

Insulinbehandling af børn

Overlæge Niels H. Birkebæk, overlæge Birgitte Hertz & overlæge Birthe S. Olsen

Intensiv diabetesbehandling medfører en forbedret diabetesregulering og reducerer derved risikoen for diabetiske komplikationer hos både voksne og teenagere [1], og det samme er formentlig tilfældet hos børn [2]. Den Danske Studieguppe for Børnediabetes anbefaler i overensstemmelse med *The International Society of Adolescence and Childhood Diabetes* et mål for glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) på 7,5% for alle aldersgrupper. Intensiv diabetesbehandling er et behandlingsprogram, der indebærer en grundig oplæring i sammenhængen mellem kost, motion og insulin samt hyppig kontakt til behandlerne. Patienterne behandles med flere daglige insulininjektioner, der afpasses efter de målte blodsukkerværdier (BS), indtaget af kulhydrater og fysisk aktivitet [1]. De senere år har der derfor været en tendens til at ændre insulinbehandlingen fra 2-3 daglige injektioner – oftest med blandingsinsulin – til basal-bolus-terapi (*multiple dose insulin* (MDI)) [3] eller insulinpumpebehandling (*continuous subcutaneous insulin injection* (CSII)) [4]. I samme periode er der kommet flere hurtigt- og langtidsvirkende insulinanaloger på markedet. De nye in-

sulinanaloger har teoretiske fordele sammenlignet med de rekombinante humane insuliner, men dette er endnu ikke velundersøgt i børnepopulationen. I det følgende redegør vi for den nuværende viden om de enkelte insulin typer til behandling af børn og gør opmærksom på områder, der kræver yderligere undersøgelser. Endelig vil vi med baggrund i internationale anbefalinger komme med forslag til behandlingsregimer [2],

HURTIGTVIRKENDE INSULIN

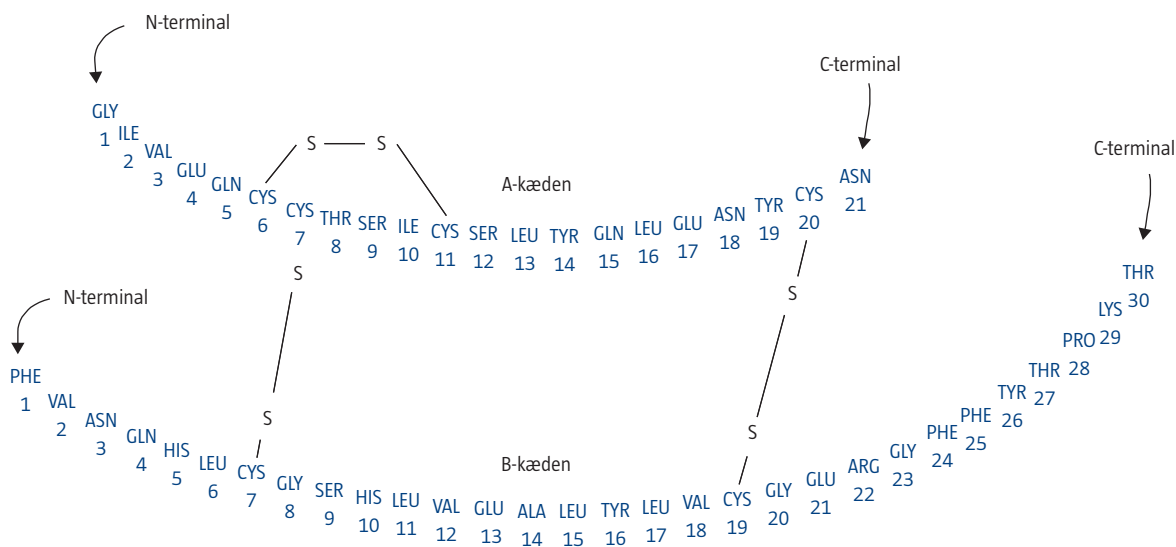
Hurtigtvirkende human insulin består af det humane insulinmolekyle (**Figur 1**). Insulinanalogerne er let modificerede humane insulinmolekyler (**Tabel 1**). Ændringerne bevirker, at analoginsulinmolekylerne er mindre tilbøjelige til at danne dimer- og hexamer-molekyler, men hyppigere forekommer i monomer form og derfor absorberes hurtigere fra subcutis [5]. Den farmakokinetiske effekt af hurtigtvirkende insulinanaloger er stort set ens, men med højere og hurtigere maksimal insulinvirkning og kortere virkningstid end hurtigtvirkende human insulin [5] (**Tabel 1**).

