

## Evaluation of Blood Glucose Control Using HbA1c before and after Four Injections of Insulin Analogues in Children with Diabetes Mellitus Type 1

Zahra Razavi<sup>1\*</sup>, Parisa Pouya<sup>2</sup>, Mohammad Ali Saifrabiei<sup>3</sup>, Mohammad Kazem Sabzehei<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Student of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* **Corresponding Author:** Zahra Razavi, Department of Pediatrics, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: razavizahra@yahoo.com.au

### Abstract

**Received:** 14.05.2018

**Accepted:** 14.08.2018

#### How to Cite this Article:

Razavi Z, Pouya P, Saifrabiei MA, Sabzehei MK. Evaluation of Blood Glucose Control Using HbA1c before and after Four Injections of Insulin Analogues in Children with Diabetes Mellitus Type 1. *Avicenna J Clin Med.* 2018; 25(2): 92-98. DOI: 10.21859/ajcm.25.2.92

**Background and Objective:** Acceptable control of blood glucose is one of the most important goals of treatment management in diabetic children. An insulin therapy regimen with multiple daily injection or continuous subcutaneous insulin infusion has been admitted as a desirable therapeutic approach in children with diabetes mellitus type 1. This study was designed to evaluate the effect of intensive insulin therapy on HbA1c as an alternative for the conventional two-injection insulin therapy.

**Materials and Methods:** This descriptive-cross sectional study was conducted on 100 children and adolescents with diabetes mellitus type 1 at Pediatric Endocrinology Outpatient Clinic of Besat Hospital, Hamadan, Iran in 2017. The present study was conducted on the patients that were previously treated with twice-daily NPH and regular insulin, and then with four injections of insulin Aspart per day before each meal and insulin Glargine at bedtime. Demographic data included: age of onset of diabetes, weight, height, body mass index, duration of diabetes, number of hypoglycemic events, number of episodes of diabetic ketoacidosis (a year before and after the change of insulin regimen), number of insulin injections, type of insulin, injection device, and mean of HbA1c (a year before and after the change of insulin regimen). The data were analyzed using SPSS software (version 16) and appropriate statistical tests.

**Results:** The mean age of the patients was 11.41 years. Out of 100 subjects, 60 cases (60%) were female and 75% were male. In addition, 75% and 25% of the cases were urban and rural, respectively. The average body mass index was 19.65. The average number of visits to the clinic and measurement of HbA1c were 3.33 times a year. The mean of HbA1c before and after four injections per day was 8.4 and 8.1, respectively. There was a statistically significant difference ( $P=0.03$ ). The mean reduction was significant ( $P=0.001$ ) in subjects that were referred to the clinic and performed HbA1c more than three times a year. The frequency of reported hypoglycemia was 1.4 each year and the difference was not statically significant. There were no differences in terms of hypoglycemia events before and after four injections per day.

**Conclusion:** The findings of this study confirmed that multiple daily injection of insulin is associated with improved metabolic control of blood glucose. However, HbA1c levels were not in the range of good control.

**Keywords:** Diabetes Mellitus Type 1, Glycosylated Hemoglobin, Insulin Analogues

## بررسی وضعیت کنترل قند خون با استفاده از معیار HbA1c قبل و بعد از رژیم چهار نوبت تزریق آنالوگ‌های انسولین در کودکان مبتلا به دیابت نوع یک

زهرا رضوی<sup>۱\*</sup>، پریسا پویا<sup>۲</sup>، محمد علی سیف ربیعی<sup>۳</sup>، محمد کاظم سبزه‌ای<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> دانشجوی رشته پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: زهرا رضوی، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: razavizahra@yahoo.com.au

### چکیده

**سابقه و هدف:** کنترل مطلوب قند خون یکی از اهداف مدیریت درمان کودکان دیابتی می‌باشد. درمان مطلوب کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک، تزریق مکرر انسولین یا انفوزیون مداوم زیرپوستی است. در این راستا، مطالعه حاضر به منظور تعیین تأثیر رژیم انسولین‌درمانی ویژه یا شدید (Intensive) به جای رژیم انسولین‌درمانی مرسوم دو نوبتی طراحی و اجرا گردید.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه توصیفی- مقطعی حاضر در سال ۱۳۹۶ در ارتباط با کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع یک تحت درمان با انسولین که در درمانگاه غدد کودکان شهر همدان تحت پیگیری بودند، طراحی و اجرا شد. افرادی که در گذشته تحت درمان با انسولین دو نوبت در روز نوع NPH (Neutral Protamine Hagedorn) و Regular بودند و پس از آن تحت درمان با چهار نوبت تزریق آنالوگ‌های (سریع‌الثر Aspart قبل از هر وعده غذا و انسولین طولانی اثر Glargine) یک نوبت آخر شب قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. به منظور انجام پژوهش اطلاعات دموگرافیک و متغیرهایی از جمله مدت زمان ابتلا به دیابت، وزن، قد، شاخص توده بدنی، دفعات هیپوگلیسمی و کتواسیدوزیس یک سال قبل و بعد از تغییر رژیم انسولین و HbA1c یک سال قبل و بعد از تغییر رژیم انسولین، دفعات تزریق انسولین، نوع انسولین و وسیله تزریق آن جمع‌آوری گردید. داده‌های به دست آمده توسط آزمون‌های آماری متناسب و با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 آنالیز شدند.

