

# Insulinetherapie bij het kind, de adolescent en de jonge volwassene

*H Dorchy, Kliniek voor Ambulante Pediatrie Diabetologie, HUDERF, Brussel, ULB  
Medi-sfeer, augustus 1998, nummer 84 - pg. 45-48*

**De behandeling van diabetes moet de jonge diabetespatiënt in staat stellen zo normaal mogelijk te kunnen leven op intellectueel en lichamelijk vlak, maar ook op het vlak van de levenskwaliteit. Op lange termijn is het doel de ontwikkeling van vasculaire, renale, neurologische, ... complicaties te voorkomen.**

Een goede “controle” van diabetes, die ongeveer normale bloedglucosewaarden behoudt, kan deze potentieel invaliderende complicaties voorkomen of afremmen. Zij zijn zeer uitzonderlijk voor de puberteit aanwezig, maar vanaf 12-13 jaar, en na drie jaar diabetes, moet men ze beginnen opsporen in het subklinische stadium van vroegtijdige functionele stoornissen, die de definitieve letsels voorafgaan. In dit beginstadium zijn zij dikwijls omkeerbaar door de regeling te verbeteren.

Het is onontbeerlijk dat jonge diabetespatiënten van bij het begin de beste regeling van het bloedglucosegehalte trachten te bereiken. Dit wordt “objectief” beoordeeld door middel van de tweemaandelijks bepalingen van geglycosyleerd of geglyceerd hemoglobine (HbA<sub>1c</sub>). In een niet geselecteerde populatie van jonge diabetespatiënten kunnen wij, buiten de periode van gedeeltelijke remissie, een gemiddeld HbA<sub>1c</sub> van 7% bereiken. Lager wordt het risico van ernstige hypoglycemie te groot. Voorts is de winst op het vlak van vermindering van complicaties schijnbaar niet zo aanzienlijk.

De “goede” behandeling van diabetes bereikt de voornoemde doelstellingen. Elk dogmatisme of elke autoritaire opstelling zonder bewijsgrond is uit den boze. De behandeling is individueel en moet worden aangepast aan de ziekte, aan de patiënt en aan de gezinssituatie. De educatie tot zelfcontrole en tot zelfbehandeling gebeurt door een bekwaam multidisciplinair team dat een voldoende grote “kritieke niassa” aan jonge type 1 diabetespatiënten volgt.

## Insuline

Meerdere soorten insuline zijn ontwikkeld (Tabel I).

Type I: kortwerkende insulines (begin van de werking., 10min tot 1/2u na de injectie; piek: 1/2 tot 3u; einde: 6 tot 8u).

Type II: middellangwerkende insulines (begin: 1 tot 2u; piek: 6 tot 14u; einde: 18 tot 24u).

Type III: langwerkende insulines (begin: 3 tot 4u; langdurige werking; einde: 24 tot 28u).

Het werkingsprofiel van de insulines verschilt aanzienlijk van de ene diabetespatiënt tot de andere en, bij dezelfde patiënt, onder meer op grond van de volgende factoren:

- ◆ De injectieplaats: de geïnjecteerde insuline wordt sneller geresorbeerd in de buik dan in de arm, de dijen, de billen, in dalende volgorde.
- ◆ De diepte van de injectie: insuline ingespoten in een spier werkt sneller dan subcutaan geïnjecteerd insuline, des te meer naarmate de betrokken spier actief is (sport).
- ◆ De buitentemperatuur: hoe hoger de buitentemperatuur, hoe sneller insuline wordt geresorbeerd.
- ◆ De aanwezigheid van lipohypertrofie, die de resorptie vertraagt en onregelmatiger maakt.

Globaal varieert de insulineresorptie van dag tot dag met 25 % als de insuline op dezelfde plaats wordt geïnjecteerd, waaraan nog eens 25% dient toegevoegd bij verandering van de injectieplaats. Dit verklaart gedeeltelijk waarom de gewilde aanpassingen van de insulinedoses minstens per sprong van 10% moeten gebeuren.

