

Anna Noczyńska, Renata Wąsikowa

Katedra i Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego Akademii Medycznej we Wrocławiu

# Wyniki leczenia insulinami HM firm Bioton, Novo Nordisk oraz Eli Lilly u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 rozpoznaną w latach 2001 i 2002\*

Effects of treatment with HM insulin produced by Bioton, Novo Nordisk and Eli Lilly in children with type 1 diabetes diagnosed in 2001 and 2002

## STRESZCZENIE

**WSTĘP.** Celem pracy jest ocena wyrównania metabolicznego u dzieci leczonych insulinami firm: Bioton, Novo Nordisk oraz Eli Lilly.

**MATERIAŁ I METODY.** Badaniem objęto 142 dzieci w wieku 2–18 lat (śr. 11,5 roku) leczonych z powodu cukrzycy typu 1 w latach 2001 i 2002. U badanych analizowano: wiek zachorowania, długość leczenia cukrzycy, występowanie ostrych powikłań oraz stężenie HbA<sub>1c</sub>.

**WYNIKI.** Średnie stężenie HbA<sub>1c</sub> w grupie 1. wynosiło 7,28%, w grupie 2. — 6,68%, zaś w 3. — 7,64%. U żadnego z badanych dzieci w okresie obserwacji nie stwierdzono ciężkich niedocukrzeń. Kwasicę metaboliczną, która wystąpiła w trakcie infekcji wirusowej wymagającej podania płynów, rozpoznano u 6 najmłodszych dzieci (< 5 r.). U wszystkich badanych obserwowano zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, u żadnego z nich nie stwierdzono pełnej remisji.

**WNIOSKI.** Leczenie insulinami firm Bioton, Novo Nordisk, oraz Eli Lilly spowodowało dobre wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Pacjenci leczeni metodą intensywną za pomocą wstrzykiwaczy penów w celu poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy powinni przyjmować insulinę o pośrednim czasie działania przynajmniej w 2 dawkach na dobę.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca typu 1, insulinoterapia, wyrównanie metaboliczne

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The aim of the study was the appreciation of the degree of metabolic control in children treated with Bioton, Novo Nordisk or Eli Lilly insulin. **MATERIAL AND METHODS.** Examined were 142 children with type 1 diabetes treated in the years 2001 and 2002, aged 2–18 years (mean 11,5 years). Analyzed were age, duration of the diabetes therapy, frequency of acute complications, HbA<sub>1c</sub>.

**RESULTS.** The mean levels of HbA<sub>1c</sub> were in the group 1 — 7,28%, group 2 — 6,58%, group 3 — 7,64%. In the investigated children severe hypoglycemia was not observed. Only in the group of 6 youngest children (< 5 years of age) in the course of acute infections observed were metabolic ketosis. In all the children observed was a decrease of insulin requirement but in none of them a complete remission.

**CONCLUSION.** The treatment with insulin Bioton, Novo Nordisk and Eli Lilly restored a good metabo-

Adres do korespondencji: Dr hab. med. Anna Noczyńska  
Katedra i Klinika Endokrynologii Wieku Rozwojowego  
Akademii Medycznej we Wrocławiu  
ul. Hoene-Wrońskiego 13c, 51-376 Wrocław

Diabetologia Praktyczna 2003, tom 4, nr 4, 295–298

Copyright © 2003 Via Medica

Nadesłano: 10.10.03      Przyjęto do druku: 17.11.03

\*Pierwotna wersja pracy ukazała się w: *Gensulin — pierwsza polska insulina ludzka*. Warszawa 2003: 132–134.

lic control in patients with type 1 diabetes. Patients treated with an intensive insulin therapy with a pen for an optimisation of the metabolic control should receive an intermediate insulin at least in two daily doses.

