



Co je nového v dětské diabetologii?

doc. MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., MUDr. Barbora Obermannová, Ph.D.

Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a Fakultní Nemocnice Motol v Praze

Výzkum v dětské diabetologii přináší některé novinky použitelné v klinické praxi. Patří mezi ně větší využívání inzulinových analog, flexibilní systém dávkování inzulinu podle potřeb dětských pacientů, možnost kontinuální monitorace glykemií při léčbě inzulinovou pumpou a změna některých dietních doporučení. Článek shrnuje aktuální reálné možnosti léčby dětských pacientů s diabetem u nás.

Klíčová slova: diabetes 1. typu, analoga inzulinu, flexibilní systém, uzavřený systém, senzor a pumpa.

What is new in pediatric diabetology?

Research in pediatric diabetology brings some news useful in clinical practice. That includes wider use of insulin analogues, flexible insulin dosing system according to the needs of pediatric patients, the possibility of continuous glucose monitoring connected to the insulin pump and changing in some dietary recommendations. This article summarizes the current realistic treatment options for pediatric patients with diabetes in the Czech Republic.

Key words: type 1 diabetes, insulin analogs, flexible insulin dosing system, closed-loop system, sensor-augmented pump.

Výzkum příčiny vzniku diabetes mellitus 1. typu a možností jeho léčby každým rokem přináší nové poznatky. Některé z nich se postupně posunují z oblasti studií do rutinní léčby dětí s diabetem. Už jsme si zvykli na to, že dítě s diabetem 1. typu potřebuje několikrát denně inzulin v tzv. klasickém

intenzifikovaném inzulinovém režimu, kterým se u nás vedle léčby inzulinovou pumpou zatím léčí většina dětí. Pevně stanovená diabetická dieta využívající výměnné jednotky s obsahem 12 gramů sacharidů v jedné jednotce se stala standardem. Nicméně poslední dva roky přinášejí pár

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Štěpánka Průhová, stepanka.pruhova@fnmotol.cz

Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

Převzato z Pediatr. praxi 2015; 16(3): 146–149



změn, se kterými se můžeme v léčbě dětí s diabetem 1. typu setkat. Léčba diabetu se stále více individualizuje a hledáme ideální léčebná schémata pro konkrétní pacienty. V praxi je pak vidět obrovský rozdíl mezi možnostmi, které mají motivovaní ukáznění pacienti se zájmem o využívání nových režimů či technologií a pacienty obtížně spolupracujícími, kde hlavním úkolem diabetologa je bohužel stále nutit tyto pacienty k dodržování alespoň základního léčebného režimu. Nicméně, pojďme se podívat, co mohou dětští pacienti s diabetem reálně v České republice využít.

Léčba diabetu perem – kombinace různých inzulinů, možnosti flexibilního režimu

Jak bylo řečeno, nejčastěji je pacient léčen tzv. intenzifikovaným inzulinovým režimem, který v klasickém pojetí zahrnuje 3x denně aplikaci krátce působícího humánního inzulinu před hlavními jídly v kombinaci s aplikací středně dlouho působícího humánního inzulinu NPH (**N**eutral **P**rotamin **H**agedorn) 1x denně večer před spaním nebo 2x denně ráno a večer. Krátce působící humánní inzuliny v tomto režimu zajišťují inzulin na pokrytí sacharidů v jídle. NPH inzulin působí zhruba 12 hodin a má jistý vrchol účinku po 4–6 hodinách. Je určen k udržení základní (bazální) hladiny inzulinu v noci a u menších dětí i přes den. Tento systém byl jistě ve své době průlomem v léčbě diabetu u dětí, nicméně dnes čím dál častěji nahrazujeme některý z humánních inzulinů za **inzulinová analoga**. Analoga inzulinu mají molekulu změněnou tak, aby působila pomaleji (detemir, glargin) nebo výrazně rychleji (aspart, lispro, glulisine) než humánní inzulin. Díky vzájemným kombinacím inzulinových analog nebo analog a humánních inzulinů můžeme vytvořit velké množství různých schémat tak, abychom co nejlépe sestavili inzulinový program

