

INSULINOTERAPIA U DZIECI I MŁODZIEŻY CHOREJ NA CUKRZYCĘ TYPU 1

INSULIN THERAPY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Agnieszka Szadkowska, Jerzy Bodalski

Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

Streszczenie: Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych w populacji wieku rozwojowego. Celem leczenia jest utrzymanie normoglikemii oraz prewencja ostrych i przewlekłych powikłań choroby. W terapii dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 1 znajdują zastosowanie przede wszystkim insuliny humanizowane oraz analogi insuliny ludzkich (insuliny zmodyfikowane). Oprócz wyboru rodzaju preparatu insulinowego ważną jest decyzja o sposobie prowadzenia insulinoterapii. Obecnie żaden ze stosowanych algorytmów podawania insuliny nie naśladuje w pełni fizjologicznego rytmu sekrecji hormonu. Użyteczność jakiegokolwiek modelu insulinoterapii musi być oceniona w odniesieniu do indywidualnego pacjenta i wymaga stałego weryfikowania. W leczeniu dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 1 najczęściej stosuje się metodę intensywnej insulinoterapii opartej o algorytm wielokrotnych wstrzyknięć lub ciągły podskórny wlew z insuliny.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, terapia, preparaty insuliny, samokontrola, metody insulinoterapii

Abstract: Type 1 diabetes mellitus is one of the most frequent chronic diseases in children and adolescents. The aim of the treatment is to achieve normoglycemia and to prevent acute and chronic complications. In the therapy of type 1 diabetic children and adolescents the humane insulin and the analogues (modified insulin) are preferred. The decision concerning the method of insulin therapy is very important. No available insulin therapy model imitates the physiologic hormone secretion. The efficiency of each method must be estimated for individual patient and constantly verified. Intensive insulin therapy based on the algorithm of multiple insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion is mainly used in the treatment of diabetic children and adolescents.

Key words: type 1 diabetes mellitus, therapy, insulin, self-control, methods of insulin therapy

Wstęp

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych w populacji wieku rozwojowego. Charakteryzuje się przewlekłą hiperglikemią, której towarzyszą inne zaburzenia gospodarki węglowodanowej, białkowej i tłuszczowej (1). Spowodowana jest niedoborem insuliny, do którego dochodzi głównie w wyniku autoimmunologicznego uszkodzenia komórek beta wysp Langerhasa trzustki. Insulina jest 51-aminokwasowym hormonem składającym się z dwóch łańcuchów: A i B, połączonych dwoma mostka-

mi siarczkowymi. Bierze udział w przemianie węglowodanów, białek i tłuszczów w wielu tkankach. Jej głównym zadaniem jest umożliwienie tkankom obwodowym (mięśniowej i tłuszczowej) wykorzystania glukozy jako źródła energii (1). Bez insuliny organizm ludzki nie jest w stanie funkcjonować. Z tego powodu substytucja insuliny stanowi główny element leczenia chorych na cukrzycę typu 1.

Chociaż cukrzyca znana jest od ponad 3,5 tysiąca lat, to możliwość leczenia chorych na cukrzycę typu 1 pojawiła się dopiero w latach 20-tych XX wieku. Stało się to dzięki odkryciu i wyizolowaniu insuliny z trzustki przez Bantinga i Besta

w 1921 roku. Pierwszym człowiekiem, u którego zastosowano insulinę był 14-letni chłopiec Leonard Thomson. Dokonano tego w Kanadzie w 1922 r. (2). Od tego czasu codzienne podskórne iniekcje insuliny pozwalają żyć ciągle wzrastającej liczbie chorych na cukrzycę typu 1 (3-5).

Coraz większa wiedza dotycząca funkcji insuliny w organizmie oraz etiopatogenezy powikłań cukrzycy wpływa na modyfikację preparatów insuliny i metod jej podawania. Substytucja insuliny w cukrzycy typu 1 ma na celu naśladowanie fizjologicznego profilu jej sekrecji, a więc szybkiego wyrzutu insuliny związanego ze spożyciem pokarmu oraz podstawowego wydzielania insuliny niezależnego od posiłku, posiadającego pewien dobowy rytm.

Preparaty insuliny

Na rynku farmaceutycznym w Polsce dostępnych jest wiele preparatów insuliny. W leczeniu dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 1 znalazły zastosowanie przede wszystkim insuliny humanizowane oraz analogi insuliny ludzkiej (insuliny zmodyfikowane) (6). Insuliny wieprzowe, zarówno jednoszczytowe (ChO-S), jak i monokomponentne (WO-S), tradycyjnie nadal produkowane przez firmę Polfa Tarchomin, wychodzą stopniowo z użycia głównie ze względu na swoje właściwości immunogenne. W codziennej praktyce insulina wstrzykiwana jest podskórnie.

Insuliny humanizowane są identyczne pod względem składu chemicznego, właściwości fizycznych i działania biologicznego z insuliną ludzką. Obecne na polskim rynku preparaty są produkowane przy zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, dzięki zaprogramowaniu odpowiednimi genami plazmidów bakterii *Escherichia coli* (Bioton, Eli Lilly) lub drożdży piekarskich *Saccharomyces cerevisiae* (NovoNordisk) (7). Analogi insuliny to preparaty, w których dzięki modyfikacji budowy cząsteczki insuliny, zmieniono kinetykę jej działania.

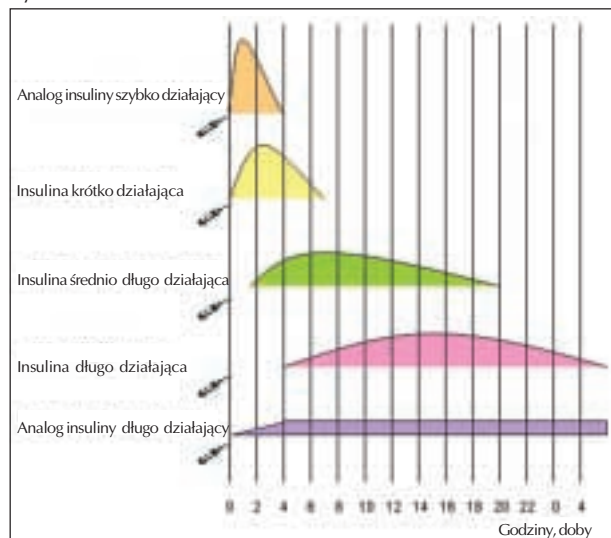
Insuliny humanizowane są produkowane w stężeniu 40 j.m./ml i 100 j.m./ml. Insuliny o stężeniu 40 j.m./ml. dostępne jedynie w fiolkach, mogą być wstrzykiwane przy pomocy odpowiednich strzykawek. Insuliny o stężeniu 100 j.m./ml są produkowane w postaci fiolek do strzykawek oraz w formie wkładów (penfili) przeznaczonych do wstrzykiwaczy. Analogi insuliny o stężeniu 100 j.m./ml są dostępne w postaci wkładów do wstrzykiwaczy.

Główna klasyfikacja rodzajów insuliny opiera się na podstawie długości czasu ich działania po wstrzyknięciu podskórnym (tab. 1, ryc.1) (6).

Insulina krótko działająca, tzw. neutralna (*regular insulin*), to obojętny roztwór niezmodyfikowanej insuliny (Actrapid HM, Gensulin R, Humulin R, Insuman Rapid). Jest ona przezroczystym roztworem, który jako jedyny preparat może być podawany dożylnie.