**Key words:** diabetes type 1, insulin therapy, metabolic control

## Wstęp

W badaniach *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) dowiedziono, że uzyskanie długotrwałej okołonormoglikemii zapobiega, zatrzymuje lub znacznie opóźnia rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy [1, 2]. Uzyskanie całodobowej normoglikemii u chorych na cukrzycę typu 1 jest szczególnie trudne, ponieważ żadna ze znanych obecnie metod insulinoterapii nie odzwierciedla, a jedynie w sposób mniej lub bardziej zbliżony naśladuje wydzielanie tego hormonu przez zdrową trzustkę. Niefizjologiczny profil działania insulin krótkodziałających jest odpowiedzialny za hiperglikemię poposiłkową oraz hipoglikemię międzyposiłkową spowodowaną zbyt późnym i długim czasem działania insuliny egzogennej [3, 4]. Wprowadzenie insulin analogowych oraz intensyfikacja leczenia w wielu przypadkach przyczyniły się do poprawy regulacji glikemii po posiłku przy równoczesnym zmniejszeniu ryzyka późnych niedocukrzeń [5]. Prawidłowa kontrola glikemii u dzieci i młodzieży jest szczególnie trudna, ponieważ zależy ona nie tylko od profilu działania insuliny, ale w dużej mierze również od innych czynników, takich jak: działanie hormonów w okresie wzrastania i dojrzewania, stresy, właściwe żywienie i wiele innych [6–8]. Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży opiera się wyłącznie na stosowaniu terapii zastępczej preparatami insulin humanizowanych. W Polsce insuliny te stosuje się od około 15 lat. Do 2001 roku podawano wyłącznie zarejestrowane w Polsce insuliny firm Novo Nordisk oraz Eli Lilly, natomiast w 2001 roku zarejestrowano również insuliny firmy Bioton — Gensuliny.

Wcześniejsze doniesienia o pozytywnym wpływie insuliny firmy Bioton na stan wyrównania metabolicznego u dzieci leczonych z powodu cukrzycy typu 1 były inspiracją do dalszych badań [9, 10].

Celem pracy jest ocena wyrównania metabolicznego oraz występowania ostrych powikłań u dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 rozpoznaną i leczoną w Klinice Endokrynologii Wieku Rozwojowego we Wrocławiu w latach 2001 i 2002 insulinami firm Bioton, Novo Nordisk oraz Eli Lilly.

## Materiał i metody

W latach 2001 i 2002 z powodu cukrzycy typu 1 hospitalizowano 180 dzieci i młodzieży (2001 — 92 vs. 2002 — 88). Badaniami objęto 142 pacjentów (79%): 69 dziewcząt i 73 chłopców w wieku 2–18 lat (śr. 11,5 roku) leczonych w przyklinicznej poradni diabetologicznej dla dzieci i młodzieży (tab. 1). Leczenie cukrzycy trwało 4–22 miesiące (śr. 11,05). Chorych podzielono na 3 grupy: do grupy 1. zakwalifikowano 72 pacjentów (50,7%) leczonych insulinami HM firmy Novo Nordisk oraz Eli Lilly, które podawano w 4–5 wstrzyknięciach na dobę, do grupy 2. — 28 osób (19,7%) leczonych insulinami firmy Bioton, również podawanymi 4–5-krotnie w ciągu doby, natomiast do grupy 3. zakwalifikowano 42 osoby (29,5%) leczone metodą intensywną analogami insuliny firmy Eli Lilly (39 dzieci — Humalog), Novo Nordisk (3 dzieci — NovoRapid), podawanymi za pomocą wstrzykiwaczy (33 osoby — 78,5%) oraz w ciągłym podskórnym wlewie przy użyciu osobistych pomp insulinowych firm MiniMed i Disetronic (9 osób — 21,5%) (tab. 2). U wszystkich badanych oznaczano stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) metodą immunoenzymatyczną za pomocą aparatu firmy ABBOTT IMX. Z analizy wyłączone wyniki badania HbA<sub>1c</sub> wykonany w momencie rozpoznania cukrzycy. Informacje o sposobie i długości leczenia cukrzycy uzyskano z kart poradni diabetologicznej. Analizowano również występowanie w tym czasie ciężkich niedocukrzeń oraz kwasicy metabolicznej wymagającej dożylnego podawania płynów i insuliny.

Tabela 1. Charakterystyka badanych pacjentów

Grupy	Liczba badanych (chłopcy/dziewczynki)	Średni wiek (lata)	± SD	Średnia długość leczenia cukrzycy (miesiące)	± SD	HbA <sub>1c</sub> (%)	± SD
1	72 (32/39)	9,66	3,81	9,72	4,99	7,28	1,3
2	28 (10/18)	12,78	2,48	10,53	5,15	6,68	0,98
3	42 (23/19)	12,16	4,16	12,4	5,06	7,64	2,07

Tabela 2. Liczba wstrzyknięć insuliny na dobę

Grupa I (16 osób)	Rozpoznanie	6-miesięczna obserwacja	Grupa II (18 osób)	Początek leczenia insulinami Gensulin	6-miesięczna obserwacja
5/d.	0	0	5/d.	4	10
4/d.	16 osób	11 osób	4/d.	14	8
3/d.	0	3 osoby	3/d.	0	0
2/d.	0	2 osoby	2/d.	0	0

