et al. (2007) Predictors of treatment adherence in young children with type 1 diabetes. *J Adv Nurs* 57: 482-493
4. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics*. 2007;13(10):881-97. doi: 10.2165/00019053-200725100-00006
5. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков / Москва, Универсум Паблишинг- 2002
6. Dunder BN, Dunder N, Eren E. Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Glargine and Insulin Detemir with NPH Insulin in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Intensive Insulin Therapy. *J Clin Res Ped Endo*. 2009;1(4):181-187
7. Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1998;47(12):1920-1927
8. Hilliard ME, Monaghan M, Cogen FR, Streisand R (2011) Parent stress and child behaviour among young children with type 1 diabetes. *Child Care Health Dev* 37: 224-232
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
10. Kapellen TM, Wolf J, Rosenbauer J, Stachow R, Ziegler R, Szczepanski R, Holl RW; DPV-Science-Initiative. Changes in the use of analogue insulins in 37 206 children and adolescents with type 1 diabetes in 275 German and Austrian centers during the last twelve years. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jul;117(7):329-35. doi: 10.1055/s-0028-1103289. Epub 2009 Mar 19
11. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2010;13:77-81. doi: 10.1007/s00592-009-0132-5
12. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:87-95
13. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:304-309
14. Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011 Aug;12(5):501-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00723.x. Epub 2011 Mar 28. PubMed PMID: 21443584.
15. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013;30:216-225.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45:1289-1298
17. Wang MY, Yu X, Lee Y, McCorkle SK, Clark GO, Strowig S, Unger RH, Raskin P. Iatrogenic hyperinsulinemia in type 1 diabetes: its effect on atherogenic risk markers. *J Diabetes Complications*. 2013 Jan-Feb;27(1):70-4. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.08.008. Epub 2012 Oct 15
18. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*. 1993;341:1306-1309