Insulina neutralna stanowi nie tylko zasadniczy składnik codziennej podskórnej substytucji insuliny, ale – podawana

Rycina1. Profile działania insuliny.



dożylnie – jest także stosowana w leczeniu pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, z kwasicą ketonową, z rozchwianą metabolicznie chorobą oraz podczas nadzoru w trakcie zabiegów chirurgicznych.

W celu uzyskania preparatów insuliny umożliwiających naśladowanie podstawowego stężenia insuliny w organizmie zaczęto modyfikować preparaty insuliny, dodając do jej roztworów związki zwalniające absorpcję z miejsca podskórnego wstrzyknięcia. Uzyskano w ten sposób insuliny o średnio długim czasie działania i długo działające. Do grupy insuliny o średnio długim okresie działania zalicza się preparaty insuliny izofanowych – NPH (*neutral protamin Hagedorn*) (Gensulin N, Humulin N, Insulatard HM, Insuman Basal) oraz insuliny cynkowe typu lente (Humulin L, Monotard HM) (7).

Insuliny NPH występują w postaci mętnych roztworów, w którym cząsteczki insuliny, związane w postaci kryształów tetragonalnych z protaminą i cynkiem, są zawieszane w buforze fosforanowym. Insuliny te można mieszać z insuliną neutralną lub jej analogami w jednej strzykawce.

Insuliny typu lente to gotowe mieszaniny insuliny semi-lente (insulina bezpostaciowa) i ultralente w proporcjach 3:7, zawieszonych w buforze octanowym. Preparaty te są produkowane jedynie w postaci fiolek. (Humulin L, Monotard HM)

Następna grupa insuliny to preparaty długo działające (Humulin U, Ultratard HM). Są to zawiesiny kryształów insulino-cynkowych w roztworze buforu octanowego, dostępne jedynie w postaci fiolek.

Dynamika działania insuliny krótko działającej wstrzykniętej podskórnie jest inna niż insuliny endogennej, wydzielanej podczas posiłków. Insulina egzogenna zaczyna działać z około 30-minutowym opóźnieniem, wolniej osiąga

Tabela 1. Podział preparatów insuliny stosowanych u dzieci i młodzieży wg czasów działania (zarejestrowanych w Polsce).

Rodzaj insuliny	Początek działania (h)	Szczyt działania (h)	Czas działania (h)
Analogi szybko działające	0,15-0,35	1-3	3-5
Insuliny krótko działające	0,5-1	2-4	5-8
Insuliny o pośrednim czasie działania			
Semi-lente	1-2	4-10	8-16
Izofanowa (NPH)	2-4	4-12	12-24
Insulina cynkowa – lente	3-4	6-15	18-24
Insuliny długo działające			
Ultralente	4-8	12-24	20-30
Analog długo działający			
glargina	2-4	brak	24

maksymalną aktywność i działa dwukrotnie dłużej niż insulina endogenna. Odmienności te powodują konieczność wstrzykiwania insuliny pół godziny przed rozpoczęciem posiłku oraz spożywania dodatkowych porcji pokarmu między głównymi posiłkami. Niedoskonałości te stały się przyczyną poszukiwań insuliny, której profil aktywności jest możliwie najbardziej zbliżony do działania insuliny endogennej, występującego po spożyciu posiłku.

W 1996 r. został zarejestrowany w Polsce produkowany przez firmę Eli Lilly szybko działający analog insuliny ludzkiej *lispro* (Humalog). Humalog różni się od insuliny ludzkiej zmianą położenia dwóch aminokwasów – proliny i lizyny w pozycjach 28 i 29 łańcucha B insuliny (8). Powoduje to słabsze połączenia między cząsteczkami insuliny, co pozwala na prawie natychmiastowe jej wchłanianie z miejsca iniekcji.

Produkowany przez firmę NovoNordisk analog *aspart* (NovoRapid) różni się od insuliny ludzkiej obecnością w pozycji B28 kwasu asparaginowego zamiast proliny (9). Dzięki temu zmniejsza się zdolność do tworzenia heksamerów, a co za tym idzie, wzrasta szybkość wchłaniania z tkanki podskórnej.

Z tego powodu Humalog i NovoRapid wstrzyknięte podskórnie charakteryzują się wczesnym początkiem działania (1-5 minut), szybkim uzyskaniem maksymalnej aktywności i krótszym okresem działania (10). Taki profil aktywności insuliny pozwala na większą elastyczność i bezpieczeństwo leczenia (11).

Produkowane są również gotowe mieszaniny insulino- we: insulin krótko działających z insulinami NPH oraz analogów szybko działających z ich protaminowymi zawiesinami. Czasy działania są takie jak insulin protaminowych, natomiast szczytowa aktywność we krwi zmienia się zależnie od proporcji między insuliną krótko - szybko działającą a preparatami o przedłużonym działaniu. W tabeli 2 i 3 przedstawiono dostępne w Polsce preparaty mieszanin insulin.

Charakterystyka działania insulin o średnio długim czasie działania oraz długo działających, stosowanych jako insuliny zapewniające podstawowe stężenie insuliny w organizmie, również odbiega od doskonałości. Z tego powodu ostatnio wprowadza się do leczenia analogi insulin długo działających - preparaty: glargina – zarejestrowana (dostępna w sprzedaży, nie refundowana), detemir – zarejestrowana w 2004 r. w kilku krajach Unii Europejskiej. Glargina (Lantus) różni się od endogennej insuliny zamianą kwasu asparaginowego w pozycji 21 łańcucha A na glicynę i dołączeniem 2 cząsteczek argininy do końca C w łańcuchu B. Modyfikacje te spowodowały zmniejszenie stopnia absorpcji z tkanki podskórnej i stałe 24- godzinne uwalnianie niewielkich ilości z *depot* w tkance podskórnej. Z tego powodu glargina charakteryzuje się brakiem szczytu działania, przez co w sposób bardziej doskonały naśladuje podstawowe wydzielanie insuliny endogennej (12). Detemir (Levemir) jest analogiem insuliny, który powstał poprzez usunięcie treoniny w pozycji B30 i acylację kwasu tłuszczowego w pozycji B29 do lizyny. Acylacja umożliwiła wiązanie się tej insuliny z albuminami osocza. Spowodowało to zwolnioną absorpcję z miejsca wstrzyknięcia insuliny oraz bardziej stabilny profil jej działania (13, 14). Z powodu tych modyfikacji zastosowanie analogów długo działających, jako insulin podstawowych, mogłoby przyczynić się do zmniejszenia ryzyka występowania niedocukrzeń w kilka, kilkanaście godzin od podania insuliny - zwłaszcza w godzinach nocnych (15).

W celu ułatwienia pacjentom rozróżniania poszczególnych preparatów insulin, producenci stosują obecnie ujednolicony kod barwny. Opakowania i etykiety na fiolkach z poszczególnymi preparatami insulin oznaczone są różnymi kolorami. (np. preparatom insulin krótko działających przypisano kolor żółty, a NPH – zielony).