**یافته‌ها:** در این مطالعه در مجموع ۱۰۰ بیمار واجد شرایط برر سی شدند. میانگین سنی بیماران ۱۱/۴۱ سال بود. ۶۰ نفر از بیماران (۶۰ درصد) دختر و ۴۰ نفر (۴۰ درصد) پسر بودند. علاوه بر این، ۷۵ درصد از بیماران ساکن شهر و ۲۵ درصد ساکن روستا بودند. میانگین توده بدنی افراد مورد مطالعه ۱۹/۶۵ بود. متوسط مراجعه به درمانگاه و اندازه‌گیری HbA1c نیز ۳/۳ بار در سال برآورد گردید. بر مبنای یافته‌ها، میانگین HbA1c قبل از تزریق چهار نوبتی برابر با ۸/۴ و پس از آن معادل ۸/۱ به دست آمد که این کاهش معنادار بود ( $P=0/03$ ). باید خاطر نشان ساخت در افرادی که بیش از سه بار در سال به درمانگاه مراجعه داشتند و HbA1c را بیش از سه بار در سال انجام داده بودند، میانگین کاهش HbA1c بیشتر و تفاوت معنادار بود ( $P=0/001$ ). از سوی دیگر، تعداد دفعات هیپوگلیسمی متوسط معادل ۱/۴ مورد گزارش شد که تفاوت قبل از تزریق و پس از آن معنادار نبود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که رژیم انسولین‌درمانی چند نوبتی (تزریق مکرر) با بهبود کنترل متابولیکی قند خون همراه است. با این وجود، میزان HbA1c در حد کنترل مطلوب نمی‌باشد.

**واژگان کلیدی:** آنالوگ‌های انسولین، دیابت شیرین نوع یک، هموگلوبین A گلیکوزیله

### مقدمه

دیابت نوع یک یکی از بیماری‌های مزمن شایع در کودکان و نوجوانان با عوارض کوتاه‌مدت و بلندمدت است. علت بیماری،

دیگر، آبا و همکاران در یک مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در مورد ۳۱۳ فرد مبتلا به دیابت نوع یک، اختلاف آماری معناداری را در میزان کاهش هموگلوبین گلیکوزیله‌شده بین دریافت‌کننده انسولین NPH و گلازین مشاهده نکردند؛ اما طی پیگیری، بهبود کنترل متابولیک با هر دو نوع انسولین از ۲۷/۸ به ۳۴/۲ درصد افزایش یافته بود [۱۰]. روسپو و همکاران نیز در مطالعه خود گزارش کردند که اثرات مفید تزریق مکرر و هدف‌گرفتن ۷ درصد <math>HbA1c</math> و عوارض بالقوه این روش درمان به اندازه کافی مورد ارزیابی قرار نگرفته است [۱۱].

با این وجود، مطالعات مختلف نشان می‌دهند که تنها نوع رژیم انسولین درمانی تعیین‌کننده کیفیت کنترل قند خون نخواهد بود؛ بلکه شیوه زندگی بیمار، شرایط فردی، انگیزه فرد برای کنترل قند خون، توانایی‌های مدیریت بیماری توسط بیمار و خانواده وی و نظارت سیستم‌های بهداشتی تأثیر بیشتری بر کیفیت کنترل متابولیکی دارند [۱۲، ۱۳].

با توجه به شیوع بالای دیابت نوع یک و اهمیت کنترل هرچه بهتر قند خون، بررسی تأثیر روش‌های درمانی مناسب ضروری به نظر می‌رسد. در این ارتباط، هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر انسولین دو نوبتی با NPH و انسولین Regular با رژیم چهار نوبتی شامل: انسولین گلازین به‌عنوان انسولین پایه و انسولین آسپارت به‌عنوان پوشش‌دهنده قند خون پس از غذا (bolus) در بیماران مبتلا به دیابت نوع یک می‌باشد. نتایج این مطالعه می‌تواند درمانگر و بیمار را در انتخاب مناسب‌ترین و کم‌عارضه‌ترین روش درمان راهنمایی کند. در صورت اثبات تأثیر رژیم چهار تزریقی در روز و کاهش HbA1c می‌توان خانواده‌ها و بیماران را به جایگزینی این رژیم انسولین درمانی تشویق نمود.