De standaardmengsels van insulines voor injectiepen hebben niet veel nut. De door de patiënten zelf individueel afgestemde mengsels in een spuit beantwoorden beter aan ieders wisselende en specifieke behoeften, dankzij een afzonderlijke aanpassing van de twee insulines van het mengsel. Hun gebruik wordt vergemakkelijkt door de pensystemen.

Een kortwerkend monomeer analoog van insuline, "Lispro" genaamd (Humalog® van Lilly), komt weldra in België in de handel. Het begin van de werking en de werkingsduur zijn tweemaal korter dan deze van humane insuline type 1, zodat de patiënt onmiddellijk na de injectie mag eten, wat hij bijzonder op prijs stelt. Het gaat echter niet langer om humane insuline en de langetermijncomplicaties zijn vooralsnog onbekend. De werking is zo kort dat associatie met een langer werkend insuline noodzakelijk is om hyperglycemie vóór de volgende maaltijd te voorkomen. Een groter aantal bepalingen van het bloedglucosegehalte is vereist om de doses aan te passen (pre- en postprandiale glycemie). Het voornaamste nut van "Lispro" zal berusten op de pre- of zelfs postprandiale injectie bij een bijkomende of onverwachte maaltijd.

### **Insulinebehoefte**

De gemiddelde insulinebehoefte bedraagt ongeveer 0,9 tot 1 E/kg gewicht en per dag. In de puberteit kan ze hoger zijn. Wanneer de insulinebehoefte onder 0,5 E/kg zakt, oordeelt men dat het om een gedeeltelijke remissie gaat zoals dit zich in het begin van diabetes kan voordoen. Boven 1,5 tot 2 E/kg ontstaat meestal een vicieuze cirkel met overmatige gewichtstoename en slecht gereguleerde diabetes (Somogyieffect). In dat geval dienen zowel de insulinedoses als de voedselinname verminderd.

Om insuliner therapie met 2 injecties in te stellen, wordt de behandeling gewoonlijk opgesplitst in een verhouding van twee derden 's morgens en één derde 's avonds. Voor elke injectie worden de kortwerkende en middellangwerkende insulines in de verhouding één derde/twee derden (regel van drie) gemengd.

Om van insuliner therapie met 2 injecties over te schakelen op insuliner therapie met 4 injecties, wordt de dagelijkse totale insulinebehoefte volgens de volgende verdeelsleutel opgesplitst: 40% in de vorm van middellangwerkende insuline (met injectiepen) of langwerkende insuline (met de spuit) bij het slapengaan; 20% in de vorm van kortwerkende insuline vóór elk van de drie hoofdmaaltijden. Sommige diabetologen bevelen aan om de basale insuline, vermengd met de kortwerkende insuline in een spuit, vóór de avondmaaltijd te injecteren, waardoor het aantal injecties tot 3 in plaats van 4 teruggebracht wordt.

### **Dagelijks aantal injecties**

Zolang de patiënt een regelmatig leven leidt, kan men een "goede" regulatie van de bloedglucosewaarden bereiken met 2 injecties per dag van een mengsel van insulines type I en II, ½ uur vóór het ontbijt en de avondmaaltijd, zodat in het bloed insulinepieken vrijgesteld worden op het ogenblik van de twee hoofdmaaltijden (figuur 1). Dit systeem vereist regelmaat in het tijdstip van toediening van de injecties en van de maaltijden evenals een spreiding van de koolhydraten over 6 innamen, 3 klassieke maaltijden en 3 'tussendoortjes', overeenstemmend met het werkingsprofiel van de gebruikte insulines. Deze verplichtingen zijn niettemin verenigbaar met een gewoon schoolleven: injecties vóór het vertrek naar school en bij de terugkeer; tussendoortjes tijdens de speeltijd en bij het slapengaan.