STATUSARTIKEL

Århus Universitetshospital, Skejby, Børneafdelingen, Regionshospitalet Viborg, Børneafdelingen, og Glostrup Hospital, Børneafdelingen

FIGUR 1

Det humane insulinmolekyle. Af Tabel 1 fremgår, hvor analoginsulinerne adskiller sig fra det humane insulinmolekyle.



Absorptionshastigheden afhænger af, om insulinet injiceres i lår, abdomen eller overarm.

For at opnå optimal virkning skal hurtigtvirkende human insulin injiceres 30 minutter før et måltid. Mange glemmer at tage insulinet til den korrekte tid, og det resulterer ofte i høje postprandielle BS-værdier. Endelig er der på grund af insulinets lange virkningsvarighed risiko for hypoglykæmi mellem måltiderne og tidligt på natten. De hurtigtvirkende insulinanaloger optages hurtigt og skal derfor injiceres umiddelbart før et måltid. De medfører hurtigt en høj insulinconcentration, og høje postprandielle BS-værdier kan undgås. Små børn har ofte et uforudsigeligt spisemønster, og der er risiko for, at måltidsinsulinet enten over- eller underdoserer. Problemet kan minimeres ved at benytte en hurtigtvirkende insulinanalog som måltidsinsulin. Således er det blandt præpubertale børn vist, at virkningen af den hurtigtvirkende insulinanalog er lige så god, hvis insulinet tages efter et måltid og doseres efter måltidets størrelse, som hvis hurtigtvirkende human insulin tages 20-25 minutter før et måltid [5].

På trods af de teoretiske fordele ved behandling med hurtigtvirkende insulinanaloger er evidensen for en forbedret HbA_{1c} og reduceret risiko for komplikationer sparsom. Der foreligger kun få longitudinelle, randomiserede undersøgelser på børn, hvor hurtigtvirkende insulinanaloger sammenlignes med hurtigtvirkende human insulin i et basal-bolus-regime. De foreliggende børne- og voksenstudier har enten ikke

kunnet vise en effekt på HbA_{1c} eller kun en meget lille gevinst på 0,12-0,26% [5].

BLANDINGSINSULIN

Blandingsinsulin (BI) er præfabrikerede insulinblandinger af henholdsvis hurtigt- og langtidsvirkende insulin. Den hurtigtvirkende insulin kan enten være human insulin eller en hurtigtvirkende insulinanalog. Den langtidsvirkende insulin udgøres enten af protaminkrystalliseret human insulin eller insulinanalog. BI findes i forskellige fikserede blandingsforhold, aktuelt 25/75, 30/70, 50/50, 70/30. Ved behandling med BI kan antallet af injektioner mindskes, idet insulinet dækker en længere periode. Det kan være en fordel for børnehave- og skolebørn. Brug af blandingsinsulin kan endvidere overvejes i remissionsfasen, hvor insulinbehovet er lille, samt til børn med stikkeangst og til unge med »kompliansproblemer« [2]. Behandling med BI er imidlertid mindre fleksibel, eksempelvis reduceres muligheden for passende insulinændring ved høje præprandiale BS.

Der foreligger kun få undersøgelser, hvor effekten af behandling med BI sammenlignes med andre behandlingsregimer. I en 12 ugers overkrydsningsundersøgelse blandt voksne blev Novomix 30 givet til hovedmåltiderne og sammenlignet med basal-bolus-terapi med humant protamininsulin til natten og humant insulin til måltiderne. Undersøgelsen viste signifikant lavere HbA_{1c} med Novomix 30-behandling [6]. I 2005 gennemførte Hvidøre Studiegruppen en tværnsnitsundersøgelse af 2.093 børn/unge (11-18 år)

TABEL 1

Egenskaber for hurtigt- og langtidsvirkende humaninsulin og insulinanaloger.

