Současné možnosti léčby diabetu mellitu 1. typu v dětském věku

MUDr. Petr Polák, doc. MUDr. Renata Pomahačová, Ph.D., MUDr. Karel Fiklík, MUDr. Petra Paterová, prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.
Dětská klinika Fakultní nemocnice v Plzni, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Plzni

Vzrůstající celosvětová incidence tohoto autoimunitního onemocnění, nové typy krátkodobě působících inzulinových analog a zlepšující se využití moderních technologií monitorace glykemie současně s využitím algoritmu hybridních uzavřených smyček inzulinových pump vedou ke zlepšení celkové péče o pacienty s diabetem a zlepšují dlouhodobou kompenzaci základního onemocnění. Přehledový článek se snaží shrnout současné trendy léčby diabetu mellitu 1. typu v dětské populaci a poukázat i na její možné komplikace.

Klíčová slova: diabetes mellitus 1. typu, inzulin, kontinuální monitorace glykemie, inzulinové pumpy.

Current treatment options of diabetes mellitus type 1 in pediatric population

The world-wide increasing incidence of this autoimunne disease, new types of short-acting insulin analogues and the improvement of the use of modern technologies, such as continuous glucose monitoring and the closed-loop hybrid insulin pump algorithm, lead to an improvement in the overal care of diabetics and a better long-term compensation of the underlying disease. The review article tries to summarize the current trends in the treatment of diabetes mellitus type I in the pediatric population and point out its possible complications.

Key words: diabetes mellitus type 1, insulin, continuous glucose monitoring, insulin pumps.

Úvod

Diabetes mellitus 1. typu (T1DM) patří mezi závažná chronická autoimunitní onemocnění, kdy dochází k progresivní destrukci β-buněk Langerhansových ostrůvku slinivky břišní. Ve svém důsledku rezultuje tato imunitně podmíněná odpověď k absolutnímu nedostatku inzulinu v lidském těle. Známkou autoimunitní reakce i při dosud nemanifestních klinických příznacích T1DM jsou protilátky proti strukturám β-buněk (anti-GAD, protilátky proti dekarboxyláze kyseliny glutamové; anti-IA-2, protilátky proti tyrozinfosfatáze; IAA, protilátky proti inzulinu; anti-ZnT8, protilátky proti zinkovému transportéru), které jsou při stanovení diagnózy přítomny u více než 95 % osob s T1DM (1). Incidence a prevalence T1DM stále stoupá, a to zejména ve věkové kategorii dětí mladších 15 let. Navzdory velkým globálním rozdílům se incidence klinického nástupu T1DM u většiny populace zvyšuje v průměru o 3–4 % za rok (2). V České republice vzrostla incidence během dvaceti let z 6,8/100 000 v roce 1989 až na 18,5/100 000 v roce 2009, a to hlavně v nejmladší věkové kategorii (0–4 roky). Průměrný meziroční nárůst tak činil 5,4 %. V roce 2020 dokonce vzrostla incidence v České republice dle registru ČENDA až na 25 nových případů/100 000 dětí/rok. Celkem evidujeme kolem 4 000 dětských pacientů s T1DM (3, 4). V globálním porovnání se Česká republika řadí mezi 20 zemí s nejvyšším výskytem T1DM v kategorii 0–14 let (5, 6).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:
The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:
The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:
None.

Funding/Support:
None.