pro potřeby jednotlivých pacientů. U nově manifestovaných pacientů i již léčených se ve velké většině nahrazuje NPH inzulin za **dlouze působící inzulinový analog glargin** (Lantus) nebo **detemir** (Levemir), které zajistí bazální hladinu inzulinu bez větších výkyvů a tím umožňují lepší průběh glykemií v noci s menším rizikem nočních hypoglykemií a větší šancí na dobrou glykémii ráno při probuzení než při léčbě NPH inzulinem (1). Tato analoga aplikujeme většinou večer, ale je možné i schéma s aplikací ráno i večer – zvláště u menších dětí nebo dokonce v případě glarginu 1x denně ráno (2). Ranní aplikaci glarginu využíváme například u pacientů s tendencí k poklesům glykémie v průběhu noci. Inzulinový analog glargin má popisovaný účinek až 24 hodin stabilní hladiny inzulinu, u analoga detemir je uváděno až 18 hodin účinku. **Rychle působící analoga inzulinu** (aspart (NovoRapid), lispro (Humalog) a glulisine (Apidra) můžeme použít jako náhradu humánního inzulinu před jídlem. Jejich výhodou je rychlejší nástup účinku a lepší kontrola postprandiální glykémie. Za jistou nevýhodu lze považovat kratší dobu působení. Zatímco humánní inzulin pokryje v jedné dávce jedno velké i jedno malé jídlo (např. snídani a svačinu), rychle působící inzulinový analog je určen díky kratší době působení přednostně ke zpracování jednoho jídla. Rychle působící analog použijeme, pokud pacient nesvačí nebo při tzv. flexibilním režimu.

Flexibilní režim je hojně využíván v Německu i severských státech Evropy. Jeho princip je jednoduchý: pacient si může zvolit, na jak velké jídlo má právě chuť, spočítat obsah sacharidů v tomto jídle a podle nich a aktuální glykémie pak upravuje dávku inzulinu na základě stanovení tzv. inzulino-sacharidového poměru a indexu citlivosti k inzulinu (1). V praxi máme hned několik možností, jak stanovit uvedené indexy. **Inzulino-sacharidový poměr** stanoví, kolik výměnných jednotek (gramů sachari-



dů) pokryje jedna jednotka inzulínu. Jednou z možností výpočtu je pro dospělé a dospívající pomocí vzorce 500/celková denní dávka inzulínu pokud používáme inzulínová analogá, 450 pokud používáme humánní inzulíny. Pro děti mladší než 6 let se orientačně počítá 300/celková denní dávka inzulínu pro analogá, děti mezi 6. rokem a 10. rokem používají pro výpočet číslo 350. Vzhledem k tomu, že citlivost buněk na inzulín se v průběhu dne mění, nejedná se o jedno číslo, ale nejčastěji o několik **různých indexů** pro běžná jídla, resp. období dne. **Index citlivosti k inzulínu** stanoví o kolik mmol/l sníží glykémii jedna jednotka rychlého inzulínu. Pro výpočet používáme nejčastěji pravidlo 100, resp. 83. Číslo 100 (pokud používáte rychle působící analog) nebo 83 (u krátce působícího humánního inzulínu) vydělíme celkovou denní dávkou inzulínu. Všechny potřebné indexy stanoví s pacientem lékař v rámci diabetologické kontroly, pacient si pak ověřuje jejich účinnost v praxi, případně upravuje indexy v různých částech dne.

Na první pohled to vypadá jako systém, který konečně přináší pacientům s diabetem svobodu v jídle. Možnost jíst co chci a kdy chci je snem každého diabetického pacienta. Má však svá úskalí: především musí každý diabetický pacient umět perfektně určit obsah sacharidů v každém jídle. Velká volnost v přijímání sacharidů přináší často zvýšené riziko nárůstu hmotnosti pacientů a s tím také snížení citlivosti na inzulín. Do svých úvah musí vzít také složení jídla, protože přítomnost dalších složek stravy (tuků a bílkovin) může značně změnit průběh glykémie po jídle, jak je patrné na obrázku 2. Někdy se pacienti orientují podle glykemického indexu potravin. Zjednodušeně lze říci, že **glykemický index** udává, jak rychle a na jak dlouho jednotlivá potravinová složka zvýší glykémii u člověka bez diabetu. Glykemický index (GI) je bezrozměrná veličina, kterou počítáme

pro množství jídla obsahující 50 g sacharidů a určuje vzestup glykémie za 2 hodiny. Čistá glukóza má GI 100. Čím vyšší hodnotu glykemického indexu jídlo má, tím rychleji se glykémie zvedne.