Egenskab undersøgt	Humant protamininsulin (Insulatard Insuman)			Insulin, humant (Actrapid Humulin regular, Insuman rapid)			
	Humulin)	Insulin glargin	Insulin detemir	Insulin lispro	Insulin aspart	Insulin glulisin	
Insulinmolekylet	Human insulinmolekyle	Glycin i A21 og to arginin i B30	-B30, C14 kæde ved B29	Human insulinmolekyle	Lysin i B28 og prolin i B29	Asparaginsyre i B28	Asparaginsyre B3 glutaminsyre B29
Tilstand før injektion	Suspension	Opløsning ved pH 4	Opløsning ved pH 7	Opløsning	Opløsning	Opløsning	Opløsning
Tilstand efter injektion	Suspension	Præcipitat	Opløsning	Opløsning	Opløsning	Opløsning	Opløsning
Absorption lår, abdomen, arm	Forskellig	Ens	?	Forskellig	Forskellig	Forskellig	Forskellig
Fysisk aktivitet og absorption	+ effekt	- effekt	?	+ effekt	?	?	?
Absorption hos børn og voksne	Forskellig	?	Ens	?	?	?	?
Dosis og absorptionshastighed	+ effekt	?	+ effekt	+ effekt	- effekt	?	?
Tid til begyndende effekt	2-4 timer ^a	2-4 timer	1-2 timer ^a	½-1 time	¼ time	¼ time ^b	¼ time ^b
Tid til maksimal effekt	4-12 timer ^a	6-12 timer	6-12 timer ^a	1 ¼ timer ^{a,b}	¾ time	¾ time ^b	¾ time
Virkningsvarighed	12-24 timer ^a	24 timer	20-24 timer ^a	5-8 timer ^a	3-5 timer	3-5 timer	3-5 timer

a) Afhængig af dosis. Mindre dosis giver kortere virkningsvarighed og nødvendiggør dosering to gange i døgnet.

b) Undersøgt på børn. Hvis b-notet er udeladt, er resultaterne fra voksenstudier, og studier på børn mangler.



FAKTABOKS

Tiltagende, intensiv diabetesbehandling hos børn.

Tiltagende forbrug af analoginsulin hos børn.

Der mangler evidens for bedre metabolisk kontrol af de nye behandlingsregimer hos børn.

Der mangler farmakokinetiske studier af analoginsulin hos børn.

Der mangler længevarende randomiserede studier af behandlingsregimer hos børn.

fra 17 lande (21 centre). Alle patienterne havde haft diabetes mellitus (DM) i mere end et år, og 1.260 af børnene blev behandlet med basal-bolus-terapi eller med insulinpumpe. Gennemsnits HbA_{1c} var 8,2% og niveaulet var lavest (7,9%) i gruppen, der fik insulin to gange i døgnet med et variabelt indhold af hurtigt- og langtidsvirkende insulin, mens det var højest (8,6%) i gruppen, der blev behandlet med BI to gange i døgnet med en fast dosering [7].

