

Andreas Samuelsson, läkarstuderande, termin 11, Umeå universitet

Iris Franzén, diabetessköterska, barn- och ungdomskliniken

Johnny Ludvigsson, överläkare, professor, barn- och ungdomskliniken

Ulf Samuelsson, överläkare, med dr, barn- och ungdomskliniken; de tre senare vid Universitetssjukhuset i Linköping

Barn och ungdomar med insulinpumpsbehandlad typ 1-diabetes

Bättre metabol kontroll kan uppnås Aktiv utbildning och tät kontakt krävs

■ Kontinuerlig subkutan insulinbehandling via pump (CSII) introducerades i diabetesbehandlingen för drygt 20 år sedan [1, 2]. Inledningsvis användes insulinpumpsbehandling framför allt vid instabil diabetes, men den visade sig snart vara mycket användbar för tonåringar och unga vuxna motiverade till att maximera eller förbättra sin insulinbehandling [3].

Insulinpumpsbehandling anses av ett flertal undersökare vara ett bättre behandlingsalternativ än konventionell behandling, inklusive flerdos- eller måltidsrelaterad insulinbehandling [4-6]. Insulinpump förefaller erbjuda ett mer fysiologiskt sätt att administrera insulinet än subkutana injektioner, även om dessa ges flera gånger om dagen. Med pump blir insulinupptaget jämnare, och insulinet kan också administreras mer precist [7]. Ett flertal studier har också kunnat visa att pumpbehandling leder till bättre metabol kontroll, lägre HbA_{1c}-värden, mindre frekvens av både hypo- och hyperglykemier, möjlighet till mer flexibla måltider samt ökad självkänsla jämfört med konventionell insulinbehandling [4-6, 8]. Samtidigt har man också kunnat notera ett mindre insulinbehov per kg kroppsvikt [6, 9]. Insulinpump har med framgång använts även vid behandling av graviditetsdiabetes [7, 10]. I den stora »Diabetes control and complications trial«-studien (DCCT) kunde man klart visa att den förbättrade insulinbehandlingen minskade risken för sena komplikationer för både tonåringar och vuxna [11, 12].

Ett flertal studier har tyvärr också kunnat visa på en del risker vid pumpbehandling. Viktökning har noterats [5, 11]. Mer allvarlig är risken för allvarliga hypoglykemier [8, 12]. DCCT-studien visade att risken för svåra hypoglykemier ökade i takt med sjunkande HbA_{1c}-värden. Risken för hypoglykemier har dock inte kunnat påvisas i en del andra studier. Exempelvis fann Oslo-studien tvärtom en lägre frekvens av svåra hypoglykemier med pumpbehandling än med flerdos [13]. Ett annat problem är risken för akut insulinbrist och snabb utveckling av ketoacidosis [14, 15]. Då endast snabbinsulin används vid pumpbehandling finns det ingen subkutan insulindepå, varför avbrott i insulintillförseln leder till allvarlig insulinbrist inom några timmar. Mycket talar för att risken för

SAMMANFATTAT

För att barn och ungdomar med diabetes ska nå god balans i sin ämnesomsättning krävs en aktiv insulinbehandling. Ett flertal studier har visat att pumpbehandling kan leda till bättre metabol kontroll än konventionell behandling.

