

AZ ANYAGCSERE SZABÁLYOZÁSA KONVENCIONÁLIS, VALAMINT MONOKOMPONENS INZULINNAL KEZELT CUKORBETEG GYERMEKEKBEN

B. Metz Olga, Indig Bianka, Drasser Hedwig

Közismert, hogy a tartós inzulin kezelés alatt kialakuló immunfolyamatokért a konvencionális inzulin (k. i.) készítmények antigén-jellege tehető felelőssé. Az esetek nagy részében az inzulin-rezisztenciát az így kezelt cukorbetegek vérében megjelenő ellentestek okozzák. *Schlichtkrull* és *mtsai* kimutatták, hogy ezen ellentestek termelését a nem kielégítően tisztított k. i. készítményekben lévő fehérjék váltják ki. Az említett szerzők gélfiltrációs módszerrel három frakciót mutattak ki a k. i.-ban (id. 5).

Az első frakció (peak „A”) azokat a nagy molekulású anyagokat foglalja magába, amelyeket még nem azonosítottak, de amelyek kísérleti állatokban ellentest termelést váltanak ki.

A második frakció (peak „B”) tartalmazza a proinzulint és az inzulin-intermediereket, amelyeknek változó antigén-tulajdonságaik vannak, attól függően, hogy milyen állat pankréaszából származnak.

A harmadik frakcióban (peak „C”) van a tiszta monokomponens inzulin (MCI), továbbá a Sanger inzulin és néhány más olyan alkotóelem, amelynek az inzulinhoz hasonló molekulásúlya van, mint pl. az arginin-inzulin, az észterifikált inzulin és a dezamininzulin. Ez utóbbiak állatba oltva csökkent antigenitást mutattak. A készítmények tisztítása folyamán tehát el kell távolítani az első két frakciót, ami az MCI esetében megvalósult. Ezeknek nagyfokú tisztítását kromatográfiás módszerrel érték el.

Jelenleg az MCI készítményeket főleg két gyógyszergyár állítja elő Európában: a Novo és a Nordisk cég, mindkettő Dániában, az Egyesült Államokban pedig a Lilly cég. Romániában az inzulindependens betegeknek az utóbbi években a Novo MCI készítményeket adják. A diabetes-rendelők kezelésére alatt álló gyermekek a Novo Semi-lente MCI-t kapják, amelyhez egyes esetekben Novo Actrapid MCI-t társítunk.

Az MCI kezeléssel foglalkozó közlemények főleg az immunológiai jelenségeket tárgyalják, mint pl. az inzulinellenes antitestek felszaporodását. Gyermekeknél ezen kívül vizsgálják az inzulinszükségletet és az anyagcsere egyensúlyi állapotát is.

Vizsgálati anyag és módszer

Dolgozatunkban három, különbözőképpen kezelt gyermekcsoport összehasonlító anyagcsere vizsgálatait ismertetjük.

Az I. csoportot 13 gyermek alkotja, akiket a betegség kezdetétől konvencionális Novo-lente inzulinnal (NLI) kezeltünk.

A II. csoportba 16 olyan gyermeket soroltunk, akiket a betegség kezdetétől Actrapid inzulinnal és Semi-lente Novo (SLN) MCI-nal kezeltünk.

A III. csoportot az a 20 gyermek képezi, akiket a betegség kezdetétől fogva konvencionális NLI-nal és román gyártmányú kristályos inzullinnal, később pedig SLN-MCI-nal kezeltünk.

A vizsgálatok során valamennyi csoportban a következő adatokat kísértük figyelemmel:

- a 24 órás testsúlykg-kénti inzulinszükséglet változásait,
- a vércukorszint ingadozását,
- a glikozuria változását,
- az anyagcsere egyensúlyi helyzetét a kezelés megkezdésétől számított 1, 3, 6, és 12 hónap után.

Az eredmények és megbeszélésük

Az inzulinszükséglet növekedése az I. csoportban volt a legnagyobb, 0,79 IE kg-ról 1,26 IE kg értékig 12 hónap alatt. A legkisebb mértékű növekedést a második csoport mutatta: 0,49 IE kg-ról 0,79 IE kg-ra. A harmadik csoportban az inzulinszükséglet jelentős csökkenést mutatott 1 hónapos MCI kezelés után: 1,34 IE kg-ról 1,03 IE kg-ra. Az inzulinszükséglet ebben a csoportban 12 hónapi kezelés után is csaknem azonos szinten (1,01 IE kg) maradt.

A vércukorszint változásait illetően ideális értékeknek vettük a 100 és 200 mg⁰/₀ közöttieket. A legnagyobb ingadozások az I. csoportban mutatkoztak, ahol a vércukorszint fokozódó emelkedése is megfigyelhető. A II. csoportban az értékek többsége 200 mg⁰/₀ alatt van, ezzel szemben több hipoglikémiás érték volt. A III. csoportban a vércukorszint értékek jelentősen csökkennek az MCI kezelés bevezetése után, de nem érik el a kívánt értékeket.