Nejdůležitějším aspektem tohoto systému je však **nutnost aplikovat dávku rychle působícího analogu inzulínu před každým jídlem** – včetně svačin a druhé večeře. Tuto dávku lze označit jako bolus, stejně jako při použití inzulínové pumpy. V praxi to pak znamená, že si pacient aplikuje inzulínový analog až 7× denně (6× denně rychle působící inzulínový analog před jídlem a 1–2× denně aplikace pomalu působícího analogu inzulínu). Před každou aplikací inzulínu je potřebné měření glykémie. K posouzení správně určené dávky analogu k jídlu (bolusu) je třeba měřit glykémii po jídle. Sumárně tedy flexibilní systém představuje na jedné straně krok ke svobodnému životu, který není svázán s nutností pevně stanovených časů jídla a velikosti porcí, na straně druhé znamená častější měření glykémie, aplikace inzulínu a aktivní přístup pacientů k určování dávek inzulínu.

Pro všechna inzulínová schémata i léčbu diabetu inzulínovou pumpou platí stejně přísné cílové hodnoty glykémie a glykovaného hemoglobinu, jak jsou uvedeny v doporučení České diabetologické společnosti (3) a Mezinárodní společnosti pro léčbu dětského diabetu (ISPAD International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes). Cílová hladina glykovaného hemoglobinu platná pro všechny děti pod 18 let je tedy < 59 mmol/mol (4).

Léčba diabetu pumpou – používání bolusových kalkulatorů

Inzulínová pumpa je v současné době nejlepší možností, jak zajistit fyziologické hladiny inzulínu v těle (1). Do inzulínové pumpy používáme pouze rychle působící inzulínová analogá. Pumpa pracuje v systému ba-



zál – bolus. Bazální hladina inzulínu v těle je zajišťována kontinuální dodávkou velmi malých množství inzulínu v průběhu 24 hodin, která lze měnit potenciálně každou hodinu. Bolus představuje nárazově vydávkované větší množství inzulínového analoga, které pumpa aplikuje do podkoží na pokyn pacienta většinou před jídlem nebo na korekci (snížení) vysoké glykémie. Stále častěji se můžeme setkat s inzulínovou pumpou u kojenců, batolat a předškolních dětí. Díky novým možnostem, které pumpa nabízí, je léčba dětí bezpečná a v mnoha případech má lepší výsledky, než jaké lze dosáhnout na klasickém inzulínovém režimu (ve studii Blackman a kol. (5) zahrnující 1 904 dětí do 6 let přinesla léčba inzulínovou pumpou zlepšení průměrné hodnoty HbA1c ze 69 na 62 mmol/mol, aniž by došlo ke zvýšení počtu těžkých hypoglykemií nebo jiných akutních komplikací diabetu).

U některých dětí a adolescentů léčených pumpou můžeme nově využít hned několik technických možností:

- 1) **výpočet dávky inzulínu pomocí kalkulátoru bolusů,**
- 2) možnost **rutinního stahování všech dat z pumpy do počítačových programů**
- 3) napojení **kontinuálního monitoru glykémie na pumpu.**

Bolusový kalkulátor je funkce pumpy, která umožňuje výpočet ideální dávky inzulínu pumpou na základě pacientem vložených informací o aktuální glykémii a množství sacharidů, které bude pacient nyní jíst. Bolusový kalkulátor opět počítá s indexem citlivosti k inzulínu a inzulino-sacharidovým poměrem, dále je třeba předem zadat cílovou glykémii a dobu působení inzulínu. Potřebné parametry pro správnou funkci bolusového kalkulátoru nastavuje diabetolog a aktuálně pak upravuje zkušený pacient sám nebo po poradě s lékařem. Tento systém je opět

velmi flexibilní. Nicméně oproti léčbě pomocí per lze aplikovat bolusové dávky inzulínového analoga před každým jídlem pumpou, aniž by se musel pacient opakovaně píchat a veškeré výpočty za něj provede pumpa. Pokrytí každého jídla bolusem rychle působícího analoga inzulínu je prvořadým úkolem. Využívání bolusových kalkulátorů zlepšuje průběh glykemií v průběhu dne, zvláště po jídle a má pozitivní vliv na celkovou kompenzaci diabetu především u dospívajících (6). Díky možnosti stažení dat z pumpy diabetolog může velmi efektivně kontrolovat, jak často pacient bolusy pumpou dává, jak velké dávky inzulínu si jimi aplikuje a zda používá kalkulátor správně (obrázek 1). **Počítačové programy** jako CareLink™ (<http://carelink.minimed.eu>) nebo Diasend (www.diasend.com) navíc umožňují stažení dat z pumpy i pacientem v domácích podmínkách a úpravu nastavení pumpy při vzdáleném kontaktu s lékařem.