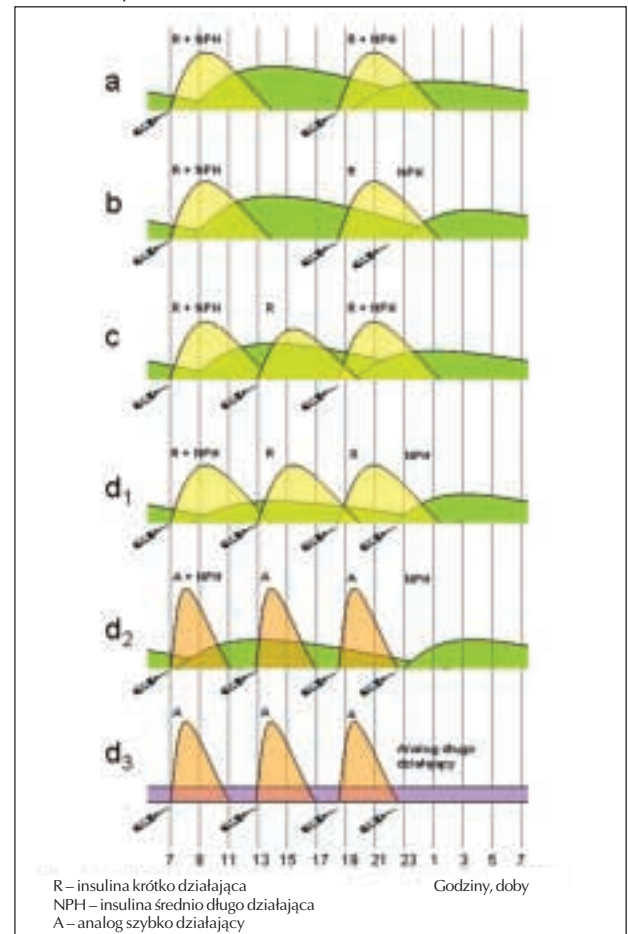
Spośród całej gamy preparatów insulinowych u dzieci i młodzieży stosuje się przede wszystkim insuliny krótko działające i analogi szybko działające oraz insuliny NPH. Obecnie coraz szerzej wchodzi do użycia analog długo działający. Znacznym ograniczeniem stosowania analogów jest ich cena. Preparaty te są albo częściowo refundowane (Humalog) albo pełnopłatne (NovoRapid, Lantus). U dzieci i młodzieży rzadko stosuje się preparaty typu lente i ultralente. Są one po pierwsze, mniej stabilne, a po drugie są produkowane jedynie w postaci fiolek, co wymusza stosowanie strzykawek zamiast bardziej wygodnych wstrzykiwaczy.

Niepożądane działanie preparatów insuliny

Najczęstszym objawem ubocznym podskórnego wstrzykiwania insuliny jest hipertrofia pionsulinowa. W wyniku częstego, długotrwałego podawania insuliny w to samo miejsce dochodzi do powstania guzowatych zgrubień tkanki podskórnej, o gąbczastej konsystencji. Jest to zwłókniała i względnie pozbawiona unerwienia i ukrwienia tkanka tłuszczowa. Skóra nad nią jest zwykle niewrażliwa na ból i z tego powodu pacjenci chętnie podają insulinę w to miejsce (16). Jednakże z powodu gorszego ukrwienia tej tkanki, dochodzi do wolniejszego wchłaniania insuliny, co może być powodem gorszego wyrównania metabolicznego cukrzycy (17).

Lipoatrofia pionsulinowa, jest zanikiem tkanki podskórnej w miejscach częstego podawania insuliny. Powstaje w przypadku stosowania insulin zwierzęcych zwłaszcza go-

Rycina 2. Profil działania preparatów insuliny w schematach insulinoterapii.



a. dwa wstrzyknięcia dziennie, b. trzy wstrzyknięcia dziennie, c. trzy wstrzyknięcia dziennie, d. metoda wielokrotnych wstrzyknięć

rzej oczyszczonych. W Polsce po wycofaniu insuliny pochodzenia zwierzęcego z terapii dzieci i młodzieży, lipotropii w tej grupie wiekowej praktycznie się nie obserwuje.

Do rzadko występujących działań niepożądanych należy alergia na insulinę. Najczęściej występującą postacią są zmiany skórne. Rozróżnia się alergię skórą wczesną (miejscową lub uogólnioną reakcję, występującą po kilkudziesięciu minutach - kilku godzinach od podania insuliny) oraz alergię skórą późną (miejscowy odczyn typu tuberkulinowego, występujący w kilkanaście godzin po podaniu insuliny). W przypadku występowania niezbyt nasilonych zmian miejscowych nie stosuje się specjalnego leczenia. Ustępują one zwykle samoistnie. Natomiast, gdy zmiany są bardziej nasilone, bądź występuje odczyn uogólniony konieczne jest przeprowadzenie odczulania. Poza insuliną, czynnikami odpowiedzialnymi za wystąpienia odczynów alergicznych mogą być również substancje dodawane do roztworu insuliny w celu przedłużenia jej działania. W tym wypadku korzystne jest stosowanie tylko insuliny krótko działającej lub analogów szybko działających w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (18).

U części pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą oraz u pacjentów ze źle wyrównaną metabolicznie chorobą, po zastosowaniu insuliny lub zintensyfikowaniu leczenia insuliny, dochodzi do występowania obrzęków tkanki podskórnej i dalekowzroczności (nawodnienie i napęcznienie soczewki). Zmiany te są spowodowane stymulowaniem reabsorpcji jonów sodowych w cewkach nerkowych, przez co dochodzi do zatrzymania wody w organizmie. Zaburzenia te zwykle ustępują samoistnie po kilku, kilkunastu dniach i rzadko wymagają podania leków moczopędnych (1).

Technika podawania insuliny

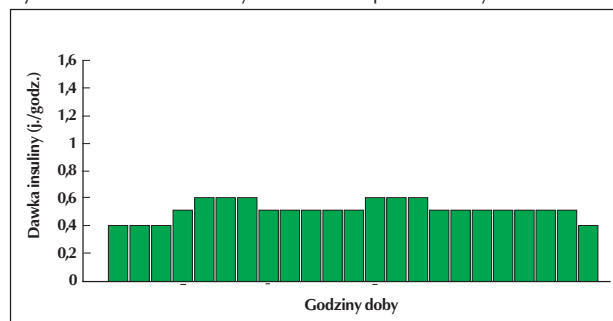
Obecnie, w ambulatoryjnym leczeniu cukrzycy, insulinę podaje się podskórnie. Insuliny krótko działające i analogi szybko działające powinny być wstrzykiwane pod skórę brzucha i ramion, natomiast insuliny o przedłużonym czasie działania i długo działające – w okolicę pośladków i ud (19). Na wchłanianie insuliny podanej podskórnie wpływa wiele czynników. Przyspieszenie wchłaniania insuliny powodują: zwiększony przepływ krwi spowodowany ogrzaniem miejsca wkłucia lub wysiłkiem fizycznym (gorąca kąpiel, sauna, gorączka), wstrzyknięcie domięśniowe, mniejsze stężenie podawanej insuliny, masowanie miejsca wkłucia.

Na zwolnienie wchłaniania insuliny wpływają: zmniejszony przepływ krwi (oziębienie miejsca iniekcji, palenie papierosów), obecność przeciwciał przeciwinulinowych oraz grubsza podskórna warstwa tkanki tłuszczowej (20).

