

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY



KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII,  
DIABETOLOGII I ENDOKRYNOLOGII

ROZPRAWA DOKTORSKA

**Analiza wybranych czynników u dzieci  
z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1  
i ich wpływ na przebieg kliniczny choroby**

Małgorzata Szmigiero-Kawko

Promotor: prof. dr hab. med. Małgorzata Myśliwiec

Gdańsk 2017

*Wyrażam ogromną wdzięczność Promotorowi*  
***Pani Profesor dr hab. med. Małgorzacie Myśliwiec***, za wprowadzenie  
mnie do świata diabetologii, za wsparcie merytoryczne, cenne uwagi,  
wrozumiałość i cierpliwość w czasie pisania pracy.

***Koleżankom i Kolegom oraz Pielęgniarkom z Kliniki Pediatrii,  
Diabetologii i Endokrynologii*** za życzliwość, pomoc i wspianą atmosferę  
w codziennej pracy.

***Koleżance Agnieszce Brandt*** za pomoc i poświęcony czas przy  
redagowaniu niniejszej pracy.

***Koleżance Beacie Sztangierskiej*** za ogromną życzliwość i wsparcie  
każdego dnia pracy.

***Rodzicom, Teściom oraz całej mojej rodzinie*** za motywację i wiarę  
w powstanie niniejszej pracy.

Szczególne podziękowania składam ***Mojemu Mężowi i Synom*** za  
wrozumiałość, cierpliwość i wsparcie w chwilach zwątpienia.

***Pracę dedykuję Moim Rodzicom***

## Spis treści

SPIS SKRÓTÓW .....	4
1 WSTĘP.....	6
1.1 Definicja i podział cukrzycy .....	6
1.2 Epidemiologia .....	6
1.3 Patogeneza .....	8
1.4 Przebieg kliniczny.....	10
1.4.1 Ujawnienie cukrzycy.....	10
1.4.2 Okres remisji .....	12
1.4.3 Leczenie .....	13
1.4.4 Choroby towarzyszące .....	14
1.4.5 Ostre powikłania cukrzycy.....	16
1.4.6 Przewlekłe powikłania cukrzycy.....	16
1.4.7 Pamięć metaboliczna.....	19
2 CELE PRACY .....	23
3 MATERIAŁ I METODY .....	24
3.1 Grupa badana .....	24
3.2 Metody .....	24
3.3 Analiza statystyczna.....	26
4 WYNIKI.....	27
4.1 Wpływ wieku pacjenta w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 na stopień ciężkości kwasicy ketonowej (DKA) oraz na poziom wyrównania metabolicznego choroby (HbA1c).27	
4.2 Płeć a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1.....	31
4.3 Obciążenie rodzinne cukrzycą a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.....	33
4.4 Obecność infekcji przed ujawnieniem się cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby. ....	34
4.5 Czas trwania objawów klinicznych cukrzycy typu 1 przed ujawnieniem choroby a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby....	35
4.6 Utrata masy ciała pacjentów przed ujawnieniem się cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby. ....	37
4.7 Obecność przeciwciał związanych z destrukcją komórek $\beta$ trzustki (anty- GAD) w momencie rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.....	39
4.8 Poziom C-peptydu w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby. ....	40

4.9	Poziom HbA1c w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej.....	42
4.10	Poziom HbA1c w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby. ....	42
4.11	Stopień kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy a poziom wyrównania metabolicznego choroby. ....	42
4.12	Zapotrzebowanie dobowe na insulinę (DDI) przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby... ..	43
4.13	Stopień ciężkości kwasicy ketonowej a częstość występowania remisji klinicznej. ..	45
4.14	Obecność remisji klinicznej w 3 oraz 6 miesiącu obserwacji a poziom wyrównania metabolicznego po 2 latach leczenia cukrzycy typu 1. ....	45
4.15	Występowanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (AZT) w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego choroby.....	46
4.16	Występowanie celiakii w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego choroby. ....	46
4.17	Sposób insulinoterapii cukrzycy typu 1 (peny/osobista pompa insulinowa) a poziom wyrównania metabolicznego choroby.....	47
4.18	Sposób insulinoterapii cukrzycy (peny/osobista pompa insulinowa) a zapotrzebowanie dobowe na insulinę.....	48
4.19	Sposób insulinoterapii cukrzycy (peny/osobista pompa insulinowa) a indeks masy ciała (BMI).....	49
4.20	BMI w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego choroby.....	49
5	DYSKUSJA .....	50
6	WNIOSKI .....	63
7	STRESZCZENIE .....	64
8	SUMMARY .....	67
9	PIŚMIENNICTWO.....	70
10	SPIS RYSUNKÓW.....	79
11	SPIS TABEL.....	80

## SPIS SKRÓTÓW

AGA	przeciwciała przeciw gliadynowe (ang. antigliadin antibodies)
AGE	końcowe produkty glikacji (ang. advanced glycation end products)
anty-GAD	przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (ang. glutamic acid decarboxylase autoantibodies)
AZT	autoimmunologiczne zapalenie tarczycy
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
CSII	ciągły podskórny wlew insuliny (ang. continuous subcutaneous insulin infusion)
CTLA-4	antygen 4 cytotoksycznych limfocytów T (ang. cytotoxic T-lymphocyte antigen 4)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid)
DAG	diacyloglicerol (ang. diacylglycerol)
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
EMA	przeciwciała przeciw endomysium mięśni gładkich (ang. endomysial antibodies)
EURODIAB	European Diabetes Prospective Complications Study Group
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. glycosylated hemoglobin)
HDL	lipoproteiny o dużej gęstości (ang. high density lipoprotein)
HLA	antygeny ludzkich leukocytów (ang. human leukocyte antigen)
IAA	przeciwciała przeciw insulinowe (ang. insulin autoantibodies)
IA-2	przeciwciała przeciw błonowej fosfatazie tyrozyny białkowej (ang. tyrosine phosphatase-related islet antigen 2 antibodies)
ICA	przeciwciała przeciw wyspowe (ang. islet cell autoantibodies)
IDAA1c	insulin-dose-adjusted A1c
IDF	Międzynarodowa Federacja Cukrzycy (ang. International Diabetes Federation)
IGF-1	insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. insulin-like growth factor)
IL2RA	receptor interleukiny 2 (ang. interleukin-2 receptor alpha)
ISPAD	International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
LDL	lipoproteiny o małej gęstości (ang. low density lipoprotein)
MALT	tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi (ang. mucosa-associated lymphoid tissue)
MDI	metoda wielokrotnych wstrzyknięć (multiple daily injections)
NF-κB	jądrowy czynnik transkrypcyjny κB (ang. the nuclear factor κB)
NO	tlenek azotu (ang. nitric oxide)
NOS	syntaza tlenu azotu (ang. nitric oxide synthase)
PKC	kinaza białkowa C (ang. protein kinase C)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTPN22	białkowa fosfataza tyrozynowa N22 (ang. lymphoid protein tyrosine phosphatase N22)
TG-Ab	przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (ang. thyroglobulin antibodies)
TGF-β	transformujący czynnik wzrostu β (ang. transforming growth factor β)

Th	limfocyt pomocniczy T (ang. T helper cell)
TPO-Ab	przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (ang. thyroid peroxidase antibodies)
TSH	hormon tyreotropowy (ang. thyroid stimulation hormone)
tTGA	przeciwciała przeciw transglutaminazie tkankowej (ang. tissue transglutaminase antibodies)
VDR	receptor witaminy D (ang. vitamin D receptor)
VEGF	naczyniowo-śródłonkowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
ZnT8	przeciwciała przeciw transporterowi cynku 8( ang. zinc transporter 8 antibodies)

# 1 WSTĘP

## 1.1 Definicja i podział cukrzycy

Cukrzyca, zgodnie z definicją Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (1).

W etiologicznej klasyfikacji cukrzycy wg WHO wyróżniamy:

- Cukrzyca typu 1
  - autoimmunologiczna
  - idiopatyczna
- Cukrzyca typu 2
- Inne specyficzne typy cukrzycy
- Cukrzyca ciążowa

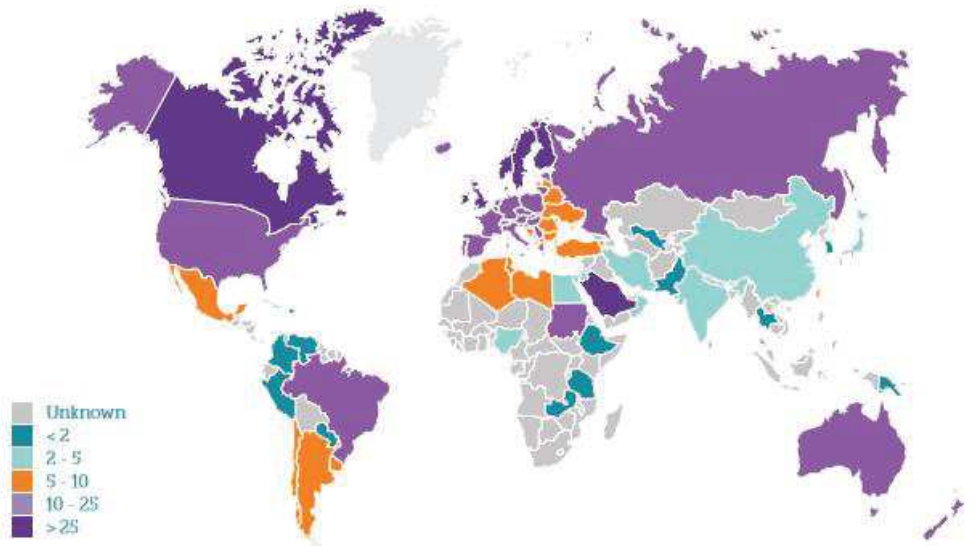
Inne specyficzne typy cukrzycy obejmują genetyczne defekty czynności komórki  $\beta$  lub insuliny, choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatie, cukrzycę wywołaną przez leki i substancje chemiczne, infekcje, procesy immunologiczne (1).

## 1.2 Epidemiologia

Badania epidemiologiczne prowadzone w wielu krajach wykazują ciągły wzrost zapadalności na cukrzycę. Według najnowszych danych z 2015 roku zgromadzonych przez Międzynarodową Federację Cukrzycową (IDF – International Diabetes Federation) na cukrzycę choruje obecnie 415 milionów ludzi na świecie. Szacuje się, że w 2040 roku choroba ta będzie dotyczyła 642 milionów osób, czyli 10,4% globalnej populacji. Największy odsetek chorych na cukrzycę występuje w Ameryce Północnej, gdzie osiąga poziom 12,9% dorosłej populacji, natomiast w Europie wynosi 9,1%, w Polsce zaś 7,6% (2).

Cukrzyca typu 1 stanowi jedynie 7-12% ogółu pacjentów z cukrzycą, obserwuje się jednak stały wzrost częstości zachorowań o około 3% w ciągu każdego roku. Obecnie

liczba pacjentów do 15 roku życia z cukrzycą typu 1 sięga 542 tys., rocznie rozpoznaje się 86 tys. nowych przypadków. Europa jest kontynentem o największej liczbie dzieci z cukrzycą typu 1 i najwyższym wskaźniku zachorowalności. Największa liczba dzieci z cukrzycą typu 1 do 15 roku życia zamieszkuje w Anglii, Niemczech, Rosji. Krajem natomiast o największym wskaźniku zapadalności jest Finlandia (62,3/100 000/rok) (2).



Rysunek 1. Mapa z przewidywaną nową liczbą zachorowań na cukrzycę typu 1 u dzieci poniżej 15 roku życia na 100 000 dzieci na rok (2).

Niepokojące dane dotyczą również Polski. W latach 80-tych Polska ze wskaźnikiem zapadalności 6,6/100 000/rok zaliczana była do grupy państw o bardzo niskiej zapadalności na cukrzycę typu 1. W latach 1989-2004 zapadalność zwiększyła się trzykrotnie i obecnie ze wskaźnikiem ponad 17/100 000/rok należymy do krajów o średniej zapadalności na cukrzycę typu 1 (3). Ostatnie obserwacje ze Śląska, gdzie przeanalizowano dane z lat 1989-2012 wskazują na wzrost zachorowalności na poziomie 7%, gdzie średnio w Europie wynosi 3-4% (4). Jednocześnie odnotowuje się istotne zwiększenie nowych przypadków cukrzycy typu 1 w najmłodszych grupach wiekowych. W województwie pomorskim w latach 2003-2005 nastąpił prawie 3-krotny wzrost wskaźnika zapadalności w grupie wiekowej 0 do 4 roku życia (5). Szacuje się, że do 2025 nastąpi blisko 4-krotny wzrost zachorowań na cukrzycę typ 1 w populacji wieku rozwojowego (3). Obecnie cukrzyca należy obok astmy do najczęstszych chorób przewlekłych wieku rozwojowego.



### 1.3 Patogeneza

Etiopatogeneza cukrzycy typu 1 nie została jeszcze w pełni wyjaśniona. Istotą choroby jest przewlekły proces autoimmunologiczny prowadzący do destrukcji komórek  $\beta$  trzustki. Wiele badań naukowych wskazuje, iż pojawienie się tego procesu ma związek z predyspozycją genetyczną oraz działaniem czynników środowiskowych (6). W patogenezie autodestrukcji komórek  $\beta$  biorą udział zarówno elementy odporności komórkowej (makrofagi, limfocyty T cytotoksyczne, limfocyty T pomocnicze oraz wydzielane mediatory) jak i humoralnej, prowadząc do produkcji przeciwciał przeciw antygenom trzustkowym (7) (8).

Rolę czynników genetycznych potwierdzają badania bliźniąt jedno i dwujajowych. W 30-letniej fińskiej obserwacji wykazano, że ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 1 jest 10-krotnie wyższe w przypadku bliźniąt jednojajowych w porównaniu z bliźniętami dwujajowymi (9). Skłonność do rozwoju cukrzycy typu 1 jest dziedziczona poligenowo, co potwierdzają badania całego genomu ludzkiego sugerujące jej związek z około 20 miejscami w genomie (10) (11). Za 35-40% ryzyka genetycznego odpowiedzialny jest kompleks genów głównego układu zgodności tkankowej HLA położony na chromosomie 6. Wśród genów regionu DQ oraz DR II klasy HLA znajdują się zarówno geny predysponujące do rozwoju cukrzycy jak i protekcyjne (12). Do genów o istotnym znaczeniu w rozwoju cukrzycy zalicza się również gen kodujący fosfatazę tyrozyny białkowej N22 (PTPN22), gen receptora interleukiny 2 (IL2RA), gen kodujący insulinę, gen antygeny 4 limfocytów cytotoksycznych (CTLA-4), gen receptora witaminy D (VDR) (12) (13).

Ochronny genotyp nie zapobiega w pełni przed rozwojem choroby, podobnie jak posiadanie alleli prodiabetogennych nie zawsze prowadzi do wystąpienia cukrzycy. Uważa się, że determinanty środowiskowe są czynnikiem inicjującym bądź przyspieszającym rozwój autoimmunologicznej destrukcji komórek  $\beta$  (14). Dotychczasowe badania wskazują, że czynnikami wpływającymi na rozwój cukrzycy typu 1 mogą być infekcje wirusowe, wiek matki  $> 40$  lat, wczesne karmienie mlekiem krowim, niedobór witaminy D, zbyt szybkie wprowadzenie do diety glutenu, narażenie na związki toksyczne (m.in. N-nitrozo-pochodne), czynniki stresogenne (15). Do czynników działających ochronnie należy niska masa urodzeniowa, wczesna

suplementacja witaminą D, karmienie piersią, współwystępowanie chorób atopowych, wczesny kontakt z czynnikami infekcyjnymi ( teoria braku higieny) (16).

Istnieje kilka hipotez próbujących wyjaśnić patogenezę cukrzycy typu 1. Klasyczny „kopenhaski model” zakłada, że autoreaktywne limfocyty T oraz autoprzeciwciała pojawiają się dopiero po wcześniejszym uszkodzeniu wysp trzustkowych przez czynniki inicjujące (16). Harrison i Honeyman w swojej teorii największą rolę przypisywali nieprawidłowemu dojrzewaniu i funkcjonowaniu układu immunologicznego w obrębie błon śluzowych przewodu pokarmowego MALT (17). Teoria molekularnej mimikry opiera się na podobieństwie epitopów obcego patogenu oraz komórek  $\beta$  trzustki. W efekcie reakcja immunologiczna skierowana pierwotnie przeciwko np. wirusom powoduje niszczenie własnych tkanek (18). Wielu zwolenników zyskała hipoteza akceleratora Wilkina. Zakłada ona wspólną patogenezę cukrzycy typu 1 oraz typu 2. U osób predysponowanych genetycznie destrukcja komórek  $\beta$  może zostać przyspieszona na skutek akceleratorów tj. insulinooporność, nadmierna masa ciała (19). Według teorii „przeładowania” sformułowanej przez Dahlquista różne czynniki mogą przyspieszać apoptozę wysp trzustki. Należą do nich przekarmianie płodu, duży przyrost masy ciała w pierwszych latach życia, okres dojrzewania, mała aktywność fizyczna, stres (20). Przedmiotem licznych badań naukowych jest wyjaśnienie roli poszczególnych czynników w patogenezie cukrzycy typu 1. Kluczową rolę odgrywa zaburzenie równowagi między subpopulacjami limfocytów pomocniczych Th1 i Th2 na korzyść limfocytów Th1 (21).

Rezultatem reakcji autoimmunologicznej wobec komórek  $\beta$  są obecne we krwi przeciwciała skierowane przeciw różnym antygenom wysp trzustkowych. Najczęściej oznaczane dla potwierdzenia autoimmunologicznego podłoża cukrzycy są przeciwciała przeciw antygenom:

- dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD)- występują u 80-90% osób z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1
- wysp trzustki (ICA) – obecne u 60-80% przypadków nowo zdiagnozowanej cukrzycy
- insuliny (IAA) – pojawiają się jako jedne z pierwszych przeciwciał, występują u ponad 50% pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą, charakterystyczne są dla dzieci poniżej 5 roku życia

- wyspowej białkowej fosfatazie tyrozyny (IA-2)- obserwowane u 50-70% chorych na cukrzycę
- proteinie transportera cynku (ZnT8) – wykrywane u 60-80% chorych w chwili rozpoznania (22) (23) (24).

Przewlekły proces destrukcji komórek  $\beta$  trzustki powoduje stopniowe zmniejszanie ilości insuliny prowadząc do jej deficytu. Objawy choroby pojawiają się gdy zniszczonych jest 80-90% komórek  $\beta$ . Okres przedkliniczny może trwać od kilku tygodni do kilkunastu lat (25).

## 1.4 Przebieg kliniczny

### 1.4.1 Ujawnienie cukrzycy

Cukrzyca typu 1 u dzieci charakteryzuje się zwykle ostrym początkiem. Deficyt insuliny prowadzi do narastającej hiperglikemii i klasycznych dla niej objawów tj. wzmożone pragnienie, zwiększona ilość oddawanego moczu, utrata masy ciała, narastająca senność, osłabienie. U części pacjentów pojawiają się infekcje w obrębie dróg oddechowych, układu moczowo-płciowego. Objawy te nasilają się zwykle w okresie od kilku dni do kilku tygodni. Jeśli na tym etapie nie zostanie rozpoznana cukrzyca i wdrożone odpowiednie leczenie, pogłębiające się zaburzenia metaboliczne prowadzą do rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, diabetic ketoacidosis). Pojawiają się wówczas bóle brzucha, nudności, wymioty, przyspieszenie i pogłębienie oddechu (oddech Kussmaula), przyspieszenie akcji serca, zaburzenia świadomości. Częstość występowania DKA w momencie rozpoznania cukrzycy wynosi 15-70% (26) (27) (28) (29) (30). Podłożem rozwoju kwasicy ketonowej jest niedobór insuliny oraz towarzyszący mu wzrost wydzielania hormonów kontreagujących (glukagon, kortyzol, hormon wzrostu, adrenalina). Deficyt insuliny prowadzi do hiperglikemii na skutek upośledzonego zużytkowania glukozy w tkankach insulinozależnych tj. tkanka tłuszczowa, mięśniowa, a także w wyniku nadmiernej produkcji glukozy na drodze glukoneogenezy i glikogenolizy. Niedobór insuliny w połączeniu ze wzrostem hormonów antagonistycznych doprowadza do katabolizmu białek, a także zwiększonej lipolizy i oksydacji kwasów tłuszczowych. Efektem tego jest produkcja ciał ketonowych i rozwój kwasicy metabolicznej (31).

Według obecnych wytycznych International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) kwasicę ketonową rozpoznaje się przy stwierdzeniu hiperglikemii  $>200\text{mg/dl}$ ,  $\text{pH} < 7,3$  lub wodorowęglanów  $< 15\text{mmol/l}$  oraz obecności ketonów we krwi i moczu. W klasyfikacji kwasicy ketonowej wyróżnia się:

- kwasicę stopnia lekkiego ( $\text{pH}$  krwi  $< 7,3$  lub wodorowęglany  $< 15\text{mmol/l}$ )
- kwasicę umiarkowaną ( $\text{pH} < 7,2$  lub wodorowęglany  $< 10\text{mmol/l}$ )
- kwasicę ciężką ( $\text{pH} < 7,1$  lub wodorowęglany  $< 5\text{mmol/l}$ ) (32).

Kwasica ketonowa należy do ostrych powikłań cukrzycy i stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Śmiertelność w przebiegu DKA wynosi  $0,15\text{-}0,3\%$ , jest zwykle następstwem obrzęku mózgu (32). Wystąpienie kwasicy ketonowej oraz jej stopień zależą od wielu czynników. Najważniejsze z nich to wiek pacjenta, czas trwania objawów klinicznych, wskaźnik masy ciała (BMI, body mass index), wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy (33). Kwasica ketonowa wymaga intensywnego leczenia i wpływa na dalszy przebieg cukrzycy, może mieć również wpływ na długość trwania remisji (34) (35).

Podczas diagnostyki cukrzycy typu 1 ocenia się poziom C- peptydu (connecting peptide) w surowicy krwi. C-peptyd jest wydzielany w stosunku równomolowym z insuliną, a jednocześnie na jego stężenie nie wpływa efekt pierwszego przejścia wątrobowego, dlatego uznawany jest za miernik endogennej insulinosekrecji. W chwili rozpoznania cukrzycy obniżona wartość C-peptydu może być uzależniona od wieku pacjenta ale również od jego stanu klinicznego i metabolicznego, a także długości trwania typowych objawów cukrzycy (35) (36).

U około  $85\text{-}90\%$  dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 można stwierdzić obecność przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego, insulinie, fosfatazie tyrozynowej lub transporterowi cynku (30).

W trakcie diagnostyki cukrzycy typu 1 oznacza się również poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Według danych z piśmiennictwa, w zależności od czasu trwania objawów i wielkości hiperglikemii, jej poziom wynosi od  $6,35\%$  do  $>14\%$  (37). Brak jest jednoznacznych danych czy poziom HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy ma wpływ na dalszy przebieg choroby (38) (39).

## 1.4.2 Okres remisji

Wśród licznych pacjentów po rozpoznaniu cukrzycy i włączeniu insulinoaterapii dochodzi do częściowej odnowy komórek  $\beta$  i zmniejszenia zapotrzebowania na egzogenną insulinę, co określamy mianem remisji klinicznej. Zwykle początek remisji obserwuje się między 3-6 miesiącem trwania cukrzycy. Charakteryzuje się niskim zapotrzebowaniem na insulinę przy jednocześnie prawidłowych glikemiach. Trudne jest dokładne określenie częstości występowania tego zjawiska, ze względu na brak jednoznacznych kryteriów. Większość doniesień naukowych uwzględnia wartość HbA1c oraz zapotrzebowanie na egzogenną insulinę (liczba jednostek/kg masy ciała/dobę). Część badań uwzględnia dodatkowo poziom C-peptydu (40) (41). Zgodnie z definicją ISPAD z 2014 roku remisję kliniczną określa się gdy zapotrzebowanie na podawaną insulinę jest  $<0,5\text{j/kg/dobę}$  przy poziomie HbA1c  $< 7\%$  (42). Szacuje się, że okres „miodowego miesiąca” dotyczy około 80% pacjentów, zwykle trwa od kilku tygodni do kilkunastu miesięcy (43).