Kifejezett párhuzamosság állapítható meg a vércukorértékek és a cukorúrités értékei között. A legnagyobb ingadozásokat itt is az I. csoportban találjuk, a legtöbb ideális érték a II. csoportban található, a III. csoport pedig kifejezett javulást mutat az MCI bevezetése után, anélkül, hogy elérné itt is a kívánt értékeket.

Előzőleg meghatározott szempontok alapján az eseteket a következő anyagcsere-típusokba soroltuk: jól kiegyensúlyozott, kielégítően kiegyensúlyozott és kiegyensúlyozatlan anyagcseréjű. Az I. csoportban a kiegyensúlyozatlan esetek száma 46⁰/₀-ról 82⁰/₀-ra emelkedik 12 hónapi k. i. kezelés után, míg a jól kiegyensúlyozottak száma nullára csökken. A II. csoportban, ahol a jól kiegyensúlyozottak százalékaránya kezdetben 81⁰/₀ volt, mérsékelt csökkenés után 63⁰/₀-on marad, egy évvel a kezelés megkezdése után is. A III. csoportban az MCI kezelés előtt csak a gyermekek 10⁰/₀-a volt jól kiegyensúlyozott, míg 65⁰/₀-a kiegyensúlyozatlan volt. Az MCI kezelés bevezetése után a jól kiegyensúlyozott esetek száma fokozatosan nő, míg a kiegyensúlyozatlanok száma csökken. Mégis, várakozásainkkal ellentétben 12 hónapi kezelés után, a kielégítően kiegyensúlyozott esetek voltak túlsúlyban (74⁰/₀), és nem a jól kiegyensúlyozottak.

Az MCI kezelés alatt nem észleltünk sem helyi vagy általános allergiás tüneteket, sem lipodisztrofiát. Utóbbi több NLI-nal és belföldi kristályos inzullinnal kezelt esetben fordult elő. Ketoacidozist a NLI-nal kezelt esetekben ritkán, az MCI kezelés alatt pedig egyáltalán nem észleltünk. Hipoglikémiás tünetek gyakrabban jelentkeztek MCI kezelés alatt.

de legtöbbször súlyosabb klinikai tünetek nélkül. Véleményünk szerint a csaknem euglikémiás állapotban ezek elkerülhetetlenek.

Részleges, 8—12 hónapos remissziót MCI-nal 8 esetben értünk el, 5 lány és 3 fiú betegnél, napi 2—4 IE-gel. NLI-nal a részleges remisszió, mely 4—6 hónapig tartott, csak 2 gyermeknél (1 fiú és 1 leány) jött létre napi 6—8 IE-gel.

Az MC inzulinok antigenitását illetően eleinte igen jó eredményeket közöltek. Hosszabb kezelés után azonban ezek is antigénhatásúaknak bizonyultak. Ezen a téren azonban nagy különbség van a konvencionális valamint az MC inzulinok között, a vérben megjelenő ellentestek szintjét és az esetek számát illetően. Ezek lényegesen kisebbek voltak MCI esetén, mint a k. i. alkalmazásánál. Saját eseteinknél nem volt lehetőség az inzulinellenes antitestek vizsgálatára.

Az inzulinszükségletre vonatkozólag eltérőek a vélemények. *Deckert*, *Bruni*, *Andreani*, *Oakley*, *Linther* nagy beteganyagban az inzulinszükséglet lényeges csökkenését tapasztalták MCI kezelés után (id. 13). Mások, mint *Yve*, *Turtle*, *Pears*, *Devilin*, *Parames* és *Waren* nem észlelték az inzulinszükséglet jelentős csökkenését a különlegesen tisztított készítményekkel (id. 10), *Asplin* ezek alkalmazásával csak azon betegeknél figyelte meg az inzulinszükséglet csökkenését, akiknél szokatlanul nagy adagokra volt szükség (id. 3). Több szerző csak hosszabb kezelés után látott MCI-szükséglet csökkenést. *Deckert* és mtsai hangsúlyozzák, hogy az utóbbi évtizedben fokozatosan csökkent az inzulindependens betegek inzulinszükséglete, ami a mind jobban tisztított inzulin készítmények megjelenésével magyarázható (id. 2).

Lither, *Asplin* és *Bruni* megfigyelték, hogy az igen tisztított inzulin készítmények bevezetésével jobban stabilizálható a betegek anyagcseréje (id. 3, 13).