Als een jonge diabetespatiënt zich wil vrijmaken van de verplichtingen van tijdschema en van aantal maaltijden, moet hij overschakelen op het basaal-prandiaal systeem met 3 of 4 injecties per dag (figuur 2). In dit systeem injecteert men bijvoorbeeld vóór het slapengaan een insuline type II of III die, net als bij de niet-diabetespatiënt, een basale insulinespiegel in het bloed zal verschaffen die buiten elke maaltijd nodig is. Om de maaltijden te dekken, moet men ongeveer een 1/2 uur ervoor een insuline type I injecteren met behulp van een injectiepen. Bij een uitgebreid vieruurtje wordt een 1/2 uur ervoor een aanvullende injectie uitgevoerd. Het tijdstip van de maaltijden is veel minder belangrijk en de hoeveelheid toegediende insuline wordt aangepast naar gelang van wat men wenst te eten. Belangrijk is dat in 60% van de gevallen

tussendoortjes noodzakelijk zijn om de kleine hypoglycemische ongemakken te vermijden die zich tussen de hoofdmaaltijden kunnen voordoen omdat de werkingspiek van insuline type I 1/2 tot 3 uur na de injectie optreedt. Met de monomere insulines die sneller en minder lang werken zal men niet langer een 1/2 uur moeten wachten alvorens te eten en zal het risico van postprandiale hyperglycemie geringer zijn. Het risico van preprandiale hyperglycemie maakt het daarentegen dikwijls noodzakelijk insuline NPH gelijktijdig met 'Lispro' te injecteren. Dit verhoogt het aantal injecties. Bovendien moeten de doses 'Lispro' aangepast worden naar gelang van het postprandiale bloedglucosegehalte. Dit doet het aantal bepalingen toenemen en is weinig aangenaam.

### **'Conventioneel' systeem met 2 injecties**

In het systeem van 2 injecties per dag van een mengsel van insulines verschaft de middaganalyse inlichtingen over de werking van insuline type I van de eerste injectie. De analyse op het einde van de namiddag weerspiegelt de werking van insuline type II van de eerste injectie; de analyse bij het slapengaan die van insuline type I van de tweede injectie; de analyse bij het opstaan die van insuline type II van de tweede injectie (figuur 1). Dit is niet helemaal juist aangezien de werkingen van de verschillende insulines elkaar overlappen. Het is echter relatief eenvoudig aan een kind (vanaf 10 jaar) uit te leggen dat één analyse overeenstemt met één insuline, in chronologische volgorde. De aanpassing van de doses gebeurt dus voornamelijk na retrospectief onderzoek van de analyses van de vorige dagen en niet louter steunend op de analyse van het ogenblik onmiddellijk voorafgaand aan de insuline-injectie. Men moet eveneens rekening houden met de voeding, met sportbeoefening, enz.

Overigens moet men de patiënt voorlichten omtrent de verschillende betekenis van urineanalyse en bloedglucosebepaling. Zo is algemeen bekend dat men bijvoorbeeld op het middaguur een laag bloedglucosegehalte kan vertonen met een gelijktijdig aanzienlijke glucosurie in de urine van verschillende uren. De kortwerkende insuline van de eerste injectie begint immers te laat te werken om het ontbijt te dekken, maar oefent haar invloed uit net vóór de middaganalyse. De praktische lering hieruit is dikwijls dat men een minder uitgebreid ontbijt moet nuttigen ten voordele van het tussendoortje in het midden van de voormiddag. Dit niet doen is de meest voorkomende vergissing in de behandeling met 2 injecties.