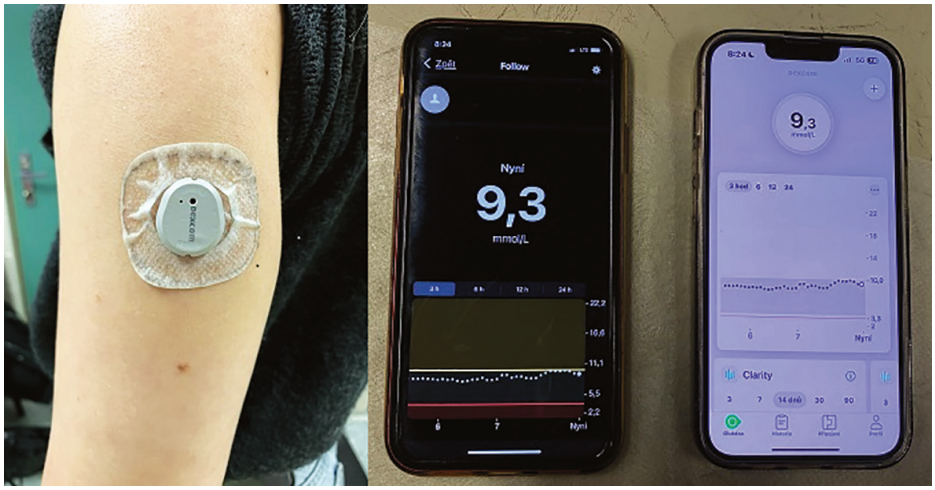
Cit. zkr: **Pediatr. praxi. 2024;25(3):161-164**
https://**doi**.org/**10.36290/ped.2024.033**
Článek přijat redakcí: 28. 2. 2024
Článek přijat k tisku: 1. 5. 2024

MUDr. Petr Polák
POLAKPE@fnplzen.cz

Možnosti monitorace glykemie a typy senzorů

Cílem péče o pacienty s T1DM je kompletní edukace dítěte či dospívajícího a jeho rodinných příslušníků o závažnosti onemocnění, možnostech monitorace glykemie, o typech jednotlivých inzulinových režimů či inzulinových pump a možných komplikacích v průběhu léčby. Celková péče musí být individualizovaná dle konkrétního pacienta, a to s ohledem na věk, zájmy, socioekonomické možnosti a compliance rodiny. Vzhledem k dobré regionální dostupnosti moderních technologií jsou téměř všichni pacienti již od prvomanifestace T1DM monitorováni pomocí glykemických senzorů, které informují o aktuální hodnotě glukózy v intersticiální tekutině. V současné době využíváme senzory **kontinuální monitorace glykemie (CGM)**, které umožňují monitoraci glykemie v reálném čase komunikací přes technologii Bluetooth do kompatibilního chytrého zařízení nebo přijímače (Obr. 1). Senzory odesílají data do cloudového úložiště dle konkrétního výrobce, odkud je ošetřující diabetolog schopen s pomocí dalších parametrů optimalizovat léčbu; zároveň komunikují se spárovaným chytrým telefonem rodičů, což zlepšuje dohled nad pacientem. Zavedení senzorů vedlo ke snížení monitorace glykemie pomocí glukometru a k významnému zlepšení kompenzace diabetu (7–9). Pacient/rodič je informován o aktuální hladině glykemie, současně je upozorněn na probíhající trend glykemické křivky, event. v případě rizikových hodnot glykemie (hypoglykemie, hyperglykemie) je varován pomocí nastavitelných alarmů.

Obr. 1. *CGM (senzor kontinuální monitorace glykemie) a spárované mobilní aplikace pacienta s rodičem*



Terapeutické cíle

To vše má za cíl eliminovat možný rozvoj komplikací pojících se se základním onemocněním. Nejobávanějšími akutními komplikacemi T1DM jsou nerozpoznaná či těžká hypoglykemie s rozvojem poruchy vědomí, zejména během nočního spánku, a hyperglykemické stavy s rozvojem diabetické ketoacidózy v souvislosti se zvýšenou potřebou inzulinu, např. při interkurentním onemocnění nebo při vynechávání či nedostatečných dávkách inzulinu. Mezi pozdní komplikace diabetu mellitu řadíme diabetickou retinopatii, neuropatii, nefropatii a aterosklerózu (10). Dále je snahou zamezit vysoké variabilitě glykemické křivky a celkovému času strávenému v pásmu hypo/hyperglykemie z důvodu negativního dopadu na kvalitu kognitivních funkcí (11, 12).