Sprzęt do wstrzykiwania insuliny

Obecnie większość pacjentów używa do iniekcji insuliny wstrzykiwacze piórowe (tzw. peny) (16, 20). Do preparatów insulinowych poszczególnych producentów są dostosowane odpowiednie wstrzykiwacze (Aventis – OptiPen 1, OptiPen 2, BIOTON – Autopen, Eli Lilly – HumaPen Ergo, NovoNordisk – NovoPen 3). Urządzenia te dawkują insulinę z dokładnością do 1-2 jednostek. Obecnie jedynie NovoPen 3 Junior umożliwia dawkowanie insuliny co 0,5 jednostki. Z tego powodu jest chętnie stosowany u małych dzieci wymagających małych dawek insuliny. Firma NovoNordisk posiada również pen elektroniczny Innovo oraz wstrzykiwacze dla osób niedowidzących Innolet. Wstrzykiwacze penowe są łatwe w obsłudze i umożliwiają dyskretne podawanie insuliny poza domem. Ponadto firmy Eli Lilly i NovoNordisk produkują jednorazowe wstrzykiwacze zawierające najczęściej stosowane preparaty insuliny (Eli Lilly – Humaject, NovoNordisk - Novolet). W automatycznych wstrzykiwaczach (Pen-

Rycina 3. Podaż insuliny we wlewie podstawowym.



Mate firmy NovoNordisk) igła jest ukryta i wbijana automatycznie w skórę przy użyciu mechanizmu sprężynowego.

Do wstrzykiwaczy penowych produkowane są igły o różnej długości (5 – 13 mm) i średnicy (0,25-0,36 mm) dostosowane do wieku i typu budowy pacjenta (20).

U pacjentów, u których stosowane są przygotowywane *ex tempore* mieszaniny insuliny krótko działającej lub analogu szybko działającego oraz insuliny NPH, można wykorzystać jednorazowe plastikowe strzykawki insulinowe trwale połączone z igłą, ze skalą odpowiednio dobraną do stężenia insuliny (20). Najchętniej przez pacjentów stosowane są strzykawki z wtopioną igłą BD Micro-Fine Plus (Becton-Dickinson).

W niektórych ośrodkach używane są cewniki podskórne typu Insuflon (Unomedical), które po zainstalowaniu umożliwiają podawanie insuliny przez 2-4 dni (21).

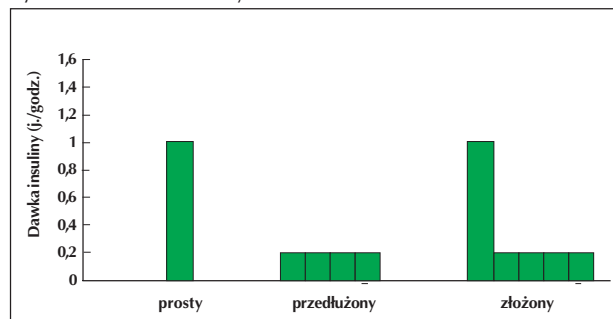
Ostatnio zmodyfikowano wstrzykiwacz ciśnieniowy Insulinjet – mhi500 (Medical House) - służy on do podawania insuliny bez użycia igły, co znacznie zmniejsza ból związany z iniekcją.

Coraz częściej stosowane są osobiste, podskórne pompy insulinowe umożliwiające stałą podaż insuliny. Używane obecnie pompy działają w układzie pętli otwartej. Ilość podawanej insuliny ustalana jest indywidualnie przez pacjenta, samodzielnie monitorującego poziomy glikemii. Pacjent programuje pompę, ustalając szybkość wlewu podstawowego w każdej godzinie doby oraz wielkość dodatkowych dawek insuliny podawanych do posiłków w postaci tzw. bolusów.

Pompa jest urządzeniem o masie ok. 100 g i wielkości 8-10 x 5-6 x 1,5-2 cm, a jej silnik zasilany jest wymiennymi bateriami. Pracą pompy kieruje mikroprocesor. Na polskim rynku dostępne są pompy dwóch firm: Medtronic MiniMed (typy: 507 C, 508 i Paradigm 712) oraz Disetronic (typy: H-TRON plus i D-TRON plus).

Zbiornik z insuliną stanowi ampułkostrzykawka lub wkład z insuliną, do którego przyłączony jest zestaw infuzyjny - dren zakończony „wkłuciem” podskórnym. Obie firmy produkują różnego typu i zróżnicowanej długości wkłucia, dostosowane do grubości tkanki podskórnej oraz preferencji pacjenta. Również dreny łączące wkłucie ze zbiornikiem z insuliną są różnej długości od 60 do 110 cm. Wkłucia do

Rycina 4. Podaż insuliny w bolusach.



podają insuliny są wprowadzane do ciała pacjenta w klasyczne miejsca podskórne podawania insuliny: przednia ściana brzucha, ramiona, uda, pośladki. Włknięcia firmy Mini-Med są wprowadzane pod skórę bezbolesnie przy użyciu specjalnego przyrządu tzw. sertera.

W pompach insulinowych wyróżnia się dwa podstawowe mechanizmy podawania insuliny:

- strzykawkowy – w pompach firmy Disetronic, który podaje insulinę w sposób ciągły,
- pulsacyjny - w pompach firmy MiniMed – gdzie dawka insuliny uwalniana jest we frakcjonowanych porcjach po 0,1 lub 0,05 j. co kilka, kilkanaście sekund.

W pompie insulinowej ustawia się godzinę i datę, umożliwiając nie tylko odpowiednie zaprogramowanie podaży insuliny w poszczególnych porach dnia, ale także zapisanie w pamięci pompy podawania poszczególnych bolusów. Jest to również bardzo przydatne przy zmianie czasu letniego na zimowy i w czasie podróży przy zmianie strefy czasowej.

W pompach istnieje również możliwość programowania auto alarmu i samowykrywania błędów.

Większość modeli pomp może być podłączana do komputerów osobistych. Przy zastosowaniu odpowiednich programów można przejrzeć zapis pamięci pracy pompy: dawki insuliny w bazie, historię podawanych bolusów oraz ewentualnych zakłóceń i zmian trybu pracy pompy.

Głównym ograniczeniem stosowania pomp insulinowych w Polsce jest ich cena (6.600 – 16.500 PLN), oraz wysokie koszty oprzyrządowania – zakupu wkłuc, drenów, baterii (ok. 400 – 600 PLN miesięcznie). W obecnym systemie ochrony zdrowia w Polsce brak jest odpowiednich przepisów dotyczących finansowania zakupu pomp insulinowych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Dotychczas jedynie nieliczne regionalne oddziały NFZ dokonały zakupu pojedynczych egzemplarzy. Dominująca liczba pomp stosowanych przez dzieci w Polsce została zakupiona przez Fundację Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy. W ciągu kolejnych trzech lat ponad 800 najmłodszych dzieci (w wieku do 10 lat) otrzymało pompy od tej Fundacji. Drugą, dużo mniejszą grupę pacjentów stanowią dzieci, którym rodzice z własnej inicjatywy, samodzielnie bądź przy finansowej pomocy różnych instytucji i organizacji społecznych zdołali zakupić pompy. Od września b.r. NFZ refunduje pacjentom w wieku do 18 lat koszty zakupu sprzętu w kwocie 300 PLN miesięcznie. Chorzy w tym wieku mogą również starać się o dofinansowanie z regionalnych Centrów Pomocy Rodzinie. Z chwilą ukończenia 18 roku życia młodzież, zwykle w tym wieku ucząca się, traci prawo do refundacji kosztów oprzyrządowania.