LANGTIDSVIRKENDE INSULIN OG BASAL-BOLUS-INSULINBEHANDLING

Neutral protamininsulin (NPH) består af det humane insulinmolekyle, hvorimod insulinanalogerne insulin glargin og insulin detemir er modificerede humane insulinmolekyler (Tabel 1). Ændringerne bevirker, at insulin glargin og insulin detemir er opløsninger ved henholdsvis pH 4 og pH 7, mens NPH-insulin er en suspension og derfor kræver omhyggelig opblanding inden injektion. Efter injektion er NPH en suspension, insulin glargin udfældes, mens insulin detemir forbliver opløst men bindes til albumin [2]. Hos voksne er absorptionen af insulin glargin ens, uanset om det injiceres i lår, abdomen eller arm [2], og det påvirkes ikke af fysisk aktivitet – til forskel fra NPH (Tabel 1). Blandt voksne diabetikere har man i et studie fundet, at insulin detemir giver anledning til en signifikant lavere intraindividuel variation i insulinabsorptionen sammenlignet med NPH og insulin glargin [8]. Insulin detemir i en dosis på 0,5 IE/kg har vist samme farmakologiske absorptionsprofil blandt 6-12-årige, 13-17-årige og 18-65-årige, mens NPH havde forskellig absorptionsprofil med den hurtigste absorption blandt 6-12-årige [2, 5]. I tabellen angives tider til begyndende effekt, maksimal effekt og virkningsvarighed [2].

I et 26-ugers åbent studie fik 347 børn og unge (6-17 år) enten MDI med insulin detemir (232 patienter) eller NPH (115 patienter) som basalinsulin, mens alle fik insulin aspart som bolusinsulin. I undersøgelsen kunne man ikke påvise forskel i HbA_{1c} imel-

lem grupperne. Faste BS var signifikant højere i NPH-gruppen (9,0 mod 8,4 mmol/l) ligesom den intraindividuelle BS-variation var større i NPH-gruppen. Der var ikke forskel i hyppigheden af alvorlig hypoglykæmi. Middel-body mass index (BMI) steg signifikant mindre i insulin detemir-gruppen, 0,1 kg/m² mod 0,7 kg/m² i NPH-gruppen [3].

I et 26 ugers åbent MDI-studie af 349 børn og unge (5-16 år) blev halvdelen behandlet med insulin glargin en gang daglig og halvdelen med NPH en eller to gange daglig. Der var ingen forskel i HbA_{1c} imellem grupperne. Faste-BS faldt signifikant mere i insulin glargin- end i NPH-gruppen (henholdsvis 1,29 mmol/l og 0,68 mmol/l). Der var ikke signifikant forskel på hyppigheden af svær eller let hypoglykæmi [9].

INSULINPUMPEBEHANDLING

Princippet ved insulin pumpebehandling (CSII) er, at pumpen løbende afgiver en vis mængde basalinsulin, som er afpasset efter patientens individuelle behov, og at patienten i forbindelse med måltider tager bolusinsulin, som afpasses efter mængden af kulhydrater i maden og det aktuelle BS. Der indgives kun hurtigtvirkende insulin [4].

Der foreligger mange ikke-randomiserede studier af CSII-behandling af børn og unge. Studierne inkluderer børn og unge i aldersgruppen 1,5-20 år, og fælles for dem er, at en prospektiv behandling med CSII sammenlignes med barnets retrospektive behandling med to eller flere daglige insulininjektioner. De fleste af disse studier har vist en forbedring i HbA_{1c} og en reduceret prævalens af alvorlig hypoglykæmi, og enkelte har kunnet vise en forbedret livskvalitet under CSII-behandling [4]. Der er lavet en del randomiserede studier af op til et års varighed, hvor CSII sammenlignes med MDI og alle på nær to korttidsstudier (3-4 måneder) (heraf et dansk) viste ingen forskel i HbA_{1c} og ingen fandt forskel i prævalensen af hypoglykæmi under de to regimer [4, 10].

DISKUSSION

Antallet af børn og unge, der behandles med MDI/CSII er steget i de seneste år. Teoretisk er MDI og CSII de mest fysiologiske insulinbehandlinger, idet der ved disse behandlinger netop indgives den insulinmængde, der er nødvendig for at opretholde normoglykæmi. Ved anvendelse af hurtigtvirkende insulinanaloger, vil det også være muligt at opnå et passende postprandialt BS niveau. For at opnå gode resultater med MDI og CSII kræves en høj grad af compliance. Således er det en nødvendighed, at der forud for hvert måltid måles BS, og bolusinsulin beregnes ud fra BS, madens indhold af kulhydrater og forventet fysisk aktivitet. Det er påvist, at selv få manglende insulinbolu-