## Wyniki

U wszystkich badanych średnia wartość HbA<sub>1c</sub> była niższa niż 8%. W indywidualnej analizie stężenia HbA<sub>1c</sub> wykazano niedostateczne wyrównane metaboliczne cukrzycy aż u 10 pacjentów (23,7%) (grupa 3.) leczonych metodą intensywną analogami insuliny za pomocą wstrzykiwaczy. W pozostałych grupach liczba chorych z niedostatecznym wyrównaniem cukrzycy była mniejsza i wynosiła w grupie 1. 12 osób (16,6%), w grupie 2. — 9 osób (10,7%). U badanych dzieci w okresie leczenia cukrzycy nie stwierdzono ciężkich niedocukrzeń wymagających podania glukagonu lub hospitalizacji, natomiast kwasica metaboliczna wymagająca leczenia klinicznego oraz podania płynów i insuliny dożylnie wystąpiła u 6 dzieci poniżej 5 roku życia (w grupie 1 — u 3, w grupie 3 — u 3 dzieci). Przyczyną kwasicy w każdym przypadku były ostre infekcje układu oddechowego u 2 dzieci oraz przewodu pokarmowego — u 4 dzieci. W badanej grupie, niezależnie od rodzaju podawanej insuliny oraz sposobu leczenia, obserwowano zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę, u niektórych pacjentów nawet o 50–60% dawki. U żadnego badanego nie zanotowano całkowitej remisji cukrzycy.

## Dyskusja

Celem przeprowadzonych badań była ocena skuteczności leczenia cukrzycy typu 1 (rozpoznanej w latach 2001 i 2002) za pomocą ludzkich insulin biosyntetycznych firm: Bioton, Eli Lilly oraz Novo Nordisk, podawanych w dawkach wielokrotnych (3–4/d.), oraz insulin analogowych podawanych przed posiłkami lub w ciągłym wlewie podskórnym. Badania DCCT dostarczyły dowodów, że intensyfikacja terapii cukrzycy, edukacja oraz samokontrola znacznie zmniejszają ryzyko późnych powikłań. Zgodnie z wytycznymi *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) prawidłowa kontrola cukrzycy połączona z dużą wiedzą praktyczną pacjenta i jego rodziny pozwolą zredukować ryzyko wystąpienia ostrych powikłań, a także wpłyną na poprawę wyrównania metabolicznego cukrzycy

u dzieci i młodzieży [11]. Wielu autorów zwraca uwagę na ważne miejsce w leczeniu cukrzycy typu 1 kompleksowego i ustawicznego szkolenia, prowadzonego regularnie od momentu rozpoznania choroby [11–15]. Analiza własnych wyników badań potwierdziła, że u pacjentów, którzy regularnie kontrolowali stężenia glukozy, niezależnie od rodzaju stosowanych insulin, stężenie HbA<sub>1c</sub> było korzystniejsze. Prawidłowa kontrola glikemii zmniejsza również ryzyko wystąpienia ciężkich niedocukrzeń, które według wielu autorów pogarszają wyniki leczenia cukrzycy, a przede wszystkim negatywnie wpływają na rozwój intelektualny dziecka [13, 16]. W badanej grupie obserwowano częściową remisję, szczególnie w pierwszych miesiącach leczenia insuliną, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów, którzy obserwują częściową remisję u około 50% pacjentów [17]. Kontrola glikemii za pomocą glukometrów najczęściej obejmuje oznaczenia przed i po głównych posiłkach oraz przed snem, co nie pozwala na ujawnienie nieprawidłowych jej wartości w pozostałych porach doby. W badanej grupie pacjentów nie można wykluczyć występowania w ciągu doby nieujawnionych hiperglikemii poposiłkowych, które mogą być przyczyną wyższych wartości HbA<sub>1c</sub>. Obecnie u pacjentów leczonych metodą intensywną za pomocą insuliny Humalog lub NovoRapid zaleca się podawanie insuliny o pośrednim okresie działania w 2 wstrzyknięciach: rano oraz przed snem, ze względu na profil działania hipoglikemizującego insuliny analogowych [7, 8]. Podanie Humalogu przed posiłkiem zapewnia lepszą regulację glikemii po posiłku, zmniejsza ryzyko wystąpienia późnego niedocukrzeń, natomiast nie zapewnia podstawowego stężenia insuliny między posiłkami, szczególnie jeżeli odstęp między kolejnymi podaniami insuliny będą zbyt długie [14, 15, 18]. W analizowanej grupie pacjentów leczonych metodą intensywną około połowa otrzymywała insulinę o pośrednim okresie działania w 1 wstrzyknięciu przed snem, co może tłumaczyć wyższe wartości stężenia HbA<sub>1c</sub>. Występowanie kwasicy metabolicznej u chorych na cukrzycę w przebiegu choro-