Mezi hlavní terapeutické cíle v pediatrické populaci patří úplná eliminace akutních i chronických komplikací diabetu, čehož lze i přes jistou interindividuální variabilitu pacientů docílit dodržováním obecně uznávaných nejnovějších doporučení diabetologických společností (ISPAD, ADA, NICE). Zároveň dochází k neustálému zpřísňování doporučených ukazatelů kompenzace T1DM. Mezi hlavní ukazatele optimální léčby patří hodnota glykovaného hemoglobinu (HbA1c), která se snížila na 48 mmol/mol v zemích s dobrou dostupností moderních technologií. Vzhledem k rozmachu CGM byly zavedeny další parametry ukazující na kompenzaci onemocnění, tj. časové intervaly hodnotící jednak tzv. time in range (TIR), tj. čas strávený v cílovém rozmezí glykemie 3,9–10 mmol/l (cíl > 70 %); dále časový interval strávený v hypoglykemii (< 3,9 % v hypoglykemii I. stupně, tj. 3,0–3,8 mmol/l a < 1 % v hypoglykemii II. stupně, tj. < 3 mmol/l) a časový interval strávený v hyperglykemii I. a II. stupně (tj. < 25 % času v rozmezí 10,1–13,9 mmol/l, resp. < 5 % v rozmezí nad 13,9 mmol/l). V neposlední řadě se také hodnotí průměrná glykemie (cíl 4,5–7,8 mmol/l) a glykemická variabilita (< 36 %) (3, 6, 7). Vzhledem k možnostem nastavení alarmů na senzorech vedlo dlouhodobé užívání CGM k výraznému snížení hodnot Hb1Ac a současnému poklesu výskytu těžkých hypoglykemií (13).

Zde je také potřeba zmínit limity užívání CGM. Senzor je nutno používat minimálně 70 % času, aby došlo k ovlivnění kontroly onemocnění (14). Důležitá je podrobná edukace pacienta a rodiny, jak správně reagovat na alarmy, na aktuální trendy vývoje glykemie či možné nepřesné měření. Správné nastavení alarmů je nutné zvážit z hlediska co nejdelší doby v cílovém rozmezí glykemie (TIR) v kontrastu s co nejlepší adherencí pacienta k léčbě, neboť při častých alarmech se může vyskytnout nesoulad v dalším užívání senzoru (tzv. alarm fatigue) (9). Možnými komplikacemi v užívání senzorů mohou být zánětlivé kožní reakce vyvolané nespecifickým podrážděním kůže nebo alergie opožděného typu na adhezivní materiály, typicky to jsou ekzematozní reakce pod přístrojem či fixačními náplastmi, pozánětlivá hyperpigmentace, pruritus v místě aplikace (9, 15).

Typy nejčastěji užívaných inzulinů a současné inzulinové režimy

Jedinou možností léčby pacienta s T1DM zůstává aplikace inzulinu. V současné době existuje více preparátů inzulinových analog a humánních inzulinů, které ve vhodné kombinaci mají za úkol maximálně přizpůsobit inzulinové schéma dennímu režimu konkrétního dětského pacienta (14). Po stabilizaci vnitřního prostředí při prvomanifestaci základního onemocnění intravenózní formou inzulinu je pacient následně převeden na subkutánní aplikaci inzulinu ve **flexibilním režimu** využívajícím kombinaci rychle působícího (rapid-acting, RAI) a pomalu působícího bazálního (depotního) inzulinového analoga, nebo ve **fixním režimu** s kombinací krátkodobě působícího

humánního inzulinu a bazálního inzulinového analoga.

RAI vznikly modifikací aminokyselinové sekvence nebo přidáním řetězců volných mastných kyselin k původní molekule inzulinu, což vedlo k rychlejšímu nástupu účinku díky lepší absorpci z podkoží. Zároveň tato modifikace umožnila aplikaci inzulinu blíže začátku jídla obsahujícího sacharidy, což přispívá k lepšímu ovlivnění postprandiální hyperglykémie a snížení glykemické variability (12, 14). Nástup účinku je do několika minut po aplikaci, jejich účinek vrcholí za 30–45 minut a celková doba působení nepřesahuje 3–4 hodiny. Mezi zástupce RAI patří preparáty inzulin aspart (NovoRapid) a modifikovaný inzulin aspart s nikotinamidem (Fiasp-faster aspart), lispro (Humalog) a glulisin (Apidra). Na trhu se objevuje zástupce ultra rychle působících analog, inzulin lispro (Lyumjev), který má ještě rychlejší farmakokinetický účinek než RAI. U části pacientů, kterým nevyhovuje častá aplikace RAI nebo kteří mají problém s aplikací inzulinu, např. ve školních podmínkách, ale jsou ochotni jíst konzistentní množství sacharidů v konzistentním čase, lze po domluvě zaměnit ranní dávku RAI za humánní inzulin s krátkou dobou účinku (Actrapid, Humulin R) (12).