Insulinoterapia

Oprócz wyboru rodzaju preparatu insulinowego ważną jest decyzja o sposobie prowadzenia insulinoterapii. Obecnie żaden ze stosowanych schematów podawania insuliny nie naśladuje w pełni fizjologicznego rytmu sekrecji insuliny. Użyteczność jakiegokolwiek modelu insulinoterapii musi być oceniona w odniesieniu do indywidualnego pacjenta i wymaga stałego weryfikowania (16, 22).

Pod pojęciem metody insulinoterapii należy więc w opinii autorów rozumieć optymalnie dobrany schemat insulinoterapii i samokontroli cukrzycy na rzecz spełnienia zasadniczego celu terapii jakim jest utrzymanie normoglikemii oraz prewencją ostrych i przewlekłych powikłań choroby.

Wybierając metodę insulinoterapii należy uwzględnić:

- potrzeby metaboliczne wynikające z indywidualnych cech patofizjologicznych cukrzycy,
- styl życia chorego,
- możliwości techniczne, rodzaje preparatów insuliny

oraz sprzęt do wstrzykiwania,

- możliwości finansowe i intelektualne pacjenta oraz jego rodziny, a także ich preferencje (6).

Schematy insulinoterapii

Współczesna diabetologia proponuje szereg algorytmów podawania insuliny. Najczęściej stosowane schematy insulinoterapii to:

a) dwie iniekcje mieszaniny insuliny krótko działającej i o przedłużonym działaniu, w indywidualnie dobranych proporcjach, podawane rano i przed kolacją (ryc.2 a),

b) trzy iniekcje insuliny - rano mieszanina insuliny krótko działającej i o przedłużonym działaniu, przed kolacją insulina krótko działająca, a przed snem insulina o przedłużonym czasie działania (ryc.2 b),

c) trzy iniekcje insuliny - rano mieszanina insuliny krótko działającej i o przedłużonym działaniu, przed obiadem insulina krótko działająca, przed kolacją mieszanina insuliny krótko działającej i o przedłużonym działaniu (ryc.2 c),

d) metoda wielokrotnych wstrzyknięć – polega na 3-4-krotnych iniekcjach insuliny krótko działającej, bądź analogu insuliny szybko działającego, przed głównymi posiłkami, oraz jednym (przed snem) bądź dwóch (rano i przed snem) wstrzyknięciami insuliny o przedłużonym czasie działania lub jednej iniekcji analogu insuliny długo działającego (ryc.2 d)

e) stały podskórny wlew insuliny krótko działającej lub analogu szybko działającego przy użyciu osobistej pompy insulinowej – polega na podawaniu stałej lub zmiennej podstawowej dawki insuliny oraz bolusów przed posiłkami (ryc.3 i 4).

Samokontrola cukrzycy

Dawki insuliny przyjmowane przez poszczególnych pacjentów, niezależnie od stosowanego schematu insulinoterapii, różnią się zwykle znacznie między sobą. Wielkość bowiem dobowego zapotrzebowania na insulinę zależy od wielu czynników: wieku, stadium pokwitania pacjenta, jego masy ciała, czasu trwania cukrzycy, ilości i jakości spożywanych posiłków oraz od aktywności fizycznej (6). Na wielkość dawki ma wpływ również resztkowa sekrecja insuliny endogennej oraz wrażliwość na insulinę (23). Okoliczności te sprawiły, że dopiero zastosowanie glukometrów - urządzeń umożliwiających szybki pomiar glikemii we krwi włośniczkowej w warunkach ambulatoryjnych, stało się podstawą racjonalnego leczenia chorych na cukrzycę. Codzienne, powtarzane pomiary glikemii umożliwiają dostosowywanie dawek poszczególnych rodzajów insuliny do indywidualnych potrzeb pacjenta.

W tabeli 4 przedstawiono dostępne w Polsce glukometry. Urządzenia te są stale udoskonalane. Ułatwia się ich obsługę, skraca czas badania i zmniejsza ilość krwi potrzebnej do wykonania pomiaru. Ponadto do większości stosowanych glukometrów opracowano specjalne programy komputerowe, które umożliwiają analizę zgromadzonych w pamięci urządzenia 125 – 400 pomiarów glikemii (Abbott, Bayer, LifeScan, Roche). Systemy te pomagają w ocenie skuteczności stosowanej insulinoterapii.

Obecnie każde dziecko chore na cukrzycę powinno posiadać własny glukometr i mieć możliwość oznaczenia glikemii nie tylko w domu, ale również poza nim. Stosowane automatyczne nakłuwacze umożliwiają prawie bezbolesne nakłucie opuszki palca i uzyskanie kilku mikrolitrów krwi włośniczkowej wystarczających do wykonania badania.

Zasady zalecanej samokontroli zależą od wieku dziecka i przebiegu klinicznego choroby. U pacjentów z cukrzycą typu 1 poziom glikemii powinien być badany rutynowo przed głównymi posiłkami i przed snem. Ponadto należy okresowo badać stężenie glukozy we krwi w 1,5 godziny po posiłkach, a także w nocy, aby uzyskać dobowy profil glikemii w ciągu całej doby. Konieczne jest częste kontrolowanie po-

Tabela 2. Dostępne w Polsce preparaty gotowych mieszanin insuliny krótko działających (neutralnych) i NPH.

Bioton	Eli Lilly	NovoNordisk
Gensulin M 10	Humulin M3	Mixtard HM 10
Gensulin M 20		Mixtard HM 20
Gensulin M 30		Mixtard HM 30
Gensulin M 40		Mixtard HM 40
Gensulin M 50		Mixtard HM 50

ziomu cukru we krwi podczas dodatkowej choroby, przy podejrzeniu hipoglikemii lub hiperglikemii, po epizodzie niedocukrzenia, po zmianie dawek insuliny, w czasie złego samopoczucia, a także w związku z wykonywanym wysiłkiem fizycznym. W przypadkach wystąpienia hiperglikemii (> 16 mmol/l), dodatkowej choroby i złego samopoczucia u pacjenta należy również ocenić poziom ciał ketonowych w moczu za pomocą pasków testowych lub poziom acetonu we krwi przy użyciu dostosowanego do takich celów glukometru (MediSense Optium).

U pacjentów z bardzo chwiejnym przebiegiem cukrzycy bądź z przewlekłe źle wyrównaną metabolicznie chorobą, u osób ze skłonnością do niedocukrzeń nocnych oraz ze zjawiskiem „brzasku” wskazane jest wielokrotne w ciągu doby oznaczanie glikemii w celu ustalenia odpowiednich dawek insuliny i doboru odpowiedniego schematu insulinoterapii. W tych przypadkach można stosować system ciągłego monitorowania glikemii (*Continuous glucose monitoring system – CGMS*). Metoda ta umożliwia uzyskanie dobowego profilu glikemii na podstawie oznaczeń stężeń glukozy w płynie śródtkankowym, wykonywanych co minutę i

Tabela 3. Preparaty gotowych mieszanin analogów szybko działających z ich zawiesinami protaminowymi.

Eli Lilly	NovoNordisk
Humalog Mix 25	NovoMix 30
Humalog Mix 50	

uśrednianych co 5 minut (288 pomiarów na dobę). Umieszczona w tkance podskórnej elektroda połączona jest z urządzeniem rejestrującym. Pomiar może trwać od 3 do 4 dób. Wymagana jest 4-krotna w ciągu doby kalibracja urządzenia w oparciu o oznaczenia glikemii wykonane na glukometrze. Po zakończeniu pomiaru urządzenie rejestrujące podłącza się do komputera, który opracowuje i przedstawia w formie graficznej dobowe profile glikemii (24).