## مواد و روش‌ها

مطالعه توصیفی - مقطعی حاضر پس از تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان و دریافت رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از والدین بیماران به شکل نیمه‌تجربی مقایسه‌ای قبل و بعد در سال ۱۳۹۶ در ارتباط با کودکان مبتلا به دیابت نوع یک کمتر از ۱۹ سال در درمانگاه غدد کودکان بیمارستان بعثت همدان که یک مرکز ارجاع بیماران دیابتی می‌باشد، طراحی و اجرا گردید. افراد با سابقه بیش از دو سال ابتلا به دیابت که حداقل یک سال تحت رژیم انسولین NPH و Regular یعنی روش مرسوم انسولین‌درمانی بودند و سپس حداقل به مدت یک سال تحت رژیم چهار تزریقی در روز با قلم انسولین‌های آنالوگ گلازین و آسپارت قرار گرفته بودند، به روش سرشماری وارد مطالعه شدند. در روش مرسوم بیماران دو نوبت انسولین NPH و Regular را به شکل ویال که در سرنگ انسولین کشیده می‌شد، قبل از صبحانه و شام دریافت می‌کردند. پس از تغییر رژیم درمانی به رژیم چهار نوبتی، کل انسولین مورد نیاز به شکل سه تزریق قبل

تخریب خودایمنی سلول‌های بتای جزایر پانکراس می‌باشد. نتیجه این فرایند، بالا رفتن قند خون به دلیل اختلال متابولیسم قند، چربی و پروتئین در بدن و بروز عوارض حاد مانند کتواسیدوز دیابتی است. این اختلال متابولیسمی در طولانی‌مدت منجر به عوارض مزمنی مانند نارسایی کلیه و نابینایی می‌شود. ماهیت مزمن بیماری و عوارض آن بار عاطفی و اقتصادی بسیاری را بر خانواده و سیستم بهداشتی هر کشور تحمیل می‌کند. کنترل دقیق قند خون و جلوگیری از هایپرگلیسمی مزمن می‌تواند موجب تأخیر و یا جلوگیری از عوارض حاد و مزمن از قبیل رتینوپاتی، نوروپاتی، نوروپاتی و عوارض قلبی-عروقی شود. درمان اصلی دیابت نوع یک، تزریق انسولین می‌باشد. اهداف اصلی درمان عبارت هستند از: کنترل دقیق قند خون و اجتناب از هیپوگلیسمی و کتواسیدوز، جلوگیری و یا کاهش عوارض طولانی‌مدت دیابت از جمله نوروپاتی، نوروپاتی و رتینوپاتی، حفظ سبک زندگی عادی و روند رشد مناسب. پایش کیفیت کنترل گلوکز خون دربرگیرنده اندازه‌گیری مرتب قند خون در منزل توسط بیمار و اندازه‌گیری HbA1c هر سه تا چهار ماه یک بار می‌باشد. اندازه‌گیری هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) یک شاخص قابل اعتماد در ارزیابی کنترل سه ماهه قند خون است.

از زمان کشف انسولین انواع مختلفی از آن وارد بازار شده است. در گذشته درمان مرسوم دیابت نوع یک در کودکان، تزریق دو نوبتی انسولین NPH و Regular قبل از صبحانه و شام بوده است؛ اما امروزه رژیم درمانی مطلوب توصیه‌شده برای کودکان، رژیم ویژه یا شدید (Intensive) است که در آن از دو روش تزریق مکرر انسولین حداقل چهار نوبت در روز و یا انفوزیون مداوم زیرجلدی انسولین با پمپ استفاده می‌شود [۱، ۲]. در روش تزریق مکرر از انسولین گلازین که یک آنالوگ طولانی اثر انسولین است به‌عنوان انسولین پایه و از انواع سریع‌الاثر آن مانند لیسپرو یا آسپارت قبل از وعده‌های غذایی و یا میان‌وعده به‌عنوان بولوز استفاده می‌شود.

مطالعات نشان می‌دهند که درمان Intensive دیابت نوع یک در کودکان با انسولین زیرجلدی و یا تزریقات مکرر در نزدیک‌شدن قند خون به محدوده قابل قبول، پذیرفته‌تر از رژیم دو نوبتی می‌باشد و خطر بروز عوارض مزمن و هیپوگلیسمی‌های شدید را به‌ویژه در بیماران با سن کم کمتر می‌کند [۳-۷]. در این راستا، لالی و همکاران در دو گروه ۲۸ نفره دیابتی نوع یک نشان دادند که تزریق انسولین Lispro همراه با NPH باعث بهبود درازمدت قند خون ۲۴ ساعته و کاهش درصد HbA1c نسبت به انسولین Regular می‌شود. در این مطالعه درمان شدید با Lispro+NPH منجر به هیپوگلیسمی کمتری گردید [۸]. نوردوال و همکاران نیز نشان دادند که درمان مطلوب و شدید دیابت قند خون (۷ درصد <math>HbA1c</math>) با کنترل بهتر قند خون نسبت به رژیم انسولین‌درمانی مرسوم همراه می‌باشد و در پیشگیری از عوارض دیررس دیابت نقش مهمی دارد [۹]. از سوی