### **Basaal-prandiaal systeem met 3 of 4 injecties**

In geval van basale-prandiale insulinetherapie met 3 of 4 injecties geven de analyses bij het opstaan inlichtingen over de 's avonds geïnjecteerde 'basale' insuline (type II of III). Aan de hand van de preprandiale analyses kan men de geschiktheid van de insuline-injecties type I van de vorige maaltijd nagaan. Uiteraard tonen de postprandiale bloedglucosebepalingen (1 tot 2 uur na een maaltijd) aan of vóór de maaltijd de geschikte insulinedosis werd geïnjecteerd, maar in de praktijk zijn zij moeilijk uit te voeren (school, werk). Algemeen bevelen wij aan de dosis met 10% bij te sturen wanneer na verschillende dagen een constant glycemisch profiel en/of glucosurisch profiel verschijnt, op voorwaarde dat de voeding niet veranderd is. Zo niet kunnen de insulinedoses aanzienlijk variëren: geen injectie van kortwerkende insuline als een maaltijd niet wordt gebruikt; groot aantal eenheden in het vooruitzicht van een overvloedige maaltijd... De aanpassing moet ook rekening houden met sportbeoefening. Dit is mogelijk door het aantal bloedglucosebepalingen op te voeren en met vallen en opstaan tewerk te gaan... In dit systeem is de aanpassing van de insulinedoses in feite dikwijls drievoudig: retrospectief volgens de vroegere ervaring, anticiperend in het vooruitzicht van de maaltijden en de lichamelijke activiteit, met slechts een lichte compenserende aanpassing naar gelang van de bloedglucosewaarde op dat ogenblik. Enkel voldoende rijpe en gemotiveerde adolescenten en volwassenen kunnen dit systeem beheersen.

### **Besluit**

De therapeutische benadering van jonge type-I-diabetespatiënten vereist een multidisciplinair team met een specialist in diabetologie (kinderarts voor de kinderen en de adolescenten, internist voor de volwassenen), die samenwerkt met de behandelende arts op het terrein om tot een maandelijks of minstens tweemaandelijks raadpleging te komen.

Het RIZIV erkent bijna 120 centra voor diabetologie voor volwassenen en 9 centra voor kinderdiabetologie, die minstens 40 patiënten moeten volgen onder de 18 jaar door een kinderarts-diabetoloog en zijn multidisciplinair team. Alle bij het RIZIV "geconventioneerde" centra voor diabetologie moeten niet alleen het materieel voor de zelfcontrole van het bloedglucosegehalte gratis verstrekken (tabel 2), maar ook instaan voor de opleiding van de patiënten tot een optimale zelfbehandeling. De conventie voor de pediatrie maakt het bovendien mogelijk urineanalysestrookjes te verstrekken en een gespecialiseerde verpleegkundige te sturen op de plaats waar de diabetespatiëntjes leven.

**Tabel 1: In België gebruikte humane insulines (het monomere analoog 'Lispro' (Humalog® van Lify) is geen humane insuline meer.)**