Metody insulinoterapii

Obecnie w leczeniu dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę typu 1 stosuje się metodę konwencjonalnej i intensywnej (zintensyfikowanej) insulinoterapii.

Metoda konwencjonalna, stosowana coraz rzadziej, opiera się głównie na opisanych wyżej algorytmach dwóch – trzech wstrzyknięć insuliny. Podana rano insulina krótko działająca zapobiega hiperglikemii spowodowanej spożyciem pierwszego i drugiego śniadania, zaś insulina NPH odpowiada za utrzymanie normoglikemii po obiedzie i podwieczorku, gdyż działa głównie w godzinach południowych

Tabela 4. Dostępne na polskim rynku glukometry.

Firma	Nazwa glukometru
Abbott	Precision QID, MediSense Optium
Arkray	Glucocard, Glucocard II
Bayer	Esprit
LifeScan	OneTouch, Smart Scan
Roche	Accu-Chek Active, Accutrend, Glucotrend, Glucotrend 2, Glucotrend Premium, Accu-Chek

i popołudniowych. Podanie insuliny krótko działającej wieczorem normalizuje poziom glikemii po pierwszej i drugiej kolacji. Podawanie wieczorem lub przed snem insuliny NPH ma zapewnić uzyskanie prawidłowych poziomów glikemii w nocy i rano. Przy prowadzeniu bardzo systematycznego trybu życia i spożywaniu posiłków o ściśle ustalonych porach i ilości węglowodanów, dawki insuliny również pozostają dość stałe. Z tego powodu po wstępnym opracowaniu dawkowania istnieje możliwość rzadszego 2-3 krotnego w ciągu dnia oznaczania glikemii. Dlatego też zaletą konwencjonalnej insulinoterapii jest mniejsza liczba iniekcji insuliny oraz pomiarów glikemii. Z tego powodu terapia konwencjonalna może być skuteczna jedynie w leczeniu dzieci prowadzących regularny tryb życia oraz u pacjentów mających stabilny przebieg choroby, u których niewielkie odstępstwa od zasad są wyrównywane resztkowym wydzieleniem insuliny endogennej. Następną grupą, u której stosuje się leczenie konwencjonalne, są chorzy nieakceptujący innej formy terapii. Jednakże u tych pacjentów nie uzyskuje się dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy.

Powszechny dostęp do monitorowania w domu poziomów glikemii umożliwił wprowadzenie tzw. intensywnej insulinoterapii (*intensive insulin therapy - IIT*), która obecnie jest stosowana u ponad 95% dzieci i młodzieży chorej na cukrzycę. Realizowana jest jako metoda wielokrotnych wstrzyknięć (*multiple insulin injection – MII*) lub stały podskórny wlew insuliny (*continuous subcutaneous insulin injection - CSII*).

Najczęściej stosowany jest model wielokrotnych wstrzyknięć wprowadzony do terapii cukrzycy w latach 80. ubiegłego wieku. W metodzie tej podanie jedno-, dwukrotne insuliny NPH lub jednokrotne insuliny o długim czasie działania ma zapewnić podstawowe stężenie insuliny. Obecnie coraz chętniej jako podstawową stosuje się analogi długo działające. Insulina krótko działająca bądź analog insuliny o szybkim czasie działania są wstrzykiwane przed posiłkami, 3-4-krotnie w ciągu dnia. Dawki insuliny krótko działającej obliczane są na podstawie poziomów glikemii badanych przed posiłkami i w półtorej do dwóch godzin po posiłku, oraz dostosowywane do wielkości zjadanego posiłku i planowanego wysiłku fizycznego. Dawka insuliny podstawowej ustalana jest na podstawie nocnych i rannych oznaczeń glikemii (25).

Główną zaletą MII jest prowadzenie bardziej swobodnego trybu życia, wynikającego z możliwości kilkakrotnej w ciągu dnia modyfikacji dawki insuliny. Powodzenie tej metody leczenia zależy od właściwego doboru dawki insuliny do aktualnych potrzeb pacjenta. Z tego powodu pacjent lub jego opiekunowie powinni dokładnie rozumieć zasady insulinoterapii oraz znać dynamikę działania insuliny i podstawy żywienia, a także umieć modyfikować dawkę insuliny w zależności od poziomu glikemii, planowanego posiłku i aktywności fizycznej. Konieczne jest częste monitorowanie poziomów glikemii (22). Metodę wielokrotnych wstrzyknięć stosuje się głównie u dzieci starszych i młodzieży, które tolerują wielokrotne iniekcje w ciągu dnia. U najmłodszych pacjentów, którzy często boją się iniekcji insuliny, metoda ta jest stosowana rzadziej i zwykle nie jest przez nich akceptowana.

Zarówno w metodzie konwencjonalnej, jak i MII u części pacjentów występują problemy z normalizacją glikemii w godzinach nocnych i porannych. Stosowanie insuliny NPH, u niektórych chorych prowadzi do hiperinsulinemii we wczesnych godzinach nocnych, przez co może spowodować hipoglikemię (niski poziom glukozy we krwi) między godziną drugą a czwartą. Drugą grupę pacjentów, u których podawanie insuliny NPH przed snem nie przynosi efektu, stanowią chorzy z silnie wyrażonym „objawem brzasku”, polegającym na wzroście stężenia glukozy we krwi rano w porównaniu ze stężeniem glukozy o północy i o godzinie

3-4 nad ranem. Przyczyną tego zjawiska jest wątrobowe wytwarzanie glukozy, spowodowane niedoinsulinowaniem hepatocytów. Zastosowanie analogów dłużej działających u wielu osób zmniejsza ryzyko występowania hipoglikemii nocnych, ale nie zawsze niweluje efekt brzaskowi (15, 26).

Z tego powodu poszukuje się innych metod podawania insuliny, umożliwiających bardziej fizjologiczne działanie hormonu.

Obecnie najbardziej fizjologiczny rytm wstrzykiwaniu insuliny zapewnia jej ciągły podskórny wlew, polegający na stałym podawaniu insuliny przy użyciu osobistej pompy insulinowej. Idea ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy pomocy osobistej pompy pojawiła się już w latach 60. ubiegłego stulecia. Jednakże dopiero postęp techniczny, jaki dokonał się w ciągu ostatnich 20. lat, dotyczący miniaturyzacji pomp, zabezpieczenia ich przed wpływami otoczenia, sposobów zasilania oraz elektronicznego sterowania ich czynności przez mikroprocesory, umożliwił coraz szersze zastosowanie osobistych pomp insulinowych w leczeniu chorych na cukrzycę typu 1. Pierwsze skonstruowane pompy, podobnie jak ich obecne doskonalsze wersje, posiadają system ciągłego podawania insuliny w układzie pętli otwartej, co oznacza, iż urządzenie nie dokonuje pomiaru glikemii i nie dozuje samodzielnie insuliny. Regulacja szybkości wlewu insuliny dokonywana jest bezpośrednio przez użytkownika pompy.

W leczeniu cukrzycy typu 1 za pomocą pompy insulinowej stosuje się jeden rodzaj insuliny, najczęściej analog insuliny szybko działający lub, sporadycznie, insulinę krótko działającą.