K depotním inzulinovým analogům řadíme preparáty typu inzulin glargin (Lantus, Abasaglar, Toujeo) s dobou působení až 24 hodin, dále inzulin detemir (Levemir) s kratší dobou působení kolem 16 hodin a nejnovější inzulin degludec (Tresiba) s délkou působení 24–42 hodin. Pomalé uvolňování z inzulinového depa vede k dlouhodobému rovnoměrnému působení inzulinu, což snižuje riziko nočních hypoglykemií. Zejména dlouhý poločas degludecu se promítá do snížení glykemické variability a dosažení normoglykémie po dobu 24 hodin (12, 14).

Flexibilní inzulinový režim tedy spočívá v aplikaci RAI před každým jídlem obsahujícím sacharidy (tj. 5–6× denně) a aplikaci nočního depotního inzulinového analoga. Vzhledem k užívání CGM senzorů máme možnost optimálně titrovat dávky inzulinu na jednotlivá jídla dle zvoleného flexibilního množství sacharidů, které dětský pacient plánuje zkonzumovat. Nespornou výhodou je flexibilita ve vynechání např. svačin či druhé večeře, aniž bychom se obávali při dobrém glykemickém trendu rizika hypoglykemie. Režim se snažíme vždy přizpůsobit danému pacientovi, včetně respektování jeho zájmů, koníčků či zvyklostí celé rodiny. To samozřejmě vyžaduje větší spolupráci ze strany rodičů a dítěte.

Fixní inzulinový režim naopak spočívá v aplikaci krátkodobě působícího humánního inzulinu před hlavními jídly v kombinaci s aplikací bazálního depotního inzulinu. Obsah sacharidů v jednotlivých porcích stravy je pevně stanovený. Vzhledem k nástupu účinku krátkodobě působícího humánního inzulinu do 30 minut a době trvání do 5–7 hodin s maximem peaku za 1–3 hodiny po aplikaci je nutné dodržovat pravidelnost ve stravě (včetně svačin a druhé večeře) pro již zmíněné riziko hypoglykemie. Fyzická aktivita při tomto typu léčby riziko hypoglykemie prohlubuje. Tyto obavy vedou nezřídka zejména u adolescentních pacientů k delšímu setrvávání v pásmu hyperglykemie, což ve svém důsledku vede k nesplnění kritérií optimální kompenzace základního onemocnění (16). Někteří pacienti oceňují komfort v méně frekventní aplikaci inzulinu v průběhu dne, u jiných je tento režim naopak volen z důvodu nedodržování režimu flexibilního.

