

1. tüüpi diabeedi uued ravimeetodid

Kaire Heilman¹, Ülle Einberg², Vallo Tillmann¹ – ¹TÜ lastekliinik, TÜ Kliinikumi lastekliinik; ²Tallinna Lastehaigla

inhaleeritav insuliin, insuliini-pumpravi, kõhunäärme transplantatsioon

Hea glükeemiline kontroll aitab ennetada suhkurtõve hilistüsistuste teket. Et parandada haiguse kompensatsiooni ja haigete elukvaliteeti, on kasutusele võetud uusi insuliini manustamise viise. Samuti on maailmas rakendatud kõhunäärme ja β -rakkude siirdamist. Inhaleeritav insuliin on näidanud sarnast efektiivsust süstitava lühitoimelise insuliiniga ja seda soovitatakse kasutada nõelakartusega patsientidel. Insuliini-pumpravi võimaldab võrreldes mitmesüsteraviga füsioloogilisemat insuliini manustamist ning langetada glükohemoglobiini taset. Kõhunäärme ja β -rakkude siirdamisi piirab seni aga eluaegse immunosupressiivse ravi vajalikkus ning doonormaterjali puudus.

Suhkurtõve esinemissagedus suureneb üle maailma. Kuigi on tõestatud, et hea glükeemiline kontroll aitab ära hoida hilistüsistusi, ei ole seda alati kerge saavutada. Et muuta insuliini manustamine mugavamaks ja parandada haiguse kompensatsiooni, on kasutusele võetud uusi ravimeetodeid.

Inhaleeritav insuliin

Jaanuaris 2006 sai Ameerika Toidu- ja Raviameti (FDA) ning Euroopa Raviameti (EMA) heakskiidu kliiniliseks kasutamiseks esimene inhaleeritav insuliin Exubera (tootja Phizer-Aventis). Esimest korda pärast insuliini avastamist 1920. aastal on saanud võimalikuks insuliini mitteinvasiivne manustamine. Inhaleeritav insuliin on kasutamiseks üle 18 aastastel mitesuitsetavatel normaalse kopsufunktsiooniga 1. ja 2. tüüpi suhkurtõve patsientidel.

Tegemist on enne sööki manustatava subkutaanse lühitoimelise insuliini alternatiiviga. Uuringud on näidanud sarnast toime algust, kestust ja veresuhkrisaldust vähendavat mõju võrreldes süstitava lühitoimelise insuliiniga (1). 1. tüüpi diabeediga patsientidel on seega vajalik lisaks inhaleeritavale insuliinile süstida pikatoimelist baasinsuliini. Inhaleeritava insuliini tõhusust ja ohutust hinnanud uuringute metaanalüüs (2) näitas, et võrreldes subkutaanse insuliini kasutamisega ei paranenud suhkurtõve glükeemiline kontroll, sarnane oli ka raviga kaasuv kaalutõus ja raskete

hüpopglükeemiliste seisundite esinemissagedus. Täheledati suuremat insuliinivastaste antikehade teket, kuid see ei olnud seotud insuliinivajaduse suurenemise, glükeemilise kontrolli halvenemise ega kõrvaltoimete tekkega.

Insuliin on esimene peptiidhormoon, mida on proovitud manustada inhalatsioonina. Teadaolevalt on insuliinil immunogeenne ja kasvu soodustav toime kudedele. Seetõttu on uuringutes suurt tähelepanu pööratud kopsufunktsiooni võimalikule kahjustusele. Kõige sagedasem hingamissüsteemiga seotud inhaleeritava insuliini kõrvaltoime oli metaanalüüsi andmetel mitteproduktiivne kõha, mida esines umbes 17%-l inhaleeritavat insuliini kasutavatest patsientidest. Kõha tekkis enamasti kohe pärast insuliini manustamist ja see ei olnud seotud kopsu funktsiooni muutustega. Enamasti aja möödudes see kaebus leevendus. Raviga võib siiski kaasuda ka kerge kopsufunktsiooni halvenemine, mistõttu on vaja teostada patsientidel spirograafia enne ja 6 kuud pärast ravi alustamist. On leitud, et suhkruhaigetel esineb sagedamini kroonilisi kopsuhaigusi ja ägedaid respiratoorseid infektsioone (3). Inhaleeritava insuliini farmakokineetika ei muutu ülemiste hingamisteede ägeda infektsiooni põdemise ajal (4), samas aga puuduvad andmed alumiste hingamisteede infektsioonide kohta. Inhaleeritava insuliini kasutamine bronhiaalastmahaigetel, samuti kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral on vastu-

näidustatud (5). Suitsetamine suurendab insuliini imendumist hingamisteedest, tõstes hüpoglükeemia kujunemise riski. Seetõttu on suitsetajatel ning ka endistel suitsetajatel, kellel on suitsetamisest loobumisest möödunud alla 6 kuu, see ravimeetod vastunäidustatud.