Remisja jest zjawiskiem bardzo korzystnym w cukrzycy typu 1. Poprawia znacznie jakość życia w tej pierwszej i bardzo trudnej dla pacjenta fazie choroby, zapewnia stabilne poziomy glikemii, a tym samym zmniejsza ryzyko hipoglikemii. Pojawiają się również doniesienia naukowe, że remisja zmniejsza ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań (44). Mniejsze szanse na wystąpienie remisji stwierdza się u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 poniżej 5 roku życia oraz u dzieci z ciężką kwasica ketonową (45) (35). Poszukuje się nadal innych czynników wpływających na wystąpienie remisji i długości jej trwania. Niski wskaźnik masy ciała może wiązać się z rzadszym wystąpieniem okresu remisji (46). Podkreśla się również związek z zapotrzebowaniem na insulinę w trakcie hospitalizacji przy rozpoznaniu cukrzycy a szansą wystąpienia remisji. Im mniejsze zapotrzebowanie na egzogenną insulinę tym większe prawdopodobieństwo wystąpienia remisji w najbliższych miesiącach (41). Konieczne jest więc szybkie wdrożenie intensywnego leczenia insuliną, ale także kontynuowanie insulinoaterapii nawet przy minimalnym zapotrzebowaniu na insulinę (47).

### 1.4.3 Leczenie

Terapia cukrzycy typu 1 w populacji wieku dziecięcego składa się z kilku wzajemnie ze sobą powiązanych elementów:

- farmakoterapia
- właściwe odżywianie
- systematyczna aktywność fizyczna
- samokontrola
- edukacja terapeutyczna
- opieka psychologiczna.

W proces leczenia zaangażowane powinno być najbliższe otoczenie pacjenta, czyli przede wszystkim rodzice, opiekunowie dziecka. Ważne jest również wsparcie ze strony szkoły, rówieśników. Nadrzędnym celem leczenia dzieci z cukrzycą typu 1 jest uzyskanie i utrzymanie prawidłowego, harmonijnego rozwoju fizycznego, prawidłowego przebiegu dojrzewania płciowego, przy jednoczesnym zapewnieniu komfortu życia pacjenta i jego rodziny. Prowadzone leczenie musi zapobiegać występowaniu zarówno ostrych jak i przewlekłych powikłań. Zgodnie z zaleceniami PTD docelowe wartości parametrów zmniejszające ryzyko powikłań naczyniowych to:

- $HbA1c \leq 6,5\%$  przy stabilnej glikemii i zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii
- Stężenie cholesterolu  $LDL < 100\text{mg/dl}$ ,  $HDL > 40\text{mg/dl}$ , trójglicerydów  $< 100\text{mg/dl}$
- Wartości ciśnienia tętniczego  $< 90$  centyla, odpowiedniego do wieku, płci oraz wzrostu
- $BMI < 85$  centyla dla wieku i płci (1).

Cukrzyca typu 1 wymaga bezwzględnego stosowania insuliny. Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia, która może być realizowana za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć bądź podskórnej infuzji insuliny przy użyciu osobistej pompy insulinowej. Metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów (1). W metodzie wielokrotnych wstrzyknięć (MDI, multiple daily injections) stosujemy insulinę krótkodziałającą lub analog szybko działający przed posiłkami oraz insulinę o pośrednim

czasie działania albo analog długodziałający jako bazę. Leczenie przy pomocy osobistej pompy insulinowej polega na zaprogramowanym, zróżnicowanym godzinowo podskórnym wlewie najczęściej szybko działającego analogu insuliny w przepływie podstawowym (baza) i na podawaniu bolusów do posiłkowych. W obu metodach dawka insuliny przed posiłkiem uzależniona jest od ilości spożywanych wymienników, aktualnej glikemii, zaplanowanej aktywności fizycznej. Ciągły podskórny wlew insuliny (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) przy pomocy osobistej pompy insulinowej zapewnia najbardziej fizjologiczny sposób podawania insuliny. Dane z metaanaliz wskazują, że CSII z użyciem pomp insulinowych prowadzi do poprawy wyrównania metabolicznego w porównaniu do terapii za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć. Nie zaobserwowano w tych doniesieniach wpływu na częstość hipoglikemii (48) (49). Niemieccy badacze w 3 letniej obserwacji wykazali, że terapia osobistą pompą insulinową poprawiała wyrównanie metaboliczne cukrzycy tylko w pierwszym roku badania, nie miała wpływu na poziom HbA1c w kolejnych latach. Terapia CSII zmniejszała natomiast ryzyko wystąpienia hipoglikemii i kwasicy ketonowej, oraz prowadziła do zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę (50). Większość prac zgodnie podkreśla, że terapia przy pomocy osobistej pompy insulinowej z udziałem systemu ciągłego monitorowania glikemii (CGM) pozwala na uzyskanie prawidłowych poziomów glikemii oraz znacznie poprawia jakość życia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 (51) (52) (53).

#### 1.4.4 Choroby towarzyszące

Najczęstszymi zaburzeniami z autoagresji, które współwystępują z cukrzycą typu 1 są autoimmunologiczne choroby tarczycy. Pojęciem tym objęte są dwie jednostki chorobowe: choroba Hashimoto czyli przewlekłe limfocytowe zapalenie tarczycy oraz rzadziej występująca choroba Gravesa-Basedowa. U podłoża chorób autoimmunologicznych tarczycy leży koincydencja czynników genetycznych i środowiskowych. Uwarunkowania genetyczne mają charakter wielogenowy i związane są głównie z polimorfizmem genów układu zgodności tkankowej klasy II (HLA) (54). Wśród prawdopodobnych czynników środowiskowych bierze się pod uwagę stres, nadmierną podaż jodu, czynniki infekcyjne, palenie papierosów, niedobór selenu. Choroba Hashimoto charakteryzuje się naciekiem limfocytarnym, stopniowym

uszkodzeniem mięszu tarczycy oraz produkcją narządowo swoistych przeciwciał przeciwtarczycowych: przeciwko peroksydazie tarczycowej (TPO-Ab) oraz przeciwko tyreoglobulinie (TG-Ab).

W populacji wieku rozwojowego przeciwciała przeciwtarczycowe występują u 5,2-11,3% (55). U pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdza się ich obecność u 5-22% dzieci i 15-30% dorosłych (56). Podobnie jak w populacji ogólnej częstość autoimmunologicznego zapalenia tarczycy jest większa u płci żeńskiej, rośnie z wiekiem, a u pacjentów z cukrzycą typu 1 dodatkowo z czasem trwania choroby (57). Występowanie niedoczynności tarczycy może prowadzić do trudności w wyrównaniu metabolicznym cukrzycy, nasilać skłonność do hipoglikemii, a także powodować uczucie zmęczenia, zaburzenia koncentracji, trudności w nauce. Obserwuje się również u dzieci skłonność do bradykardii, zwolnienie tempa wzrastania, opóźnienie dojrzewania płciowego, niedokrwistość z niedoboru żelaza, dyslipidemię. Leczenie polega na podawaniu L-tyroksyny w dawce powodującej normalizację TSH (57).

Celiakia jest drugą co do częstości współistniejącą z cukrzycą typu 1 chorobą autoimmunologiczną, u podłoża której leży nietolerancja glutenu. U osób z predyspozycją genetyczną pod wpływem glutenu dochodzi do aktywacji reakcji immunologicznej w obrębie błony śluzowej jelita cienkiego, co powoduje rozwój procesu zapalnego, stopniowy zanik kosmków i przerost krypt jelitowych (58). W krążeniu pojawiają się przeciwciała przeciw endomysium mięśni gładkich (EmA), transglutaminazie tkankowej (tTGA) i gliadynie (AGA). W populacji ogólnej celiakia występuje z częstością 0,5%. Wśród pacjentów z cukrzycą typu 1 chorobę trzewną rozpoznaje się 20-krotnie częściej (59). Do rozwoju celiakii może dojść w każdym wieku, ale największy odsetek rozpoznaje się w ciągu 2 lat od momentu rozpoznania cukrzycy. Ryzyko celiakii jest odwrotnie proporcjonalne do wieku pacjenta i jednocześnie największe u chorych, u których cukrzycę rozpoznano przed 5 rokiem życia (57). Objawy choroby trzewnej są różne w zależności od postaci klinicznej, wieku ujawnienia się choroby. Najczęściej występują niecharakterystyczne objawy tj. bóle brzucha, zaparcia, biegunki. Możemy obserwować również niedobór masy ciała, niskorosłość, niedokrwistość z niedoboru żelaza i kwasu foliowego, chwiejny przebieg cukrzycy z tendencją do hipoglikemii (58). Leczeniem z wyboru jest dieta bezglutenowa. Trwająca wiele lat celiakia może zwiększać ryzyko retinopatii oraz nefropatii (60) (61), chociaż sama celiakia wydaje się nie mieć wpływu na poziom HbA1c. W dużej obserwacji



austriacko-niemieckiej nie wykazano różnic w poziomie HbA1c u dzieci z celiakią i cukrzycą w porównaniu z pacjentami chorującymi jedynie na cukrzycę typ 1 (62). Podobne wnioski przedstawił Taler w badaniu obejmującym 68 pacjentów z cukrzycą typu 1 i celiakią oraz 131 chorych bez celiakii (63).

#### 1.4.5 Ostre powikłania cukrzycy

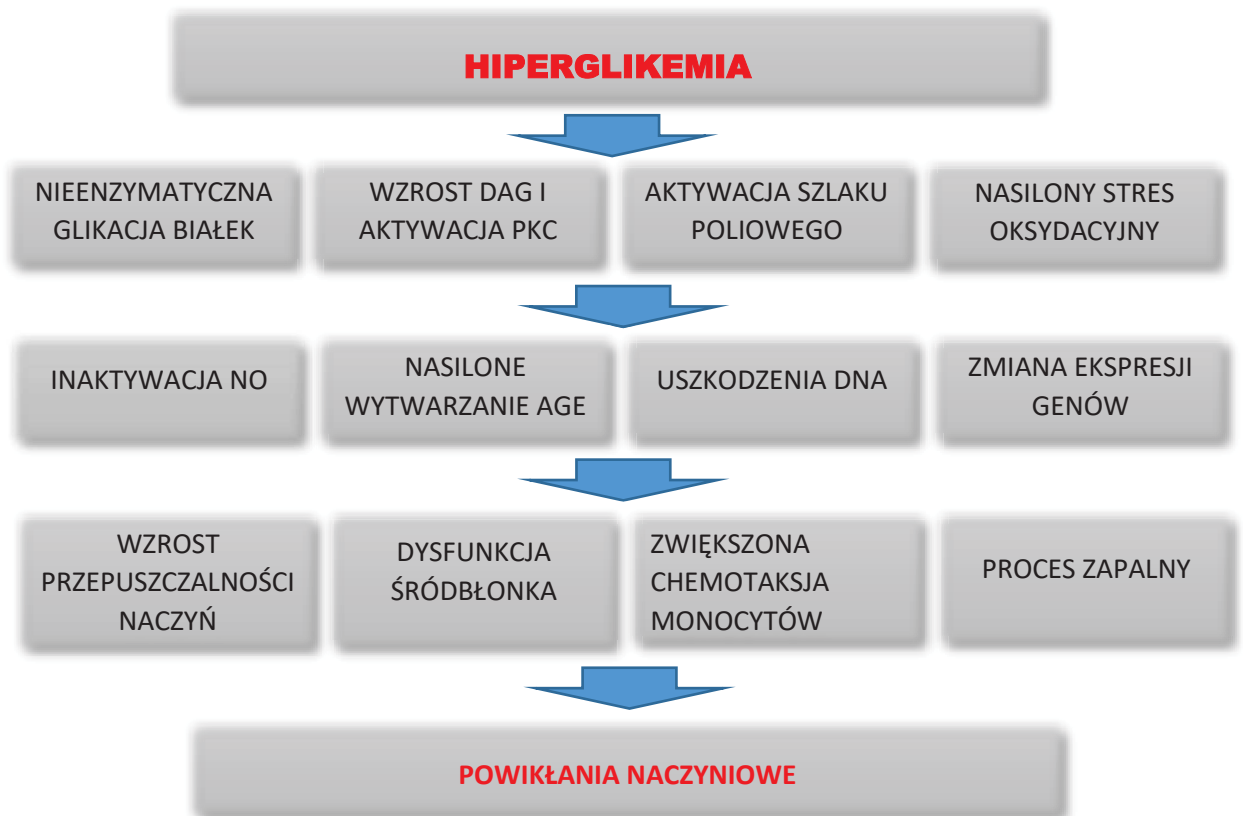
Hipoglikemia jest najczęściej występującym ostrym powikłaniem cukrzycy. Często stanowi jednocześnie największą przeszkodę w uzyskaniu prawidłowego wyrównania metabolicznego choroby. Zgodnie z definicją PTD hipoglikemię rozpoznaje się przy obniżeniu stężenia glukozy we krwi poniżej 70 mg/dl, niezależnie od występowania objawów klinicznych (1). Ciężka hipoglikemia przebiega z zaburzeniami świadomości, drgawkami i jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia.

Częstość kwasicy ketonowej u dzieci leczonych z powodu cukrzycy typu 1 wynosi 1-10% na rok. Narażeni na wystąpienie kwasicy ketonowej są przede wszystkim pacjenci z przewlekłym złym wyrównaniem metabolicznym, pochodzący z zaniedbanych środowisk, z towarzyszącymi zaburzeniami psychicznymi, z ograniczonym dostępem do służby zdrowia. Grupę ryzyka stanowią również osoby leczone przy pomocy osobistych pomp insulinowych (32). W przypadku przerwania dopływu insuliny przy jednoczesnym braku depozytu insuliny w organizmie, w ciągu kilku godzin może rozwinąć się kwasica metaboliczna.

#### 1.4.6 Przewlekłe powikłania cukrzycy

Odkrycie insuliny zmieniło przebieg naturalny cukrzycy typu 1. Wydłużył się znacznie czas życia pacjentów, co jednocześnie spowodowało ujawnienie się przewlekłych powikłań cukrzycy. Patrząc na cytowane wcześniej dane epidemiologiczne stale rośnie liczba pacjentów z cukrzycą typu 1 i jednocześnie zachorowania dotyczą coraz młodszych dzieci, późne powikłania stanowią więc podstawowy problem diabetologiczny. Rozwój przewlekłych powikłań jest wypadkową wielu składowych: predyspozycji genetycznych, czynników środowiskowych oraz czynników metabolicznych. Głównym czynnikiem patogennym w rozwoju powikłań jest

hiperglikemia, która poprzez mechanizmy metaboliczne oraz hemodynamiczne uszkadza śródbłonek naczyń (64) (65). W warunkach hiperglikemii uruchomione zostają: szlak polioliowy i heksozaminy, aktywacja kinazy białkowej C, nieenzymatyczna glikacja białek (rys 2). Wymienione szlaki metaboliczne generują powstanie w mitochondriach wolnych rodników tlenowych powodując powstanie mutacji w mitochondrialnym DNA. Efektem jest modyfikacja białek i trwałe uszkodzenie komórek, co staje się przyczyną tzw. „pamięci metabolicznej” (66). Oprócz zmian epigenetycznych hiperglikemia wpływa na produkcję czynników nasilających proliferację komórek ściany naczyń – naczyniowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF), transformującego czynnika wzrostu  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1). Poza tym dochodzi również do nasilenia odczynu immunologiczno – zapalnego poprzez aktywację czynnika jądrowego (nuclear factor  $\kappa$ B, NF $\kappa$ B), zaburzeń przepływu krwi w naczyniach w wyniku zmniejszenia aktywności śródbłonkowej syntazy NO (endothelial synthase, NOS) (66). Wysokie glikemie wpływają toksycznie na układ krzepnięcia prowadząc do aktywacji procesów krzepnięcia i zaburzeń fibrynolizy.



Rysunek 2. Rola hiperglikemii w tworzeniu stresu oksydacyjnego i powikłań cukrzycy (67).

Obraz kliniczny późnych powikłań cukrzycy jest różnorodny w zależności od zajętego narządu oraz nasilenia zmian. Mikroangiopatia obejmuje swoiste dla cukrzycy zmiany w naczyniach włosowatych oraz drobnych żyłach i tętnicach, których średnica nie przekracza 100 $\mu$ m. Klinicznie ujawnia się pod postacią nefropatii, retinopatii oraz neuropatii cukrzycowej.

Cukrzycowa choroba oczu stanowi najczęstsza przyczynę utraty wzroku, a u dużej grupy pacjentów znacznie upośledza ostrość widzenia. Częstość występowania tego powikłania po 15 latach choroby w latach 80-tych była opisywana na 78% (68). W polskiej obserwacji przeprowadzonej w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w Poznaniu, występowanie retinopatii po 30 latach cukrzycy typu 1 rozpoznanej przed 18 rokiem życia stwierdzono u 82% pacjentów (69).

Nefropatia cukrzycowa, zgodnie z definicją ISPAD, charakteryzuje się przewlekłym białkomoczem > 500mg/24h lub albuminurią > 300 mg/24h. Towarzyszy jej zwykle nadciśnienie tętnicze (70). Według danych opublikowanych w 1984 roku przez Dorman uszkodzenie nerek w przebiegu cukrzycy typu 1 odpowiedzialne było za ponad 50% zgonów u pacjentów w wieku 25-40 lat, którzy zachorowali przed 17 r.ż. (71). W kolejnych dekadach obserwuje się tendencje spadkowe dotyczące występowania tego przewlekłego powikłania. Zapadalność na nefropatię cukrzycową po upływie 20 lat przebiegu cukrzycy typu 1 zmniejszyła się z 31,1% w grupie pacjentów z początkiem choroby w latach 1965-1969 do 13,7% u osób, których rozpoznanie cukrzycy przypadało na lata 1979-1984 (72). W cytowanym wcześniej badaniu poznańskim cukrzycową chorobę nerek stwierdzono jednak aż u 40% pacjentów z 30 letnim wywiadem cukrzycy typu 1 (69).

Częstość występowania neuropatii cukrzycowej jest bardzo różna w zależności od przyjętych definicji i kryteriów rozpoznania. Wg danych Kliniki Chorób Wewnętrznych i Diabetologii w Poznaniu po 30 latach cukrzycy typu 1 cechy neuropatii występowały u 54% pacjentów (69). Najczęściej rozpoznawana jest obwodowa symetryczna polineuropatia. Charakteryzuje się początkowo zaburzeniami czucia w obrębie części dystalnych kończyn, prowadząc do bolesnych parestezji kończyn dolnych, z osłabieniem mięśni oraz odruchów ścięgnistych. Neuropatia autonomiczna dotyka wielu narządów, różne więc mogą być jej manifestacje kliniczne. W obrębie układu sercowo-naczyniowego pojawia się hipotonia ortostatyczna, tachykardia w spoczynku, zła

tolerancja wysiłku fizycznego oraz ryzyko wystąpienia „niemego” zawału serca. W układzie pokarmowym pojawia się atonia żołądka, zaburzenia motoryki jelit. Zaburzenia układu moczowo-płciowego występują pod postacią atonii pęcherza, u mężczyzn upośledzenia erekcji. W przebiegu neuropatii autonomicznej dochodzi również do zaburzeń obwodowych i metabolicznych pod postacią zmian w wydzielaniu potu, nieprawidłowej ruchomości źrenic i występowania groźnych nieświadomych hipoglikemii (73).

Do powikłań makronaczyniowych zaliczamy chorobę niedokrwienną mięśnia sercowego, udar mózgu oraz miażdżycę naczyń tętniczych. W badaniu EURODIAB IDDM Complications Study dotyczącym 3250 chorych z cukrzycą typu 1 z czasem trwania cukrzycy średnio 15 lat, choroby dotyczące układu sercowo – naczyniowego występowały u 9% mężczyzn i 10 % kobiet (74).

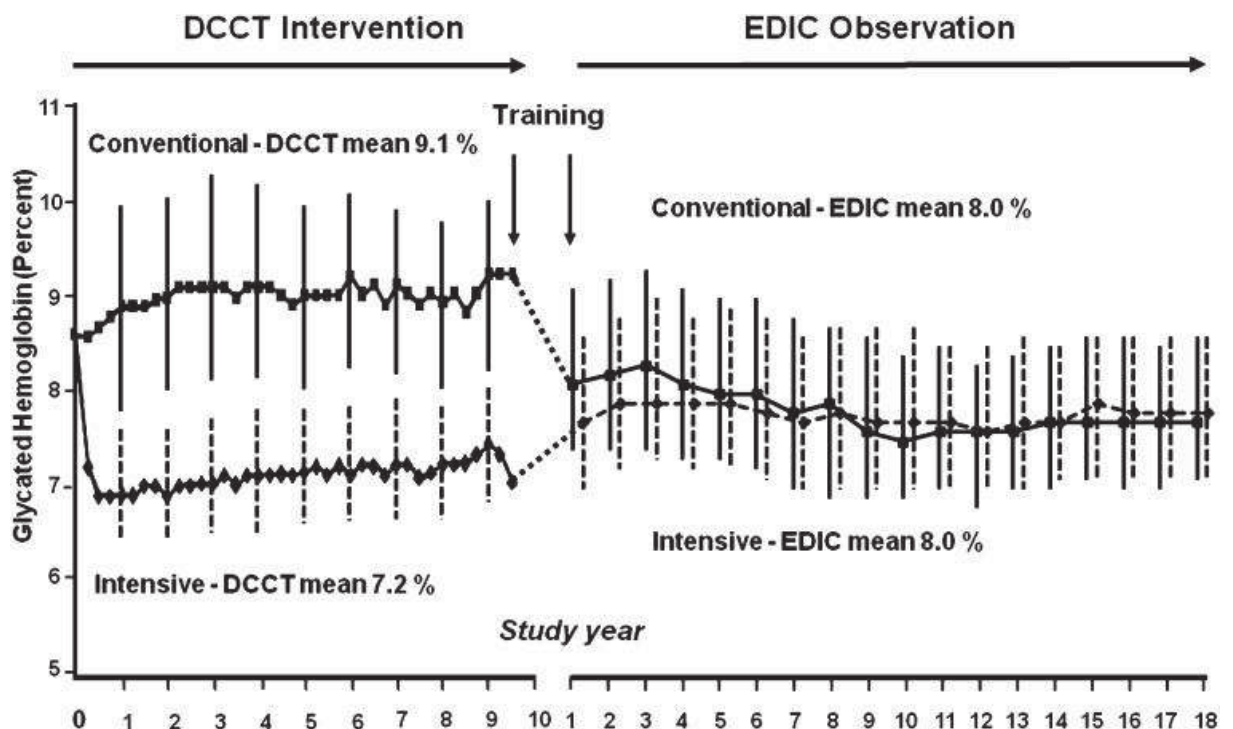
Wprowadzenie badań przesiewowych oraz nowoczesnych metod leczenia znacznie zredukowało liczbę przewlekłych powikłań cukrzycy. Nadal jednak są one przyczyną większej śmiertelności w porównaniu z populacją ogólną, znacznie też pogarszają jakość życia pacjentów z cukrzycą typu 1 (75).

#### 1.4.7 Pamięć metaboliczna

Teoria pamięci metabolicznej została sformułowana na podstawie dużych randomizowanych badań klinicznych. Badanie DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) przeprowadzono w latach 1983-1993 wśród 1441 pacjentów z cukrzycą typu 1. Celem obserwacji było porównanie leczenia intensywnego cukrzycy z terapią konwencjonalną w zakresie rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Intensywne leczenie obejmowało kontrolę glikemii 4 razy w ciągu doby lub więcej, co najmniej 4 iniekcje insuliny lub podaż insuliny przy pomocy osobistej pompy, dobór dawki insuliny w zależności od spożywanego posiłku, systematyczny wysiłek fizyczny oraz comiesięczne wizyty kontrolne. W grupie poddanej intensywnemu leczeniu HbA1c wynosiła 7,2%, w grupie leczonej konwencjonalnie średnia HbA1c była na poziomie 9,1%. Jednocześnie stwierdzono, że intensywna terapia cukrzycy umożliwiła zmniejszenie ryzyka wystąpienia retinopatii o 76%, nefropatii o 54%, neuropatii o 60%.