Ludmingson és *Heding* megfigyelései szerint a kezdettől fogva MC készítményekkel kezelt és saját inzulinnal is rendelkező gyerekeknél gyakoribbak és hosszabbak a remissziók, mint a konvencionális inzulinnal kezeltéknél, továbbá az anyagcsere egyensúlyuk is jobb (id. 6).

Az egy éves időszak alatt vizsgált beteganyagunkban sokkal jobb eredményeket értünk el, az inzulinszükséglet csökkenését és az anyagcsere szabályozását illetően a betegség kezdetétől MCI-nal kezelt betegeknél, a k. i. kezeléséhez viszonyítva. Abban a csoportban ahol kezdetben k. i.-t alkalmaztunk, az MCI bevezetése után a betegek nagy többségénél az inzulinszükséglet szignifikáns csökkenését észleltük. Azoknál a gyerekeknél, akik a diabétesz kezdetétől fogva MCI-t kaptak, négyszer több remissziót értünk el. ezeknek időtartama pedig kétszer hosszabb volt.

A lipodiszztrofiával és a helyi allergiás reakciókkal kapcsolatban megállapítható, hogy az MCI-val való kezelés révén ezek teljes egészében megoldódtak. Egyetlen szerző sem észlelt lipodiszztrofiát ezen készítmények alkalmazása során. Többen leírták ezen tünetek javulását, vagy éppen teljes gyógyulást. Helyi allergiás reakciót a tisztított készítményekkel való kezelés alatt mindössze az esetek 1—2^o-ában észlelték, de csak azon betegeknél, akiket előzőleg konvencionális inzulinnal kezelték.

Következtetések

1) Az MCI kezelés eredményei lényegesen felülmúlják a konvencionális inzulinét.

2) Az inzulinszükséglet kg 24 óra sokkal kisebb MCI készítményekkel mint a konvencionális inzulinokkal.

3) A fenti különbségek még szembetűnőbbek, ha olyan betegcsoportot vizsgálunk, amely először konvencionális inzulint kapott és azután MCI-t.

4) MCI kezeléssel az anyagcsereegyensúly stabilabb.

5) Általános vagy helyi jelegű allergiás reakciót vagy lipodisztrofiát nem észleltek MCI kezelés alatt.

6. A remissziók száma négyszer nagyobb és hosszabb időtartamú volt a konvencionális inzulinhoz viszonyítva.

7) Mivel az egy éves megfigyelési idő viszonylag rövid, folytatni kívánjuk a vizsgált betegek követését.

Irodalom

1. *Băcanu Gh. S.*: *Medicația metabolică*. Ed. Medicală, București, 1978;
2. *Bárányi E., Tamás Gy., Kerényi Zs.*: *Magyar Belorv. Arch.* (1980). 5. 119;
3. *Bibergeil H.*: *Diabetes mellitus*. 2. Auflage, VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1978;
4. *Dumitrescu C.*: *Viata Med.* (1980). 4. 167;
5. *Fiedler H.*: *Z. f. med. Labordg.* (1978). 2, 134;
6. *Gerő L., Tamás Gy.*: *Orv Hetil.* (1977), 20, 1165;
7. *Hans K., Ackerblom S.*: *Diabetologia* (1970), 6. 130;
8. *Hörter P.*: *Diabetes mellitus*. Springer-Verlag, Heidelberg-Berlin-New York, 1977;
9. *Ionescu-Tîrgoviște I.*: *Produse farmaceutice* (1981). 31;
10. *Magyar I., Tamás Gy.*: *Diabetes mellitus*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1979;
11. *Pavel I., Sdrobici D., Pieptea R.*: *Diabetul zaharat*. Ed. Academiei R.S.R., București, 1974;
12. *Puskás Gh., Indig Bianca, Metz B. Olga*: *Revista Medicală* (1981). 1 310;
13. *Rodriguez J., Minor L.*: *Munch. med. Wschr.* (1977), 38, 1215.

A szerkesztőségbe érkezett: 1982. szeptember 25.

Olga B. Metz, Bianca Indig, Hedwig Drasser

CONTROL OF METABOLISM IN DIABETES MELLITUS OF THE CHILD WITH CONVENTIONAL AND MONOCOMPONENT INSULIN

During the treatment with conventional insulin preparations in diabetes mellitus, the occurrence of antiinsulinic antibodies is the cause of the development of resistance to this treatment. The therapeutical introduction of highly purified preparations called monocomponent insulins has considerably improved the results. The authors have studied in three groups of children the effectiveness of these preparations, made by Novo in Denmark, comparing them with the conventional insulin preparations. The results obtained prove the clear superiority of the monocomponent insulin preparations, which is obvious in the decrease of insulin demand for kg body weight/day, in the greater stability of metabolism, in the absence of complications such as allergic reactions and lipodystrophy, as well as more frequent and long-standing remission.