Kuigi uuringud näitavad sarnast efektiivsust süstitava insuliiniga ja suuremat kõrvaltoimete riski, eelistaksid patsiendid siiski kasutada inhaleeritavat insuliini (6, 7). Eelistena mainitakse mugavamat ning paindlikumat manustamisviisi.

Inhaleeritava insuliini kasutamine on aga kulukam raviviis võrreldes subkutaanselt süstitava insuliiniga. Lisanduvad ka võimalike kaasuvate kõrvaltoimete jälgimise (spirograafia) ning patsientide väljaõppe kulutused.

Arvestades eeltoodut, soovitakse inhaleeritavat insuliini kasutada patsientidel, kelle suhkurtõbi on halvasti kompenseeritud ning kes halvasti soostuvad mitme süstimiskorraga päevas.

Insuliini-pumpravi

Esimesed insuliinipumbad võeti kasutusele 1970. aastate lõpul. Tänu tehnika arengule on insuliinipumbad muutunud mõõtetel väiksemaks, nende kasutamine mugavamaks ja ohutumaks. Täna on kasutusel nad kasutusel nii täiskasvanutel kui ka igas vanuses lastel.

Insuliinipump on insuliini manustamise vahend: väikeses aparaadis on insuliini ampull või insuliiniga täidetud reservuaar, millest läbi kateetri ja kanüüli liigub insuliin nahaaluskoesse. Kanüüli peab patsient vahetama 3 päeva tagant, võimalik on kasutada naha valutustamiseks EMLA kreemi.

Insuliinipumbas on kasutusel vaid üks kiire- või lühitoimeline insuliin. Enamasti on tänapäeval kasutusel kiiretoimeline iniminsuliini analoog. Insuliinipumba abil on võimalik ööpäevane baasinsuliini kogus manustada organismi pideva nahaaluse injektsioonina. Seda kogust on võimalik ette programmeerida, lähtudes patsiendi individuaalsetest vajadustest. Lisaks sellele on vajalik igal toidukorral manustada täiendav insuliinikogus – boolusinsuliin –, mida saab patsient teha ise aparaadi nupule vajutades.

Manustatava insuliini koguse peab haige ise määrama. Uuemad insuliinipumbad on varustatud tarkvaraga, mis arvutab vajaliku boolusinsuliini koguse, võttes arvesse haige veresuhkru väärtused ja tema insuliinitundlikkuse. Samuti on võimalik kasutada nahaalust glükoosisensorit, mis regulaarselt registreerib veresuhkru väärtused aparaadi ekraanil. Insuliinipumbad on varustatud alarm-süsteemiga, mis annab teada aparaadi riketest, uuematel mudelitel ka liiga suurtest või väikestest veresuhkru väärtustest.

Insuliini-pumpravi võimaldab vabamat elurežiimi, s.t patsient ei pea sööma kindlal kellaajal ja koguses, samuti on suurema füüsilise koormuse korral võimalik ajutiselt vähendada manustatava baasinsuliini kogust, et ära hoida hüpoglükeemia tekke ohtu. Kindlasti peab aga patsient hea kompensatsiooni saavutamiseks mõõtma veresuhkru vähemalt 4 korda päevas ning oskama arvutada süsivesikute sisaldust toidus.

Insuliinist sõltuva diabeedi ravimeetodite ja komplikatsioonide uuring (*Diabetes Control and Complication Trial*, DCCT) näitas, et intensiivistatud insuliinsüsteraviga paranes uuritud noorukitel glükolüseeritud hemoglobiini (HbA1c) väärtus 8,1%-ni (soovituslik alla 7%), samas tavalise raviga rühmas 9,8%-ni. Haiguse parema kompensatsiooniga kaasus aga hüpoglükeemia riski suurenemine kuni kolm korda (8). Insuliini-pumpraviga on võimalik saavutada niisama hea või isegi parem haiguse kompensatsioon kui intensiivse süsteraviga (9, 10). Samas vähenes glükeemilise kontrolli paranemisega hüpoglükeemia tekke risk ja vajalik insuliiniannus. Doyle ja kaasautorite publitseeritud prospektiivses uuringus vähenes 4kuuse raviga HbA1c alla 7,0% pooltel pumpravi olnud lastest (11).

Insuliini-pumpravi Eestis

Eestis on insuliinipumpade kasutajateks enamasti lapsed, sest haigekassa on alates 2006. aastast osaliselt ravi kompenseerinud. 2007. aasta 31. jaanuari seisuga oli insuliini-pumpravi 30 last. Keskmine ravikestus on olnud 8 kuud. Ravitud lastel on keskmine HbA1c väärtus alanenud 8,7%-lt 8,0%-ni ja

vajamineva insuliini annus 0,8 ü/kg-lt 0,73 ü/kg-ni. Mõlemad muutused on statistiliselt olulised.