Nie zaobserwowano natomiast istotnych różnic w częstości powikłań sercowo-naczyniowych (76).

Uczestnicy badania DCCT pozostali pod dalszą obserwacją w badaniu EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), które trwało przez 18 lat. Pacjenci leczeni wcześniej metodą konwencjonalną przeszli na intensywną insulinoterapię. Już po 2 latach od zakończenia DCCT poziom HbA1c w obu grupach był zbliżony i wynosił około 8% (rys. 3). Pomimo podobnego wyrównania metabolicznego częstość występowania powikłań przewlekłych była znacznie mniejsza w grupie uprzednio leczonej intensywnie w porównaniu z leczeniem konwencjonalnym. Spadek ryzyka zarówno retinopatii jak i nefropatii wynosił ponad 50%. Zaobserwowano również 20% redukcję rozwoju nadciśnienia tętniczego oraz mniejszą częstość powikłań o charakterze makroangiopatii (77). Te wieloletnie obserwacje pacjentów z cukrzycą wykazały, że późne powikłania choroby wynikają przede wszystkim z narażenia organizmu na hiperglikemię w początkowym okresie choroby, niezależnie od poprawy wyrównania glikemii w kolejnych latach jej trwania.



Rysunek 3. Średni poziom HbA1c od badania DCCT do badania EDIC (77).

Pierwsze doniesienia dotyczące zjawiska pamięci metabolicznej pojawiły się w latach 90 tych XX wieku, gdzie stwierdzono, że nadprodukcja kolagenu i fibronektyny w komórkach śródbłónka utrzymuje się nawet po normalizacji glikemii (78). Przeprowadzono również liczne badania na modelach zwierzęcych oraz hodowlach komórkowych aby wyjaśnić rolę hiperglikemii w powstawaniu powikłań cukrzycy. W eksperymencie na szczurach wykazano, że początkowo zła kontrola metaboliczna indukowała powstawanie w procesach stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego reaktywnych form tlenu i azotu. Reaktywne formy tlenu i azotu reagują z białkami upośledzając ich funkcje, powodując apoptozę komórek. W opisywanym badaniu doszło do rozwoju retinopatii, której nie zahamowało późniejsze dobre wyrównanie cukrzycy. Przeszczep trzustki u tych zwierząt dokonany w 6 tygodniu choroby spowolnił rozwój zmian na dnie oczu. Zabieg wykonany jednak w 12 tygodniu cukrzycy nie zapobiegał zamknięciu naczyń siatkówki. Podobne obserwacje dotyczyły nerek. Szczury z dobrym wyrównaniem od początku cukrzycy miały poziom stresu oksydacyjnego oraz stężenia NO podobne jak u zdrowych osobników. W eksperymencie tym badano także aktywność czynnika jądrowego NF- $\kappa$ B. Ponad 2- krotnie większą jego aktywność stwierdzono u zwierząt ze złym wyrównaniem metabolicznym i normalizacja glikemii po 6 miesiącach nie wpłynęła na zmniejszenie aktywności NF- $\kappa$ B. Wyniki powyższych badań potwierdziły, że zmiany wywołane hiperglikemią we wczesnym okresie są nieodwracalne (79) (80). W badaniu z ludzkimi komórkami śródbłónka wykazano, że nawet krótkotrwała hiperglikemia powodowała wzrost markerów stresu oksydacyjnego, czego konsekwencje utrzymywały się nawet po normalizacji glikemii (81). Innym prawdopodobnym mechanizmem rozwoju zmian naczyniowych w przebiegu cukrzycy jest tzw. epigenetyczny efekt dziedziczenia. Zgodnie z tą teorią nawet krótkotrwałe stany hiperglikemii indukują trwałe, epigenetyczne modyfikacje DNA i histonów. Powoduje to stałe zmiany ekspresji genów odczynu immunologiczno-zapalnego i rozwój powikłań nawet po wyrównaniu glikemii (82).

Istnienie zjawiska pamięci metabolicznej jest wskazaniem do intensywnego leczenia oraz utrzymania prawidłowego wyrównania metabolicznego od chwili postawienia rozpoznania cukrzycy typu 1. Zgodnie z obowiązującymi obecnie zaleceniami wszyscy pacjenci z cukrzycą typu 1 w wieku rozwojowym realizują intensywną insulinoterapię, przechodzą podobny cykl edukacji, korzystają z takich samych pomocy do samokontroli. Część pacjentów nie osiąga jednak w tych pierwszych, jakże ważnych latach trwania

choroby, odpowiedniego wyrównania metabolicznego. Być może istnieją już w chwili zachorowania czynniki, które determinują późniejszy poziom wyrównania metabolicznego a tym samym ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy. Istotne jest więc wyodrębnienie grupy pacjentów szczególnie zagrożonej wystąpieniem powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy, która wymagać będzie wnikliwej kontroli glikemii, większej opieki ze strony zespołu diabetologicznego.

## 2 CELE PRACY

Celem pracy była analiza wybranych czynników klinicznych, biochemicznych, immunologicznych w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 i ich wpływ na dalszy przebieg choroby.

Cel pracy realizowano poprzez:

1. Ocenę związku pomiędzy danymi z wywiadu przed wystąpieniem cukrzycy typu 1 (obciążenie rodzinne, występowanie objawów prodromalnych, stopień utraty masy ciała) a stopniem ciężkości kwasicy ketonowej oraz wyrównaniem metabolicznym choroby w okresie 2 lat od rozpoznania.
2. Analizę podstawowych parametrów antropometrycznych.
3. Ocenę wpływu parametrów biochemicznych, immunologicznych na stopień ciężkości kwasicy ketonowej.
4. Ocenę wpływu parametrów biochemicznych, immunologicznych na poziom wyrównania metabolicznego cukrzycy w okresie dwóch pierwszych latach jej trwania.
5. Określenie częstości występowania remisji klinicznej i jej wpływu na przebieg cukrzycy typu 1.
6. Analizę wyrównania metabolicznego oraz zapotrzebowania dobowego na insulinę z uwzględnieniem metody insulinoterapii: metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny a ciągły podskórny wlew insuliny.



## 3 MATERIAŁ I METODY

### 3.1 Grupa badana

Badaniem objęci zostali pacjenci z cukrzycą typu 1 rozpoznaną w latach 2008-2011, hospitalizowani na Oddziale Diabetologii w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku i kontynuujący przez 2 lata leczenie w Poradni Cukrzycowej dla Dzieci Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. W sumie badanie objęło 313 pacjentów.

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy.

Zmienna	Statystyki opisowe dla całej grupy		
	N	Średnia	Odch.std
Wiek (lata)	313	8,2428	4,49628
c-peptyd (ng/ml)	305	0,3550	0,26163
HbA1c(%)	294	11,6802	2,44600
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	286	15,9555	2,94984
centyl BMI	250	29,8880	28,93608
pleć	Chłopcy 180 (57,51%)		Dziewczyny 133 (42,49%)

### 3.2 Metody

Jako podstawowe narzędzie badawcze posłużyła retrospektywna analiza szpitalnych historii chorób podczas hospitalizacji przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 oraz kart leczenia z poradni diabetologicznej w ciągu 2-letniego okresu obserwacji.

W projekcie uwzględniono następujące parametry w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1:

1. Dane antropometryczne oraz dane z wywiadu:
  - Płeć
  - Wiek
  - Wskaźnik masy ciała (BMI) w odniesieniu do siatek centylowych dla płci i wieku
  - Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu 2
  - Obecność infekcji w okresie poprzedzającym ujawnienie cukrzycy
  - Czas trwania typowych objawów cukrzycy
  - Stopień utraty masy ciała

2. Badania laboratoryjne:

- pH krwi
- HCO<sub>3</sub>
- Poziom HbA1c
- Stężenie c-peptydu
- Obecność przeciwciał związanych z destrukcją komórek β trzustki (anty-GAD)
- Obecność przeciwciał skierowanych przeciw antygenom tarczycy ( TG-Ab, TPO-Ab)
- Obecność przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej – tTGA

3. Dodatkowe parametry w chwili wypisu z Kliniki:

- Zapotrzebowanie na insulinę wyrażone w jednostkach/kg masy ciała/dobę
- Rodzaj zalecanej metody insulinoterapii (intensywna insulinoterapia realizowana przy pomocy penów lub ciągły podskórny wlew insuliny przy pomocy osobistej pompy insulinowej)

Dane uzyskane z kartoteki Poradni Cukrzycowej w 3, 6, 12 oraz 24 miesiącu trwania cukrzycy:

- Wskaźnik masy ciała (BMI) w odniesieniu do siatek centylowych dla płci i wieku
- Poziom HbA1c
- Zapotrzebowanie na insulinę wyrażone w jednostkach/kg masy ciała/dobę
- Rodzaj stosowanej metody insulinoterapii (intensywna insulinoterapia przy pomocy penów czy osobistej pompy insulinowej)

Cukrzycową kwasicę ketonową (DKA), zgodnie z zaleceniami ISPAD, rozpoznawano na podstawie kryteriów biochemicznych:

- hiperglikemia (stężenie glukozy we krwi >200mg/dl)
- pH krwi żyłnej <7,3 lub stężenie wodorowęglanów <15 mmol/l
- ketonemia i ketonuria (32)

Stopień ciężkości DKA określano w zależności od stopnia nasilenia kwasicy:

- lekka: pH krwi żyłnej < 7,3 lub stężenie wodorowęglanów <15 mmol/l
- umiarkowana: pH krwi żyłnej < 7,2 lub stężenie wodorowęglanów <10 mmol/l
- ciężka: pH krwi żyłnej < 7,1 lub stężenie wodorowęglanów <5 mmol/l (32)

Badania laboratoryjne wykonywane były w Centralnym Laboratorium Klinicznym oraz w Laboratorium Immunologii Klinicznej, Transplantacyjnej i Hematologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku. Jako wartości prawidłowe dla danego parametru uznawano wartości mieszczące się w zakresie normy podanej dla poszczególnych parametrów przez wyżej wymienione laboratoria.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej do Spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

### 3.3 Analiza statystyczna

Siła i kierunek wzajemnej współzależności pomiędzy omawianymi zmiennymi ilościowymi oceniona została na podstawie analizy statystycznie istotnych współczynników korelacji liniowej Pearsona. Zależności te zobrazowane zostały również odpowiednimi wykresami rozrzutu. Natomiast zależność i jej siłę pomiędzy zmiennymi jakościowymi określono na podstawie testu niezależności opartego na statystyce chi kwadrat i współczynnikach kontyngencji.

Dla zbadania istotności różnic średniego poziomu wartości zmiennych niepowiązanych zastosowano wyłącznie parametryczny test t dla prób niezależnych z poprawką Welscha zaś dla obserwacji powiązanych użyto testu t dla prób zależnych. Nie zdecydowano się na testowanie założeń normalności próbek oraz stosowanie alternatywnych testów nieparametrycznych gdyż w niemal każdym analizowanym przypadku liczebność grup była większa niż wymagane 30 przypadków. W przypadku porównania więcej niż jednej grupy obserwacji zastosowano analizę ANOVA parametryczną bądź jej nieparametryczną wersję czyli test Kruskala-Wallisa. Część testowanych różnic średnich poziomów zwizualizowano również w postaci odpowiednich wykresów typu ramka-wąsy.

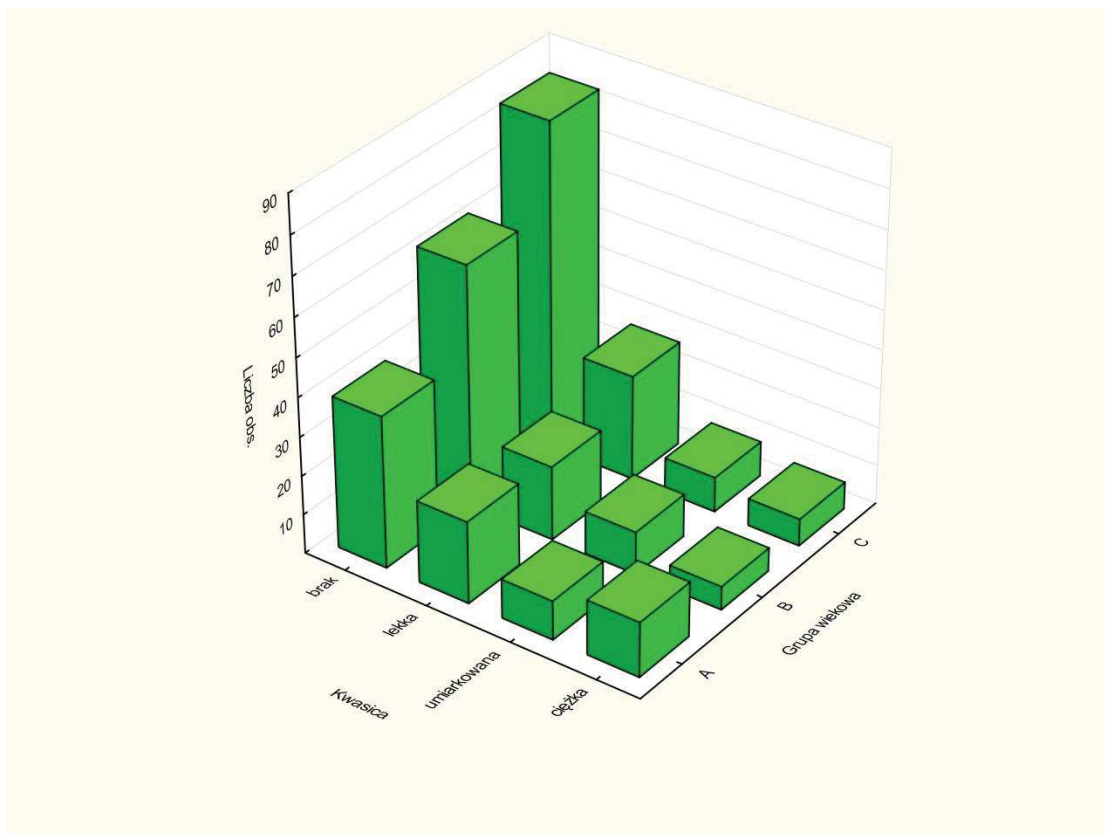
## 4 WYNIKI

### 4.1 Wpływ wieku pacjenta w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 na stopień ciężkości kwasicy ketonowej (DKA) oraz na poziom wyrównania metabolicznego choroby (HbA1c).

W chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 średnia wieku pacjentów wynosiła 8,24 ( $\pm 4,49$ ) lat. Ze względu na wiek pacjentów, grupę badaną podzielono na 3 podgrupy: grupa A 0-9 lat (27,18%), grupa B 5-9 lat (31,71%) oraz grupa C powyżej 9 lat (41,1%). Analizując korelację pomiędzy wiekiem pacjenta a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej wykazano istotną statystycznie zależność między badanymi parametrami ( $p=0,028$ ). W najmłodszej grupie wiekowej wstąpiło największe ryzyko rozwoju ciężkiej kwasicy ketonowej, zaś w grupie C powyżej 9 roku życia u 66,1% nie stwierdzono obecności kwasicy ketonowej (tab. 2, rys. 4).

Tabela 2. Podział pacjentów w zależności od stopnia kwasicy ketonowej oraz ich wieku.

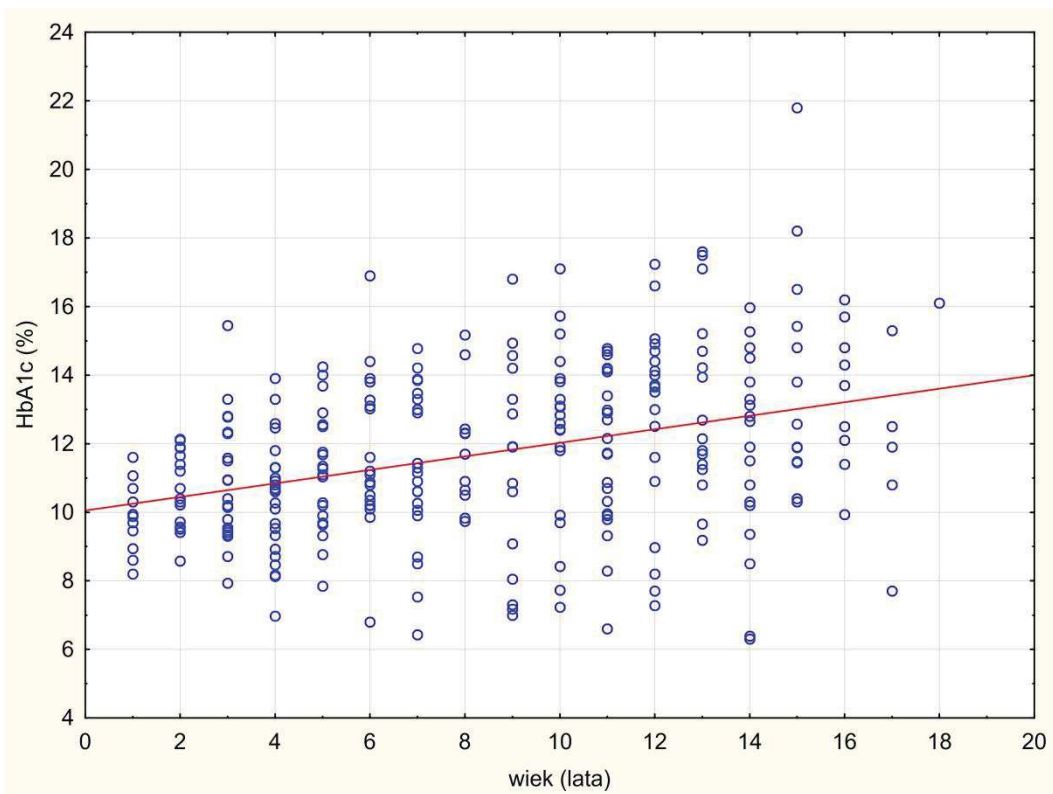
Grupa	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n= 185)	Lekki (n= 67)	Umiarkowany (n= 30)	Ciężki (n= 27)
A (0-4)	39	21	10	14
B (5-9)	62	19	11	6
C (>9)	84	27	9	7



*Rysunek 4. Korelacja między wiekiem pacjentów a stopniem kwasicy ketonowej w chwili zachorowania na cukrzycę typu 1.*

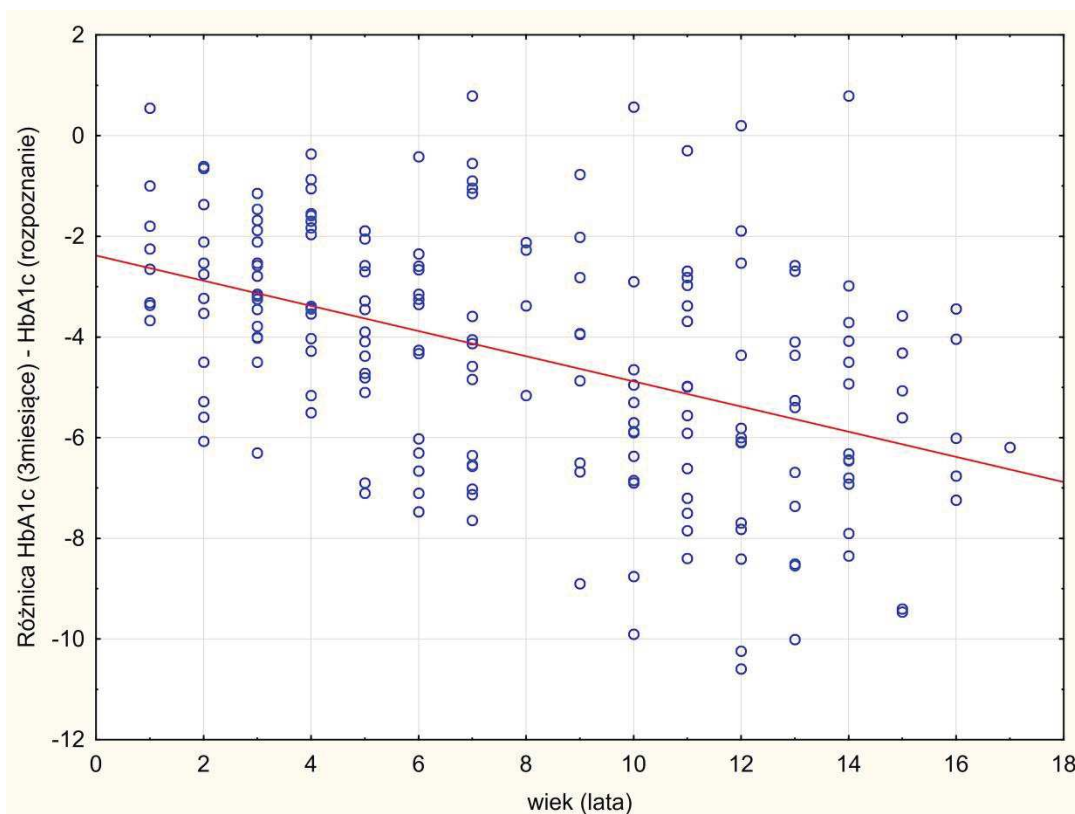
W dalszej części badań wykazano istotną dodatnią korelację między wiekiem pacjenta a poziomem HbA1c zarówno w momencie rozpoznania cukrzycy jak i w późniejszym przebiegu choroby.

W chwili ujawnienia cukrzycy typu 1 stwierdzono narastający poziom HbA1c wraz z wiekiem pacjenta (tab. 3, rys. 5).



Rysunek 5. Zależność poziomu HbA1c od wieku pacjentów w chwili ujawnienia cukrzycy typu 1 ( $p < 0,01$ ).

Zaobserwowano natomiast istotną statystycznie ujemną korelację między wiekiem pacjenta w chwili rozpoznania cukrzycy a poziomem HbA1c po trzech miesiącach leczenia choroby (tab. 3, rys. 6).



Rysunek 6. Poziom HbA1c w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia w zależności od wieku pacjenta ( $p < 0,001$ ).

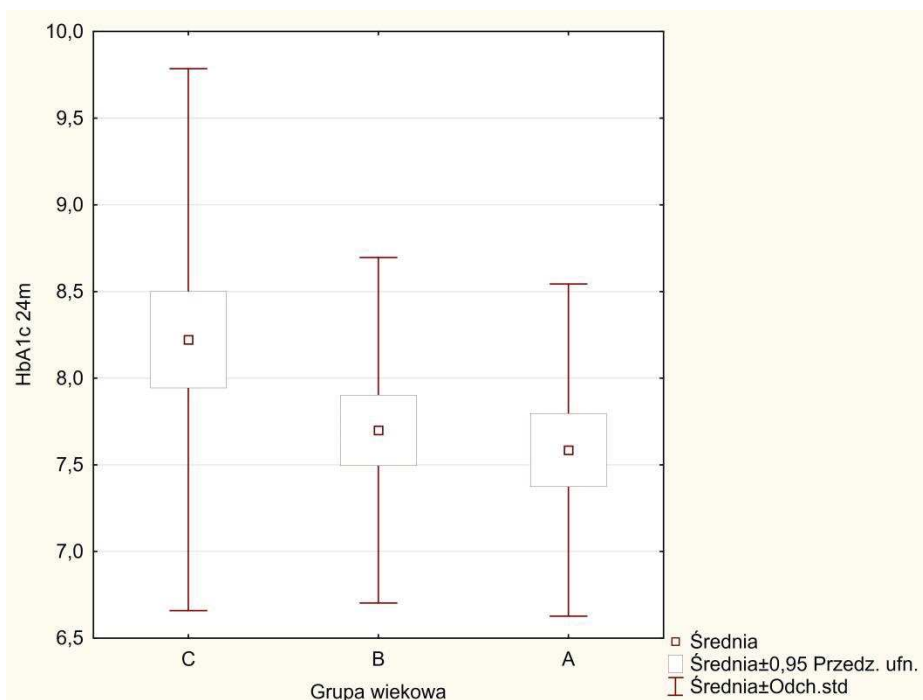
Różnice w poziomach HbA1C stwierdzono również w poszczególnych grupach wiekowych po 24 miesiącach od rozpoznania cukrzycy. Średni poziom HbA1c całej grupy badanej wynosił 7,88%. W grupie dzieci najmłodszych (grupa A) poziom hemoglobiny glikowanej wyniósł 7,58%, w grupie B- 7,69%, zaś wśród pacjentów z grupy C powyżej 9 roku życia poziom HbA1c był najwyższy -8,22%. Powyższe dane przedstawia tabela nr 3, nr 4 oraz rysunek nr 7.