یا کاهش سطح هشیاری همراه بودند، به‌عنوان هیپوگلیسمی شدید در نظر گرفته شدند [۱۴، ۱۵]. HbA1c بین ۷/۹-۶ به‌عنوان کنترل خوب، ۸-۹/۹ به‌عنوان کنترل متوسط و HbA1c بیش از ۱۰ درصد به‌عنوان کنترل ضعیف در نظر گرفته شد [۱۶].

باید خاطرنشان ساخت که افراد فاقد پیگیری دوره‌ای مرتب (حداقل سه نوبت در سال)، افرادی که آزمایش قند خون اندازه‌گیری شده در منزل (حداقل یک بار در هفته) و HbA1c سه نوبت در یک سال را نداشتند، افرادی که به هر دلیلی رژیم چهار نوبتی را ادامه ندادند بودند، افراد دارای بیماری‌های همزمان مانند بیماری‌های کلیوی و افراد مصرف‌کننده داروهای تأثیرگذار بر قند خون از قبیل کورتون از این مطالعه حذف گردیدند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 تجزیه و تحلیل شدند. برای توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف داده‌های کیفی از درصد و نسبت استفاده شد. جهت آزمودن متغیرهای کمی نیز در صورت پیروی از توزیع طبیعی از تی-آستیدنت و در غیر این صورت از آزمون من-ویتنی استفاده گردید. علاوه‌براین، برای آزمون متغیرهای کمی از آزمون کای اسکور بهره گرفته شد و سطح معناداری معادل  $P \leq 0.05$  لحاظ گردید.

### یافته‌ها

در این مطالعه در مجموع ۱۰۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع یک با میانگین سنی  $41 \pm 11$  سال واجد شرایط بررسی شدند. ۶۰ نفر از افراد مورد مطالعه (۶۰ درصد) دختر و ۴۰ نفر (۴۰ درصد) پسر بودند. ۷۵ درصد از افراد ساکن شهر و ۲۵ درصد ساکن روستا بودند. میانگین طول مدت ابتلا به دیابت  $2.2 \pm 5.1$  سال بود و میانگین BMI پسران  $23.2 \pm 19.8$  و برای دختران  $24.4 \pm 19.5$  کیلوگرم بر متر مربع به‌دست آمد. میانگین دفعات مراجعه به درمانگاه و ویزیت توسط پزشک معالج نیز  $34/3$  بار در سال برآورد گردید. توصیف کمی داده‌های مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

از غذا از آنالوگ سریع‌الاث‌ر Aspart با نام تجاری Novorapid (ساخت شرکت نووو نوردیسک) و یک نوبت انسولین طولانی اثر Glargine با نام تجاری (ساخت شرکت سانوفی) که به شکل قلم پر شده و با سر سوزن نازک‌تر در دسترس بود، مورد استفاده بیماران قرار گرفت. شایان ذکر است که اطلاعات مورد نیاز این مطالعه از پرونده پزشکی سرپایی بیماران استخراج گردید و در قالب پرسشنامه تکمیل شد. این اطلاعات مربوط به جنس، سن، محل سکونت (شهر یا روستا)، قد، شاخص توده بدنی (BMI: Body Mass Index)، سن شروع دیابت، تعداد دفعات اندازه‌گیری قند خون، تعداد دفعات مراجعه به درمانگاه غدد، طول مدت دیابت، متوسط قند خون‌های اندازه‌گیری شده در آزمایشگاه، میانگین میزان HbA1c در یک سال قبل و بعد از تغییر رژیم درمانی و یک سال قبل و بعد از تغییر رژیم انسولین، تعداد موارد هیپوگلیسمی و تعداد دفعات بروز کتواسیدوز دیابتی (DKA: Diabetic Ketoacidosis) منجر به بستری در طول یک سال قبل و بعد از تغییر رژیم انسولین بودند. تعداد دفعات تزریق انسولین، نوع انسولین، نام دستگاه اندازه‌گیری قند خون (گلوکومتر) و میانگین HbA1c یک سال قبل و بعد از تغییر رژیم درمانی نیز جمع‌آوری شدند و وارد پرسشنامه گردیدند. اندازه‌گیری قند خون بیماران با استفاده از دستگاه گلوکومتر انجام شد. همچنین، وزن افراد با استفاده از ترازو و قد ایستاده در بعد از ظهر توسط قدسنج دیواری سکا اندازه‌گیری گردید. شاخص توده بدنی نیز از طریق تقسیم وزن بر مربع قد به متر به‌دست آمد. میانگین قند خون‌های اندازه‌گیری شده در منزل با استفاده از دستگاه گلوکومتر آکو چک و میانگین HbA1c اندازه‌گیری شده در یک سال قبل از تغییر رژیم درمانی و یک سال بعد از اجرا شدن چهار تزریق انسولین در روز محاسبه شد و نتایج در پرسشنامه ثبت گردید. HbA1c نیز با استفاده از دستگاه DCA 2000 ساخت شرکت بایر (Bayer, Tarrytown, NY) اندازه‌گیری شد. در این مطالعه قند خون کمتر از ۶۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به‌عنوان هیپوگلیسمی خفیف و مواردی از افت قند خون که با تشنج و