Kõhunäärme siirdamine on näidustatud 1. tüüpi suhkruhaigusega patsientidele, kellel on lõpp-stadiumis neerupuudulikkuse tõttu plaanis siirata neer. See võib tulla arvesse ka äärmisel ebastabiilse kuluga diabeedi korral (12). Esimene kõhunäärme siirati 1966. aastal. Rahvusvahelise pankreasetransplantatsiooni registri andmetel oli aastatel 1966–2004 tehtud enam kui 23 000 siirdamist, neist 74% Ameerika Ühendriikides ning ülejäänud 26% mujal maailmas, peamiselt siiski Euroopas (13). Enamusel juhtudel (83%) teostati kõhunäärme ja neeru üheaegse siirdamine. Seoses paranenud kliinilise kogemuse ja paremate immunosupressantide kasutuselevõtuga on siiratud kõhunäärme ühe aasta elulemus (funktsioonivõime säilimine) suurenenud keskmiselt 85%-ni kõhunäärme ja neeru üheaegse siirdamise korral ning 76%-ni, kui siiratakse ainult kõhunäärme (14).

Kõhunäärme saarekeste (β-rakkude) siirdamine

Kõhunäärme β-rakkude siirdamine on minimaalselt invasiivne protseduur. Lokaalanesteesia süstitakse

β-rakud perkutaanselt portaalveeni kaudu maksa. Protseduuri levikut piirab doonormaterjali puudus ja hilisema eluaegse immunosupressiivse ravi vajalikkus. Rahvusvahelise kõhunäärme-saarekeste transplantatsiooni registri (ITR) andmetel on pärast 1990. aastat tehtud maailmas ligi 1050 siirdamist (15). Võrreldes kõhunäärme siirdamisega on siiratud β-rakkude funktsioneerimine lühiaegsem: ühe aasta möödudes ei vaja insuliinravi 44% ning kahe aasta möödudes 14% patsientidest (16). Saarekeste siirdamist soovitatakse raske kuluga diabeedihaigetele, kel teised meetodid ei ole võimaldanud efektiivset glükeemilist kontrolli, kel sagedasti esinevad hüpoglükeemilised seisundid ja haiguse kulg on olnud väga labiilne.

Kokkuvõte

Suhkurtõbi on sagenev haigus ning aina suuremat tähelepanu pööratakse maailmas uute ravimeetodite väljatöötamisele. Kuigi suhkurtõbe ei osata veel välja ravida, võivad uued insuliini manustamise viisid ja kõhunäärme või β-rakkude siirdamine parandada neil haigetel glükeemilist kontrolli, elukvaliteeti ning pikendada eluiga.

Kirjandus

1. Rave K, Bott S, Heinemann L, et al. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1077–82.
2. Ceglia L, Lau J, Pittas AG. Meta-Analysis: efficacy and safety of inhaled insulin therapy in adults with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006;145:665–75.
3. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:95–108.
4. McElduff A, Mather LE, Kam PC, et al. Influence of acute upper respiratory tract infection on the absorption of inhaled insulin using the AERx Insulin Diabetes Management System. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:546–51.
5. Fabbri L. Pulmonary safety of inhaled insulins: a review of the current data. *Curr Med Res Opin* 2006;22:21–8.
6. Skyler JS, Cefalu WT, Kourides IA, et al. Efficacy of inhaled human insulin in type 1 diabetes mellitus: a randomised proof-of-concept study. *Lancet* 2001;357:331–5.
7. Quattrin T, Belanger A, Bohannon NJ, et al. Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 1 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004;27:2622–7.
8. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177–88.
9. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1079–87.
10. Tamborlane WV, Sikes KA, Steffen AT, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2006;74:s112–5.
11. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy

of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554–8.

12. Ryan EA, Bigam D, Shapiro AM. Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:1–7.
13. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005;19:433–55.
14. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of May 2003. *Clin Transpl* 2003; 21–51.
15. Bretzel RG, Jahr H, Eckhard M, et al. Islet cell transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:239–53.
16. Shapiro AMJ, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318–30.

Summary

New treatment options for type 1 diabetes

The increasing prevalence of diabetes worldwide is the cause of concern both in terms of associated morbidity and increasing health costs. This review aims to focus on new treatment options for type 1 diabetes: insulin pump therapy, inhaled insulin, pancreas and islet transplantation.

Many studies have shown benefits for improved glycaemic control and reduced rates of hypoglycaemia with insulin pump treatment compared with multiple daily injections. Inhaled insulin is short-acting insulin which can be used at mealtimes in combination with injected basal

insulin. Studies have shown that the efficacy of inhaled insulin is comparable with that of subcutaneously injected prandial human insulin. Pancreas transplantation has been accepted as preferred treatment for patients with type 1 diabetes mellitus and advanced diabetic nephropathy with end-stage renal disease. Islet transplantation offers the potential to improve glycaemic control in a subgroup of patients who are disabled due to refractory hypoglycemia. Transplantation patients require lifelong immunosuppressive treatment. The main limitation of this method is lack of availability of donor pancreas.

Kaire.Heilman@kliinikum.ee