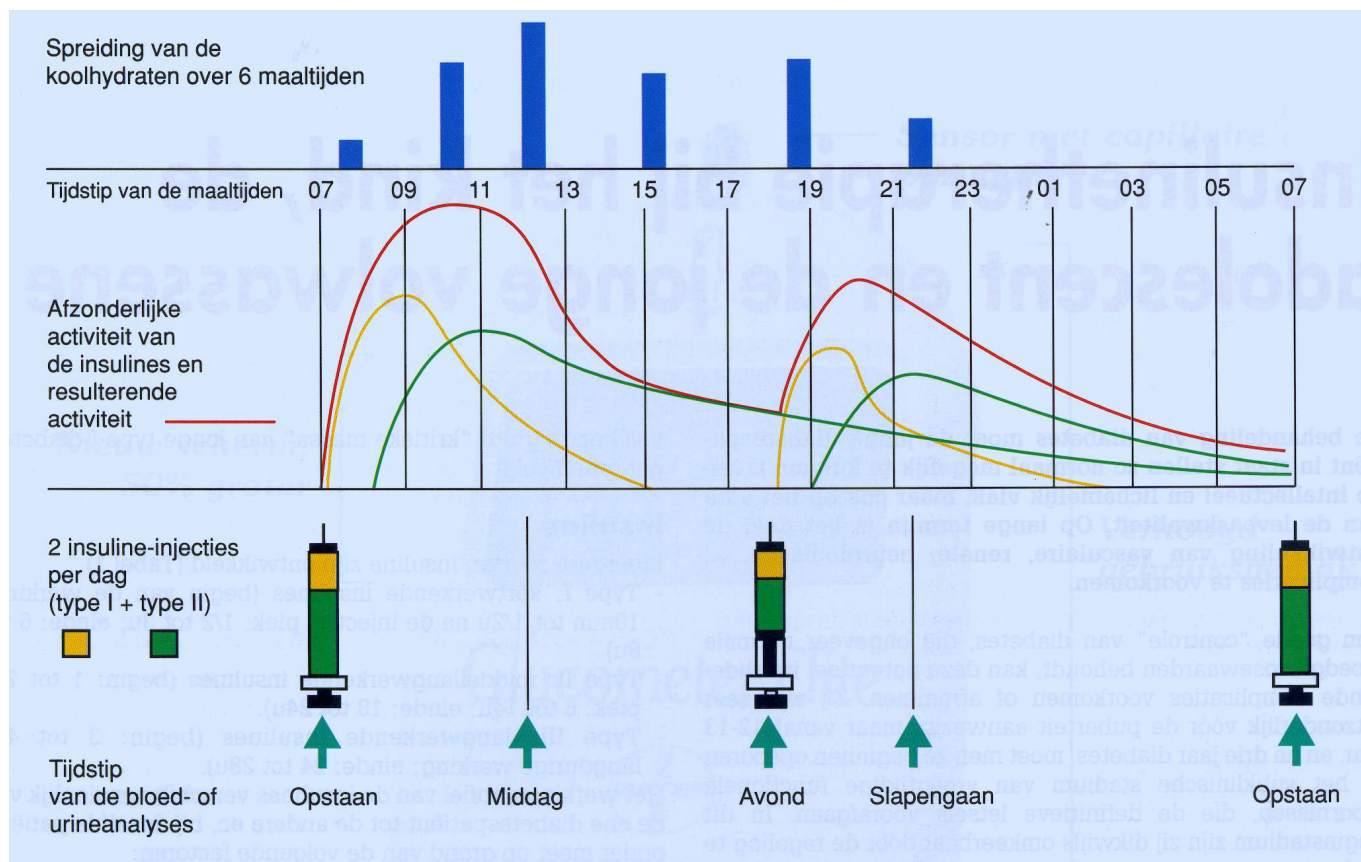
Type	Merksnaam	Firma	
I: Kortwerkend	Actrapid HM®	Novo Nordisk	
	Humuline Regular®	Lilly	
II: Middellangwerken	Insulatard HM®	Novo Nordisk	
	Monotard HM®	Novo Nordisk	
	Humuline NPH®	Lilly	
	Humuline long®	Lilly	
III: Langwerkend	Ultratard HM®	Novo Nordisk	
	Humuline Ultralong®	Lilly	
I + II: Mengsels	Mixtard HM®	10/90	Novo Nordisk
		20/80	
		30/70	
		40/60	
		50/50	
	Humuline®	20/80	Lilly
		30/70	
		40/60	
50/50			

**Tabel 2: Hoofdkenmerken van de in België gebruikte bloedglucosemeters**

Firma	Merksnaam	Gewicht (g) Geheugen/PC- verbinding	Vol. bloedstaal (µl) Ijking	Meetinterval (mg/dl) Reactietijd (sec)
Bayer	Glucometer Elite®9	50	>3	20 - 600
		20/-	Totaal bloed	30
Bayer	Glucometer Dex®	70	3 - 4	10 - 600
		100/+	Totaal bloed	30
Boehringer Mannheim	Accutrend Sensor Confort®	80	4	10 - 600
		100/+	Totaal bloed	40
Lifescan	One Touch Profile®	127	7	0 - 600
		250/+	Plasma*	45
		108	7	0 - 500
Medisense	Precision Plus®	10/-	Plasma*	30
		40	3 - 5	20 - 600
		10 à 125/+	Plasma*	20
Menarini	Glucocard Memory 2®	50	5	20 - 600
		20/-	Plasma*	30

- Bij ijking op plasma bestaat het risico van overschatting van het bloedglucosegehalte met bijna 10% vergeleken met totaal bloed

**Figuur 1:** Spreiding van de koolhydraten over een dag bij een kind dat dagelijks 2 injecties van een mengels van insulines krijgt.



**Figuur 2:** Basaal-prandiaal insulineschema met 4 injecties per dag en 3 maaltijden.