جدول ۱: توصیف متغیرهای کمی بررسی شده در افراد مورد مطالعه

میانگین	انحراف معیار	کمیته	بیشینه
سن (سال)	۱۱/۴۱	۳/۵	۴
HbA1c یک سال قبل	۸/۴	۱/۲	۶/۲
HbA1c یک سال بعد	۸/۱	۱/۱	۶
قند خون ناشتا	۱۴۲/۱	۲۷/۵	۸۵
قند خون دو ساعت بعد از غذا	۲۳۹/۵	۴۷/۱	۱۵۰
دفعات مراجعه	۳/۳	۱/۱	۱
هیپوگلیسمی	۱/۴	۱/۱	۰
شاخص توده بدنی	۱۹/۶	۴/۱	۱۰/۹
طول ابتلا به دیابت (سال)	۵/۱	۲/۲	۱

دفعات مراجعه به پزشک معالج و میانگین HbA1c ارتباط معناداری مشاهده گردید و در افرادی که بیشتر از سه بار در سال مراجعه به پزشک داشتند، افت این شاخص معنادار بود. باید خاطرنشان ساخت که بین شاخص توده بدنی و میانگین HbA1c پس از تزریق چهار نوبتی ارتباط معناداری به دست نیامد (جدول ۲). در دفعات هیپوگلیسمی خفیف تا شدید و دفعات بروز کتواسیدوز دیابتی نیز بین دو گروه تفاوت معناداری مشاهده نشد.

مطابق با نتایج، میانگین HbA1c قبل از رژیم چهار نوبتی  $8/4 \pm 0/11$  و پس از آن  $8/1 \pm 0/11$  به دست آمد که این کاهش معنادار بود و ارتباطی با جنس و سن بیماران نداشت؛ به طوری که در هر دو جنس و در تمامی گروه‌های سنی زیر ۵ سال، ۵ تا ۱۰ سال، ۱۰ تا ۱۵ سال و بالای ۱۵ سال به شکل معناداری کاهش یافته بود. بین طول ابتلا به دیابت (بالای پنج یا زیر پنج سال) با کاهش HbA1c نیز ارتباطی مشاهده نشد و این متغیر در هر دو گروه به طور یکسان کاهش یافت. از سوی دیگر، بین

جدول ۲: ارتباط تغییرات HbA1c قبل و بعد از رژیم چهار نوبتی بر حسب متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	قبل از تزریق چهار نوبتی	پس از تزریق چهار نوبتی	سطح معناداری			
	میانگین	انحراف معیار	میانگین			
HbA1c	۸/۴	۰/۱۲	۸/۱	۰/۱۱	۰/۰۳	
جنسیت	پسر	۸/۲	۰/۲۱	۷/۸	۰/۱۸	۰/۰۰۱
	دختر	۸/۵	۰/۱۵	۸/۲	۰/۱۳	۰/۰۰۲
طول دوره بیماری	کمتر و مساوی پنج سال	n=۶۱	۸/۲	۰/۱۶	۸/۱	۰/۰۴
	بیش از پنج سال	n=۳۹	۸/۷	۰/۱۷	۸/۱	۰/۰۰۱
دفعات مراجعه	کمتر و مساوی سه بار	n=۴۸	۸/۲	۰/۱۶	۸/۲	۰/۹۱۹
	بیش از سه بار	n=۵۲	۸/۶	۰/۱۸	۷/۹	۰/۰۰۱
شاخص توده بدنی	کمتر و مساوی ۱۸/۵	n=۳۹	۸/۲	۰/۲۱	۷/۹	۰/۳۹۹
	۱۸-۲۵/۵	n=۵۱	۸/۶	۱/۲	۸/۲	۰/۰۸
گروه‌های سنی	بیش از ۲۵	n=۱۰	۷/۹	۰/۵۶	۷/۵	۰/۰۸
	کمتر از پنج سال	n=۱۰	۸/۴	۰/۴۲	۸/۱	۰/۰۰۷
گروه‌های سنی	۵-۱۱ سال	n=۳۰	۸/۱	۰/۸۷	۷/۹	۰/۰۰۳
	۱۲-۱۵ سال	n=۲۸	۷/۷	۰/۲۵	۷/۴	۰/۰۰۵
	۱۶-۱۸ سال	n=۳۲	۷/۲	۰/۱۵	۷/۰	۰/۰۰۱