ser påvirker den metaboliske regulation i negativ retning. Disse forhold forklarer måske, hvorfor intensivering af insulinbehandlingen med øgning af antallet af daglige injektioner ikke altid forbedrer BS-kontrollen. Derfor bør de unge patienter på MDI/CSII følges tæt og behandlingsregimet revurderes, hvis BS regulationen ikke bedres/fastholdes. Hos den enkelte patient kan der være diskrepans mellem det ideelle og det mulige behandlingsregime. Det ideelle regime kan ændre sig over tid, idet børn forandrer sig såvel fysisk som psykisk. Vi mangler længerevarende randomiserede studier, som sammenligner de forskellige behandlingsregimer hos børn.

Der er et tiltagende forbrug af såvel hurtigt- som langtidsvirkende insulinanaloger. Disse insulin typer har teoretiske fordele i forhold til de humane insulin typer. I praksis har det ikke i de få foreliggende børnestudier endnu været muligt at vise, at insulinanalogerne medfører en signifikant bedre metabolisk kontrol end de humane insulin typer, og der foreligger ingen studier blandt småbørn. Studierne har dog påvist mindre vægtøgning og mindre BS-udsving hos børn, der behandles med insulin detemir. Der er behov for flere børnestudier af de hurtigt og langtidsvirkende insulinanaloger og ikke mindst af langtidseffekten af et »kropsfremmed« molekyle. Ifølge et EU-direktiv af januar 2007 skal al medicin til børn fremover være undersøgt på børn.

Et pragmatisk behandlingsforslag er flg:

1. Ved diabetesdebut hos børn behandles med langtidsvirkende human insulin (til børn over seks år eventuelt med insulinanalog) morgen og sen aften samt hurtigtvirkende human insulin/insulinanalog til morgenmad og aftensmad. Ved behov gives også hurtigtvirkende insulin til de øvrige måltider. I remissionsfasen er insulinbehovet ofte lavt, og mange børn har måske kun behov for få daglige injektioner. Ved stikkeangst kan man med fordel udstyre barnet med en insuflon, hvori det hurtigtvirkende insulin gives.
2. Efter remissionsfasen fortsættes med MDI. Ved vægtproblemer kan ændres til insulin detemir efter seksårsalderen.
3. Ved problemer med natlig hypoglykæmi eller udtalt »Dawn fænomen« under MDI-behandling kan ændres til en langtidsvirkende insulinanalog/CSII.
4. Efter remissionsfasen kan CSII startes, hvis de landsdækkende kriterier er opfyldt.
5. Ved forværret regulation på MDI/CSII kan man forsøge med et mindre intensivt behandlingsregime med BI 2-3 gange daglig.

KORRESPONDANCE: Niels H. Birkebæk, Børneafdelingen, Århus Universitetshospital, Skejby, DK-8200 Århus N. E-mail: nielbirk@rm.dk

ANTAGET: 26. oktober 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994;125:177-88.
2. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC et al. Insulin treatment. *Pediatric Diabetes* 2007;8:88-102.
3. Robertson KJ, Schonle E, Gucew Z et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:27-34.
4. Phillip M, Battelino T, Rodriguez et al. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. *Diabetes Care* 2007;30:1653-62.
5. Regan FM, Dunger DB. Use of new insulins in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006;91:ep47-ep53.
6. Chen JW, Lauritzen T, Bojesen A et al. Multiple mealtime administration of biphasic insulin Aspart 30 versus traditional basal-bolus human insulin treatment in patients with type 1 diabetes. *Diabet Obes Metabolism* 2006;8:682-9.
7. De Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: Do advances in diabetes treatment improve outcome. *Diabetes Care* 2007;30:2245-50.
8. Heise T, Nosek L, Rønne BB et al. Lower within subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
9. Schober E, Schoenle E, VanDyk J et al. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:369-76.
10. Olsen BS, Meldgaard M, Mortensen HB. Insulin pump treatment in children with type 1 diabetes: a study of patient preferences, satisfaction and metabolic control. *Pediatric Diabetes* 2006;53:37.