Tabela 3. Korelacja pomiędzy wiekiem pacjenta w momencie rozpoznania cukrzycy a poziomem HbA1c w dalszym przebiegu choroby.

HbA1c	Rozpoznanie cukrzycy	3 miesiąc	6 miesiąc	12 miesiąc	24 miesiąc
wiek	0,384258 <b>p&lt;0,001</b>	-0,271209 <b>p&lt;0,001</b>	-0,027968 p=0,719	0,139449 p=0,071	0,161078 <b>p=0,037</b>

Tabela 4. Poziom HbA1c po 24 miesiącach trwania cukrzycy w zależności od wieku w chwili zachorowania.

Grupa Wiek (lata)	Poziom HbA1c po 24 miesiącach trwania cukrzycy (%)
A (0-4) n=82	7,58 ± 0,95
B (5-9) n=95	7,69 ± 0,96
C (> 9) n=123	8,22 ± 1,56



Rysunek 7. Zależność między wiekiem pacjenta w chwili zachorowania na cukrzycę typu 1 a poziomem HbA1c po 24 miesiącach trwania choroby.

## 4.2 Płeć a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1.

Wśród pacjentów w chwili rozpoznania choroby 57,28% stanowili chłopcy, zaś 42,72% stanowiły dziewczęta (tab. 5). Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między płcią a stopniem ciężkości kwasicy ketonowej ( $p=0,77$ ).

Tabela 5. Podział pacjentów ze względu na stopień kwasicy ketonowej oraz płeć pacjenta.

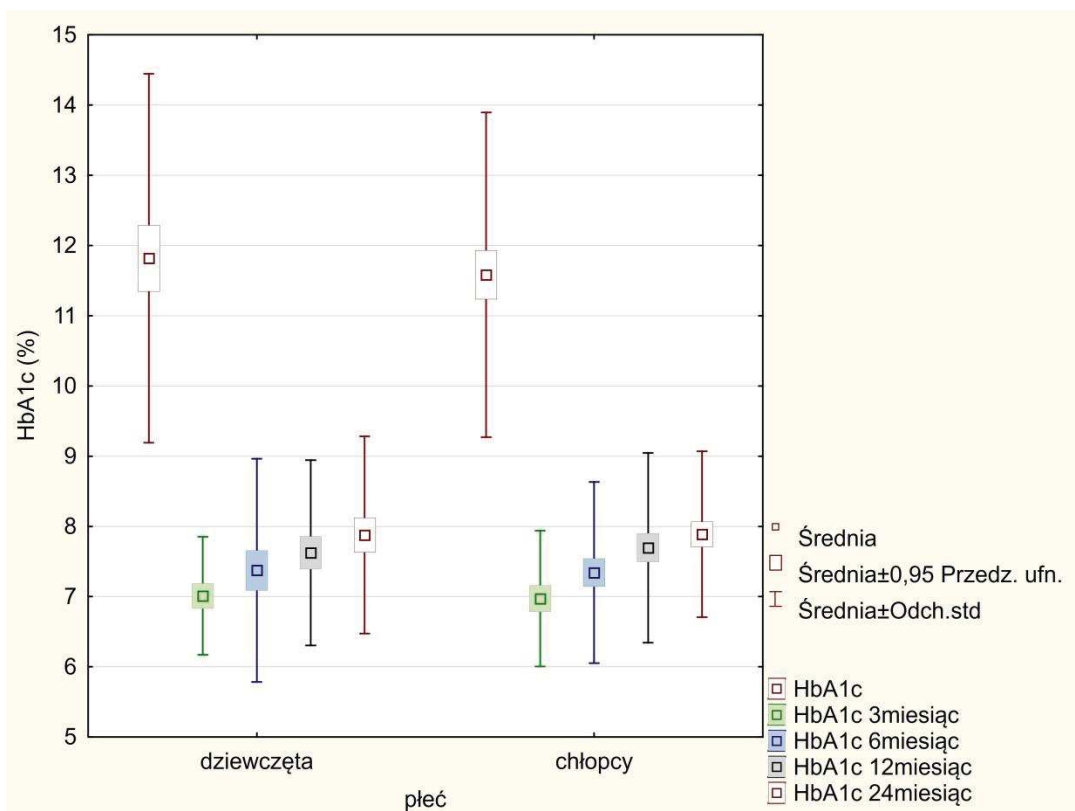
płeć	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n=185)	Lekki (n=67)	Umiarkowany (n=30)	Ciężki (n=27)
chłopcy	107	40	17	13
dziewczęta	78	27	13	14



Porównując stopień wyrównania metabolicznego u poszczególnych pacjentów w kolejnych okresach choroby ( 3, 6, 12, 24 miesiące) uwzględniając jednocześnie płeć pacjentów stwierdzono, że zarówno w grupie chłopców jak i dziewcząt w 3 miesiącu choroby poziom hemoglobiny glikowanej znacząco obniżył się, a wraz z trwaniem choroby wyrównanie metaboliczne uległo pogorszeniu (tab. 6, rys. 8). Średni poziom HbA1c istotnie różnił się pomiędzy poszczególnymi okresami obserwacji.

Tabela 6. Poziomy HbA1c w kolejnych okresach obserwacji z podziałem na płeć pacjentów (%).

płeć	Poziomy HbA1c w kolejnych okresach trwania cukrzycy (%)				
	Rozpoznanie choroby (n=293)	3 miesiąc (n=195)	6 miesiąc (n=286)	12 miesiąc (n=297)	24 miesiąc (n=299)
chłopcy	11,58 ±2,32	6,98 ±0,97	7,35 ±1,29	7,70 ±1,35	7,89 ±1,18
dziewczęta	11,82 ±2,63	7,01 ±0,84	7,37 ±1,59	7,63 ±1,32	7,88 ±1,40



Rysunek 8. Zależność między płcią pacjentów a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 oraz w dalszym przebiegu choroby.

#### 4.3 Obciążenie rodzinne cukrzycą a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Wśród badanych pacjentów dodatni wywiad w kierunku cukrzycy typu 1 stwierdzono u 50 dzieci (16,23%). Nie wykazano statystycznie istotnej zależności między obecnością cukrzycy typu 1 w wywiadzie rodzinnym a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej ( $p=0,316$ ) (tab. 7).

Tabela 7. Podział pacjentów na stopień kwasicy ketonowej i wywiad w kierunku cukrzycy typu 1.

Wywiad w kierunku cukrzycy typu 1	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n=184)	Lekki (n=67)	Umiarkowany (n=30)	Ciężki (n=27)
ujemny	149	57	27	25
dodatni	35	10	3	2

Dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 2 stwierdzono u 153 pacjentów (49,6%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między dodatnim wywiadem w kierunku cukrzycy typu 2 a stopniem ciężkości kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania choroby ( $p=0,090$ )(tab. 8).

Tabela 8. Podział pacjentów na stopień kwasicy ketonowej i wywiad w kierunku cukrzycy typu 2.

Wywiad w kierunku cukrzycy typu 2	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n=184)	Lekki (n=67)	Umiarkowany (n= 30)	Ciężki (n=27)
ujemny	94	28	14	19
dodatni	90	39	16	8

Wśród pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku cukrzycy typu 1 stwierdzono istotnie statystycznie niższy poziom HbA1c w chwili rozpoznania choroby. W pozostałych okresach badania (3, 6, 12, 24 miesięcy) wywiad w kierunku cukrzycy typu 1 nie miał istotnego wpływu na poziom HbA1c (tab. 9).

Tabela 9. Poziom HbA1c w kolejnych okresach obserwacji u pacjentów z dodatnim oraz ujemnym wywiadem w kierunku cukrzycy typu 1.

Okres obserwacji	Średni poziom HbA1c (%)		
	Dodatni wywiad	Ujemny wywiad	p
Rozpoznanie cukrzycy typu 1	10,56 ±2,26	11,90 ±2,42	<0,001
3 miesiąc	6,83 ±0,82	7,03 ±0,93	0,197
6 miesiąc	7,22 ±1,30	7,39 ±1,45	0,399
12 miesiąc	7,52 ±1,43	7,71 ±1,32	0,388
24 miesiąc	7,71 ±1,23	7,92 ±1,29	0,265

Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji między obecnością cukrzycy typu 2 w wywiadzie rodzinnym a poziomem HbA1c zarówno w momencie zachorowania jak i późniejszych miesiącach trwania choroby (tab. 10).

Tabela 10. Poziom HbA1c w kolejnych okresach obserwacji u pacjentów z dodatnim oraz ujemnym wywiadem w kierunku cukrzycy typu 2.

Okres obserwacji	Średni poziom HbA1c (%)		
	Dodatni wywiad	Ujemny wywiad	p
Rozpoznanie cukrzycy typu 1	11,52 ±2,45	11,85 ±2,43	0,248
3 miesiąc	7,00 ±0,90	6,99 ±0,92	0,907
6 miesiąc	7,42 ±1,60	7,30 ±1,22	0,489
12 miesiąc	7,57 ±1,31	7,79 ±1,36	0,158
24 miesiąc	7,91 ±1,31	7,86 ±1,26	0,752

#### 4.4 Obecność infekcji przed ujawnieniem się cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównana metabolicznego choroby.

Infekcja w okresie bezpośrednio poprzedzającym ujawnienie się cukrzycy typu 1 występowała u 88 badanych pacjentów (28,47%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między występowaniem infekcji przed ujawnieniem się cukrzycy a stopniem ciężkości kwasicy ketonowej (p=0,161) (tab. 11).

Tabela 11. Podział pacjentów w zależności od stopnia rozwoju kwasicy ketonowej i obecność infekcji w wywiadzie poprzedzającym rozpoznanie cukrzycy typu 1.

Wywiad w kierunku obecności infekcji	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n=184)	Lekki (n=67)	Umiarkowany (n=30)	Ciężki (n=27)
ujemny	139	42	22	17
dodatni	45	25	8	10

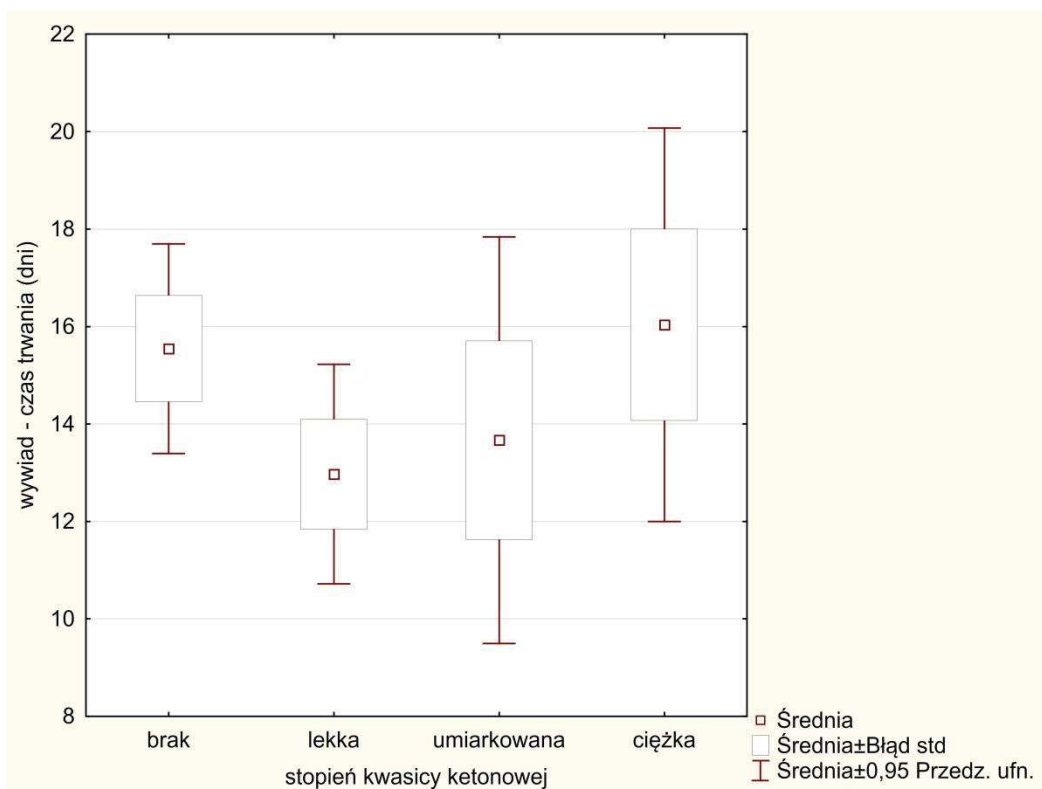
Obecność infekcji nie miała również wpływu na poziom HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 jak i w kolejnych miesiącach trwania choroby (tab. 12).

Tabela 12. Poziom HbA1c w kolejnych okresach obserwacji u pacjentów z obecnością lub nie infekcji w okresie poprzedzającym wystąpienie cukrzycy typu 1.

Okres obserwacji	Średni poziom HbA1c (%)		
	Brak infekcji	Obecność infekcji	p
Rozpoznanie cukrzycy typu 1	11,85± 2,52	11,27± 2,19	0,053
3 miesiąc	6,97± 0,93	7,06± 0,87	0,511
6 miesiąc	7,35± 1,36	7,41±1,57	0,760
12 miesiąc	7,68±1,40	7,67±1,13	0,953
24 miesiąc	7,90±1,31	7,85±1,21	0,781

#### 4.5 Czas trwania objawów klinicznych cukrzycy typu 1 przed ujawnieniem choroby a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Średni czas występowania objawów klinicznych przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 wynosił 14,8 dni. W grupie dzieci najmłodszych (grupa A) objawy kliniczne trwały średnio 11,3 dni, w grupie wiekowej B - 14,2 dni, zaś w grupie pacjentów powyżej 9 roku życia - 17,6 dni. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności ( $p= 0,500$ ) między czasem trwania objawów klinicznych przed ujawnieniem cukrzycy typu 1 a stopniem ciężkości kwasicy ketonowej (rys. 9).

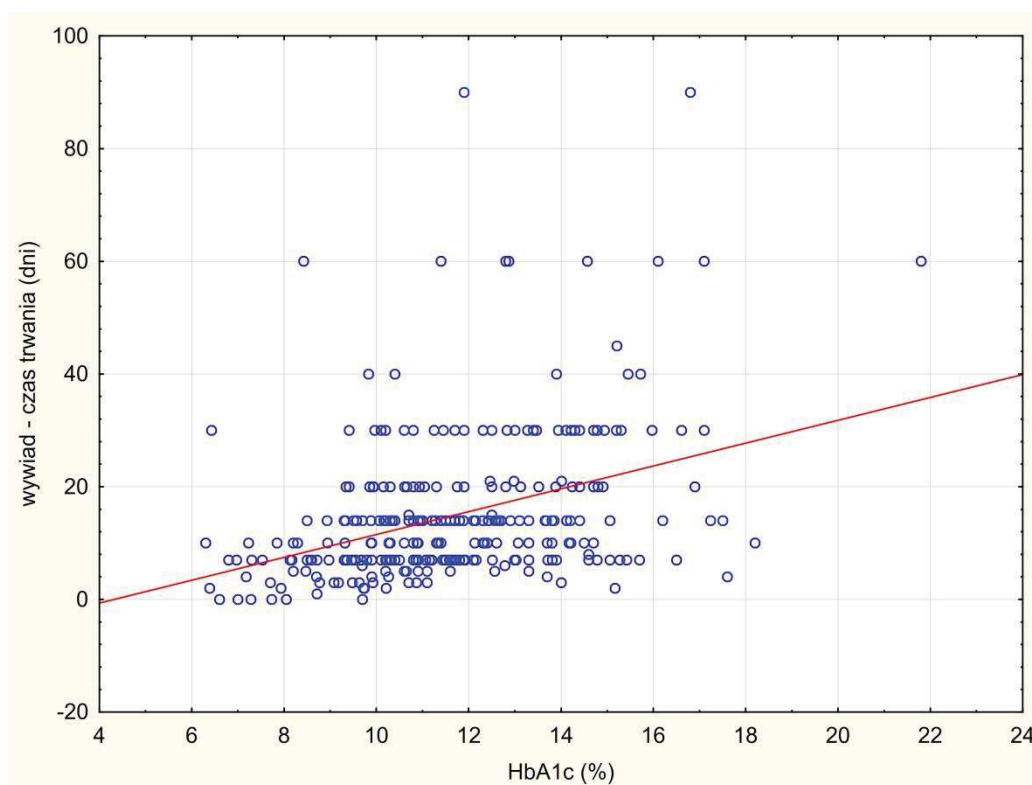


Rysunek 9. Korelacja pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a stopniem kwasicy ketonowej.

Istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy poziomem HbA1c a długością trwania objawów prodromalnych cukrzycy stwierdzono tylko w momencie rozpoznania choroby (rys. 10). Natomiast w dalszych miesiącach trwania cukrzycy czas objawów klinicznych przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 nie miał wpływu na poziom wyrównania metabolicznego choroby (tab. 13).

Tabela 13. Korelacja pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych miesiącach obserwacji.

HbA1c	wywiad (dni)	p
Rozpoznanie cukrzycy typu 1	0,373 n=291	<b>p&lt;0,001</b>
3 miesiąc	-0,101 n=195	p=0,160
6 miesiąc	-0,024 n=284	p=0,686
12 miesiąc	-0,003 n=295	p=0,953
24 miesiąc	0,061 n=298	p=0,291



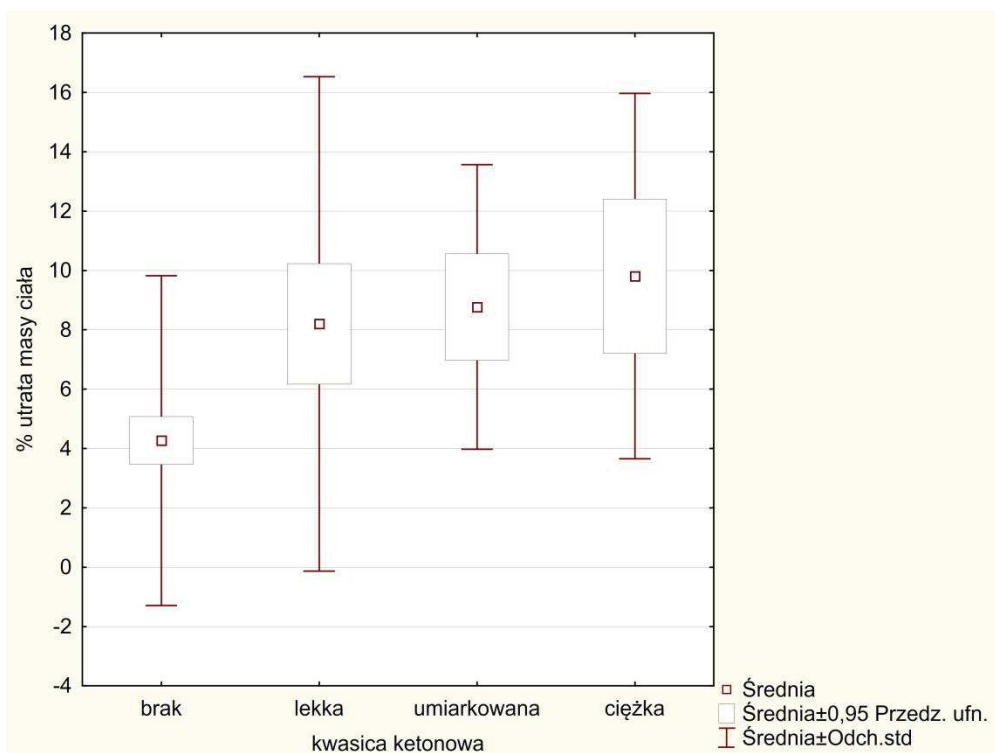
Rysunek 10. Korelacja pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania choroby ( $p < 0,001$ ).

#### 4.6 Utrata masy ciała pacjentów przed ujawnieniem się cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.

W momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 stwierdzono średnio utratę  $6 \pm 6.59\%$  masy ciała badanych pacjentów. W ciężkiej kwasicy ketonowej wynosiła ona średnio  $9,8\%$ . Istotną statystycznie zmianę procentową masy ciała wykazano pomiędzy grupą dzieci, u których nie udokumentowano kwasicy ketonowej a grupą pacjentów, u których stwierdzono powikłanie o różnym stopniu nasilenia ( $p < 0,001$ ). Najmniej na masie ciała utraciły dzieci, u których nie udokumentowano kwasicy ketonowej, a im wyższy stwierdzono stopień ciężkości kwasicy ketonowej tym większa była procentowa utrata masy ciała (tab. 14, rys. 11).

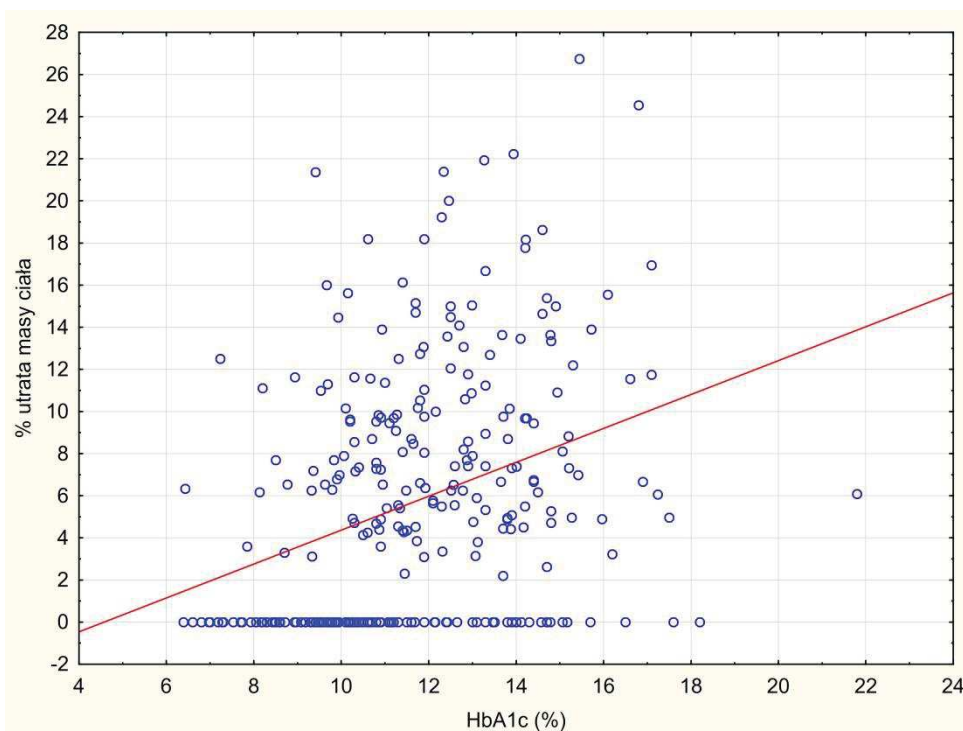
Tabela 14. Utrata masy ciała(%) przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 w zależności od stopnia kwasicy ketonowej.

Stopień kwasicy ketonowej	Brak kwasicy (n= 184)	Lekki (n=67)	Umiarkowany (n=30)	Ciężki (n= 24)
Utrata masy ciała (%)	4,267±5,56	8,198±8,32	8,767±4,79	9,810±6,15



Rysunek 11. Korelacja pomiędzy utratą masy ciała (%) przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej.

Dalsza analiza statystyczna wykazała dodatnią korelację między wielkością utraty masy ciała a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy, a także w 12 i 24 miesiącu obserwacji (rys. 12, tab.15).



Rysunek 12. Korelacja pomiędzy utratą masy ciała przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w chwili rozpoznania choroby ( $p < 0,001$ ).