Systém Senzor a Pumpa (SAP, z anglického sensor-augmented pump)

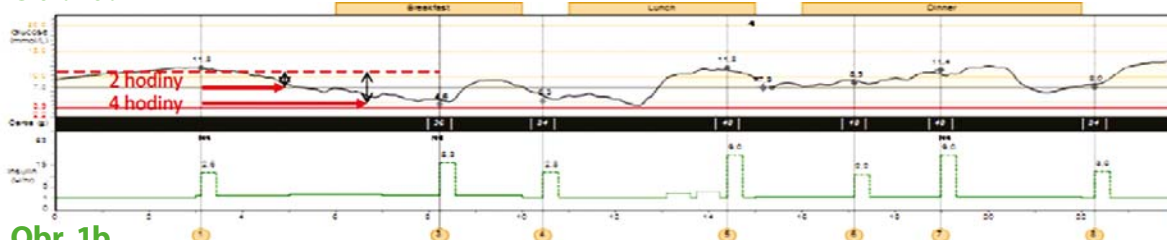
V roce 2013 byla publikována studie o využití automatického řízení dodávky inzulínu pumpou po dobu až 24 hodin podle hladiny glukózy měřené kontinuálním monitorem zavedeným v podkoží (CGM, continuous glucose monitoring, senzor glykémie) v podmínkách mimo nemocniční zařízení (7) – jednalo se o dětský dia-tábor. Tento systém označovaný jako **arteficiální pankreas** nebo **closed-loop systém** má zcela převzít kontrolu glykémie. Ve studii profesora Hovorky (8) je closed-loop systém používán pro řízení dodávky inzulínu v domácím prostředí během noci, Elleri a kol. využil s úspěchem automatickou kontrolu glykémie až po dobu 36 hodin (9). I když na využití closed-loop systému v běžné praxi zatím čekáme, již nyní můžeme u motivovaných pacientů použít systém CGM napojený na



Obr. 1. Zobrazení dat stažených z inzulínové pumpy Minimed® Paradigm Veo™ při systému SAP. Dole ukazuje zelená linka nastavení bazální rychlosti dodávky inzulínu, zelené obdélníčky představují bolusy inzulínu (v tomto případě počítané pomocí kalkulatoru bolusů), v černé lince uprostřed lze vidět množství sacharidů na jednotlivá jídla, horní polovina obrázku ukazuje průběh glykémie během 24 hodin. Na obrázku **1a** můžeme po snídani vidět velký vzestup glykémie 2 hodiny po jídle. Při tomto nálezu je nutné upravit inzulin-sacharidový poměr (pumpa počítá málo inzulínu na pokrytí sacharidů na snídani). Zároveň bychom upravovali bazální rychlost dodávky inzulínu v noci. Na obrázku **1b** je příklad korekce noční hyperglykémie bolusem inzulínu aplikovaným ve 3 hodiny bez dalšího příjmu sacharidů. Kalkulátor má dobře nastavenou citlivost k inzulínu, protože glykémie klesá pozvolna do cílové hodnoty (z archivu MUDr. Obermannové)



Obr. 1a.



Obr. 1b.

inzulinovou pumpou (SAP, Senzor A Pumpa, z anglického sensor-augmented pump), který je považován za jistý předstupeň closed-loop systému.

SAP (obrázek 1a a 1b) představuje napojení inzulínové pumpy Minimed® Paradigm Veo™ (nebo její nové verze MiniMed® 640G) nebo pumpy Animas Vibe na kontinuální monitor glukózy zavedený v podkoží (CGM, krátce označovaný jako senzor glykémie). Díky tomu, že byla pro letošní rok navýšena úhrada senzorů pro kontinuální monitoraci glukózy dle sta-

novených indikací u dětských pacientů léčených inzulínovou pumpou u pojišťovny VZP (oborové pojišťovny po schválení žádosti revizním lékařem) až na **24 senzorů** ročně, dostáváme se do zcela nové éry rutinní léčby dětského diabetu, kdy můžeme sledovat vývoj glykémie v reálném čase po mnoho dní a upravovat dávku inzulínu a nastavení pumpy skutečně dle reálných potřeb dítěte.