Moderní technologie – inzulinové pumpy a paměťová pera

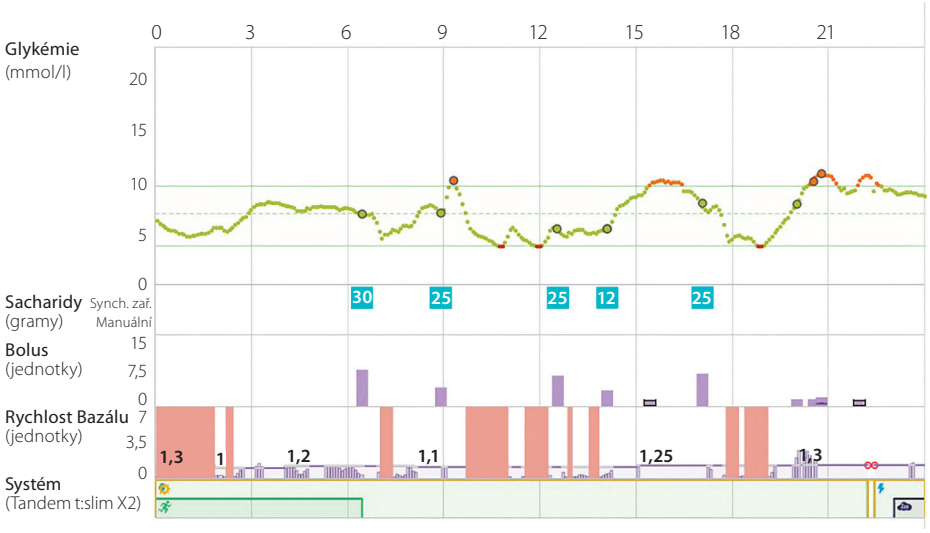
V posledních dvou dekádách jsme svědky značného rozvoje moderních technologií v oblasti diabetologie. I přes zvyšující se trend využívání inzulinových pump v léčbě diabetu zůstávají inzulinová pera i nadále oblíbeným způsobem aplikace inzulinu. Této oblibě se těší díky snadnému použití a přání nebýt připoután na zařízení či pocitu většího splynutí s okolím. Technologie per výrazně pokročila a na trhu jsou nyní dostupná tzv. Smart pens (chytrá pera), která díky paměťové funkci umožňují uživateli zobrazení velikosti poslední dávky a času od poslední aplikace či její připomenutí (Obr. 2). Zároveň se data přenášejí do spárované aplikace na mobilním telefonu a cloudového úložiště, kde společně s ostatními daty ze senzoru (CGM) mohou vést u pacienta k lepší adherenci léčby a lepšímu naprogramování inzulinového režimu ze strany ošetřujícího diabetologa. Ve spojení se správně nastaveným bolusovým kalkulátorem po zadání nezbytných hodnot (cílová glykemie, trvání účinku inzulinu, inzulino-sacharidový poměr v závislosti na denní době, korekční faktor) se snižuje zátěž pro výpočet správné dávky inzulinu včetně rizika hypoglykemie v důsledku kumulace korekčních dávek inzulinu. Chytrá inzulinová pera již existují jak pro rychle, tak i dlouhodobě působící inzuliny (16, 17).

Obr. 2. *Paměťová pera zobrazující velikost poslední dávky inzulinu a čas aplikace*

Největší inovací moderních technologií však bezesporu prošly inzulinové pumpy. Technologický rozmach umožnila možnost CGM, díky které jsou inzulinové pumpy schopny automaticky zareagovat na výkyvy glykemie z cílového rozmezí. Tyto pumpy využívají vlastnosti rychle působících inzulinových analog a pracují na principu tzv. **hybridního uzavřeného okruhu (hybrid-closed loop system)**, kdy inzulinová pumpa dle vývoje glykemie samostatně upravuje bazální dávku inzulinu mezi jídly po dobu 24 hodin. Při stoupajícím trendu glykemie přidává inzulin formou zvýšených bazálních dávek a mikrobolusů. Naopak v případě klesajícího trendu glykemie snižuje bazální dávku inzulinu a při predikci hypoglykemie pozastavuje výdej inzulinu, k jeho obnovení dochází až po vyřešení hypoglykemie pacientem. Pro aplikaci prandiálního inzulinu je nutné zadat plánovanou gramáž sacharidů manuálně s následným potvrzením pacienta/rodiče o správnosti výše navrhovaného bolusu, algoritmus pumpy může doporučit úpravu bolusu dle aktuální hodnoty glykemie, glykemického trendu, množství aktivního inzulinu etc. V případě nepřesného měření pomocí glykemických senzorů či neadekvátního trendu vyzve pumpa uživatele k manuální kalibraci

Obr. 3. *Inzulinová pumpa se zavedeným infuzním setem*

Obr. 4. *Stažená data z inzulinové pumpy a ze senzoru z cloudového úložiště zobrazující průběh glykemické křivky ve vztahu k cílovému rozmezí glykemie 3,9–10 mmol/l, konzumované sacharidy, bazální a podané bolusové dávky inzulinu pacientem v průběhu 24 hodin*



zadáním hodnoty glykemie měřené pomocí glukometru, popř. navrhne optimální řešení aktuální situace. V neposlední řadě většina pump umožňuje nastavení dalších režimů uživatele, např. režim při fyzické aktivitě (zvýšení cílové glykemie, procentuální snížení bazálního inzulinu) nebo při interkurentním onemocnění (zpřísnění nastavení v závislosti na zvýšení inzulinové rezistence).