Tabela 15. Korelacje między utratą masy ciała przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

	HbA1c w kolejnych okresach trwania cukrzycy				
	Rozpoznanie cukrzycy typu 1 (n=287)	3 miesiąc (n=194)	6 miesiąc (n=280)	12 miesiąc (n=292)	24 miesiąc (n=294)
% utrata masy ciała	0,3327 ( <b>p&lt;0,001</b> )	-0,1513 (p=0,035)	0,0097 (p=0,872)	0,1209 ( <b>p=0,039</b> )	0,1643 ( <b>p=0,005</b> )

#### 4.7 Obecność przeciwciał związanych z destrukcją komórek $\beta$ trzustki (anty- GAD) w momencie rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Uwzględniając wartość miana przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) w chwili ujawnienia cukrzycy typu 1 nie wykazano istotnego związku pomiędzy poziomem tych przeciwciał a stopniem ciężkości kwasicy ketonowej ( $p=0,314$ ) (tab. 16) oraz poziomem HbA1c zarówno przy rozpoznaniu choroby jak i w kolejnych miesiącach trwania obserwacji ( tab. 17).



Tabela 16. Podział pacjentów na stopień kwasicy ketonowej i miano przeciwciał anti-GAD.

Miano przeciwciał anti-GAD (IU/ml)	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n= 175)	Lekki (n= 62)	Umiarkowany (n= 27)	Ciężki (n= 27)
<10	47	21	9	10
10-500	82	33	12	9
>500	46	8	6	8

Tabela 17. Korelacje między mianem przeciwciał anti-GAD przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

Miano przeciwciał anti-GAD (IU/ml)	Poziom HbA1c w kolejnych okresach trwania cukrzycy (%)				
	Rozpoznanie cukrzycy typu 1 (n=279)	3 miesiąc (n=189)	6 miesiąc (n=273)	12 miesiąc (n=283)	24 miesiąc (n=285)
<10	11,78 ±2,03	6,99 ±0,80	7,27 ±1,27	7,61 ±1,23	7,89 ±1,15
10-500	11,74 ±2,42	7,01 ±0,95	7,38 ±1,81	7,71 ±1,27	7,94 ±1,34
>500	11,48 ±2,96	6,95 ±0,95	7,16 ±1,36	7,48 ±1,36	7,61 ±1,15
p	0,721	0,931	0,516	0,503	0,210

#### 4.8 Poziom C-peptydu w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.

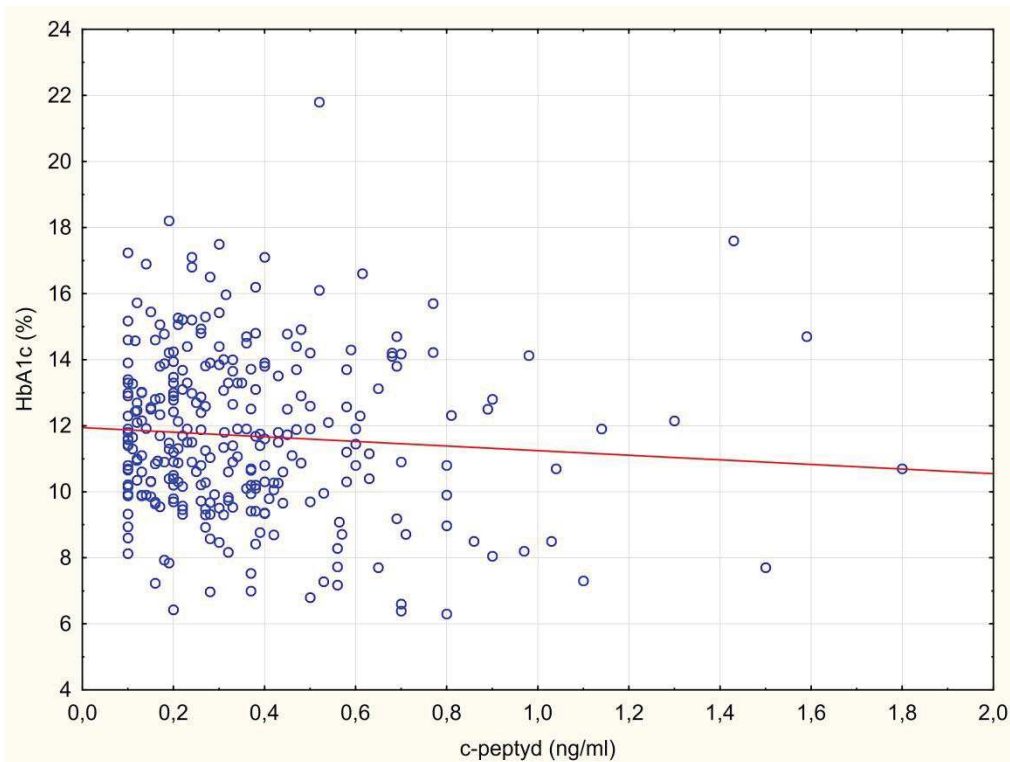
Uwzględniając poziom C-peptydu przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 pacjentów podzielono na 3 grupy: z poziomem C-peptydu < 0,5 ng/ml; między 0,5-0,9 ng/ml oraz > 0,9 ng/ml.

80% pacjentów charakteryzowało się bardzo niskim poziomem C-peptydu, a jedynie u 3% stwierdzono poziom powyżej 0,9 ng/ml (tab. 18). Stwierdzono ujemną korelację pomiędzy poziomem C-peptydu a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej (p=0,001).

Tabela 18. Podział pacjentów ze względu na stopień rozwoju kwasicy ketonowej i poziom C-peptydu.

Poziom C-peptydu (ng/ml)	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n= 182)	Lekki (n= 67)	Umiarkowany (n= 28)	Ciężki (n= 24)
<0,5	131	62	24	24
0,5- 0,9	41	5	4	0
>0,9	10	0	0	0

Odpowiadając na pytanie czy poziom C-peptydu w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 miał wpływ na stopień wyrównana metabolicznego choroby dokonano oceny porównawczej poziomu C-peptydu w odniesieniu do poziomu HbA1c. Zarówno w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 jak i w kolejnych miesiącach nie stwierdzono istotnych korelacji w zakresie badanych parametrów (rys.13, tab.19).



Rysunek 13. Korelacja pomiędzy poziomem C-peptydu a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 ( $p=0,313$ ).

Tabela 19. Korelacje między poziomem C-peptydu przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

Poziom C-peptydu (ng/ml)	Poziom HbA1c w kolejnych okresach trwania cukrzycy (%)				
	Rozpoznanie cukrzycy typu 1 (n=289)	3 miesiąc (n=190)	6 miesiąc (n=280)	12 miesiąc (n=292)	24 miesiąc (n=294)
<0,5	11,80 ±2,22	7,06 ±0,86	7,35 ±1,22	7,70 ±1,33	7,88 ±1,28
0,5-0,9	11,27 ±3,14	6,75 ±1,01	7,32 ±1,49	7,62 ±1,29	8,04 ±1,30
>0,9	11,23 ±3,27	6,43 ±1,18	7,91 ±3,69	7,54 ±1,79	7,41 ±1,11
p	0,313	0,079	0,439	0,884	0,353

#### 4.9 Poziom HbA1c w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej.

Na podstawie analizy statystycznej nie stwierdzono istotnej zależności między poziomem HbA1c a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 ( $p=0,122$ ) (tab. 20).

Tabela 20. Korelacje między poziomem HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a stopniem kwasicy ketonowej.

	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n= 175)	Lekki (n= 63)	Umiarkowany (n= 27)	Ciężki (n= 25)
Średni poziom HbA1c (%)	11,48 ±2,66	12,31 ±1,97	11,92 ±1,28	11,55 ±2,51

#### 4.10 Poziom HbA1c w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby.

Analiza statystyczna wykazała istotną dodatnią korelację pomiędzy poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 a wyrównaniem metabolicznym w 6, 12 i 24 miesiącu trwania choroby (tab. 21).

Tabela 21. Korelacja pomiędzy poziomem HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1	HbA1c 3miesiąc	HbA1c 6miesiąc	HbA1c 12miesiąc	HbA1c 24miesiąc
	0,0261	0,1330	0,2069	0,1870
	n=187	n=271	n=281	n=283
	p=0,723	<b>p=0,029</b>	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,002</b>

#### 4.11 Stopień kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy a poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Analizując zależność pomiędzy stopniem kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy a stopniem wyrównania metabolicznego choroby w kolejnych miesiącach obserwacji stwierdzono dodatnią statystycznie istotną zależność badanych parametrów

tylko w 12 miesiącu choroby. Natomiast w 3, 6 oraz 24 miesiącu nie wykazano tej zależności (tab. 22).

Tabela 22. Korelacja pomiędzy stopniem kwasicy przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

Kwasica stopień	HbA1c (%) 3 miesiąc	HbA1c (%) 6 miesiąc	HbA1c (%) 12 miesiąc	HbA1c (%) 24 miesiąc
Brak kwasicy	6,93±0,93 n=123	7,30±1,55 n=167	7,48±1,21 n=174	7,74±1,25 n=176
Lekka	7,09±0,82 n=40	7,53±1,40 n=63	7,97±1,45 n=66	8,06±1,34 n=66
Umiarkowana	7,01±0,94 n=19	7,42±0,74 n=27	7,91±1,03 n=29	8,15±0,98 n=29
Ciężka	7,16±0,95 n=13	7,35±1,08 n=26	7,98±1,84 n=25	8,12±1,56 n=26
Ogół	6,99±0,91 n=195	7,37±1,42 n=283	7,68±1,33 n=294	7,88±1,28 n=297
p	0,693	0,745	<b>0,029</b>	0,126

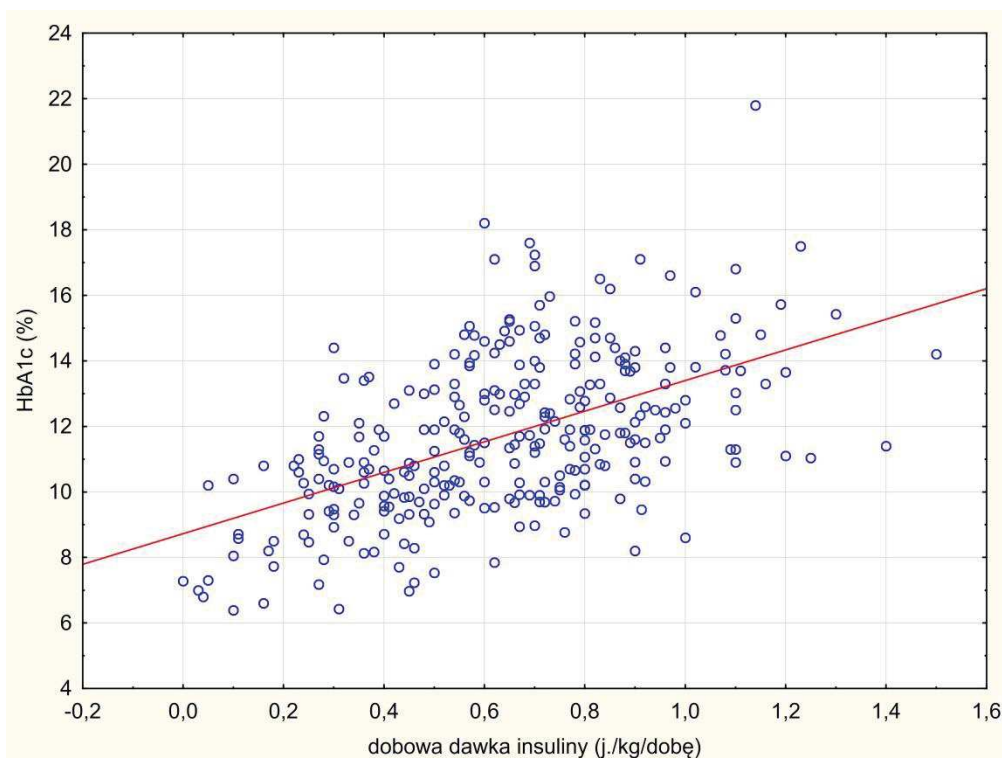
#### 4.12 Zapotrzebowanie dobowe na insulinę (DDI) przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a stopień ciężkości kwasicy ketonowej oraz poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Najmniejsze zapotrzebowanie dobowe na insulinę w momencie rozpoznania cukrzycy stwierdzono u pacjentów bez kwasicy ketonowej (0,55j/kg masy ciała/dobę). Różni się ona w sposób statystycznie istotny od pozostałych grup (p<0,001) (tab. 23).

Tabela 23. Zapotrzebowanie na insulinę przy rozpoznaniu cukrzycy w zależności od stopnia kwasicy ketonowej.

	Stopień kwasicy ketonowej			
	Brak kwasicy (n= 185)	Lekki (n= 67)	Umiarkowany (n= 29)	Ciężki (n= 26)
Dobowa dawka insuliny (j./kg/dobę)	0,55 ±0,27	0,72 ±0,21	0,83 ±0,20	0,72 ±0,20

Wykazano również istotną statystycznie dodatnią korelację między dobową dawką insuliny w momencie rozpoznania choroby a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji. Najsilniejszą zależność między tymi parametrami stwierdzono przy rozpoznaniu cukrzycy, ale statystycznie istotny związek wykazano również w 12 i 24 miesiącu trwania choroby (rys 14, tab. 24).



Rysunek 14. Korelacja między dobowym zapotrzebowaniem na insulinę a poziomem HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 ( $p < 0,001$ ).

Tabela 24. Korelacje między dobowym zapotrzebowaniem na insulinę przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

	Poziom HbA1c w kolejnych okresach trwania cukrzycy				
	Rozpoznanie cukrzycy typu 1 (n=289)	3 miesiąc (n=195)	6 miesiąc (n=282)	12 miesiąc (n=293)	24 miesiąc (n=296)
Dzienna dawka insuliny (j/kg/dobę)	0,5303 <b>(p&lt;0,001)</b>	-0,0035 (p=0,961)	0,0478 (p=0,424)	0,1820 <b>(p=0,002)</b>	0,1674 <b>(p=0,004)</b>

#### 4.13 Stopień ciężkości kwasicy ketonowej a częstość występowania remisji klinicznej.

Remisję kliniczną rozpoznano przy zapotrzebowaniu na insulinę do 0,5j/kg/dobę i jednoczesnym poziomie HbA1c < 7%. W 3 miesiącu trwania cukrzycy typu 1 remisję stwierdzono u 28,19% badanych pacjentów, w 6 miesiącu u 22,34%, w 12 miesiącu remisja dotyczyła tylko 10,98% dzieci, zaś w 2 lata po rozpoznaniu cukrzycy występowała jedynie u 3,49% pacjentów objętych badaniem.

Analiza statystyczna wykazała istotną zależność między stopniem kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a występowaniem remisji w 3 miesiącu leczenia ( $p=0,0006$ ). Powyższych korelacji nie stwierdzono natomiast w 6 miesiącu prowadzonej obserwacji ( $p=0,107$ ), w 12 miesiącu ( $p=0,180$ ), ani w 24 miesiącu ( $p=0,729$ ).

#### 4.14 Obecność remisji klinicznej w 3 oraz 6 miesiącu obserwacji a poziom wyrównania metabolicznego po 2 latach leczenia cukrzycy typu 1.

Analiza statystyczna wykazała, że pacjenci, którzy byli w remisji klinicznej w 3 miesiącu obserwacji charakteryzowali się niższym poziomem HbA1c po 2 latach leczenia cukrzycy (tab. 25).

Tabela 25. Korelacja między obecnością remisji w 3 miesiącu leczenia a poziomem HbA1c w 24 miesiącu.

	Obecność remisji w 3 miesiącu (n=65)	Brak remisji w 3 miesiącu (n=159)	t	p
HbA1c (%) 24 miesiąc	7,47 ± 1,39	8,03 ± 1,28	-2,778	<b>0,006</b>

Również u pacjentów, którzy spełniali kryteria remisji w 6 miesiącu obserwacji stwierdzono statystycznie istotny niższy poziom HbA1c w 24 miesiącu obserwacji (tab. 26).

Tabela 26. Korelacja między obecnością remisji w 6 miesiącu leczenia a poziomem HbA1c w 24 miesiącu.

	Obecność remisji w 6 miesiącu (n=61)	Brak remisji w 6 miesiącu (n=210)	t	p
HbA1c (%) 24 miesiąc	7,03 ± 0,75	8,20 ± 1,32	-8,868	<0,001

#### 4.15 Występowanie autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (AZT) w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Immunologiczne wykładniki autoimmunologicznego zapalenia tarczycy stwierdzono u 24% badanych pacjentów w momencie ujawnienia się cukrzycy typu 1. Współwystępowanie choroby tarczycy przy rozpoznaniu cukrzycy nie miało wpływu na poziom HbA1c w dalszym jej przebiegu (tab. 27).

Tabela 27. Korelacje między występowaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

HbA1c (%)	AZT (+)	n (+)	AZT (-)	n (-)	p
Przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1	11,93±2,77	62	11,60±2,37	223	0,397
3 miesiąc	7,09±0,88	39	6,97±0,92	152	0,434
6 miesiąc	7,23±0,99	62	7,34±1,45	217	0,483
12 miesiąc	7,50±0,99	62	7,71±1,42	228	0,181
24 miesiąc	7,73±1,33	61	7,90±1,25	231	0,380

#### 4.16 Występowanie celiakii w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Immunologiczne wykładniki choroby trzewnej stwierdzono u 7,6% badanych pacjentów w chwili rozpoznania cukrzycy. Obecność celiakii nie miała wpływu na poziom HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy a także w 12 i 24 miesiącu choroby, natomiast statystycznie istotnie wpływała na obniżenie HbA1c w 3 oraz 6 miesiącu obserwacji (tab. 28).

Tabela 28. Korelacje między występowaniem celiakii przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

HbA1c (%)	Celiakia (-)	n (-)	Celiakia (+)	n (+)	p
Przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1	11,65±2,33	264	12,28±3,41	22	0,483
3 miesiąc	7,03±0,92	180	6,52±0,69	14	<b>0,038</b>
6 miesiąc	7,38±1,44	259	6,91±1,00	22	<b>0,042</b>
12 miesiąc	7,68±1,33	268	7,38±1,38	24	0,172
24 miesiąc	7,89±1,26	272	7,68±1,50	23	0,172

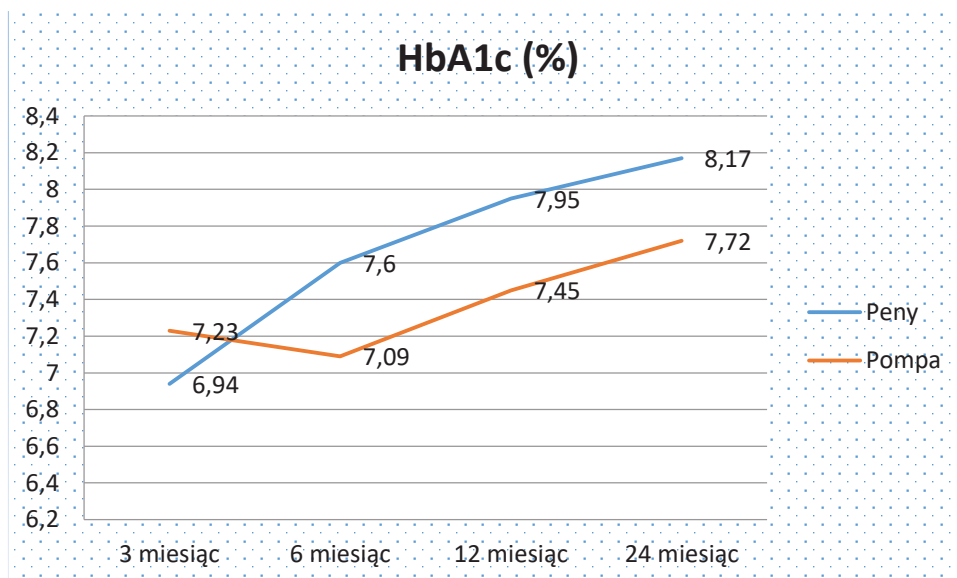
#### 4.17 Sposób insulinoterapii cukrzycy typu 1 (peny/osobista pompa insulinowa) a poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Po zdiagnozowaniu cukrzycy typu 1 94,85% pacjentów realizowała intensywną insulinoterapię przy pomocy penów. W 3 miesiącu od rozpoznania jedynie 18,68% dzieci leczona była przy pomocy osobistej pompy insulinowej. W trakcie przebiegu cukrzycy stopniowo zwiększał się odsetek pacjentów stosujących terapię pompową, i tak w 6 miesiącu było to 45,84%, w 12 miesiącu 60,38%, zaś w 24 miesiącu od postawienia rozpoznania choroby 65,91% dzieci korzystała z osobistych pomp insulinowych. Począwszy od 6 miesiąca stwierdzono statystycznie istotnie niższy poziom HbA1c w grupie pacjentów leczonych przy pomocy osobistych pomp insulinowych w odniesieniu do grupy pacjentów otrzymujących insulinę penem (tab. 29, rys. 15).

Tabela 29. Korelacje między sposobem insulinoterapii a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.

HbA1c (%)	peny	n peny	pompa	n pompa	p
3 miesiąc	6,94±0,91	148	7,23±0,93	34	0,113
6 miesiąc	7,60±1,75	137	7,09±0,84	116	<b>0,003</b>
12 miesiąc	7,95±1,49	103	7,45±1,10	157	<b>0,004</b>
24 miesiąc	8,17±1,39	91	7,72±1,19	176	<b>0,009</b>





Rysunek 15. Korelacja między poziomem HbA1c (%) a metodą insulinoterapii.

#### 4.18 Sposób insulinoterapii cukrzycy (peny/osobista pompa insulinowa) a zapotrzebowanie dobowe na insulinę.

Wśród pacjentów leczonych zarówno metodą wielokrotnych wstrzyknięć przy pomocy penów jak i osobistych pomp insulinowych zapotrzebowanie na insulinę stopniowo zwiększało się przez kolejne miesiące obserwacji. Nie stwierdzono natomiast statystycznie istotnych różnic w dobowym zapotrzebowaniu na insulinę w zależności od sposobu insulinoterapii (tab. 30).

Tabela 30. Korelacje między sposobem insulinoterapii a dobową dawką insuliny w kolejnych okresach obserwacji.

Dzienna dawka insuliny (j/kg/dobę)	peny	n peny	pompa	n pompa	p
3 miesiąc	0,46±0,21	224	0,48±0,15	43	0,348
6 miesiąc	0,54±0,25	141	0,56±0,16	123	0,526
12 miesiąc	0,68±0,22	104	0,70±0,46	159	0,708
24 miesiąc	0,79±0,21	91	0,76±0,15	176	0,173

#### 4.19 Sposób insulinoaterapii cukrzycy (peny/osobista pompa insulinowa) a indeks masy ciała (BMI).

Pacjenci leczeni przy pomocy osobistych pomp insulinowych charakteryzowali się niższym wskaźnikiem BMI w porównaniu z pacjentami leczonymi wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny przy pomocy penów. W 12 i 24 miesiącu od rozpoznania cukrzycy różnice te były statystycznie istotne (tab. 31).

Tabela 31. Korelacje między sposobem insulinoaterapii a BMI w kolejnych okresach obserwacji.

Centyl BMI	peny	n peny	pompa	n pompa	p
3 miesiąc	49,03±29,54	196	48,43±17,00	16	0,900
6 miesiąc	52,93±30,35	130	47,15±23,93	86	0,120
12 miesiąc	58,09±29,03	96	49,81±25,53	133	<b>0,026</b>
24 miesiąc	64,27±27,38	85	52,54±25,76	157	<b>0,001</b>

#### 4.20 BMI w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 a poziom wyrównania metabolicznego choroby.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji między wskaźnikiem BMI w chwili rozpoznania a poziomem HbA1c w kolejnych miesiącach obserwacji. Jedynie w momencie ujawnienia cukrzycy stwierdzono ujemną korelację między tymi parametrami ( tab. 32).

Tabela 32. Korelacja między BMI w chwili zachorowania a poziomem HbA1c w kolejnych miesiącach obserwacji.