## بحث

بیشتری را نسبت به انسولین‌های متوسط و کوتاه اثر نشان می‌دهند. همچنین آن‌ها باعث کاهش چشمگیر عوارض جدی مرتبط با کنترل ضعیف بیماری در بیماران، کاهش میزان ناراحتی و کاهش بار مالی و هزینه تحمیل‌شده بر بیمار می‌شوند. علاوه بر این، انسولین گلازژین با دفعات هیپوگلیسمی کمتری همراه می‌باشد [۱۸، ۱۹]. در این راستا، سامان و همکاران با مطالعه ۱۵۹۲ فرد مبتلا به دیابت نوع یک در گروه سنی ۱۲ تا ۲۴ سال دریافتند که تغییر رژیم انسولین و مداخلات درمانی شدیدتر باعث می‌شود که HbA1c این افراد از  $8/8 \pm 2/3$  به  $8/1 \pm 2$  درصد برسد [۱۸]. پس‌چ و همکاران نیز نشان دادند که استفاده از انسولین گلازژین به جای NPH در رژیم درمانی افراد مبتلا به دیابت با پایین‌رفتن میانگین قند خون و HbA1c و دفعات کمتر هیپوگلیسمی همراه است [۱۹]. از سوی دیگر، فولرتون و همکاران در یک بررسی مروری با جستجوی سیستماتیک در پایگاه داده‌های کتابخانه کارکین، MEDLINE و EMBASE در سال ۲۰۱۲ عنوان نمودند که کنترل دقیق قند خون خطر ابتلا به عوارض عروق کوچک را کاهش می‌دهد که این

در مطالعه حاضر تأثیر دو رژیم مختلف انسولین درمانی دو نوبتی NPH و Regular یعنی روش مرسوم انسولین درمانی با رژیم چهار نوبتی تزریق انسولین در روز Intensive (سه تزریق قبل از غذا، آنالوگ سریع‌الاثر Aspart و یک نوبت انسولین طولانی اثر Glargine) بر کنترل متابولیک افراد دیابتی نوع یک دیابت مقایسه گردید. در این مطالعه اختلاف معناداری در کنترل قند خون (میانگین HbA1c) در دو رژیم مشاهده شد و درمان با چهار تزریق در روز با کنترل متابولیکی بیشتری همراه بود. با این حال، تغییر رژیم انسولین منجر به قرارگرفتن بیماران در گروه با کنترل مطلوب (۷ درصد  $HbA1c <$ ) که یکی از اهداف مهم درمان دیابت است، نگردید. مطالعات متعدد نشان می‌دهند که درمان Intensive دیابت نوع یک در کودکان با انسولین زیرجلدی و یا تزریقات مکرر در نزدیک‌تر شدن قند خون به محدوده قابل قبول، پذیرفته‌تر از رژیم دو نوبتی است [۱۶، ۱۷]؛ بنابراین، رژیم‌های انسولین با استفاده از آنالوگ‌های طولانی‌مدت و کوتاه‌مدت به‌عنوان پوشش basal-bolus و یا انفوزیون مداوم زیرجلدی انسولین، درمان ایده‌آل دیابت نوع یک می‌باشند و مزایای بالینی

خود را در محدوده طبیعی و یا نزدیک به آن نگه دارند. از سوی دیگر، نتایج مطالعه حاضر گویای آن بود که سن ابتلا به دیابت و طول مدت بیماری در چگونگی کنترل دیابت نقشی ندارد و تغییر رژیم انسولین بدون توجه به سن باعث بهبود نسبی و کنترل بهتر قند خون می‌شود. باید خاطرنشان ساخت که در مطالعه حاضر هیچ موردی از کتواسیدوز مشاهده نگردید که این امر بیانگر کمپلینانس خوب بیماران دیابتی در مرکز ما می‌باشد.

مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر گذشته‌نگر بودن آن بود؛ از این رو اشکالاتی که در مطالعات گذشته‌نگر وجود دارد، در مورد این مطالعه نیز صدق می‌کنند. همچنین در این مطالعه میزان وزن قبل و بعد از تغییر رژیم درمانی مقایسه نگردید تا مشخص شود که آیا رژیم چهار نوبتی با افزایش وزن همراه بوده است یا خیر؟ به بررسی هزینه دو نوع درمان و میزان رضایت بیماران و خانواده آن‌ها نیز پرداخته نشد. از آنجایی که تزریق‌های مکرر ممکن است موجب ناراحتی بیمار و خانواده وی گردد، هزینه بیشتری داشته و در دسترس همگان نباشد و یا بیمه در تأمین هزینه آن محدودیت داشته باشد، لازم است مطالعات بعدی با مدت زمان طولانی‌تر در حجم نمونه بیشتر با هدف ارزیابی و برطرف کردن محدودیت‌های مطالعه حاضر صورت گیرند.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که رژیم انسولین درمانی چند نوبتی (تزریق مکرر) با بهبود نسبی کنترل متابولیکی قند خون همراه است. با این وجود، میزان HbA1c در حد کنترل مطلوب نمی‌باشد. با توجه به اهمیت کنترل مناسب قند خون در جلوگیری از عوارض طولانی‌مدت دیابت، برنامه‌ریزی با تمرکز بیشتر بر کنترل گلیسمی در بیماران دیابتی ضروری است. علاوه بر این، شناسایی موانع کنترل مطلوب قند خون و به‌کارگیری استراتژی‌های مناسب برای حذف این موانع در بیماران تحت هر نوع رژیم درمانی با انسولین ضروری می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دوره دکترای عمومی پزشکی مصوب دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان مراتب قدردانی خود را از بیماران و خانواده‌های آن‌ها برای همکاری ارزشمندشان در جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز این مطالعه اعلام می‌دارند. همچنین از اعضای مرکز تحقیقات بیمارستان بعثت همدان به دلیل کمک شایانی که در تکمیل این کار نمودند، سپاسگزاری می‌شود. شایان ذکر است که هیچ‌گونه تعارض منافی در مطالعه حاضر وجود نداشته است.

اثر عمدتاً در بیماران جوان‌تر در مراحل اولیه بیماری مشاهده گردید [۲۰].

با وجود مزایای ذکرشده، برخی از صاحب‌نظران و محققان معتقد هستند که روش تزریق مکرر لزوماً با کنترل مطلوب‌تر قند خون همراه نمی‌باشد [۱۱، ۱۳، ۲۱]؛ به‌عنوان مثال هول و همکاران در یک مطالعه وسیع چند مرکزی و چند مرحله‌ای در مورد نوجوانان طی یک دوره سه ساله، کنترل متابولیک، هیپوگلیسمی شدید و افزایش وزن افراد دیابتی نوع یک را ارزیابی نمودند. در این مطالعه از بین ۲۸۷۳ آزمودنی کودک و نوجوان در سال ۱۹۹۵، ۸۷۲ نفر مجدداً در سال ۱۹۹۸ بررسی شدند و رژیم‌های انسولین HbA1c، دوز روزانه انسولین، تغییرات در شاخص توده بدنی و هیپوگلیسمی شدید در این افراد مورد ارزیابی قرار گرفت. بر مبنای نتایج در طول سه سال، استفاده از رژیم‌های چهار تزریقی از ۴۲ به ۷۱ درصد افزایش یافته بود؛ در حالی که ۲۵۱ نفر هنوز با رژیم دو بار تزریق انسولین در روز و ۳۶۵ نفر با رژیم چند بار تزریق انسولین در روز باقی مانده بودند و رژیم درمانی ۲۵۶ نفر از آن‌ها از دو بار تزریق در روز به چند تزریق در روز تغییر داده شده بود. نتایج این مطالعه گویای آن بود که در هیچ‌یک از زیرگروه‌ها حتی در گروهی که درمان آن‌ها از رژیم دو بار در روز به چند بار در روز تغییر یافته بود، بهبودی در کنترل متابولیک مشاهده نگردید؛ در مقابل، افزایش شاخص توده بدنی در این گروه بیشتر بود [۱۳]. نکته قابل توجه در مجموع مطالعات انجام‌شده این است که در جریان پیگیری‌های بیماران برای ارزیابی هر یک از روش‌های درمانی، بیماران به اهداف درمان نزدیک گردیده‌اند. پژوهشگران این یافته را به بهبود نظارت و پیگیری و روند خودمراقبتی افراد دیابتی در هر دو گروه رژیم دو نوبتی (درمان مرسوم) و چهار تزریقی (درمان مطلوب) ارتباط می‌دهند [۲۱].