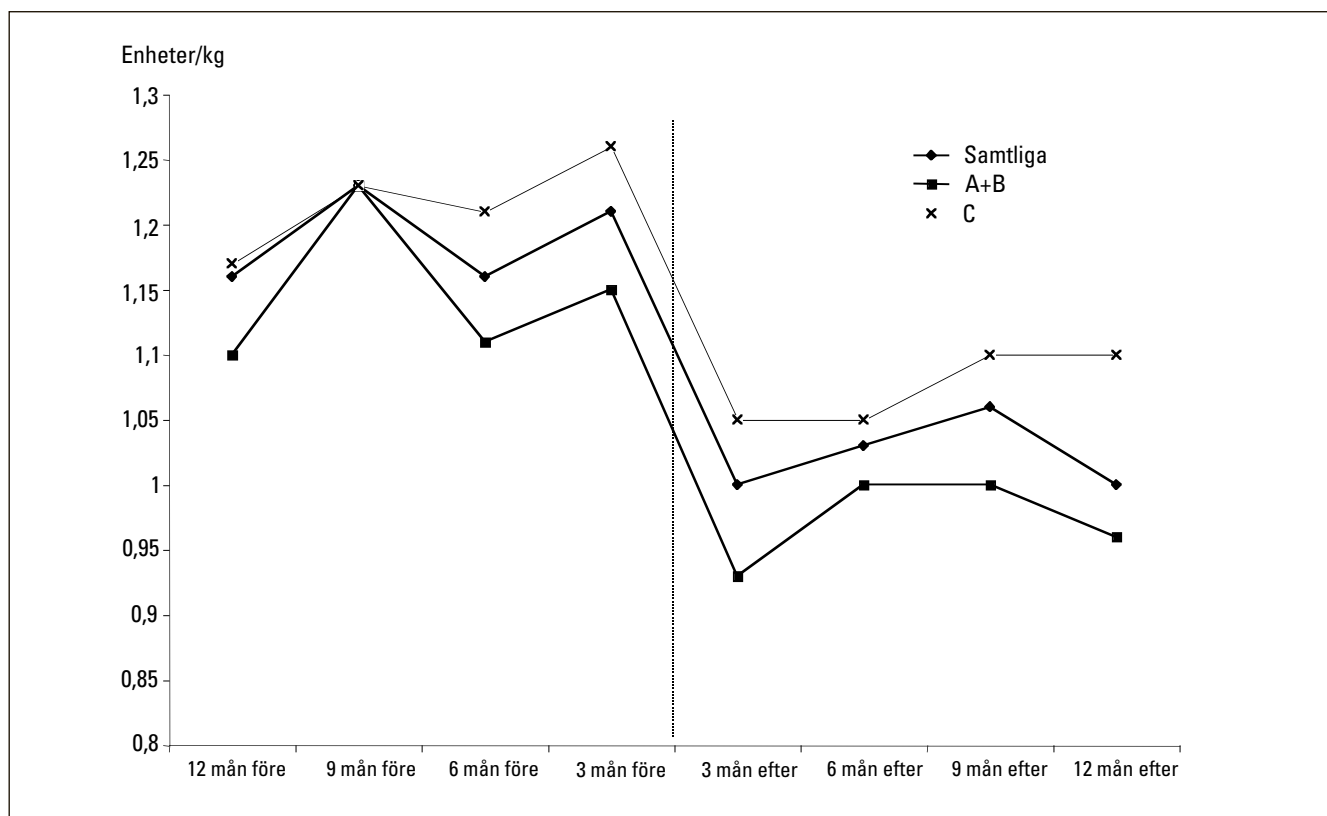
Vi har gjort en utvärdering av cirka ett års insulinpumpsbehandling hos barn och ungdomar som tidigare behandlats med flerdosregim. Vi fann att pumpbehandling resulterade i både lägre HbA_{1c}-värden och lägre insulinidos per kg kroppsvikt.

Vid pumpbehandling är det mycket viktigt med tydliga instruktioner rörande täta blodsockerkontroller och uppmärksamhet på tecken som kan tyda på begynnande ketoacidosis, speciellt i samband med infektioner.

Om patienter med dålig metabol kontroll ska övergå till pumpbehandling krävs mycket aktiv utbildning och uppföljning, då risken för allvarliga ketoacidoser är betydande.

ketoacidosis minskar ju större erfarenhet av pumpbehandling diabetesteamet har, även om urvalet av patienter som erbjuds pump också har stor betydelse [8, 14, 15].

Trots fördelar och det faktum att pumparna blivit allt mindre och allt mer lättsköta använder färre än 10 procent av patienter med typ 1-diabetes pump. En orsak till detta är rädslan för ketoacidosis och allvarliga hypoglykemier, en annan är diabetesteamens bristande erfarenhet. Vårdprogram för diabetes hos barn och ungdomar i Sverige avhandlar pumpbehandling relativt kortfattat [16]. Kurser för diabetesteam anordnas dock med viss regelbundenhet. Nyligen har Svenska förening för diabetologi tillsammans med Svenska endokri-



Figur 1. Utvecklingen av insulinbehovet uttryckt i enheter/kg året före pumpbehandlingsstart och året efter start. Den lodrätta streckade linjen markerar starten på pumpbehandlingen.

nologföreningen och Svensk förening för sjuksköterskor i diabetesvård ställt samman kliniska riktlinjer för insulinpumpsbehandling av vuxna. Bland föreslagna indikationer finns höga HbA_{1c}-värden, svängande B-glukosvärden och svåra hypoglykemier. Den sistnämnda indikationen är intressant då den länge ansågs vara en kontraindikation för pumpbehandling och nu närmast anses vara den viktigaste indikationen för pump [8].

