

## STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 1 jest częstą przewlekłą chorobą u dzieci, przebiega z destrukcją komórek B trzustki i w efekcie cechuje się niedoborem insuliny. Występowanie cukrzycy na świecie ma charakter globalny, występuje we wszystkich krajach z różną częstością. Rozwój cukrzycy zależy od wielu czynników, między innymi od czynników genetycznych, środowiskowych i infekcyjnych.

Następstwem cukrzycy jest występowanie ostrych i przewlekłych powikłań. Początek cukrzycy typu 1 często przebiega z kwasicą ketonową, która może być stanem zagrożenia życia pacjenta. W Polsce częstość DKA szacowana jest na 22-30% przy rozpoznaniu choroby. Leczenie kwasicy ketonowej wymaga hospitalizacji, dożylnego leczenia płynami i insuliną, możliwe jest wystąpienie powikłań. W przebiegu cukrzycy typu 1, po intensywnym wstępnym leczeniu, u większości pacjentów występuje okres remisji, czyli przejściowego obniżonego zapotrzebowania na insulinę.

W Polsce, podobnie jak w innych krajach europejskich, wzrasta częstość zachorowań na cukrzycę typu 1 u dzieci i młodzieży. Największy przyrost zachorowań notuje się w grupach dzieci młodszych, poniżej 5 roku życia. Częstsze występowanie choroby w populacji powinno powodować lepszą znajomość jej objawów wśród lekarzy pediatrów i rodzinnych, szybsze stawianie rozpoznania i właściwe leczenie. Dotychczas przeprowadzono niewiele badań dotyczących oceny i zmienności w czasie parametrów demograficznych i klinicznych, jak również analizy schematów leczenia u dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 na przestrzeni lat.

Celem pracy była ocena stanu klinicznego pacjentów w momencie rozpoznania choroby, analiza parametrów demograficznych, klinicznych oraz analiza schematów leczenia i realizacji obowiązujących zaleceń dotyczących leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w okresie od 2000 roku do 2018 na podstawie analizy:

- zmienności na przestrzeni lat parametrów demograficznych, klinicznych i biochemicznych u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1
- postępowania farmakologicznego w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1
- porównania zastosowanego leczenia z dostępnymi standardami
- oceny długofalowego leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 – ustalenie czynników wpływających na okres remisji, dawki insuliny i wyrównanie metaboliczne w odniesieniu do

wstępnych parametrów demograficznych, klinicznych i biochemicznych w momencie zachorowania na cukrzycę typu 1

Pacjenci: Do badanej grupy zakwalifikowano 687 pacjentów w wieku od 0 do 18 lat, leczonych z powodu nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1 w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Dziecięcym w Olsztynie w okresie od 01.01.2000 do 31.12.2018. Z tej grupy 599 pacjentów wymagało leczenia dożywelnego. Pacjentów podzielono na 4 grupy wiekowe: 0-5 lat, 6-10 lat, 11-14 lat i 15-18 lat i na 6 grup według daty zachorowania w okresach 3-letnich: 2000-2002; 2003-2005; 2006-2008; 2009-2011; 2012-2014; ostatnia grupa z lat 2015-2018 obejmowała pacjentów z 4 ostatnich roczników.

Metody: przeanalizowano dokumentację medyczną z leczenia szpitalnego pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 z lat 2000-2018. Uzyskane dane demograficzne, kliniczne i biochemiczne opracowano statystycznie. Podobnie przeanalizowano leczenie pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, w tym z kwasicą ketonową – dane poddano analizie statystycznej.

Dokumentację z Poradni Cukrzycowej przeanalizowano pod kątem długości trwania okresu remisji, stosowanej dawki insuliny, wyrównania metabolicznego. Analiza statystyczna: Dane zgromadzono przy użyciu arkusza kalkulacyjnego MS Excel. Uzyskane wyniki badań zestawiono za pomocą programu Microsoft Office Excel. Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem programu komputerowego STATISTICA 13PL. W przypadkach danych o charakterze ilościowym wyniki opisano przy użyciu następujących parametrów: liczba przypadków (N), wartość średnia (M), Przedział ufności  $\pm 95\%$  mediana (Me), minimum (Min), maksimum (Max), Q1- kwartyl pierwszy i Q3 – kwartyl trzeci oraz odchylenie standardowe (SD). Dane o charakterze zmiennych jakościowych (kategoryzowanych) zostały opisane przez zestawienie liczby przypadków (N) i ich procentowy udział (%) w badanej grupie. W celu zobrazowania rozkładu wyników zastosowano test chi-kwadrat ( $\chi^2$ ) w grupach zmiennych niezależnych. Do porównania średnich w grupach zastosowano test t-Studenta dla dwóch grup oraz ANOVA (F) dla wielu grup. Za poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ .

W celu sprawdzenia istotności różnic zmiennych pomiędzy grupami w przypadku rozkładów parametrycznych zastosowano test analizy wariancji ANOVA (F), a w przypadku rozkładów nieparametrycznych test U Manna Whitneya (U). W analizie szczegółowej użyto testu post-hoc NIR. Za poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ .

Wyniki: z analizy danych demograficznych uzyskano dane określające średni wiek pacjentów  $9,7\pm 4,4$  lat, wiek dziewczynek był nieco niższy niż chłopców. Stwierdzono, że od 2009 roku dzieci były statystycznie młodsze niż w początkowych latach obserwacyjnych.

W badanej grupie stwierdzono niewielką przewagę dziewczynek. Większość pacjentów – 63,03% mieszkała w mieście. U 62,2% występowała w rodzinie cukrzyca. Dzieci najczęściej pochodziły z 1 ciąży, urodzone były o czasie z prawidłową masą ciała. Średni czas karmienia piersią wynosił 36,99 tygodnia. Zimą zachorowała największa grupa dzieci 30,57%. Średni wskaźnik BMI był podobny w poszczególnych okresach 3-letnich, choć w grupie dzieci z nadwagą i otyłością wskaźnik BMI obecnie jest wyraźnie wyższy –  $25,59 \text{ kg/m}^2$  niż w początkowym okresie obserwacji –  $20,71 \text{ kg/m}^2$ . Dane dotyczące początku choroby: w stanie dobrym i średnim przyjęto większość pacjentów, w stanie ciężkim 12,66%. Stwierdzono tendencję do zwiększania się, w okresach 3-letnich, odsetka pacjentów przyjmowanych do szpitala w stanie dobrym. Średni czas występowania objawów poprzedzających rozpoznanie cukrzycy  $-22\pm 20,3$  z medianą 14 dni, był on istotnie dłuższy u dziewczynek, skracał się na przestrzeni kolejnych okresów 3-letnich, był najkrótszy w najmłodszej grupie wiekowej. U dzieci obserwowano różne objawy cukrzycy: polidypsję (u 94,32%), poliurię (u 94,03%), nykturię (u 92,43%) oraz chudnięcie (u 88,21%).

Z chorób dodatkowych najczęściej u dzieci występowało chorobą grzybicze zapalenie błon śluzowych u 67,54% pacjentów, najczęstszą chorobą autoimmunizacyjną było zapalenie tarczycy – u 16,3%.

Badania dodatkowe przy przyjęciu do szpitala: średnia glikemia wynosiła  $453,65\pm 198,7 \text{ mg/dl}$  z medianą 410 mg/dl, średnia wartość pH wynosiła  $7,32\pm 0,1$  z medianą 7,36, średnia wartość NZ wynosiła  $8,58\pm 8,6$  z medianą 5,7; średnia wartość  $\text{HCO}_3$  wyniosła  $17,6\pm 6,9 \text{ mmol/l}$  z medianą 19,4 mmol/l. Średnie wartości pH dzieci w wieku 0-5 lat ( $7,29\pm 0,14$ ) były istotnie niższe od wyników dzieci starszych. Kwasicę ketonową stwierdzono u 26,78% dzieci.

Dzieci w grupie z kwasicą ketonową były istotnie statystycznie młodsze od dzieci bez kwasicy przy rozpoznaniu cukrzycy, ciężka kwasica ketonowa występowała statystycznie istotnie częściej u dziewczynek (15,96% vs 3,3%). Średnia wartość HbA1c w badanej grupie wyniosła  $11,73\%\pm 2,37\%$  z medianą 11,6%, u dziewczynek była istotnie wyższa, u dzieci najmłodszych istotnie niższa niż u starszych, stwierdzono obniżania się wartości HbA1c na przestrzeni analizowanych lat w okresach 3-letnich.