CSII prowadzony jest w oparciu o dwie podstawowe funkcje pompy: baza i bolus.

Baza (podstawowa dawka insuliny) – to ilość insuliny podawana przez pompę w sposób ciągły, przez 24 godziny na dobę. Dawka insuliny jest planowana na każdą godzinę, z dokładnością do 0,1 lub 0,05 jednostki. Jej rolą jest utrzymanie prawidłowego stężenia glukozy we krwi między posiłkami oraz w nocy. Podstawowa dawka insuliny pokrywa około 25-50% dziennego zapotrzebowania na insulinę. Ustalenie podaży insuliny w każdej godzinie umożliwia dostosowanie dawki insuliny indywidualnie dla każdego pacjenta, zgodnie z jego zapotrzebowaniem i rytmem dobowym.

Bolus – to ilość insuliny podawana przed posiłkiem lub jako korekta, w przypadku hiperglikemii. Insulina podawana w bolusach kształtuje głównie tkankowe (poza wątrobą) zużycie glukozy, zapobiegając poposiłkowemu zwyżkom glikemii. Wyróżnia się dwa typy bolusów (ryc. 4):

1. Bolus prosty - normalny (*normal*) – stosowany jest podczas spożywania posiłków węglowodanowych oraz – w przypadku hiperglikemii – jako dawka korekcyjna.

2. Bolus przedłużony - prostokątny (*square*) – stosowany przy posiłkach białkowo-tłuszczowych oraz u osób z parą żołądkową. Dawka insuliny w bolusie przedłużonym jest podawana w sposób ciągły lub frakcjonowany w czasie od trzydziestu minut do ośmiu godzin.

W pompach firmy MiniMed istnieje możliwość podania bolusa złożonego (*Dual*) – czyli połączonego bolusa normalnego i bolusa przedłużonego. Bolus złożony stosowany jest podczas spożywania posiłków mieszanych, bogatych w białko, tłuszcze i węglowodany oraz w przypadku spożycia posiłków białkowo-tłuszczowych, przy podwyższonej glikemii przedposiłkowej.

Decyzja o podjęciu leczenia za pomocą pompy insulinowej ma za podstawę nie tylko analizę wskazań i spodziewanych korzyści, ale i analizę cech osobowych i klinicznych pacjenta. Przy doborze pacjentów należy uwzględnić dojrzałość emocjonalną i intelektualną chorego i/lub jego opiekunów oraz ich oczekiwania, co do terapii CSII. W populacji wieku rozwojowego CSII jest szczególnie polecana u ma-

łych dzieci, pacjentów z przewlekłe źle wyrównaną metabolicznie cukrzycą, ze zjawiskiem brzasku, z dużymi wahaniami glikemii (zwłaszcza w nocy) oraz ze współistniejącymi innymi schorzeniami i przewlekłymi powikłaniami cukrzycy (27, 28). Szczególną zaletą tej formy leczenia u małych dzieci jest możliwość częstego modyfikowania dawek insuliny zgodnie z aktualnymi potrzebami dziecka, bez konieczności dokonywania dodatkowych wstrzyknięć. Podstawowym warunkiem leczenia za pomocą pompy insulinowej jest aktywny udział pacjenta i/lub jego rodziny w terapii oraz ścisła współpraca z zespołem diabetologicznym. Pacjent lub jego opiekunowie muszą być zdolni do opanowania podstawowej wiedzy z zakresu technicznej obsługi pompy, umiejętności ustalenia składu spożywanych posiłków i dawkowania insuliny, a także akceptować konieczność starannego prowadzenia samokontroli glikemii. Najlepsze wyniki leczenia uzyskują pacjenci chorzy na cukrzycę silnie zmotywani do poprawy wyrównania metabolicznego i akceptujący tę metodę leczenia. Stosowanie pomp insulinowych powinno być prowadzone jedynie przez te ośrodki, których personel ma odpowiednie przygotowanie i doświadczenie oraz zapewnia pacjentom możliwość całodobowego kontaktu (29).

Wyniki doświadczeń w CSII świadczą o korzystnym wpływie nie tylko na wyrównanie metaboliczne choroby, ale przede wszystkim na większą akceptację, przystosowanie i lepsze funkcjonowanie rodziny w sytuacji przewlekłej choroby dziecka (30).

Wprowadzenie terapii CSII zmniejsza reżim dnia związanej ze stałymi godzinami posiłków i wstrzyknięć insuliny. Nadal jednak konieczna jest kontrola glikemii co najmniej cztery razy na dobę. Liczba spożywanych posiłków w ciągu dnia jest bardziej dowolna niż przy klasycznych metodach leczenia, co ma szczególne znaczenie zarówno dla małych dzieci, jak i młodzieży. W MIŁ czy konwencjonalnej metodzie leczenia pomiar glikemii i wstrzyknięcie insuliny porannej powinno odbywać się o stałej porze, natomiast przy stosowaniu CSII można uzyskać normoglikemii na czczo niezależnie od godziny rannego przebudzenia.

Liczne badania wykazały, że dzieci leczone CSII mają znacznie mniej ciężkich hipoglikemii (27, 28). Między innymi związane jest to z poprawą odpowiedzi glukagonowej, mniejszym *depot* insuliny w tkance podskórnej, dziesięciokrotnie większą dokładnością dawkowania insuliny. Utrzymanie normoglikemii poposiłkowej jest możliwe przede wszystkim dzięki wprowadzeniu funkcji bolusa przedłużonego (i złożonego), umożliwiającego lepsze dostosowanie dawki insuliny do wielkości i jakości zjedanego posiłku poprzez uwzględnienie zwiększonego zapotrzebowania na insulinę przy spożywaniu białek i tłuszczów. Utrzymanie normoglikemii wpływa korzystnie na glikogenezę wątrobową, metabolizm tłuszczów oraz poprawia przemiany tlenowe. Zmniejszenie podaży insuliny w trakcie wysiłku fizycznego i do kilku godzin po wysiłku znacznie ogranicza występowanie hipoglikemii powysiłkowych. Dodatkowym atutem pompy jest pamięć, z której można odczytać ostatnie bolusy z datą, godziną oraz sposobem podania, co umożliwia lepsze monitorowanie stosowanej przez pacjenta terapii. Jednym z najpoważniejszych niebezpieczeństw związanych z terapią CSII jest dużo szybsze niż w MIT powstanie kwasicy ketonowej. Osoby stosujące pompy korzystają tylko z insuliny o krótkim czasie działania. W związku z tym nie posiadają zapasu insuliny o przedłużonym działaniu. Należy więc być świadomym, że trwająca kilka godzin przerwa w dostarczaniu insuliny może spowodować szybki wzrost poziomu glukozy we krwi i rozwój kwasicy ketonowej w ciągu czterech do dziesięciu godzin (28).

Innym powikłaniem CSII są ropnie skóry, związane najczęściej z utrzymywaniem wkłuc w tkance podskórnej dłu-

żej niż trzy dni. U pacjentów mogą wystąpić również zmiany alergiczne, które są wynikiem uczulenia na plastry lub tworzywo stosowane do produkcji wkłuc. Nie stanowi to jednak przyczyny rezygnacji z pompy insulinowej. Do wad CSII należy również zaliczyć konieczność utrzymywania stałego wkłucia i całodobowego noszenia pompy insulinowej oraz wysoką cenę pompy i koszty jej eksploatacji.