Utvärdering av ett års pumpbehandling

Vid barn- och ungdomskliniken i Linköping utfördes 1992 en sammanställning av dittillsvarande erfarenhet av pumpbehandling. Den visade att insulinpump är ett realistiskt behandlingsalternativ för barn och ungdomar med diabetes [17]. Vi har nu gjort en uppföljande utvärdering av cirka ett års insulinpumpsbehandling hos 28 barn och ungdomar som tidigare behandlats med flerdosregim.

Sju av ungdomarna önskade pröva pumpbehandling på eget initiativ, utan påtryckningar eller önskemål från sjukvårdens sida. Ytterligare 6 ungdomar erhöll pump med anledning av en kombination av eget initiativ och tecken till försämrad metabol balans. Resterande 15 började pumpbehandling på initiativ från sjukvårdens sida på grund av kraftigt svängande blodsockervärden, stigande HbA_{1c}-värden eller andra tecken på metabol obalans. Några av dessa patienter var remitterade från annan barnklinik på grund av höga HbA_{1c}-värden, ibland psykosociala problem och bristande ordinationsföljksamhet. Under uppföljningsperioden följdes HbA_{1c}-värden (3–4 gånger per år), insulinbehov, viktutveckling, episoder med allvarliga hypoglykemier (medvetlöshet) och episoder med ketoacidosis (pH<7,3). Som jämförelsematerial användes motsvarande data året före starten av pumpbehandlingen. Samtliga erhöll en Disetronicpump.

Vid starten av pumpbehandlingen var barnen/ungdomarna

inskrivna 2–3 dygn på avdelningen. De behandlades på sedvanligt sätt med provtagning under första förmiddagen, och man övergick därefter till insulinpump. Vid acceptabla blodsockervärden och när barnen/ungdomarna samt någon eller bägge föräldrarna behärskade pumpen skrevs patienterna ut, med återbesök inom 14 dagar. Under uppföljningsperioden kom barnen/ungdomarna till diabetesmottagningen på reguljära besök, i genomsnitt var 3:e månad. Alla patienter var instruerade att göra blodsockerprofiler med 1–2 veckors mellanrum och dessemellan blodsockerbestämning ett par gånger dagligen samt ta urinprov varje morgon för bedömning av syror.

Nitton (68 procent) av barnen hade sin pump 1 år eller längre. Nio barn avbröt behandlingen, samtliga inom 8 månader. Sex av dessa tillhörde gruppen som på eget initiativ ville pröva insulinpumpsbehandling. Frekvensen av ketoacidosis ökade något, om än ej signifikant, under pumpbehandlingsåret. Frekvensen av allvarliga hypoglykemier var oförändrad. Av ketoacidoserna före pumpbehandling orsakades 2 av infektion med feber och 1 av bristande matintag. Av episoderna under pumpbehandlingen berodde 1 på pumpdysfunktion, 2 på maginfluensa och 1 på halsinfektion med feber. Två episoder av ketoacidosis av ökand anledning ägde rum men i samband med valborgsfirande och gällde tonåringar med psykosociala problem.

Som framgår av Tabell I förbättrades HbA_{1c}-värdena signifikant ($P<0,01$) under pumpbehandlingsåret jämfört med året innan, både hos dem som själva önskade pump (grupp A+B) och hos dem som fick pump på sjukvårdens inrådan (grupp C).

Samtidigt som HbA_{1c}-värdena blev allt bättre minskade insulinbehovet påtagligt, från i genomsnitt $1,21 \pm 0,4$ enheter/kg kroppsvikt 2–3 månader före pumpstart till $1,00 \pm 0,3$ enheter/kg kroppsvikt 2–3 månader efter start ($P<0,001$). In-

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

Tabell 1. HbA_{1c}-värden före och under pumpbehandling. * P<0,05, ** P<0,01.

	HbA _{1c} -värde året före start, medelvärde ± 1 SD	HbA _{1c} -värde med pumpbehandling, medelvärde ± 1 SD
Totalmaterialet	8,6 ± 1,7	7,2 ± 1,1**
Grupp A + B	8,1 ± 1,6	6,8 ± 1,3*
Grupp C	8,8 ± 1,8	7,5 ± 0,8**

Insulinbehovet minskade ungefär lika mycket hos dem som erbjöds pump som hos dem som erhöll pump på eget initiativ (Figur 1). Viktutvecklingen följdes med hjälp av BMI (kroppsmasseindex). Den viktökning vi fann under perioden ligger helt i nivå med den normala ökning som ses under ton-åren (enligt sedvanliga tillväxtkurvor).