by infekcyjnej jest spowodowane wysoką gorączką oraz brakiem możliwości uzupełniania płynów i kalorii drogą doustną (wymioty, biegunka). Również działanie czynnika patogennego (hormonów stresowych, toksyn bakteryjnych oraz oporność na insulinę) utrudnia prawidłową kontrolę cukrzycy [19]. W badanej grupie u każdego pacjenta, u którego rozpoznano kwasicę metaboliczną, rozpoznano równocześnie infekcję. Najczęściej była to infekcja wirusowa przewodu pokarmowego przebiegająca z uporczywymi wymiotami i biegunką. Nieznacznie niższe wartości HbA<sub>1c</sub> u pacjentów leczonych insulinami firmy Bioton mogą wynikać ze zbyt małej liczebności grupy, natomiast przeprowadzona analiza wyników badań pozwoliła na wyciągnięcie poniższych wniosków.

### Wnioski

1. Insuliny firmy Bioton można bezpiecznie stosować u dzieci i młodzieży.
2. Leczenie insulinami firm Bioton, Novo Nordisk oraz Eli Lilly pozwoliło uzyskać dobre wyrównanie metaboliczne.
3. Pacjenci leczeni metodą intensywną za pomocą wstrzykiwaczy penów w celu poprawy wyrównania metabolicznego cukrzycy powinni przyjmować insulinę o pośrednim okresie działania przynajmniej w 2 dawkach na dobę.

### PIŚMIENNICTWO

1. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
2. The Diabetes Control and Complications Trial research Group: Hypoglycaemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–286.

3. Tatoń J., Czech A.: Ocena skuteczności metabolicznego leczenia cukrzycy. Przewodnik lekarza. *Diabetologia* 2001; (supl.): 66–72.
4. Czech A.: Leczenie insuliną metodą wielokrotnych wstrzyknięć. *Nowa Medycyna* 1996; 22: 19–22.
5. Tatoń J., Czech A. i wsp.: Leczenie insuliną mające na celu odtwarzanie podstawowego i prandialnych stężeń insuliny we krwi za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć podskórnych. *Klinika* 1993; 2, 12 (16): 9–14.
6. Noczyńska A.: Współczesne metody insulinoterapii cukrzycy typu 1 w wieku rozwojowym. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2001; 7, 1: 33–37.
7. Anderson J.H., Koivisto V.A.: Clinical studies on insulin Lispro. *Drugs of Today* 1998; 34 (supl.): 37–50.
8. Bolli G.B., Di Marchi R.D. i wsp.: Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1151–1167.
9. Noczyńska A., Wąsikowa R.: Ocena wyrównania metabolicznego u dzieci z cukrzycą typu 1 leczonych insulinami firmy BIOTON. *Cukrzyca Problem Społeczny — Monografia naukowa*. Wrocław 2002.
10. Jarosz-Hobot P., Muchacka-Biagna M. i wsp.: Zastosowanie biotechnologicznych preparatów insuliny ludzkiej (Gensulin R i N Bioton) u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Doniesienie wstępne. Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 2002; 8 (supl. 1): 24 (10).
11. Peter G.F.: ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *ISPAD Guidelines 2000*. Zeist, The Netherlands. *Medforum* 2000; 11–111.
12. Symonides-Lawicka A.: Cukrzyca u dzieci. *PZWL* 1995; 20: 53–54.
13. Amiel S.A., Pottinger R.C. i wsp.: Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycaemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 109–118.
14. American Diabetes Association: Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 1517–1520.
15. Hirsch I.B., Farkas-Hirsch R. i wsp.: Intensive insulin therapy for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1265–1283.
16. Maran A., Lomas J. i wsp.: Lack of preservation of higher brain function during hypoglycaemia in patients with intensively treated IDDM. *Diabetologia* 1995; 38: 1412–1418.
17. Krokowski M., Zmysłowska A. i wsp.: Remisja kliniczna w przebiegu cukrzycy typu 1. *Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego* 1999; 5, 2: 103–107.
18. Tatoń J.: Kronika odkrycia insuliny i ulepszeń insulinoterapii cukrzycy. *Medycyna Metaboliczna* 2002; VI, 2: 3–14.
19. Otto-Buczowska E. *Terapia insulinowa. Cukrzyca wieku rozwojowego*. Praca zbiorowa. Urban & Partner, Wrocław 1999: 77–81.