Powikłania kwasicy ketonowej: w badanej grupie nie odnotowano zgonów, obrzęk mózgu wystąpił u 0,58% pacjentów, hypokaliemia wystąpiła u 21% pacjentów, u 12,52% dzieci wystąpiły choroby infekcyjne dróg oddechowych lub przewodu pokarmowego w trakcie hospitalizacji. U 3,2% dzieci wystąpiły sytuacyjne zaburzenia zachowania związane z rozpoznaniem i leczeniem cukrzycy.

Leczenie kwasicy ketonowej: insulinoterapia dożylna w 1 dobie leczenia – średni czas leczenia dożylnego insuliny –  $25,3 \pm 11,4$  godzin (najdłuższy u najmłodszych dzieci, skracający się czas leczenia insuliny na przestrzeni badanych 19 lat); średnia dawka insuliny –  $0,08$  j/kg/h, dawka początkowa w 1 godzinie  $0,04$  j/kg/h, w 2 godzinie  $0,05$  j/kg/h. Na przestrzeni analizowanych 19 lat leczenia widoczna jest tendencja do stosowania coraz mniejszych dawek insuliny w leczeniu dożylnym, jak również podskórnym w 2-3 dobie leczenia i w przeddzień wypisu ze szpitala.

Stosowane dawki insuliny były zgodne ze standardem zawartym w zaleceniach PTD 2022. Płynoterapia dożylna – średni czas  $23,8$  godzin  $\pm 11,5$  godzin, krótszy u chłopców, dłuższy w grupie dzieci z ciężką kwasicą ketonową. Średnia ilość stosowanych płynów –  $4,11 \pm 1,54$  ml/kg/h, w 1 godzinie leczenia stosowano  $7,65$  ml/kg/h, w 2 godzinie  $6,76$  ml/kg/h, uzyskując średni spadek glikemii o  $68,38$  mg/dl w 1 godzinie leczenia i  $71,01$  mg/dl w 2 godzinie leczenia. Stosowanie wodorowęglanu sodu – lek stosowano rzadko, jedynie u 3,64% badanej grupy, w początkowych latach obserwacyjnych, od 2015 roku nie zastosowano tego preparatu w leczeniu kwasicy ketonowej.

Postępowanie lecznicze dotyczące stosowania płynów dożylnie, jak i wodorowęglanu sodu jest zgodne z obowiązującym standardem, czyli zaleceniami PTD z kolejnych lat.

Analiza leczenia ambulatoryjnego: średni czas opieki w Poradni wynosił  $74,79$  miesięcy ( $6,24$  lat)  $\pm 39,59$  miesięcy z medianą  $72$  miesiące ( $5$  lat). Przeanalizowano średnie dawki insuliny i średnie wartości HbA1c 3 miesiące i 1 rok po zachorowaniu oraz wartości średnie dla całej grupy. Średnia dawka insuliny w całej badanej grupie 3 miesiące po zachorowaniu na cukrzycę typu 1 wyniosła  $0,36 \pm 0,22$  j/kg na dobę a 1 rok po zachorowaniu wyniosła  $0,48 \pm 0,20$  j/kg na dobę. Obie wartości były podobne w poszczególnych obserwowanych okresach 3-letnich, nie zmieniły się istotnie na przestrzeni 19 lat. Średnia HbA1c w całej badanej grupie 3 miesiące po zachorowaniu –  $6,81\%$ ; 1 rok po zachorowaniu –  $7,27 \pm 1,11\%$ , Stwierdzono istotne statystycznie obniżanie się HbA1c w obu punktach czasowych w okresach 3-letnich w obserwowanym okresie 19 lat. W całej badanej grupie w okresie 19 lat średnia HbA1c wyniosła

7,88±1,22%. Nie stwierdzono wpływu ciężkości kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu cukrzycy, na długofalowe wyrównanie metaboliczne pacjentów wyrażone odsetkiem HbA1c. Stwierdzono istotne statystycznie obniżanie się średniej HbA1c w kolejnych latach zachorowania pacjentów w okresach 3-letnich, od roku 2000-2002 HbA1c 8,54±1,23% do 2015-2018 HbA1c – 7,06±1,02%. Średnia dawka insuliny w Poradni wyniosła 0,77±0,22j/kg/dobę.