در این مطالعه میانگین HbA1c بیماران در حد کنترل متوسط (۸-۸/۳) بود که از جمله علل آن ممکن است عدم وجود انگیزه در بیماران برای خودمراقبتی، ناکافی بودن آموزش به بیماران و خانواده‌ها، عدم دسترسی به خدمات درمانی لازم و عدم دسترسی به مراکز مسئول آموزش به این دسته از بیماران باشد. شناسایی علل مهم در مطالعات بعدی ممکن است به بهبود کنترل قند خون بیماران دیابتی منجر شود. علاوه بر این، میانگین موارد افت قند خون تشخیص‌داده‌شده قبل و بعد از تغییر رژیم درمانی در مطالعه حاضر معادل ۱/۴ مورد بود و اختلاف معناداری بین دو گروه مشاهده نشد. باید توجه داشت که این یافته قابل انتظار بود؛ زیرا بیماران در گروه کنترل متوسط قند خون قرار داشتند؛ در حالی که خطر بروز افت قند مکرر اغلب در افرادی بالاتر است که خود یا خانواده‌های آن‌ها تلاش می‌کنند قند خون

## REFERENCES

- Garg S, Moser E, Dain MP, Rodionova A. Clinical experience with insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(11):835-46. PMID: 20969435 DOI: 10.1089/dia.2010.0135
- de Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT, Aanstoot HJ, Aman J, Cameron F, et al. Study group on childhood diabetes 2005



- continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;**30**(9):2245-50. PMID: 17540955 DOI: 10.2337/dc07-0475
3. Phelan H, King B, Anderson D, Crock P, Lopez P, Smart C. Young children with type 1 diabetes can achieve glycemic targets without hypoglycemia: results of a novel intensive diabetes management program. *Pediatr Diabetes*. 2018; **19**(4):769-75. PMID: 29504243 DOI: 10.1111/vedi.12644
  4. Ludvigsson J, Bolli GB. Intensive insulin treatment in diabetic children. *Diabetes Nutr Metab*. 2001;**14**(5):292-304. PMID:11806471
  5. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. study group of insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;**23**(5):639-43. PMID: 10834423
  6. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessières-Lacombe S, Tauber JP. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The study group for the development of pump therapy in diabetes. *Diabetes Care*. 2000;**23**(9):1232-5. PMID: 10977011
  7. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J, Veroniki AA, Isaranuwachai W, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;**349**:g5459. PMID: 25274009
  8. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P, Torloni E, Pampanelli S, Compagnucci P, et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at meal time. *Diabetes Care*. 1999;**22**(3):468-77. PMID: 10097931
  9. Nordwall M, Arnqvist HJ, Bojestig M, Ludvigsson J. Good glycemic control remains crucial in prevention of late diabetic complications- the linköping diabetes complications study. *Pediatr Diabetes*. 2009;**10**(3):168-76. PMID: 19175900 DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00472.x
  10. Machado-Alba JE, Medina-Morales DA. Comparison of the impact of human vs analogue insulins on glycosylated haemoglobin in a population with diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2016;**70**(12):996-1002. PMID: 28032423 DOI: 10.1111/ijcp.12904
  11. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;**6**:CD010137. PMID: 28594069 DOI: 10.1002/14651858.CD010137.pub2
  12. O'Hagan M, Harvey JN; Brecon Group. Glycemic control in children with type 1 diabetes in wales: influence of the pediatric diabetes specialist nurse. *Diabetes Care*. 2010;**33**(8):1724-6. PMID: 20435792 DOI: 10.2337/dc09-2304
  13. Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ, et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidoere study group. *Eur J Pediatr*. 2003;**162**(1):22-9. PMID: 12486503 DOI: 10.1007/s00431-002-1037-2
  14. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018;**61**(2):267-74. PMID: 29797212 DOI: 10.1007/s12020-018-1635-z
  15. Lone SW, Siddiqui EU, Muhammed F, Atta I, Ibrahim MN, Raza J. Frequency, clinical characteristics and outcome of diabetic ketoacidosis in children with type-1 diabetes at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2010;**60**(9):725-9. PMID: 21381577
  16. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, Hanas R, Swift P, Klingensmith GJ. Assessment of glycemic control and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;**10**:71-81. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00582.x
  17. Aschner P, Horton E, Leiter LA, Munro N, Skyler JS; Global partnership for effective diabetes management. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the global partnership for effective diabetes management. *Int J Clin Pract*. 2010;**64**(3):305-15. PMID: 20456170 DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02296.x
  18. Sämann A, Lehmann T, Kloos C, Braun A, Hunger-Dathe W, Wolf G, et al. Flexible, intensive insulin therapy and dietary freedom in adolescents and young adults with Type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabet Med*. 2008;**25**(5):592-6. PMID: 18445173 DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02406.x
  19. Pesić M, Zivić S, Radenković S, Velojić M, Dimić D, Antić S. Comparison between basal insulin glargine and NPH insulin in patients with diabetes type 1 on conventional intensive insulin therapy. *Vojnosanit Pregl*. 2007;**64**(4):247-52. PMID: 17580534
  20. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;**2**:CD009122. PMID: 24526393 DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2
  21. Rostami P, Setoodeh A, Rabbani A Nakhaei-Moghadam M, Varzaneh N, Rezaei N. A randomized clinical trial of insulin glargine and aspart, compared to NPH and regular insulin in children with Type 1 diabetes mellitus Iranian. *Iran J Pediatr*. 2014;**24**(2):173-8. PMID: 25535536