Diskussion

Insulinpumpsbehandling ger både lägre HbA_{1c}-värden och lägre insulinindos per kg kroppsvikt. Insulinbehovet var 17 procent mindre pumpåret än året före pumpbehandling, och medelvärdet för HbA_{1c} var 16 procent lägre. Detta måste anses vara mycket kraftiga effekter, inte minst med tanke på att gruppen inkluderar dels ett flertal patienter i eller på väg in i puberteten, dels flera speciellt svårbehandlade patienter med psykosociala problem.

Tre av de sex ketoacidoser som drabbade våra patienter kom i samband med infektion. Det är mycket viktigt med tydliga instruktioner rörande täta blodsockerkontroller och uppmärksamhet på tecken som kan tyda på begynnande ketoacidosis både under och direkt efter en infektion.

Hittills har det på många håll funnits en restriktiv hållning till att skriva ut eller ordinera insulinpump från sjukvårdens sida. Strikta indikationer och specifika förutsättningar har gällt inför start av pumpbehandling. En sådan förutsättning har varit, och är delvis fortfarande, att patienten själv är intresserad av och motiverad till att pröva pump. De patienter i vår studie som erhöll pumpbehandling efter önskemål från sjukvårdens sida förbättrade sina HbA_{1c}-värden och minskade sitt insulinbehov i samma utsträckning som de som erhöll pump på eget initiativ, detta utan att oftare drabbas av allvarlig hypoglykemi. Däremot drabbades några patienter av allvarlig ketoacidosis, som i tre fall krävde intensivvård. Pumpbehandling kräver mycket aktiv utbildning och tät kontakt.

Under senare tid har direktverkande insulin (Humalog eller NovoRapid) införts vid insulinpumpsbehandling. Studier visar färre episoder med allvarliga hypoglykemier, förbättrade blodsockervärden efter måltid och eventuellt också bättre HbA_{1c}-värden än med sedvanligt snabbinsulin i pumpen [18-20]. Förmodligen kommer dessa resultat att öka intresset för pumpbehandling ytterligare. Möjligheten att med modern utrustning mäta betahydroxismörsyra i blodet kan kanske också minska risken för ketoacidosis.

Sammantaget har vi funnit att insulinpumpsbehandling leder till förbättrad metabol kontroll och mindre insulinbehov. Men om måttligt motiverade patienter med dålig metabol kontroll ska övergå till insulinpumpsbehandling krävs mycket aktiv utbildning och uppföljning, då risken för allvarliga ketoacidoser är betydande.

Referenser

- Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ* 1978;1:204-7.

- Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* 1979;300:573-8.
- Pickup JC, White MC, Keen H. Long term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home. *Lancet* 1979;2:870-3.
- Wredling R, Hannerz L, Johansson UB. Variability of blood glucose levels in patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion: a pilot study. *Practical Diabetes International* 1997;14:5-8.
- Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1779-84.
- Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA_{1c} levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1785-9.
- Hirsch IB. Intensive treatment of type 1 diabetes. *Med Clin North Am* 1998;82(4):689-719.
- Farkas-Hirsch R, Hirsch IB. Continuous subcutaneous insulin infusion: a review of the past and its implementation for the future. *Diabetes Spectrum* 1994;7:80-4.
- Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR. Continuous subcutaneous infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:199-204.
- Costan DR, Reece EA, Sherwin RS, Rudolf MC, Bates SE, Sockin SM, et al. A randomized clinical trial of insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnancies. *JAMA* 1986;255:631-6.
- 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.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy. The Oslo study. *BMJ* 1986;293:1195-9.
- Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW Jr, Blumenstein BA, Fredlund PN, Guinn TS, et al. Long-term metabolic control with insulin pump therapy: report of experience with 127 patients. *N Engl J Med* 1985;313:465-8.
- Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion: audit of medical care. *Am J Med* 1985;79:685-91.
- Sjöblad S, redaktör. Barn- och ungdomsdiabetes. Ett vårdprogram utarbetat inom Svenska barnläkarföreningens sektion för endokrinologi och diabetes. Lund: Studentlitteratur; 1996.
- Hyllienmark L, Ludvigsson J. Insulinpump – ett realistiskt alternativ i behandlingen av diabetes hos barn och ungdom. *Läkartidningen* 1992;89:1057-62.
- Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII. Results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997;46:440-3.
- Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, et al. Improvement of HbA_{1c} and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 1998;21:977-82.
- Schmauss S, König A, Landgraf R. Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998;15:247-49.