Stwierdzono istotna statystycznie zależność wielkości dawki insuliny od czasu zachorowania na cukrzycę – im dawniej dziecko zachorowało, tym większa dawkę insuliny zastosowano w leczeniu: w latach 2000-2002 0,83±0,23 j/kg, a w latach 2015-2018 tylko 0,68±0,2 j/kg. Na przestrzeni badanych 19 lat coraz częściej dzieci od początku choroby są leczone przy użyciu osobistej pompy insulinowej, co jest zgodne z zaleceniami PTD.

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski:

1. W badanej grupie pacjentów stwierdzono istotne obniżanie się wieku dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 na przestrzeni obserwowanych lat.
2. Stan odżywienia dzieci w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 jest podobny na przestrzeni badanych 19 lat. BMI pacjentów w całej grupie badanej nie uległo istotnej zmianie, co nie potwierdza teorii akceleratora. Zwraca jednak uwagę znaczny wzrost BMI w grupie dzieci obserwowanych jako pacjenci z nadwagą i otyłością.
3. Cukrzyca coraz częściej występuje w rodzinach obciążonych występowaniem tej choroby, w tym cukrzycy typu 1.
4. Nie uległa zmianie na przestrzeni badanych lat ilość rozpoznań przypadkowych, błędów diagnostycznych i opóźnień w rozpoznaniu cukrzycy typu 1. Nie poprawiła się na przestrzeni badanych lat opieka nad dziećmi obejmująca znajomość objawów cukrzycy, szybką diagnostykę cukrzycy, podejmowania nieuzasadnionego leczenia zakażeń towarzyszących cukrzycy bez postawienia rozpoznania i leczenia cukrzycy.
5. Częstość występowania kwasicy ketonowej u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 na przestrzeni badanych lat jest stała, bliska 30%. Dzieci w grupie z kwasicą ketonową były istotnie statystycznie młodsze.
6. Wartość HbA1C przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 w kolejnych okresach 3-letnich jest istotnie niższa, co może sugerować mniej nasiloną hiperglikemię przed rozpoznaniem.

7. Powikłania leczenia kwasicy ketonowej, zdarzają się bardzo rzadko. Obrzęk mózgu w badanej grupie nie wystąpił w okresie ostatnich 10 lat.

8. W leczeniu kwasicy ketonowej stosuje się coraz mniejsze dawki insuliny dożylnie w 1 dobie leczenia, widoczne jest to również w dawkach stosowanych podskórnie w 3-4 dobie leczenia. Tendencja ta jest zgodna ze zmieniającymi się w czasie zaleceniami postępowania w kwasicy ketonowej u dzieci. Wodorowęglan sodu ( $\text{NaHCO}_3$ ) w leczeniu kwasicy ketonowej stosowano rzadko, w latach 2015-2018 nie zastosowano wodorowęglanu sodu u żadnego pacjenta z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Tendencja ta jest zgodna ze zmieniającymi się w czasie zaleceniami postępowania w kwasicy ketonowej u dzieci.

9. Istotny odsetek dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą ma od początku dodatkowe choroby o podłożu autoimmunizacyjnym: celiakię i choroby tarczycy.

10. Obecnie remisję osiąga więcej dzieci niż w początkowym okresie obserwacyjnym. Najczęściej remisję osiągają dzieci w wieku 6-10 lat. Częściej remisja występuje u dzieci bez zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej lub z łagodną lub umiarkowaną kwasicą ketonową niż u dzieci z ciężką kwasicą ketonową przy rozpoznaniu choroby. Remisja najdłużej utrzymywała się w grupie pacjentów najstarszych, a najkrócej w grupie dzieci najmłodszych.

11. Na przestrzeni badanych 19 lat stwierdzono obniżenie się średniej wartości HbA1C badanej po 1 roku choroby z  $7,77\% \pm 1,26\%$  w początkowym okresie do  $6,83\% \pm 0,91\%$  w ostatnim okresie obserwacyjnym u dzieci pozostających pod opieką Poradni Cukrzycowej.

12. Częstsze osiąganie remisji klinicznej i lepsze wyrównanie pacjentów rozpoznawanych z cukrzycą typu 1 w ostatnich latach jest z całą pewnością wynikiem istotnie częstszego stosowania zalecanego modelu insulinoterapii w postaci ciągłego podskórnego wlewu insuliny od początku terapii. W latach 2000-2002 pompę osobistą w dniu wypisu stosowało 4,17% dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 w porównaniu do 63,46% pacjentów w latach 2015-2018.