SAP má řadu výhod: především možnost včasného zachycení hypoglykemií a jejich předcházení. Ve studii STAR3 bylo SAP spojeno se snížením glykemické variability, zlepšením HbA1c a dokonce s větší spokojeností pacientů (10, 11). Na vrcholu technologické špičky využitelné v rutinní léčbě i u nás stojí pumpa umožňující nastavení nejen opakovaného alarmu při hypoglykémii, ale také automatické zastavení bazální dodávky inzulínu až na dobu 2 hodin v případě, že pacient na hypoglykémii nereaguje. Všechny tyto technologie ale kladou obrovské **nároky na edukaci pacientů** a zkušenosti kvalifikovaného diabetologického týmu. Zvláště děti, které se učí využívat SAP, musí projít opakovanou edukací, která je učí, jak na průběhy glykémie monitorované v reálném čase správně reagovat. Přemrštěné dopichování (nebo opakované bolusy analoga inzulínu) při vzestupu glykémie mohou následně vést k velkému rozkolísání glykemií. Na druhou stranu, pokud pacient nereaguje na vzestupy glykémie do vysokých hodnot vůbec, ztrácí monitorování glykémie v reálném čase zcela svůj význam. Jak bylo zmíněno, zásadní výhody přinášejí tyto technologie motivovaným pacientům se zájmem o dobrou kompenzaci diabetu. Pro všechny pacienty lze vyzdvihnout velkou možnost vizualizace, jak se glykémie mění v průběhu dne a jak je skutečně ovlivní jednotlivé intervence, které pacienti dělají.



Diabetická dieta

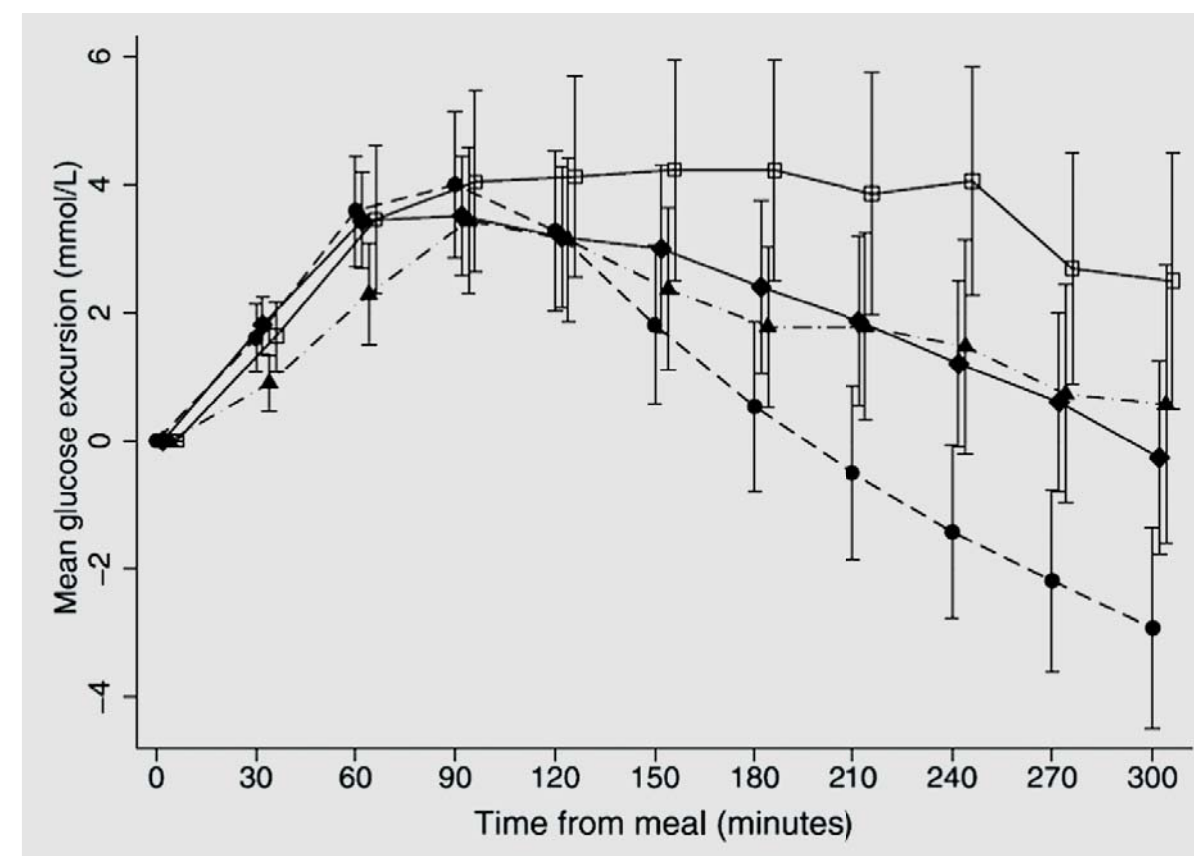
Od roku 2015 lze očekávat i jisté změny v doporučeních **diabetické diety**. Na základě konsenzu českých dětských diabetologů přecházíme na **výměnnou jednotku obsahující 10 gramů sacharidů**. Cílem tohoto trendu je sjednotit dietní doporučení v rámci léčby dětského diabetu v Evropě. Do edukace o jídle se také více zahrnuje povídání o tukách a bílkovinách a zohlednění glykemického indexu potravin. Nejvýznamnější vliv na vzestup glykémie po jídle mají samozřejmě sacharidy, ale jak dokumentuje australská studie, následný pokles glykémie je významně ovlivněn obsahem tuků a sacharidů v jídle (obrázek 2) (12). Všechna doporučení podrobně vysvětlená, nově upravené tabulky s obsahem sacharidů v jídle i praktické znalosti najdou pacienti a jejich rodiny v novém kompletně přepracovaném a rozšířeném vydání edukační knihy Abeceda diabetu, která vyjde v průběhu roku 2015 v nakladatelství Maxdorf.