	HbA1c przy rozpoznaniu	HbA1c 3 miesiąc	HbA1c 6 miesiąc	HbA1c 12 miesiąc	HbA1c 24 miesiąc
centyl BMI	-0,1324	-0,0779	0,0580	0,0846	0,0438
	N=234	N=157	N=229	N=238	N=240
	<b>p=0,043</b>	p=0,332	p=0,383	p=0,194	p=0,499

## 5 DYSKUSJA

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób wieku dziecięcego. W ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost zachorowań w populacji wieku rozwojowego, a szczególnie w grupach dzieci najmłodszych. Początek choroby w tak młodym wieku wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia późnych powikłań naczyniowych. Liczne badania naukowe potwierdzają istnienie zjawiska „pamięci metabolicznej” i dowodzą, że prawidłowe wyrównanie metaboliczne w pierwszych latach choroby ma istotny wpływ na prewencję rozwoju odległych zmian naczyniowych.

Celem prezentowanej pracy była ocena wybranych czynników klinicznych, biochemicznych, immunologicznych w momencie zachorowania na cukrzycę typu 1 i ich wpływ na poziom wyrównania metabolicznego w pierwszych dwóch latach trwania choroby. Istotne jest zidentyfikowanie grupy pacjentów, u której trudno jest uzyskać prawidłowe wyrównanie metaboliczne i która wymaga już od początku rozpoznania cukrzycy typu 1 większej uwagi, zastosowania efektywniejszych, nowoczesnych metod terapeutycznych ze strony zespołów diabetologicznych.

Istotnym czynnikiem mającym wpływ na dalszy przebieg cukrzycy typu 1 jest wiek pacjenta w chwili rozpoznania cukrzycy. W prezentowanej pracy wykazano, że w grupie dzieci najmłodszych znacznie częściej występuje ryzyko rozwoju kwasicy ketonowej. Wśród pacjentów w wieku do 4 lat aż w 53,8% ujawnienie cukrzycy związane było z kwasicą ketonową, a w grupie powyżej 9 roku życia kwasicę ketonową rozpoznano w 33,8%. Ciężki typ kwasicy ketonowej stanowił 21%, w tym ponad połowa przypadała na wiek pacjenta poniżej 4 roku życia. Są to dane zgodne z doniesieniami innych autorów. W przeprowadzonej metaanalizie w 2011 roku obejmującej 46 badań z liczbą ponad 24 tys. pacjentów stwierdzono, że wiek pacjenta jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej w chwili diagnozy cukrzycy. Wykazano, że im młodszy był wiek pacjenta tym częściej dochodziło do rozwoju kwasicy ketonowej. Zaobserwowano, że w grupie pacjentów poniżej 2 roku życia ryzyko kwasicy było ponad 3-krotnie wyższe (33). Obserwacje powyższe potwierdziła Szypowska i wsp., wykazała w swoich badaniach znacznie większą częstość występowania kwasicy u dzieci poniżej 5 roku życia (83). Podobne zależności opisał Mortensen i wsp. Częstość kwasicy była o blisko 10% większa wśród dzieci poniżej 5 roku życia w porównaniu z pacjentami powyżej 10 lat (84). W cytowanych badaniach dzieci z najmłodszych grup wiekowych

charakteryzowały się ponadto w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 niższym poziomem C-peptydu oraz najniższym poziomem HbA1c. Doniesienia te są zgodne z uzyskanymi wynikami prezentowanej pracy. Poziom hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentów najmłodszych 0-4 roku życia wynosił średnio 10,48%, zaś w grupie powyżej 9 roku życia - 12,59%. Niższy poziom HbA1c w połączeniu z częstszym występowaniem DKA w młodszej grupie wiekowej tłumaczy się krótszym czasem występowania objawów klinicznych i biochemicznych przed rozpoznaniem choroby. Ta zależność może być wywołana bardziej gwałtownym i agresywnym procesem destrukcji komórek beta trzustki wśród najmłodszych dzieci przed ujawnieniem się klinicznym cukrzycy (45).

Wiek dziecka w chwili rozpoznania cukrzycy jest również istotnym czynnikiem prognostycznym wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby. W grupie dzieci najstarszych mimo największej dynamiki w zakresie poprawy poziomu HbA1c po wprowadzeniu insulinoterapii, zaobserwowano jednocześnie najwyższy jej poziom po 2 latach leczenia. Wśród najmłodszych dzieci pomimo wyższego poziomu HbA1c w 3 miesiącu leczenia stwierdzono znacznie lepsze wyrównanie metaboliczne po 2 latach obserwacji. Niniejsze obserwacje są porównywalne z wynikami uzyskanymi przez Clements i wsp., którzy w swojej analizie przeprowadzonej wśród 2218 pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdzili, że wiek pacjenta w momencie rozpoznania był najsilniejszym czynnikiem prognostycznym poziomu wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby (85). Również inni autorzy podkreślają silną zależność między wiekiem pacjenta a poziomem wyrównania metabolicznego cukrzycy (86) (87).

Pogorszenie poziomu wyrównania metabolicznego choroby można łączyć z okresem wzrostu, dojrzewania płciowego i narastającą w związku z tym insulinoopornością. Większe jednak znaczenie ma pojawienie się problemów z akceptacją przewlekłej choroby, brakiem motywacji do właściwej samokontroli i stosowania się do zaleceń terapeutycznych. Okres dojrzewania jest naturalnym okresem występowania ryzykownych zachowań, buntu i poszukiwania własnej ścieżki życiowej. Cukrzyca staje się w tej sytuacji dodatkowym obciążeniem dla młodego człowieka. Nastolatek musi pamiętać o licznych zasadach, zaleceniach, samokontroli. Poza tym cukrzyca powoduje poczucie odmienności, obniżenia własnej wartości. W badaniu Helgesona i wsp. grupa pacjentów z gorszym wyrównaniem metabolicznym charakteryzowała się częstymi konfliktami rówieśniczymi, negatywnymi emocjami związanymi z cukrzycą, niesystematyczną samokontrolą oraz pomijaniem wizyt lekarskich (88). Lawes i wsp.

zauważyli dodatnią korelację między pogarszającym się w kolejnych badaniach poziomem HbA1c a wiekiem w chwili rozpoznania cukrzycy, ale również negatywnymi przeżyciami, samotnym rodzicielstwem i brakiem kontroli diabetologicznej (89). Konieczna jest więc obecność psychologa w zespole diabetologicznym i stały jego kontakt z nastolatkami w procesie leczenia.

W prezentowanej pracy płeć pacjentów nie miała istotnego znaczenia zarówno na obecność i stopień ciężkości kwasicy ketonowej w momencie rozpoznania cukrzycy jak i na poziom HbA1c w kolejnych miesiącach badania. W obu grupach kwasica ketonowa wystąpiła u blisko 40% badanych pacjentów. Porównując częstość kwasicy ketonowej u płci żeńskiej i męskiej również w dostępnych publikacjach nie odnotowano istotnych różnic (33). Natomiast liczne doniesienia naukowe wskazują, że wraz z czasem trwania choroby, pogarsza się stopień wyrównania metabolicznego u dziewcząt (90) (91).

W prezentowanej pracy obciążenie rodzinne w kierunku cukrzycy typu 1 stwierdzono u 16% pacjentów, w kierunku cukrzycy typu 2 u 49% badanych. W obu przypadkach nie zaobserwowano wpływu tego parametru na częstość występowania oraz stopień ciężkości kwasicy ketonowej. Analiza wykazała natomiast niższy poziom HbA1c przy rozpoznaniu choroby wśród dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym cukrzycy typu 1. Zapewne ma to związek z większą świadomością opiekunów odnośnie wczesnych objawów choroby i dzięki temu skróceniem czasu do postawienia rozpoznania choroby. Obciążenie rodzinne w prezentowanej pracy pozostawało jednak bez wpływu na poziom późniejszego wyrównania metabolicznego cukrzycy. W piśmiennictwie część autorów wykazała mniejszą częstość kwasicy ketonowej przy dodatnim wywiadzie rodzinnym (92). W badaniu fińskim wśród ponad 800 pacjentów częstość występowania cukrzycy typu 1 w wywiadzie rodzinnym kształtowała się na podobnym jak w niniejszej pracy poziomie (15%), stwierdzono również wśród tych dzieci niższy poziom HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy (93). W badaniu duńskim obejmującym blisko 3 tysiące pacjentów, dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 1 zmniejszał częstość kwasicy ketonowej, ale co ciekawe zwiększał HbA1c w późniejszej kilkuletniej obserwacji. Autorzy nie znaleźli przyczyny takiej zależności i wskazują na konieczność dalszych badań w tym kierunku (94).

Niewiele dostępnych publikacji uwzględnia zależność obecności infekcji w okresie poprzedzającym wystąpienie cukrzycy na obraz czy częstość kwasicy ketonowej.

W metaanalizie z 2011 roku wśród 46 badań jedynie 3 brały pod uwagę występowanie choroby infekcyjnej, przy czym w dwóch obserwacjach zwiększyło to ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej (33). W prezentowanej pracy obecność infekcji w wywiadzie poprzedzającym rozpoznanie cukrzycy stwierdzono u 28% pacjentów. Nie obserwowano jednak wpływu choroby infekcyjnej na częstość występowania czy stopień ciężkości kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu cukrzycy. Badany parametr na granicy istotności statystycznej wykazywał dodatnią korelację z poziomem HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1, nie miał natomiast wpływu na poziom wyrównania metabolicznego w dalszych etapach obserwacji.

Typowe objawy cukrzycy typu 1 to polidypsja, poliuria oraz utrata masy ciała. Średni czas od pojawienia się objawów do chwili rozpoznania cukrzycy typ 1 w obserwacji Usher-Smith i wsp. wynosił 25 dni (95), w badaniu Szypowskiej i wsp. 15,4 dni (83). Szwedzka obserwacja wykazała, że grupa dzieci najmłodszych charakteryzowała się krótszym czasem narastania objawów klinicznych, niższym poziomem glukozy, przy jednoczesnym częstszym występowaniu kwasicy ketonowej (96). Może to wskazywać na krótszy, ale bardziej agresywny przebieg okresu prediabetes. W prezentowanej pracy średni czas występowania charakterystycznych symptomów wynosił 14,8 dni i podobnie jak w cytowanej powyżej obserwacji, stwierdzono dodatnią korelację między wiekiem pacjenta a czasem występowania objawów klinicznych. Okres narastania objawów nie miał wpływu na stopień ciężkości kwasicy ketonowej. Zauważono natomiast dodatnią korelację między czasem trwania objawów prodromalnych a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1, co potwierdza, że długo trwający okres narastania typowych objawów klinicznych wiąże się z większym uszkodzeniem komórek  $\beta$  trzustki. Dokonując szerokiego przeglądu literatury nie znaleziono prac wykazujących bezpośredni związek między czasem trwania objawów klinicznych a poziomem wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby. Część autorów uwzględnia jednak badany parametr w odniesieniu do występowania remisji klinicznej. Abdul-Rasoul i wsp. wykazali, że dłużej trwający czas przed zdiagnozowaniem cukrzycy wiązał się ze zmniejszoną częstością i krótszym czasem trwania zjawiska remisji (34). Zależności takiej nie potwierdziły przeprowadzone wśród młodych osób dorosłych z cukrzycą typu 1 badania poznańskie (41). Również w prezentowanej pracy nie wykazano wpływu czasu trwania objawów klinicznych przed

zdiagnozowaniem cukrzycy na poziom wyrównania metabolicznego choroby w dalszym jej przebiegu.

Wśród typowych objawów klinicznych cukrzycy przed jej rozpoznaniem zwraca uwagę różny stopień utraty masy ciała u poszczególnych pacjentów. Dlatego też również ten czynnik uwzględniono w prezentowanej pracy. Większa utrata masy ciała pacjentów przed zdiagnozowaniem cukrzycy może wskazywać na nasilone zaburzenia metaboliczne, przewagę procesów katabolicznych. Średnio utrata masy ciała w badanej grupie pacjentów wynosiła 6%. Stwierdzono statystycznie istotnie mniejszą utratę masy ciała u dzieci bez kwasicy ketonowej. Podobne wyniki odnotowano w wielośrodkowym badaniu EURODIAB. Wśród 1260 pacjentów poniżej 15 roku życia z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 większy odsetek ubytku na wadze stwierdzono u pacjentów z kwasicą ketonową (26). Również w badaniu Usher-Smith przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii u pacjentów z kwasicą ketonową częściej obserwowano zmniejszenie masy ciała (95). Odmienne dane przyniosła obserwacja Xin i wsp. gdzie nie odnotowano istotnych różnic w utracie masy ciała między pacjentami ze stwierdzoną DKA i bez kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania (97). Dokonując przeglądu literatury nie znaleziono prac pokazujących zależność między wielkością utraty masy ciała przed rozpoznaniem cukrzycy czy wskaźnikiem BMI w chwili postawienia rozpoznania a poziomem wyrównania metabolicznego choroby w dalszym jej przebiegu. W badaniu Niedźwieckiego i wsp. zaobserwowano znacząco większy ubytek masy ciała przed hospitalizacją u pacjentów, którzy nie osiągnęli później remisji klinicznej, co pośrednio świadczy o wyższym poziomie HbA1c u tych chorych. Wartość indeksu masy ciała nie wykazywała natomiast zależności z występowaniem częściowej remisji (41). Wydaje się więc, iż utrata masy ciała przed zachorowaniem jest lepszym parametrem, niż wartość BMI przy rozpoznaniu choroby. W prezentowanej pracy wykazano, że im większa utrata masy ciała przed ujawnieniem cukrzycy typu 1 tym wyższy poziom HbA1c w chwili rozpoznania, ale także gorsze wyrównanie metaboliczne choroby w 12 i 24 miesiącu jej trwania. Wartość BMI przy rozpoznaniu nie miała natomiast wpływu na poziom HbA1c w momencie postawienia diagnozy jak i w dalszym przebiegu choroby.

Przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego są jednym z najważniejszych markerów reakcji humoralnej, potwierdzającej autoimmunologiczne tło cukrzycy typu 1. W prezentowanej pracy dodatnie miano przeciwciał anty-GAD stwierdzono u 70,1% badanych pacjentów ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 1, z czego

miana wysokie powyżej 500 IU/ml występowały u 33,3% dzieci. Podobny odsetek występowania przeciwciał skierowanych przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego opisano w badaniu łódzkim - 71,9% (98) oraz amerykańskim - 68% (99). Wysokie stężenie przeciwciał anti- GAD może prognozować obniżenie się funkcji komórek  $\beta$ , zwiększanie zapotrzebowania na insulinę i pogorszenia wyrównania metabolicznego choroby. Dowodów na potwierdzenie tej teorii dostarczył Imagawa, który przeprowadził biopsję trzustki u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Zaobserwował, że chorzy posiadający przeciwciała anti- GAD mieli bardziej nasilony naciek zapalny o obrębie wysp trzustkowych. Charakteryzowali się także większym zapotrzebowaniem dobowym na insulinę i wyższymi wartościami HbA1c po dwóch latach trwania choroby (100). Prezentowana praca nie pokrywa się z powyższymi wynikami. Poziom miana przeciwciał anti- GAD nie miał wpływu na występowanie, stopień ciężkości kwasicy, ale również pozostawał bez związku z wartościami HbA1c w kolejnych etapach obserwacji. Podobnie w badaniu Shalitina dodatnie miana przeciwciał w chwili zachorowania nie miały znaczenia na wyrównanie metaboliczne choroby po 12 miesiącach leczenia (101). Interesujących obserwacji dokonał Mortensen, który w swej pracy stwierdził, że wysokie miano przeciwciał anti-GAD, oceniane dopiero po miesiącu od diagnozy było silnym czynnikiem prognostycznym stopnia wyrównania metabolicznego cukrzycy w 12 miesiącu leczenia (84). Być może więc nie miano przeciwciał w momencie ujawnienia cukrzycy a przetrwała reakcja humoralna anti-GAD odpowiada za pogorszenie wyrównania metabolicznego w kolejnych latach trwania choroby. Również w doniesieniu Wyka i wsp. wykazano zwiększone zapotrzebowanie na egzogenną insulinę u pacjentów z przetrwałą obecnością przeciwciał anti-GAD (98).

W dalszej części pracy oceniono związek poziomu C-peptydu z ryzykiem występowaniem kwasicy ketonowej oraz poziomem wyrównania metabolicznego cukrzycy. C-peptyd jest wydzielany w stosunku równomolowym z insuliną, a jednocześnie na jego stężenie nie wpływa efekt pierwszego przejścia wątrobowego, dlatego uznawany jest za parametr endogennej insulinosekrecji. Większość autorów potwierdza istnienie korelacji między poziomem C-peptydu a obecnością kwasicy ketonowej w chwili postawienia rozpoznania cukrzycy typu 1 (83) (36) (84). W prezentowanej pracy wśród badanych pacjentów 80% charakteryzowała się stężeniem poniżej 0,5ng/ml. Stwierdzono również, że niższy poziom C- peptydu wiązał się z większym ryzykiem rozwoju kwasicy ketonowej w momencie rozpoznania cukrzycy



typu 1. Powstaje pytanie, czy stężenie C-peptydu przy zdiagnozowaniu cukrzycy ma istotny wpływ na poziom wyrównania metabolicznego choroby w dalszym jej przebiegu. Sięgając do literatury można napotkać przeciwstawne dane. Większość publikacji przynosi dowody, że zachowanie nawet resztkowego wydzielania insuliny w ciągu kolejnych lat choroby ma wpływ na przebieg kliniczny cukrzycy (102) (103). W badaniu DCCT u pacjentów z utrzymującą się insulinosekrecją rzadziej obserwowano rozwój powikłań mikronaczyniowych pod postacią retinopatii oraz nefropatii (104). Natomiast w badaniu Barker i wsp. obejmujących 3929 pacjentów z cukrzycą typu 1, uwzględniono wartość C-peptydu przy diagnozie cukrzycy i stwierdzono, że jego poziom nie wykazuje istotnych korelacji ze stężeniem HbA1c w ciągu pierwszego roku choroby (36). Badacze włoscy oceniali ryzyko rozwoju retinopatii cukrzycowej po 20 latach cukrzycy. Poziom C-peptydu w momencie rozpoznania cukrzycy nie miał wpływu na rozwój tego powikłania (105). W niniejszej pracy poziom C-peptydu wykonany u pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą również nie wykazywał korelacji ze stężeniem hemoglobiny glikowanej zarówno przy rozpoznaniu jak i w dalszej obserwacji.

U wielu pacjentów po rozpoznaniu cukrzycy i włączeniu insulinoterapii dochodzi do częściowej odnowy komórek  $\beta$  i zmniejszenia zapotrzebowania na egzogenną insulinę, co określamy mianem remisji klinicznej. Zwykle początek remisji obserwuje się między 3-6 miesiącem trwania cukrzycy. Charakteryzuje się ona niskim zapotrzebowaniem na insulinę przy jednocześnie prawidłowych poziomach glikemii. Istnieje trudność w dokładnym określeniu częstości występowania tego zjawiska, ze względu na brak jednoznacznych kryteriów definicji remisji klinicznej cukrzycy typu 1. Większość doniesień naukowych bierze pod uwagę wartość HbA1c oraz zapotrzebowanie na egzogenną insulinę (liczba jednostek/kg masy ciała/dobę). Część badań uwzględnia dodatkowo poziom C-peptydu (40) (41). W obserwacji Abdul-Rasoul, w której remisję zdefiniowano jako zapotrzebowanie na insulinę poniżej 0,5j/kg/dobę i jednocześnie poziom HbA1c < 6%, zjawisko remisji dotyczyło 69% dzieci. W starszych grupach wiekowych remisja występowała częściej, dłuższy był czas jej trwania. Na pojawienie się remisji nie miała wpływu płeć pacjentów oraz poziom HbA1c przy rozpoznaniu choroby. Natomiast im dłuższy był czas trwania typowych objawów klinicznych oraz wyższy stopień ciężkości kwasicy ketonowej, tym rzadziej obserwowano rozwój „miodowego miesiąca” (34). Mortensen zaproponował nową definicję remisji klinicznej cukrzycy typu 1 określając tzw. współczynnik IDAA1C

(insulin-dose-adjusted A1c). Oblicza się go jako:  $HbA1c(\%) + 4 \times \text{dawka insuliny}$  (wyrażona w j./kg mc/dobę). Remisję rozpoznaje się jeśli współczynnik ten wynosi  $\leq 9$  (106). Zgodnie z tą definicją w badaniu belgijskim remisję osiągnęło 56,2% pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 1. Obecność kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu choroby, wyższa wartość HbA1c oraz niższy poziom C- peptydu istotnie wpływały na skrócenie czasu trwania częściowej remisji (107). Zgodnie z wytycznymi ISPAD częściową remisję rozpoznaje się gdy zapotrzebowanie dobowe insuliny wynosi  $<0,5 \text{ j./kg/dobę}$  przy  $HbA1c < 7\%$  (42). Podobne kryteria przyjęto w obserwacji niemieckiej dotyczącej 6123 dzieci z cukrzycą typu 1. Zjawisko remisji klinicznej po 3 miesiącach insulinoterapii dotyczyło 32,5% badanych (108). W prezentowanej pracy remisję rozpoznawano według wytycznych ISPAD. Zjawisko „miodowego miesiąca” dotyczyło 28,19% pacjentów w 3 miesiącu, 22,34% w 6 miesiącu, 10,98% po 12 miesiącach i jedynie 3,49% po 2 latach trwania choroby. Podobnie jak w cytowanych doniesieniach obecność kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu cukrzycy wiązała się z mniejszą szansą na wystąpienie remisji w 3 miesiącu choroby. Remisja jest zjawiskiem bardzo korzystnym dla pacjenta. Zmniejsza ryzyko wystąpienia ostrych powikłań, ale również poprawia komfort życia dzieci z cukrzycą typu 1 i ich rodzin w tym początkowym i często bardzo trudnym etapie choroby. Nie ma jednak danych w piśmiennictwie jednoznacznie określających związek wystąpienia remisji i czasu jej trwania z rozwojem przewlekłych powikłań cukrzycy. Böber i wsp. wykazali, że pacjenci którzy doświadczyli częściowej remisji charakteryzowali się niższym poziomem HbA1c tylko w pierwszym roku choroby. Zależność taka nie występowała jednak już w kolejnych latach trwania cukrzycy (35). W prezentowanej pracy obecność remisji w 3 miesiącu, a przede wszystkim w 6 miesiącu choroby, wiązała się z lepszym wyrównaniem metabolicznym po 24 miesiącach obserwacji.

W momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 ważnym parametrem biochemicznym jest poziom hemoglobiny glikowanej. W zależności od wielkości hiperglikemii i czasu jej trwania wynosi on według danych z piśmiennictwa od 6,35% do  $>14\%$  (37). Fredheim i wsp. stwierdzili w momencie zdiagnozowania cukrzycy typu 1 wyższy poziom HbA1c u dzieci z umiarkowaną i ciężką kwasicą ketonową w porównaniu z pacjentami bez kwasicy lub w lekkim jej stopniu (94). Odmiennie wyniki, które nie potwierdzają korelacji pomiędzy poziomem HbA1c a stopniem kwasicy ketonowej opisali Shalitin (101) oraz Xin (97). Podobne wnioski wysunięto po prześledzeniu wyników obecnej pracy, gdzie na

podstawie analizy statystycznej nie stwierdzono istotnej zależności między poziomem HbA1c a stopniem kwasicy ketonowej przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1. Część autorów uważa, że wysoka wartość HbA1c przy rozpoznaniu, wiąże się z rzadszym występowaniem okresu remisji (38). W obserwacji Carla Giordani i wsp. oceniających wpływ czynników klinicznych, biochemicznych, immunologicznych w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 na rozwój powikłań mikronaczyniowych jedynie poziom HbA1c miał znaczenie prognostyczne. Wyższe jej stężenie wiązało się ze wzrostem ryzyka rozwoju retinopatii cukrzycowej (39). Mortensen wykazał, że im niższy był poziom HbA1c przy diagnozie cukrzycy tym lepsze było wyrównanie metaboliczne choroby po 12 miesiącach leczenia (84). Powyższe obserwacje są również spójne z wynikami uzyskanymi w prezentowanej pracy, gdzie wykazano dodatnią korelację pomiędzy poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 a wyrównaniem metabolicznym w 6, 12 i 24 miesiącu jej trwania.

W momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 u 15-70% dzieci stwierdza się cechy kwasicy ketonowej (26) (27) (28) (29) (30). To ostre powikłanie cukrzycy jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia wymagającym intensywnego leczenia. Powstaje pytanie czy obecność kwasicy ketonowej lub jej stopień w momencie rozpoznania cukrzycy ma wpływ na poziom wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby. W duńskiej obserwacji obecność kwasicy ketonowej w momencie rozpoznania cukrzycy wiązała się z gorszym wyrównaniem metabolicznym choroby (94). Podobnie jak w badaniach Shalitin (101) w prezentowanej obserwacji nie wykazano korelacji między stopniem kwasicy ketonowej a poziomem HbA1c w dalszym przebiegu choroby.

Podczas hospitalizacji pacjentów związanych z rozpoznaniem cukrzycy typu 1 stwierdzono bardzo zróżnicowane zapotrzebowanie na egzogenną insulinę. Niska dobową dawką insuliny może świadczyć o mniejszej dekompensacji metabolicznej i zwiększać szansę na wystąpienie remisji (41). Interesujący jest również wpływ dobowego zapotrzebowania na insulinę na dalszy przebieg choroby. W dobrze znanym badaniu Joslin Medalist Study obejmującym osoby z bardzo długim, ponad 50-letnim wywiadem cukrzycy typu 1 wykazano, że oprócz dość dobrego wyrównania metabolicznego, dawka dobową insuliny stosowana przez tych chorych była relatywnie niska i wynosiła około 0,5j/kg masy ciała/dobę (109). Podobnie w obserwacji Nazim i wsp. obejmującej 438 dzieci stwierdzono, że pacjenci, u których rozwinęła się mikroalbuminuria wymagali wyższej dobowej dawki insuliny (110). W prezentowanej pracy udokumentowano w

grupie pacjentów bez kwasicy ketonowej oraz z niższym poziomem HbA1c w chwili zdiagnozowania cukrzycy typu 1 mniejsze dobowe zapotrzebowanie na insulinę. Ponadto wykazano, że większa podaż dobowej dawki insuliny przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 wiązała się również z wyższym poziomem HbA1c w 12 oraz 24 miesiącu choroby.

W dalszej części pracy przeanalizowano częstość występowania chorób autoimmunologicznych towarzyszących w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1. Immunologiczne wykładniki zapalenia tarczycy stwierdzono u 24% badanych pacjentów, zaś dodatkowo przeciwciała tTGA w kierunku celiakii występowały u 7,6% dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1. Powyższe obserwacje są zgodne ze spostrzeżeniami innych badaczy. U pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdza się obecność przeciwciał przeciwtarczycowych u 5-22% dzieci i 15-30% dorosłych (56). W obserwacji zaś Szypowskiej i wsp. wśród pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, obecność TPO-Ab i/lub TG-Ab potwierdzono u 21,7%, a dodatkowo przeciwciała w kierunku celiakii wykazano u 7,5% badanych (111). Wśród pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, częstość celiakii w obserwacji Myśliwiec i wsp. wynosiła 5,7% (112). W dostępnych badaniach nie wykazano bezpośredniego wpływu autoimmunologicznych chorób tarczycy na wyrównanie metaboliczne cukrzycy (113). Również w prezentowanej pracy obecność przeciwciał przeciwtarczycowych nie miała wpływu na poziom HbA1c w dalszym przebiegu choroby. Sięgając po dane z literatury odnośnie celiakii napotkać można na niejednoznaczne informacje. Trwająca wiele lat choroba trzewna może zwiększać ryzyko retinopatii oraz nefropatii (61). Badacze z Sydney wykazali u pacjentów z celiakią z jednej strony lepszy poziom wyrównania metabolicznego cukrzycy, ale z drugiej strony nieprzestrzeganie diety bezglutenowej zwiększało ryzyko albuminurii (114). W obserwacji austriacko-niemieckiej obejmującej 974 pacjentów nie wykazano różnic w poziomie HbA1c u dzieci z celiakią i cukrzycą w porównaniu z pacjentami chorującymi jedynie na cukrzycę typ 1 (62). Podobne wnioski przedstawił Taler (63). W prezentowanej pracy obecność immunologicznych wykładników celiakii w momencie ujawnienia cukrzycy typu 1 nie miała wpływu na poziom HbA1c przy rozpoznaniu, a także w 12 i 24 miesiącu obserwacji. Korelowała natomiast z lepszym wyrównaniem metabolicznym w 3 i 6 miesiącu leczenia cukrzycy. Niższy poziom HbA1c być może spowodowany był większą liczbą hipoglikemii, które należą do typowych objawów, szczególnie źle leczonej celiakii. Częstość epizodów hipoglikemii nie była jednak uwzględniona w obecnej pracy.

Przedmiotem licznych badań jest ocena metod insulinoterapii stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1. Jedyne nieliczne publikacje nie wykazują przewagi ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy pomocy osobistej pompy insulinowej w poprawie wyrównania metabolicznego cukrzycy. Według niemieckich badaczy w 3 letniej obserwacji terapia osobistą pompą insulinową poprawiała wyrównanie metaboliczne cukrzycy tylko w pierwszym roku badania, natomiast nie miała wpływu na poziom HbA1c w kolejnych latach trwania choroby, jedynie zmniejszyła zapotrzebowanie na insulinę (50). Również w obserwacji Shalitina nie wykazano istotnych różnic w poziomie wyrównania metabolicznego uwzględniając rodzaj stosowanej insulinoterapii. Pamiętać jednak należy, że badanie obejmowało jedynie dzieci w wieku poniżej 6,5 roku życia w momencie zachorowania na cukrzycę typu 1 i nie były one poddane terapii osobistą pompą insulinową zintegrowaną z systemem monitorowania glikemii (101). Dane z licznych metaanaliz wskazują jednoznacznie, że CSII prowadzi do poprawy wyrównania metabolicznego w porównaniu z terapią za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (48) (49) (115). W pracy Fredheim i wsp. obejmującej blisko 3 tysiące pacjentów w wieku rozwojowym podkreślono fakt, iż poprawa wyrównania metabolicznego uzyskanego zastosowaniem CSII niweluje efekt gorszego rokowania wywołanego obecnością kwasicy ketonowej w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 (94). Interesujących obserwacji dokonał Bracanto, stwierdzając, że rozpoczęcie terapii osobistą pompą insulinową w pierwszym półroczu od rozpoznania cukrzycy prowadzi do znacznej i trwałej poprawy wyrównania metabolicznego choroby (116).

Wśród pacjentów objętych niniejszą obserwacją w początkowych miesiącach po rozpoznaniu cukrzycy typu 1 większość realizowała intensywną insulinoterapię przy pomocy penów. W trakcie przebiegu cukrzycy stopniowo zwiększał się odsetek pacjentów stosujących terapię pompową, od 12 miesiąca obserwacji ponad 60% dzieci korzystała z osobistych pomp insulinowych. Podobnie jak w cytowanych wyżej doniesieniach, stwierdzono statystycznie istotnie niższą HbA1c w grupie pacjentów leczonych przy pomocy osobistych pomp insulinowych. Nie odnotowano natomiast statystycznie istotnych różnic w dobowym zapotrzebowaniu na insulinę w zależności od sposobu insulinoterapii. Ponadto zaobserwowano, że pacjenci leczeni przy pomocy osobistych pomp insulinowych charakteryzowali się niższym wskaźnikiem BMI w 12 oraz 24 miesiącu badania w odniesieniu do grupy dzieci chorych na cukrzycę typu 1 stosujących terapię penową.

W leczeniu cukrzycy typu 1 kluczowym elementem obok insulinoterapii jest edukacja terapeutyczna skierowana zarówno do pacjentów, ale także ich rodzin i opiekunów. Pojawiają się liczne doniesienia naukowe na temat wpływu edukacji na poziom wyrównania metabolicznego, jak i na ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych (117). Edukacja powinna być prowadzona od momentu postawienia diagnozy a następnie kontynuowana przez cały okres leczenia. Narzędzia edukacyjne należy dostosować do wieku, zdolności intelektualnych dziecka i jego rodziny. W przeglądzie doniesień literaturowych dotyczących psychologicznych aspektów cukrzycy dokonany przez Adili jednoznacznie podkreślono rolę edukacji, a także współpracy diabetologa z psychologiem (118). Ciekawych wniosków dostarcza obserwacja Kaufmana, która pokazuje, że ilość wizyt w ośrodkach diabetologicznych jest ważniejszym czynnikiem wpływającym na wyrównanie metaboliczne choroby niż wiek pacjenta, czas trwania cukrzycy, a nawet wiedza pacjenta i jego rodziny na temat choroby (119).

Należy podkreślić, że u wszystkich pacjentów biorących udział w prezentowanej pracy zastosowano ten sam proces postępowania edukacyjnego, wszyscy ukończyli jednolity cykl szkoleń, mieli taki sam dostęp do zespołu diabetologicznego. Z pewnością wskazane byłoby przeprowadzenie zarówno testów socjologicznych jak i psychologicznych, które wzbogaciłyby niniejszą pracę o dodatkowe wnioski.

## PODSUMOWANIE

Wśród wielu doniesień naukowych wpływ wyrównania metabolicznego cukrzycy na rozwój przewlekłych powikłań naczyniowych jest powszechnie uznany. Badanie DCCT jednoznacznie wskazało na dominującą rolę hiperglikemii w rozwoju i progresji późnych powikłań naczyniowych. Kontynuacja zaś tego badania w obserwacji EDIC udowodniła istnienie zjawiska „pamięci metabolicznej”. Późne powikłania naczyniowe choroby wynikają przede wszystkim z narażenia organizmu na hiperglikemie w początkowym okresie cukrzycy, niezależnie od poprawy wyrównania glikemii w kolejnych latach jej trwania. Niezwykle ważne jest więc rozpoznanie czynników, które już w momencie ujawnienia cukrzycy typu 1 mogą warunkować gorsze wyrównanie metaboliczne i szczególnie u tych pacjentów wdrożenie intensywnego leczenia cukrzycy. Wyniki badań w prezentowanej pracy oraz doniesienia innych autorów wskazują, że czynnikami w

momencie rozpoznania choroby wpływającymi negatywnie na poziom wyrównania metabolicznego jest wiek powyżej 9 roku życia, znaczna utrata masy ciała, wysoki poziom HbA1c oraz duże dobowe zapotrzebowanie na insulinę. Natomiast terapia przy pomocy osobistej pompy insulinowej oraz obecność remisji klinicznej w 3, a przede wszystkim w 6 miesiącu poprawiają rokowanie co do dalszego wyrównania metabolicznego choroby. Z kolei znaczna utrata masy ciała, wysoki poziom HbA1c oraz duże zapotrzebowanie na egzogenną insulinę mogą być czynnikami związanymi z opóźnionym postawieniem rozpoznania choroby. Wydaje się więc, że istnieje potrzeba tworzenia programów edukacyjnych, kampanii społecznych skierowanych do rodziców, nauczycieli oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej celem skrócenia czasu postawienia prawidłowej diagnozy. Zespoły diabetologiczne powinny natomiast opracować skuteczne strategie interwencyjne, terapeutyczne, które obejmować będą pacjentów z zidentyfikowanymi w niniejszej pracy czynnikami ryzyka rozwoju przewlekłych powikłań cukrzycy.

## 6 WNIOSKI

- Kwasica ketonowa jest nadal częstym powikłaniem nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1, szczególnie w grupie dzieci najmłodszych.
- Obecność kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 zmniejsza szansę na wystąpienie częściowej remisji.
- Parametrami w momencie zdiagnozowania cukrzycy typu 1, które determinują gorsze wyrównanie metaboliczne po 2 latach leczenia mogą być: wiek pacjenta powyżej 9 roku życia, większa utrata masy ciała, wyższy poziom HbA1c, większe dobowe zapotrzebowanie na insulinę.
- Zastosowanie w terapii pacjentów z cukrzycą typu 1 osobistej pompy insulinowej oraz obecność częściowej remisji poprawiają rokowanie uzyskania lepszego wyrównania metabolicznego po 2 latach trwania choroby.



## 7 STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób wieku dziecięcego. W ciągu ostatnich lat obserwuje się znaczny wzrost zachorowań w populacji wieku rozwojowego, a szczególnie w grupach dzieci najmłodszych. Początek choroby w tak młodym wieku wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zarówno ostrych jak i późnych powikłań naczyniowych. Liczne badania naukowe potwierdzają istnienie zjawiska „pamięci metabolicznej” i dowodzą, że prawidłowe wyrównanie metaboliczne w pierwszych latach choroby ma istotny wpływ na prewencję rozwoju mikroangiopatii cukrzycowej. Istnieje grupa pacjentów chorych na cukrzycę typu 1, która mimo stosowania podobnych metod leczenia nie osiąga jednak docelowych wartości prawidłowego wyrównania metabolicznego choroby. Być może istnieją już w chwili zachorowania czynniki, które determinują późniejszy poziom wyrównania metabolicznego choroby oraz zwiększają ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań naczyniowych. Istotne jest więc wyodrębnienie grupy pacjentów szczególnie zagrożonej wystąpieniem powikłań naczyniowych w przebiegu cukrzycy, która wymagać będzie od samego początku odpowiedniego leczenia i kontroli wyrównania metabolicznego choroby poprzez zastosowanie nowoczesnych metod insulinoterapii oraz monitorowania glikemii, a także wnikliwej opieki ze strony zespołu diabetologicznego.

### CEL PRACY

Celem pracy była analiza wybranych czynników klinicznych, biochemicznych, immunologicznych w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 i ich wpływ na dalszy przebieg choroby.

### MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęta została grupa 313 pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoznaną w latach 2008-2011, hospitalizowani na Oddziale Diabetologii w Klinice Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku i kontynuujący przez 2 lata leczenie w Poradni Cukrzycowej dla Dzieci Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku.

Jako podstawowe narzędzie badawcze posłużyła retrospektywna analiza szpitalnych historii chorób podczas hospitalizacji przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 oraz kart leczenia z poradni diabetologicznej w ciągu 2-letniego okresu obserwacji.

## WYNIKI

W chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 średnia wieku badanych pacjentów wynosiła 8,24 ( $\pm 4,49$ ) lat. W grupie pacjentów najmłodszych (0-4 lat) w 53,8% stwierdzono przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 kwasicę ketonową przy jednocześnie statystycznie istotnych niższych, w porównaniu z dziećmi starszymi, poziomach HbA1c. Grupa pacjentów powyżej 9 roku życia charakteryzowała się dłuższym czasem trwania typowych objawów klinicznych przed zdiagnozowaniem cukrzycy oraz znacznie wyższym poziomem HbA1c (12,59%) w chwili ujawnienia choroby. rzadszym występowaniem kwasicy ketonowej (33,8% pacjentów). W tej grupie dzieci starszych mimo największej dynamiki w zakresie poprawy poziomu HbA1c po wprowadzeniu insulinoterapii, zaobserwowano jednocześnie najwyższy jej poziom po 2 latach leczenia (8,22% vs 7,58% w grupie wiekowej 0-4 lat). Nie stwierdzono statystycznie istotnych zależności między płcią pacjentów a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej w momencie zachorowania na cukrzycę typu 1, a także poziomem wyrównania metabolicznego w dalszym przebiegu choroby. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy typu 1 wiązał się z niższym poziomem HbA1c w chwili ujawnienia się cukrzycy. Natomiast większy ubytek masy przed ujawnieniem się choroby wiązał się z wyższym poziomem HbA1c zarówno w momencie postawienia diagnozy jak i w dalszym jej przebiegu. Większe dobowe zapotrzebowanie na insulinę a także wyższy poziom HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy wykazywały dodatnią korelację z poziomem HbA1c w dalszym przebiegu choroby. Największą częstość remisji stwierdzono w 3 miesiącu od włączenia leczenia, dotyczyła ona wówczas 28% pacjentów. Obecność remisji w 3 oraz 6 miesiącu wiązała się z lepszym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy po 2 latach jej trwania. W chwili rozpoznania cukrzycy stwierdzono immunologiczne wykładniki autoimmunologicznego zapalenia tarczycy u 24%, zaś choroby trzewnej u 7,6% badanych pacjentów. Współwystępowanie chorób autoimmunologicznych nie miało wpływu na poziom wyrównania metabolicznego cukrzycy po 2 latach trwania choroby. Bezpośrednio po zdiagnozowaniu cukrzycy typu 1 ponad 90% pacjentów realizowała intensywną insulinoterapię przy pomocy penów. W trakcie przebiegu cukrzycy stopniowo zwiększał się odsetek pacjentów stosujących terapię pompową, w 24 miesiącu od postawienia rozpoznania choroby 65,91% dzieci korzystała z osobistych pomp insulinowych. Począwszy od 6 miesiąca rozpoczęcia insulinoterapii stwierdzono statystycznie istotnie niższy poziom HbA1c w grupie pacjentów leczonych przy pomocy

osobistych pomp insulinowych w porównaniu do grupy pacjentów otrzymujących insulinę penem.

## WNIOSKI

- Kwasica ketonowa jest nadal częstym powikłaniem nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1, szczególnie w grupie dzieci najmłodszych.
- Obecność kwasicy ketonowej w chwili rozpoznania cukrzycy typu 1 zmniejsza szansę na wystąpienie częściowej remisji.
- Parametrami w momencie zdiagnozowania cukrzycy typu 1, które determinują gorsze wyrównanie metaboliczne po 2 latach leczenia mogą być: wiek pacjenta powyżej 9 roku życia, większa utrata masy ciała, wyższy poziom HbA1c, większe dobowe zapotrzebowanie na insulinę.
- Zastosowanie w terapii pacjentów z cukrzycą typu 1 osobistej pompy insulinowej oraz obecność częściowej remisji poprawiają rokowanie uzyskania lepszego wyrównania metabolicznego po 2 latach trwania choroby.

## 8 SUMMARY

Type 1 diabetes mellitus is one of the most common chronic childhood illnesses. Over the last several years we have been observing a significant increase in the number of T1DM cases in the paediatric population, especially among the youngest children. T1DM onset at such young age is associated with higher risk of both early and late vascular complications. Numerous scientific studies confirm the existence of the "metabolic memory" phenomenon and prove that good metabolic control in the first years post onset plays a key role in the prevention of diabetic microangiopathy. There is a group of T1DM patients, who despite of being treated with similar therapeutic methods as other patients, do not achieve normal metabolic control. It has been presupposed that there are certain factors at the onset of the disease that determine the later level of metabolic control and increase the risk of chronic vascular complications. Thus, it is crucial to identify the group of patients with higher risk of vascular complications associated with diabetes, since from the very beginning post onset this group will require proper therapy and metabolic control with use of modern methods of insulin therapy and blood sugar level monitoring, as well as good care provided by a team of diabetologists.

### AIM:

The aim of the study was to analyse selected clinical, biochemical and immune factors at the onset of type 1 diabetes mellitus, and their effect on further course of the illness.

### MATERIAL AND METHODS:

The study enrolled 313 patients with type 1 diabetes mellitus diagnosed in years 2008-2011, who were hospitalized in the Department of Diabetology, Unit of Paediatrics, Haematology, Oncology and Endocrinology of the University Clinical Centre in Gdańsk, and continued treatment for 2 years in the Diabetological Clinic for Children diagnosed at the University Clinical Centre in Gdańsk.

This was a retrospective analysis of hospital case records from hospitalization at diagnosis and health records of 2 years of treatment in the Diabetological Clinic.

## RESULTS:

The mean age of the patients at onset of type 1 diabetes mellitus was 8.24 ( $\pm 4.49$ ) years. In the group of the youngest patients (aged 0-4 years), 53.8% presented with ketoacidosis at the onset of diabetes, with statistically significant lower level of HbA1c. Patients older than 9 years presented with longer duration of typical clinical signs before diagnosis of diabetes and significantly higher level of HbA1c (12.59%) at onset, as well as less common ketoacidosis (33.8% of patients). Despite the highest improvement dynamics in the HbA1c level after implementation of insulin therapy, among elder children we observed the highest level of HbA1c after 2 years of treatment (8.22% vs 7.58% in children aged 0-4 years). There were no statistically significant relations between patients' sex and the severity of ketoacidosis at T1DM onset, as well as the level of metabolic control in later course of the disease. Positive family history for T1DM was associated with lower HbA1c level at onset. However, the highest body mass loss before manifestation of the illness was associated with higher HbA1c level, both at diagnosis and in the later course of diabetes. Higher 24-hour insulin demand and higher HbA1c level at diagnosis of diabetes were found to be positively correlated with HbA1c level in further course of diabetes. The highest prevalence of remissions was found in month 3 after initiation of the therapy (28% of patients). Remission in month 3 and month 6 was found to be associated with better metabolic control of diabetes after 2 years post onset. At T1DM onset there were immune indicators of autoimmune thyroiditis found in 24% of patients and of coeliac disease in 7.6% of all enrolled patients. Coincidence of autoimmune disease did not have any effect on the level of metabolic control of diabetes 2 years post onset. Directly after diagnosis of type 1 diabetes over 90% of patients were treated with intensive insulin therapy with insulin pens. With time, the proportion of patients using insulin pumps was gradually increasing. In month 24 post diagnosis 65.91% of children were being treated with personal insulin pumps. Starting from month 6 following initiation of insulin therapy we observed statistically significant lower HbA1c level in patients treated with personal insulin pumps, compared to those treated with insulin pens.

## CONCLUSIONS:

- Ketoacidosis is still a common complication of a newly-diagnosed type 1 diabetes mellitus, especially in the group of the youngest children.
- Presence of ketoacidosis at onset of diabetes decreased the probability of partial remission.
- Parameters that at onset of diabetes determined poorer metabolic control after 2 years of treatment included: patient's age above 9 years, higher body mass loss, higher HbA1c level and higher 24-hour insulin demand.
- Use of personal insulin pumps in the treatment of T1DM patients and presence of partial remission improved the prognosis in respect of better metabolic control after 2 years following the onset of diabetes.

## 9 PIŚMIENICTWO

1. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetologia Kliniczna*. 2016; tom 5: Suplement A.
2. Atlas IDF 2015. [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org). [Online] 2015.
3. Jarosz-Chobot P, Polańska J, Szadkowska A, et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2002, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*. 2011; 54(3): 508-513.
4. Chobot A, Polańska J, Deja G, Jarosz-Chobot P. Incidence of type 1 children diabetes among Polish ages 0-14yers from 1989-2012. *Acta Diabetologica*. 2015; 52(3): 483-488.
5. Myśliwiec M, Balcerska A, Zorena K, et al. Increasing Incidence of Diabetes Mellitus Type 1 in Children- the Role of Environmental Factors. *Polish Journal Environmental Studies*. 2007; 16: 109-112.
6. Kim MS, Polychronacos C. Immunogenetics of type 1 diabetes. *Horm Res*. 2005; 64: 180-188.
7. A. Krętowski. Rola komórkowego układu immunologicznego w patogenezie cukrzycy insulinozależnej. *Diabetologia Polska*. 1995; 2: 237-243.
8. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanism in type 1 diabetes. *Autoimmun. Rev*. 2008; 7: 550-557.
9. Hyttinen V, Kaprio J, Kinnunen L, Koskenvuo M, Tuomilehto J. Genetic liability of type 1 diabetes and the onset age among 22650 young Finnish twin pairs. *Diabetes*. 2003; 52: 1052-1055.
10. Concannon P, Gogolin-Ewens KJ, Hinds DA. A second-generation screen of the human genome for susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature Genetics*. 1998; 19: 292-296.
11. Pociot F, McDermott MF. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes and immunity*. 2002; 3: 235-249.
12. Krętowski A, Kinalska I. Ocena wybranych alleli HLA DRB1 jako genetycznych markerów cukrzycy insulinozależnej w populacji regionu Północno-Wschodniej Polski. *Pol. Merk. Lek*. 1999; 7: 208-209.
13. Cox N, Wapelhurst B, Morrison A, i wsp. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 69: 820-830.
14. Akerblom HK, Vaarala O, Hyoty H, Ilonen J, Knip M. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes. *Am. J. Med. Genet*. 2002; 115: 18-29.
15. G. Soltesz. Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia*. 2003; 46: 447-454.
16. Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Helgqvist S, et al. On the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia*. 1994; 37: 82-89.
17. Harrison LC, Honeyman MC. Cow's milk and type 1 diabetes. The real debate is about mucosal immune function. *Diabetes*. 1999; 48: 1501-1507.