Vzhledem k nutnosti aplikace inzulinu pomocí setu (kanyla, hadička) jsou pumpy nošeny nejčastěji na pásících či v pouzdrech. Dnes už existují i pumpy náplasťové využívající systém hybridně uzavřené smyčky, které mohou svojí velikostí a nenápadností poskytovat lepší komfort v běžném životě diabetického pacienta. Nevýhodou však pro některé může být absence displeje, a tím pádem dostupné ovládání rozhraní pumpy pouze pomocí spárovaného chytrého telefonu, naopak velkou výhodou je právě absence setu, a tedy i absence komplikací spojených s mechanickou obstrukcí hadičky.

Po zahájení inzulinoterapie pomocí hybridních uzavřených smyček se u všech pacientů výrazně zlepšil interval času v cílovém rozmezí (TIR), nejvíce pak u těch, kteří měli špatnou kompenzaci onemocnění (9, 14–16). Dostupné inzulinové pumpy, jejich algoritmy a možnosti nastavení se liší dle jednotlivých výrobců, pacient je před výběrem informován o jednotlivých výhodách či nevýhodách daného výrobku, nicméně vzhledem k vyváženosti produktů je nezřídka rozhodujícím parametrem pro výběr pumpy i její vzhled (Obr. 3).

Důležitým upozorněním pro rodiče a dětské pacienty by mělo být zdůraznění přístrojové povahy zařízení, přetrvávající nutnosti dodržovat diabetický režim a poučení o možných komplikacích souvisejících s užíváním diabetických technologií. Je třeba upozornit na riziko mechanické komplikace z důvodu zalomení kanyly v podkoží či obstrukce průsvitu hadičky vzduchovou bublinou, což vede k poruše výdeje bazálního inzulinu s progredující hyperglykemií a s rizikem vývoje diabetické ketoacidózy s možnými fatálními důsledky. Dalším problémem může být nepravidelná výměna kanyl (dle typu materiálu standardně po 2–3 dnech), nepravidelná výměna glykemických senzorů (výměna v průměru po 10 dnech), nestřídání aplikačních míst s rozvojem lipodystrofie či lipohypertrofie, nezadávání nebo nesprávné zadávání sacharidové gramáže jídel nebo naopak zadávání falešných sacharidů, špatné časování prandiálního inzulinu, odpojování inzulinové pumpy bez náhrady ušlého bazálního inzulinu či vypnutí alarmů blížící se hypo/hyperglykemie. Dermatologické komorbidity byly zmíněny v odstavci věnovaném senzorům. Řadu výše uvedených komplikací odhalíme při analýze dat stažených z inzulinové pumpy a při klinickém vyšetření dítěte (Obr. 4).

Závěr

Cílem sdělení je seznámit lékařskou veřejnost s aktuálními novinkami ve světě dětského diabetu mellitu 1. typu a současně zmínit možné komplikace v souvislosti s využíváním moderních technologií. Tak jako rozvoj technologií (PC, smartphone, internet, konektivita) ovlivnil náš každodenní život, technologická revoluce měla a má obrovský vliv na život všech pacientů s diabetem. V budoucnu lze očekávat dokončení algoritmu uzavřené smyčky inzulinových pump bez nutnosti zadávání sacharidů a prandiálního inzulinu pacientem. Avšak i přes snahu o co nejlepší kompenzaci diabetu je zásadní seznámit pacienta a rodinu s realistickými výhodami a nevýhodami moderních technologií a respektovat i případný odmítavý postoj pacienta, kterému se jiná alternativa inzulinoterapie nebo monitoringu jeví jako komfortnější.

LITERATURA

1. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021;44(11): 2589-2625.
2. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022;23(8):1160-1174.
3. Šumník Z, Konečná P, Venháčová P, et al. Continuing improvement in metabolic control in Czech children with type 1 diabetes: data from the ČENDA registry (2013-2020). Čes-slov Pediat. 2022;77(2):64-71.
4. Petruželková L, Plachý L, Kajprová M, et al. The implementation of modern technology into standard of care of type 1 diabetes. Čes-slov Pediat. 2022;77(2):78-85.
5. Ogle GD, James S, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183.

Další literatura u autora a na www.pediatriepropraxi.cz