Závěr

Dětská diabetologie stále častěji využívá nových možností léčby, které přinášejí inzulinová analogá, kontinuální monitory glykémie a inzulinové pumpy. Pro každého pacienta lze najít systém vyhovující jeho potřebám. Trvalou výzvou pro dětské diabetology zůstává umění motivovat pacienty k ochotě využívat nové možnosti a mít tak svůj diabetes plně pod kontrolou.

*Podpořeno projektem MZČR koncepčního rozvoje
výzkumné organizace 00064203 (FN Motol).*

Obr. 2. Vliv sacharidů, tuků a bílkovin na glykémii převzato z článku Smart 2013 (12). Obrázek ukazuje, jak se během pěti hodin po jídle změní glykémie, pokud sníme jednoduchý pokrm s přidanými sacharidy (palačinka s cukrem – černá kolečka), s přidanými sacharidy a tukem (palačinka se šlehačkou a s cukrem – černé trojúhelníčky), s přidanými sacharidy a bílkovinami (palačinka s přidaným mléčným práškem, který má vysoký obsah bílkovin, a s cukrem – černé kosočtverce) a s přidanými sacharidy, tukem a bílkovinami (palačinka s kombinací všeho zmíněného – bílé čtverečky). O výši vzestupu glykémie rozhodnou sacharidy, o dalším průběhu glykémie rozhodují ostatní součásti stravy





LITERATURA

1. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, at al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Insulin treatment in children and adolescents with diabetes *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 115–134.
2. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738–1744.
3. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o nemocné s diabetem 1. typu. *DMEV* 2012; 15(1): 8–11.
4. Rewers MJ, Pillay K, de Beaufort C, at al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 102–114.
5. Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, et al. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatric Diabetes* 2014; 15: 564–572.
6. Enander R, Gundevall C, Stromgren A, at al. Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes* 2012; 13: 545–551.
7. Phillip M, Battelino T, Atlas E, at al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 824–833.
8. Hovorka R, Elleri D, Thabit H, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1204–1211.
9. Elleri D, Allen JM, Kumareswaran K, et al. Closed-loop basal insulin delivery over 36 hours in adolescents with type 1 diabetes: randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 838–844.
10. Peyrot M, Rubin RR, Group SS. Treatment satisfaction in the sensor-augmented pump therapy for A1C reduction 3 (STAR 3) trial. *DiabetMed* 2013; 30: 464–467.
11. Buse JB, Kudva YC, Battelino T at al. Effects of sensor-augmented pump therapy on glycemic variability in well-controlled type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 644–647.
12. Smart CE, Evans M, O'Connell SM, at al. Both dietary protein and fat increase postprandial glucose excursions in children with type 1 diabetes, and the effect is additive. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 3897–902.