18. Roep BO, Hiemstra HS, Schloot NC, De Vries RR, Chaudhuri A, Behan PO, Drijfhout JW. Molecular mimicry in type 1 diabetes: immune cross-reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not Coxsackie virus. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 958: 163-165.
19. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between type I and type II diabetes. *Diabetologia.* 2001; 44: 914-921.
20. G. Dahlquist. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia.* 2006; 49: 20-24.
21. Hanifi-Moghaddam P, Schloot NC, Kappler S, Seibler J, Kolb H. An association of autoantibody status and serum cytokine levels in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003; 52: 1137-1142.
22. Vanderwalle CL, Falorni A, Svanholm S, et al. High diagnostic sensitivity of glutamate decarboxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus with clinical onset between age 20 and 40 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 846-851.
23. Verge Ch, Stenger D, Bonifacio E, et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes. *Diabetes.* 1998; 47: 1857-1866.
24. Wenzelau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation ef-flux transporter ZnT8(Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc. Natl. Sci. USA.* 2007; 104: 17040-17045.
25. GS. Eisenbarth. Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.* 1986; 314: 1360-1368.
26. Levy-Marchal C, Patterson CC, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia.* 2001; 44(3): 75-80.
27. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2005; 6(2): 75-78.
28. Hekkala A, Knip M, Veijola R. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children in northern finland. *Diabetes Care.* 2007; 30: 861-866.
29. Neu A, Willasch A, Eehalt S, Hub R, Ranke MB. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children-frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes.* 2003; 4: 77-81.
30. Watkins RA, Evans-Molina C, Blum JS, Dimeglio LA. Established and emerging biomarkers for the prediction of type 1 diabetes: a systematic review. *Transl. Res.* 2014; 164: 110-121.
31. Charfen MA, Fernández-Frackelton M. Diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Clin North Am.* 2005; 23: 609-628.
32. Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes.* 2014; 15: 154-179.
33. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ.* 2011; 7: 343.



34. Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7(2): 101-107.
35. Böber E, Dündar B, Büyükgebiz A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001; 14: 435-441.
36. Barker A, Lauria A, Schloot N, Hosszufalusi N. Age-dependent decline of  $\beta$ -cell function in type 1 diabetes after diagnosis: a multi-centre longitudinal study. *Diabetes Obes Metab*. 2014; 16: 262-267.
37. Ehehalt S, Gauger N, Blumenstock G, Feldhahn L, Scheffner T, Schweizer R, Neu A. Hemoglobin A1c is a reliable criterion for diagnosing type 1 diabetes in childhood and adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11(7): 446-449.
38. Ortqvist E, Falorni A, Scheynius A, Persson B, Lernmark A. Age governs gender-dependent islet cell autoreactivity and predicts the clinical course in childhood IDDM. *Acta Paediatr*. 1997; 86(11): 1166-1171.
39. Giordano C, Amato MC, Ciresi A, Citarrella R, Mantione L, Accidenti M, Pantò F, Guarnotta V, Allotta ML, Criscimanna A, Galluzzo A. Predictors of microvascular complications in type 1 diabetic patients at onset: the role of metabolic memory. *Eur J Intern Med*. 2011; 22(3): 266-274.
40. Couper JJ, Hudson I, Werther GA, Warne GL, Court JM, Harrison LC. Factors predicting residual beta-cell function in the first year after diagnosis of childhood type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991; 11: 9-16.
41. Niedźwiecki P, Kasprzak M, Uruska A, Uruski P, Piłaciński S, Zozulińska-Ziółkiewicz D, Wierusz-Wysocka B. Czynniki warunkujące wystąpienie i czas trwania częściowej remisji u chorych na cukrzycę typu 1. *Diabetologia Praktyczna*. 2009; 10: 49-57.
42. Couper JJ, Haller MJ, Ziegler AG, Knip M, Ludvigsson J, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Phases of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(20): 18-25.
43. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab*. 2002; 15: 246-251.
44. Steffes MW, Sibley S, Jackson M, Thomas W. B-cell function and development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2003; 26: 832-836.
45. Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes*. 2008; 9: 197-201.
46. Schölin A, Törn C, Nyström L, Berne C, Arnqvist H, Blohmé G, Bolinder J, Eriksson JW, Kockum I, Landin-Olsson M, Ostman J, Karlsson FA, Sundkvist G, Björk E. Normal weight promotes remission and low number of islet antibodies prolong the duration of remission in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21(5): 447-455.
47. Scholin A, Berne C, Schvarcz E, Karlsson FA, Bjork E. Factors predicting clinical remission in adult patients with type 1 diabetes. *J Intern. Med*. 1999; 245: 155-162.

48. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010; 47: 77–81.
49. Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017; 55(1): 77-84.
50. Jakisch BJ, Wagner VM, Heidtmann B et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) in paediatric Type 1 diabetes: a multicentre matched-pair cohort analysis over 3 years. *Diabet Med* 2008; 25: 80-85.
51. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV, Xing D, Kollman C, Fiallo-Scharer R, Mauras N, Ruedy KJ, Tansey M, Weinzimer SA, Wysocki T. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2007; 151: 388-393.
52. Alsaleh F, Smith J, Thompson R et al. Insulin pump therapy: impact on the lives of children/young people with diabetes mellitus and their parents. *Int J Clin Pharm*. 2014; 36: 1023–1030.
53. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV. Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13: 6-11.
54. Tomer Y, Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. *Thyroid*. 2009; 19(2): 99-102.
55. Krętowski A, Brzozowska M, Kinalska I. Ocena występowania zaburzeń autoimmunologicznych tarczycy u dzieci w populacji Białegostoku. *Wiadomości Lekarskie*. 2006; 9–10: 593–598.
56. JM. Barker. Clinical review: Type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(4): 1210-1217.
57. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Menon PSN, Aanstoot HJ, Craig ME. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15: 270–278.
58. Witek PR, Witek J, Pańkowska E. Type 1 diabetes-associated autoimmune diseases: screening, diagnostic principles and management. *Med Wieku Rozwoj*. 2012; 16: 23-34.
59. Camarca ME, Mozzillo E, Nugnes R, Zito E, Falco M, Fattorusso V, Mobilia S, Buono P, Valerio G, Troncione R, Franzese A. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus. *Ital J Pediatr*. 2012; 26: 38.
60. Joshi AS, Varthakavi PK, Bhagwat NM, Chadha MD, Mittal SS. Coeliac autoimmunity in type 1 diabetes mellitus. *Arab. J. Gastroenterol*. 2014; 15: 53–57.
61. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care* 2011; 34: 2158–2163.
62. Warncke K, Liptay S, Fröhlich-Reiterer E, Scheuing N, Schebek M, Wolf J, Rohrer TR, Meissner T, Holl RW. Vascular risk factors in children, adolescents, and young adults

with type 1 diabetes complicated by celiac disease: results from the DPV initiative. *Pediatr Diabetes*. 2016; 17: 191-198.

63. Taler I, Phillip M, Lebenthal Y, de Vries L, Shamir R, Shalitin S. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study. *Pediatr Diabetes*. 2012; 13: 597-606.

64. Obońska K, Grąbczewska Z, Fisz J et al. Cukrzyca i dysfunkcja śródbrłnka- krótkie spojrzenie na złożony problem. *Folia Cardiologica Excerpta*. 2011; 6: 109-116.

65. Schalkwijk C, Stehouwer C. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction. *Clinical Science*. 2005; 109: 143–159.

66. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication. *Nature*. 2001; 414: 813-820.

67. Mrowicka M. Znaczenie zaburzeń układu prooksydacyjno- -antyoksydacyjnego dla etiopatologii cukrzycy. *Postepy Hig Med Dosw.1*. 2011; 65: 534-541.

68. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102(4): 520-526.

69. Pisarczyk-Wiza D, Zozulińska-Ziólkiewicz D, Piłaciński S, Milcarek M, Wierusz-Wysocka B. Częstość występowania przewlekłych powikłań w zależności od wieku rozpoznania cukrzycy typu 1 u chorych z ponad 30-letnim wywiadem choroby. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2014; 22: 143-151.

70. Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, Salem M, Raza J, Hofman PL, Craig ME. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. *Pediatric Diabetes*. 2014; 15(Suppl. 20): 257-269.

71. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, Becker DJ, Cavender DE, Drash AL. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes*. 1984; 33(3): 271-276.

72. Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, Binder C, Parving HH. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1258-1264.

73. J. Stańczyk. Neuropatia cukrzycowa u dzieci i dorosłych z cukrzycą typu I – diagnostyka, leczenie. *Aktualn Neurol*. 2007; 7: 202-209.

74. Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 1996; 19: 689-697.

75. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF et al. All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes: the Allegheny County type 1 diabetes registry. *Diabetes Care*. 2010; 33(12): 2573–2579.

76. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993. 30; 329(14): 977-86.

77. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin JM, Lorenzi G, Zinman B i Group. DCCT/EDIC Research. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes*. 2013; 62(12): 3976-86.
78. Roy S, Sala R, Cagliero E et al. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: phenomenon with a memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87: 404-408.
79. Kowluru RA, Chakrabarti S, Chen S. Re-institution of good metabolic control in diabetic rats and activation of caspase-3 and nuclear transcriptional factor (NF-kappaB) in the retina. *Acta Diabetol*. 2004; 41: 194-199.
80. Kowluru RA. Effect of reinstatement of good glycemic control on retinal oxidative stress and nitrative stress in diabetic rats. *Diabetes*. 2003; 52: 818-823.
81. Ihnat MA, Thorpe JE, Ceriello A. Hypothesis: the 'metabolic memory', the new challenge of diabetes. *Diabet Med*. 2007; 24: 582-586.
82. Kieć-Klimczak M, Kieć-Wilk B, Polus A i wsp. Hiperglikemia, "pamięć metaboliczna" i rozwój naczyniowych powikłań cukrzycy. *Czynniki Ryzyka*. 2011; 2: 47-51.
83. Szymowska A, Skórka A. The risk factors of ketoacidosis in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2011; 12: 302-306.
84. Mortensen HB, Swift PG, Holl RW, Hougaard P, Hansen L, Bjoerndalen H, de Beaufort CE, Knip M i Diabetes. Hvidoere Study Group on Childhood. Multinational study in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: association of age, ketoacidosis, HLA status, and autoantibodies on residual beta-cell function and glycemic control 12 months after diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2010; 11(4): 218-26.
85. Clements MA, Lind M, Raman S, Patton SR, Lipska KJ, Fridlington AG, Tang F, Jones PG, Wu Y, Spertus JA, Kosiborod M. Age at diagnosis predicts deterioration in glycaemic control among children and adolescents with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2014; 7: 2(1).
86. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 1997; 20: 714-720.
87. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, Grulich-Henn J, Wiemann D, Kordonouri O, Beyer P, Holl RW. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*. 2006; 29: 218-225.
88. Helgeson VS, Snyder PR, Seltman H, Escobar O, Becker D, Siminerio L. Brief Report: Trajectories of Glycemic Control over Early to Middle Adolescence. *J Pediatr Psychol*. 2010; 35: 1161-1167.
89. Lawes T, Franklin V, Farmer G. HbA1c tracking and bio-psychosocial determinants of glycaemic control in children and adolescents with type 1 diabetes: retrospective cohort study and multilevel analysis. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15: 372-383.
90. Gerstl EM, Rabl W, Rosenbauer J, Gröbe H, Hofer SE, Krause U, Holl RW. Metabolic control as reflected by HbA1c in children, adolescents and young adults with type-1

- diabetes mellitus: combined longitudinal analysis including 27,035 patients from 207 centers in Germany and Austria during the last decade. *Eur J Pediatr.* 2008; 167: 447-453.
91. Schwab KO, Doerfer J, Marg W, Schober E, Holl RW i mellitus. DPV Science Initiative and the Competence Network Diabetes. Characterization of 33 488 children and adolescents with type 1 diabetes based on the gender-specific increase of cardiovascular risk factors. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11: 357-363.
92. Abdul-Rasoul M, Al-Mahdi M, Al-Qattan H, Al-Tarkait N, Alkhoully M, Al-Safi R, Al-Shawaf F, Mahmoud H. Ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes in children in Kuwait: frequency and clinical characteristics. *Pediatr Diabetes.* 2010; 11: 351-356.
93. Veijola R, Reijonen H, Vähäsalo P, Sabbah E, Kulmala P, Ilonen J, Akerblom HK, Knip M. HLA-DQB1-defined Genetic Susceptibility, Beta Cell Autoimmunity, and Metabolic Characteristics in Familial and Nonfamilial Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J Clin Invest.* 1996; 98: 2489-2495.
94. Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, Lyngsøe L, Rida H, Andersen ML, Lauridsen MH, Hertz B, Birkebæk NH, Olsen B, Mortensen HB, Svensson J i Adolescence. Danish Society for Diabetes in Childhood and. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia.* 2013; 56: 995-1003.
95. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Zhu H, Sharp SJ, Walter FM. The pathway to diagnosis of type 1 diabetes in children: a questionnaire study. *BMJ Open.* 2015; 17: 5.
96. Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of Type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 68: 49-55.
97. Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health.* 2010; 46: 171-175.
98. Wyka K, Andrzejewski W, Bodalski J, Młynarski W. Przetrwala reakcja humoralna anty-GAD u dzieci z cukrzycą typu 1. *Przegląd Pediatryczny.* 2009; 39: 235-242.
99. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M, Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104: 17040-17045.
100. Imagawa A, Hanafusa T, Itoh N, Waguri M, Yamamoto K, Miyagawa J, Moriwaki M, Yamagata K, Iwahashi H, Sada M, Tsuji T, Tamura S, Kawata S, Kuwajima M, Nakajima H, Namba M, Matsuzawa Y. Immunological abnormalities in islets at diagnosis paralleled further deterioration of glycaemic control in patients with recent-onset Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999; 42: 574-578.
101. Shalitin S, Phillip M. Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6.5 years of age? *Acta Diabetol.* 2012; 49: 355-362.
102. Wegner O, Wyka K, Fendler W, Zmysłowska A, Młynarski W. Ocena zachowanej przetrwałej insulinosekrecji u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism.* 2010; 16(2): 67-71.

103. Nakanishi K, Watanabe C. Rate of beta-cell destruction in type 1 diabetes influences the development of diabetic retinopathy: protective effect of residual beta-cell function for more than 10 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(12): 4759-4766.
104. Lachin JM, McGee P, Palmer JP. Impact of C-peptide preservation on metabolic and clinical outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 2014; 63(2): 739-748.
105. Salardi S, Porta M, Maltoni G, Cerutti F, Rovere S, Iafusco D, Tumini S, Cauvin V, Zucchini S, Cadario F, d'Annunzio G, Toni S, Salvatoni A, Zedda MA, Schiaffini R i Italian Diabetes Study Group of the. Ketoacidosis at diagnosis in childhood-onset diabetes and the risk of retinopathy 20years later. *J Diabetes Complications.* 2016; 30(1): 55-60.
106. Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, Hansen L, Holl RW, Hoey H, Bjoerndalen H, de Beaufort C, Chiarelli F, Danne T, Schoenle EJ, Aman J i Diabetes. Hvidoere Study Group on Childhood. New Definition for the Partial Remission Period in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1384-1390.
107. Pecheur A, Barrea T, Vandooren V, Beauloye V, Robert A, Lysy PA. Characteristics and determinants of partial remission in children with type 1 diabetes using the insulin-dose-adjusted A1C definition. *J Diabetes Res.* 2014; 2014: 851378.
108. Dost A, Herbst A, Kintzel K, Haberland H, Roth CL, Gortner L, Holl RW. Shorter remission period in young versus older children with diabetes mellitus type 1. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007; 115(1): 33-37.
109. Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, Asztalos BF, Schaefer EJ, Sell DR, Strauch CM, Monnier VM, Doria A, Aiello LP, King GL. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the joslin 50-year medalist study. *Diabetes Care.* 2011; 34(4): 968-974.
110. Nazim J, Fendler W, Starzyk J. Metabolic control and its variability are major risk factors for microalbuminuria in children with type 1 diabetes. *Endokrynologia Polska* 2014; 65(2): 83-89.
111. A Szypowska, A Ramotowska, M Lipka, M Prochner-Czaplińska, H Trippenbach-Duiska. Częstość występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy i celiakii u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1- w oparciu o badania własne. *Przegląd Pediatryczny.* 2010; 40: 142-146.
112. Myśliwiec M, Balcerska A, Stepiński J, Bakowska A, Jedrzejczyk A, Bautembach-Minkowska J, Sztangierska B, Banach P, Wiśniewski P. Czynniki prognostyczne choroby trzewnej u dzieci z cukrzycą typu 1. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006; 12(4): 281-285.
113. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang EB, Grüters-Kieslich A, Grabert M, Holl RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care.* 2002; 25: 1346-1350.
114. Pham-Short A, C Donaghue K, Ambler G, K Chan A, Hing S, Cusumano J, E Craig M. Early elevation of albumin excretion rate is associated with poor gluten-free diet adherence in young people with coeliac disease and diabetes. *Diabet Med.* 2014; 31(2): 208-212.

115. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32(1): 21–39.
116. Brancato D, Fleres M, Aiello V, Saura G, Scorsone A, Ferrara L, Provenzano F, Di Noto A, Spano L, Provenzano V. The effectiveness and durability of an early insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2014; 16(11): 735-741.
117. Rubin RR, Peyrot M, Saudek CD. Effect of diabetes education on self-care, metabolic control, and emotional well-being. *Diabetes Care.* 1989; 12(10): 673-679.
118. Adili F, Larijani B, Haghghatpanah M. Diabetic patients: Psychological aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1084: 329-349. Review.
119. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics.* 1999; 103: 948-951.

## 10 SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Mapa z przewidywaną nową liczbą zachorowań na cukrzycę typu 1 u dzieci poniżej 15 roku życia na 100 000 dzieci na rok (2).	7
Rysunek 2. Rola hiperglikemii w tworzeniu stresu oksydacyjnego i powikłań cukrzycy (67).	17
Rysunek 3. Średni poziom HbA1c od badania DCCT do badania EDIC (77).	20
Rysunek 4. Korelacja między wiekiem pacjentów a stopniem kwasicy ketonowej w chwili zachorowania na cukrzycę typu 1.	28
Rysunek 5. Zależność poziomu HbA1c od wieku pacjentów w chwili ujawnienia cukrzycy typu 1 ( $p<0,01$ ).	29
Rysunek 6. Poziom HbA1c w ciągu trzech pierwszych miesięcy leczenia w zależności od wieku pacjenta ( $p<0,001$ ).	30
Rysunek 7. Zależność między wiekiem pacjenta w chwili zachorowania na cukrzycę typu 1 a poziomem HbA1c po 24 miesiącach trwania choroby.	31
Rysunek 8. Zależność między płcią pacjentów a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 oraz w dalszym przebiegu choroby.	32
Rysunek 9. Korelacja pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a stopniem kwasicy ketonowej(0- brak kwasicy, 1- kwasica lekka, 2- kwasica umiarkowana, 3- kwasica ciężka).	36
Rysunek 10. Korelacja pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania choroby ( $p<0,001$ ).	37
Rysunek 11. Korelacja pomiędzy utratą masy ciała (%) przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a stopniem rozwoju kwasicy ketonowej.	38
Rysunek 12. Korelacja pomiędzy utratą masy ciała przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w chwili rozpoznania choroby ( $p<0,001$ ).	39
Rysunek 13. Korelacja pomiędzy poziomem C-peptydu a poziomem HbA1c w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 ( $p=0,313$ ).	41
Rysunek 14. Korelacja między dobowym zapotrzebowaniem na insulinę a poziomem HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 ( $p<0,001$ ).	44
Rysunek 15. Korelacja między poziomem HbA1c (%) a metodą insulinoterapii.	48



## 11 SPIS TABEL

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy.	24
Tabela 2. Podział pacjentów w zależności od stopnia kwasicy ketonowej oraz ich wieku.	27
Tabela 3. Korelacja pomiędzy wiekiem pacjenta w momencie rozpoznania cukrzycy a poziomem HbA1c w dalszym przebiegu choroby.	30
Tabela 4. Poziom HbA1c po 24 miesiącach trwania cukrzycy w zależności od wieku w chwili zachorowania.	31
Tabela 5. Podział pacjentów ze względu na stopień kwasicy ketonowej oraz na płeć pacjenta.	31
Tabela 6. Poziomy HbA1c w kolejnych okresach obserwacji z podziałem na płeć pacjentów (%).	32
Tabela 7. Podział pacjentów na stopień kwasicy ketonowej i wywiad w kierunku cukrzycy typu 1.	33
Tabela 8. Podział pacjentów na stopień kwasicy ketonowej i wywiad w kierunku cukrzycy typu 2.	33
Tabela 9. Poziom HbA1c w kolejnych okresach obserwacji u pacjentów z dodatnim oraz ujemnym wywiadem w kierunku cukrzycy typu 1.	34
Tabela 10. Poziom HbA1c w kolejnych okresach obserwacji u pacjentów z dodatnim oraz ujemnym wywiadem w kierunku cukrzycy typu 2.	34
Tabela 11. Podział pacjentów w zależności od stopnia rozwoju kwasicy ketonowej i obecność infekcji w wywiadzie poprzedzającym rozpoznanie cukrzycy typu 1.	35
Tabela 12. Poziom HbA1c w kolejnych okresach obserwacji u pacjentów z obecnością lub nie infekcji w okresie poprzedzającym wystąpienie cukrzycy typu 1.	35
Tabela 13. Korelacja pomiędzy czasem trwania objawów klinicznych przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych miesiącach obserwacji.	36
Tabela 14. Utrata masy ciała(%) przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 w zależności od stopnia kwasicy ketonowej.	38
Tabela 15. Korelacje między utratą masy ciała przed rozpoznaniem cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	39
Tabela 16. Podział pacjentów na stopień kwasicy ketonowej i miano przeciwciał anty-GAD.	40
Tabela 17. Korelacje między mianem przeciwciał anty-GAD przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	40
Tabela 18. Podział pacjentów ze względu na stopień rozwoju kwasicy ketonowej i poziom C-peptydu.	40
Tabela 19. Korelacje między poziomem C-peptydu przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	41
Tabela 20. Korelacje między poziomem HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a stopniem kwasicy ketonowej.	42
Tabela 21. Korelacja pomiędzy poziomem HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	42
Tabela 22. Korelacja pomiędzy stopniem kwasicy przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	43
Tabela 23. Zapotrzebowanie na insulinę przy rozpoznaniu cukrzycy w zależności od stopnia kwasicy ketonowej.	43
Tabela 24. Korelacje między dobowym zapotrzebowaniem na insulinę przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	44
Tabela 25. Korelacja między obecnością remisji w 3 miesiącu leczenia a poziomem HbA1c w 24 miesiącu.	45
Tabela 26. Korelacja między obecnością remisji w 6 miesiącu leczenia a poziomem HbA1c w 24 miesiącu.	46
Tabela 27. Korelacje między występowaniem autoimmunologicznego zapalenia tarczycy przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	46
Tabela 28. Korelacje między występowaniem celiakii przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	47
Tabela 29. Korelacje między sposobem insulinoterapii a poziomem HbA1c w kolejnych okresach obserwacji.	47

<b>Tabela 30. Korelacje między sposobem insulinoterapii a dobową dawką insuliny w kolejnych okresach obserwacji.</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 31. Korelacje między sposobem insulinoterapii a BMI w kolejnych okresach obserwacji.</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 32. Korelacja między BMI w chwili zachorowania a poziomem HbA1c w kolejnych miesiącach obserwacji.</b>	<b>49</b>