Intensywna terapia insulinowa u bardzo wielu chorych na cukrzycę typu 1 wybitnie poprawia stopień wyrównania metabolicznego i stanowi ważny instrument w prewencji powikłań przewlekłych cukrzycy (31).

Należy jednakże pamiętać, że mimo postępu, jaki dokonał się w zakresie produkcji preparatów insuliny oraz opracowania nowych metod insulinoterapii, insulina egzogenna nadal podawana jest w sposób niefizjologiczny – podskórnie, z pominięciem krążenia wrotnego. Nadal

dawkowanie insuliny musi być ustalane na podstawie wielokrotnych pomiarów glikemii (30, 32). Obecnie testowane są nowe „inteligentne” pompy insulinowe, które działają w układzie pętli zamkniętej i po zmierzeniu poziomu glikemii modyfikują podaż insuliny. Badane są również inne drogi podawania insuliny – donosowa i wziewna (33).

Trudno jest przewidzieć na ile postęp techniczny przyszłych lat zmodyfikuje insulinoterapię zbliżając ją do modelu fizjologicznych relacji między stężeniem glukozy a sekrecją insuliny w organizmie zdrowego człowieka. Nie można jednakże wykluczyć również innych dróg postępu terapii cukrzycy typu 1 jakie może wytyczyć najbliższa przyszłość takich jak przeszczep komórek wysp trzustkowych pozyskiwanych z komórek macierzystych, genoterapia i inne (34, 35).

PIŚMIENNICTWO:

1. Czyżyk A. Patofizjologia i klinika cukrzycy. Warszawa, PWN 1997.
2. Bliss M. „Chwały wystarczy dla wszystkich...”. Historia odkrycia insuliny. PTBPC, Łódź 2003.
3. Onkamo P., Vaananen S., Karvonen M., Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999, 42 (12), 1395-1403.
4. Jarosz-Chobot P., Koehler B., Otto-Buczkowska E. Increasing trend of incidence of diabetes mellitus type 1 in children aged to 15 years in Upper Silesia region (Poland) in 1989-2000. *Diabetologia* 2002, 45 (suppl. 2), A68.
5. Szadkowska A., Czerniawska E., Bodalski J. Zapadalność na cukrzycę typu 1 wśród dzieci regionu łódzkiego w latach 1983-2000. *Prz. Pediatr.* 2003, 33 (2), 173-176.
6. ISPAD Consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. ISPAD Guidelines, Zeist 2000.
7. Tatoń J., Czech A. Insulina - fizjologia, farmakologia, insulinoterapia cukrzycy. Warszawa, PWN, 1995.
8. Holleman F., Hoekstra B. Insulin lispro. *N. Engl. J. Med.* 1997, 329 (3), 977-986.
9. Danne T., Aman J., Schober E., Deiss D., Jacobsen J. L., Friberg H. H., Jensen L. H.; ANA 1200 Study Group. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26 (8), 2359-2364.
10. Hedman C., Linstron T., Arnvist H. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25, 883-888.
11. Ford-Adams M. E., Murphy N. P., Moore E. J., Edge J. A., Ong K. L., Watts A. P., Acerini C. L., Dunger D. B. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2003, 20 (3), 656-660.
12. Dunn C. J., Plosker G. L., Keating G. M., McKeage K., Scott L. J. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003, 63 (16), 1743-1778.
13. Danne T., Lupke K., Walte K., Von Schuetz W., Gall M. A. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26 (11), 3087-3092.
14. Hermansen K., Fontaine O., Kukulja K. K., Peterkova V., Leth G., Gall M. A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004, 47 (4), 622-629.
15. Schober E., Schoenle E., Van Dyk J., Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002, 15 (4), 369-379.
16. Tatoń J., Czech A. Leczenie insulinią. W: *Diabetologia*, red. J. Tatoń, A. Czech. Warszawa. PZWL 2001, 267-313.
17. Richardson T., Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2003, 4 (10), 661-667.
18. Naf S., Esmatjes E., Recasens M., Valero A., Halperin I., Levy I., Gomis R. Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. *Diabetes Care* 2002, 25 (2), 634-635.
19. Bantle J. B., Weber M. S., Rao S. M. S., Chattopadhyay M. K., Robertson R. P. Rotation of the anatomic regions used for insulin injection and day-to-day variability of plasma glucose in type 1 diabetic subjects. *JAMA* 1999, 263, 1802-1806.
20. Hanas R. Cukrzyca typu 1 - u dzieci i młodzieży. Bydgoszcz, Dia-Pol, 2003.
21. Hanas R. Reducing injection pain in children and adolescents with diabetes: a review of indwelling catheters. *Pediatr. Diabetes* 2004, 5 (2), 102-111.
22. Howorka K. Funkcjonalna insulinoterapia. Bielsko-Biała, Alfa-medica press, 1997.
23. Szadkowska A., Pietrzak I., Zmysłowska A., Wyka K., Bodalski J. Influence of insulin secretion and insulin resistance on clinical course of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *Diabetologia* 2004, 47 (suppl. 2), O59.
24. Ludvigsson J., Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003, 111, 933-938.
25. Alemzadeh R., Palma-Sisto P., Parton E., Totka J., Kirby M. Beneficial effects of flexible insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2003, 40 (3), 137-142.
26. Doyle A., Weinzimer S. A., Steffen A. T., Ahern J. A., Vincent M., Tamborlane W. V. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004, 27 (1), 1554-1558.
27. Weintrob N., Benzaquen H., Galatzer A., Shalitin S., Lazar L., Fayman G., Lilos P., Dickerman Z., Phillip M. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003, 112 (Pt 1), 559-564.
28. Weissberg-Benchell J., Antisdel-Lomaglio J., Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003, 26 (4), 1079-1087.

29. Pańkowska E., Lipka M., Szypowska A. Insulinoterapia i osobiste pompy insulinowe w praktyce pediatrycznej. *Prz. Pediatr.* 2003, 31 (2), 158-164.
30. Weintrob N., Schechter A., Benzaquen H., Shalitin S., Lilos P., Galatzer A., Phillip M. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004, 158 (7), 677-684.
31. Olsen B. S., Johannesen J., Sjolie A. K., Borch-Johnsen K., Hougaard P., Thorsteinsson B., Pramming S., Marinelli K., Mortensen H. B. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with Type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet. Med.* 1999, 16 (1), 79-85.
32. Ziegler O., Kolopp M., Louis M., Musse J. P., Patris A., Debry G., Drouin P. Self-monitoring of blood glucose and insulin dose alteration in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1993, 21 (1), 51-59.
33. Inhaled insulin using the AERx Insulin Diabetes Management System in healthy and asthmatic subjects. *Diabetes Care* 2003, 26 (3), 764-769.
34. Hathout E., Lakey J., Shapiro J. Islet transplant: an option for childhood diabetes? *Arch. Dis. Child.* 2003, 88 (7), 591-594.
35. Chaudhari M., Cornelius J. G., Schatz D., Peck A. B., Ramiya V. K. Pancreatic stem cells: a therapeutic agent that may offer the best approach for curing type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2001, 2 (4), 195-202.

Adres do korespondencji:

Dr med. Agnieszka Szadkowska
Klinika Chorób Dzieci IP
ul. Sporna 36/50
91-738 Łódź
tel. (0-42) 656 70 82
fax: (0-42) 656 18 74
e-mail: agnieszka.szadkowska@wp.pl

