

Dzieci poniżej 10 roku życia leczone od momentu rozpoznania cukrzycy typu 1 przy pomocy pompy insulino- nowej – 3 letni okres obserwacji

Treating with insulin pumps in children under the age of 10 years from diabetes type 1 diagnosis – 3 years follow-up

¹Katarzyna Piechowiak, ²Ewelina Politowska, ²Paweł Politowski, ¹Agnieszka Szypowska

¹Klinika Pediatrii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Koło Diabetologii Wieku Rozwojowego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

¹Department of Paediatrics, Medical University of Warsaw

²Student Scientific Association of Paediatric Diabetes of Warsaw Medical University

Słowa kluczowe

ciągły podskórny wlew insuliny, cukrzyca typu 1, rozpoznanie

Key words

continuous subcutaneous insulin infusion, diabetes type 1, onset

Streszczenie

Wstęp. Funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako wielokrotne wstrzyknięcia insuliny lub ciągły podskórny wlew insuliny jest leczeniem z wyboru cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej. Zgodnie z rekomendacjami PTD u dzieci do 10 roku życia wskazane jest leczenie przy pomocy pompy insulino- nowej od momentu zachorowania. Celem pracy jest ocena wyrównania metabolicznego i czynników wpływających na nie w tej grupie pacjentów. **Materiały i metody.** Do badania włączono 114 dzieci, u których rozpoczęto leczenie przy pomocy pompy insulino- wej w ciągu 2 tygodni od momentu rozpoznania cukrzycy. Obserwacja trwała 3 lata. Oceniano: HbA1c, dobowe zapotrzebowanie na insulinę, insulinę bazalną, BMI z-score, stężenie C-peptydu pobranego na czczo, GADA, ICA, IA2A. Pacjentów podzielono na 2 grupy na podstawie wyrównania metabolicznego na końcu obserwacji zgodnie z wytycznymi ISPAD: $7,5% > \text{HbA1c} \geq 7,5%$. **Wyniki.** 76% pacjentów na końcu obserwacji uzyskało $\text{HbA1c} < 7,5%$. U pacjentów z $\text{HbA1c} < 7,5%$ stwierdzono niższą wartość HbA1c zarówno w pierwszym (6,7% vs 7,3%; $p=0,000$) jak i w drugim roku (6,8% vs 7,7%; $p=0,000$) po zachorowaniu. Pacjentów z $\text{HbA1c} < 7,5%$ charakteryzowało niższe stężenie GADA ($p=0,017$) przy rozpoznaniu. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami w wartości HbA1c przy roz-

Abstract

Introduction. Intensive insulin therapy either multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion is the treatment of choice in children with diabetes type 1. According to Polish Diabetes Association in children under the age of 10 years initiation of CSII therapy is recommended at the onset. The aim of the study was to assess diabetes control and factors influencing it in this group of patients. **Materials and methods.** There were included into the study 114 children initiated with CSII within 2 weeks after T1D recognition and treated for 3 years. We analysed: HbA1c, total daily dose, basal insulin, BMI z-score, fasting C-peptide, GADA, ICA, IA2A. Patients were divided into groups according to their metabolic control following ISPAD guidelines at the end of the study: $7.5\% > \text{HbA1c} \geq 7.5\%$. **Results.** 76% of patients achieved $\text{HbA1c} < 7.5\%$ at the end of the study. Patients with $\text{HbA1c} < 7.5\%$ had lower HbA1c level at both the 1st year (6.7% vs 7.3%; $p=0.000$) and 2nd year (6.8% vs 7.7%; $p=0.000$) follow-up. Patients with $\text{HbA1c} < 7.5\%$ were characterized by lower GADA level ($p=0.017$) at onset. There were no differences between both groups in baseline HbA1c ($p=0.075$). **Conclusions.** The majority of patients below 10 years of age achieved good diabetes control during the first years of treatment.

poznaniu. **Wnioski.** Większość pacjentów poniżej 10 roku życia podłączonych do pompy insulinowej od momentu rozpoznania uzyskuje dobre wyrównanie metaboliczne. Mniej nasilony proces autoimmunizacyjny jest związany z lepszym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy w tej grupie.

Pediatr. Endocrinol. 2018.17.2.63.81-88.
© Copyright by PTEiDD 2018

Wstęp

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych w populacji pediatrycznej [1]. W całej Polsce obserwowany jest stały wzrost zachorowań, największy w grupie dzieci 0–4 lat [2]. Według najnowszych badań zapadalność na tę chorobę u dzieci we wschodniej i centralnej Polsce wzrosła 1,5 razy w trakcie 5-letniej obserwacji [3].

Złotym standardem leczenia cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej jest funkcjonalna intensywne insulinoiterapia prowadzona albo za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny, albo ciągłego podskórnego wlewu [4–6]. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne zaleca u dzieci do 10 roku życia leczenie przy pomocy pompy insulinowej już od momentu rozpoznania cukrzycy [5]. W praktyce nie wszyscy pacjenci są podłączeni do ciągłego podskórnego wlewu insuliny od diagnozy. Decyzje co do rodzaju terapii podejmowane są indywidualnie przez lekarza i rodzinę. Leczenie przy pomocy pompy insulinowej od rozpoznania cukrzycy stanowi wyzwanie zarówno dla edukatorów, jak i dla rodzin dzieci z cukrzycą. Część lekarzy preferuje początkową terapię za pomocą wielokrotnych iniekcji z ewentualną późniejszą kwalifikacją do leczenia ciągłym podskórnym wlewem insuliny. Z drugiej strony wiadomo, że ciągły podskórny wlew insuliny w sposób najbardziej zbliżony do fizjologii naśladuje wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki [4]. Precyzyjne podawanie małych dawek insuliny przez pompę insulinową pozwala na uzyskanie stabilnego profilu glikemii. Pamięć metaboliczna bardzo dobrej kontroli cukrzycy we wczesnej fazie leczenia ma długofalowy pozytywny wpływ na efekty terapeutyczne [7].

Pomimo znacznych postępów w leczeniu cukrzycy typu 1 (wprowadzenie insulin analogowych, intensyfikacja insulinoiterapii, nowe technologie, takie jak pompy insulinowe, systemy monitorowania glikemii) wielu pacjentów ma problem w uzyskaniu prawidłowego wyrównania me-

tabolicznego. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne podało, że tylko 32% pacjentów spełnia zalecenia amerykańskie, a 25% pacjentów zalecenia ISPAD [8]. Wiele czynników wpływa na wyrównanie cukrzycy, wśród nich wymienia się: czynniki rodzinne [9], status socjoekonomiczny [10], problemy psychologiczne [10], kwasicę ketonową przy rozpoznaniu cukrzycy [11]. Powyższe czynniki mogą być brane pod uwagę przy kwalifikacji dziecka do leczenia za pomocą pompy insulinowej od rozpoznania cukrzycy.

Endokrynol. Ped. 2018.17.2.63.81-88.
© Copyright by PTEiDD 2018

tabolicznego. Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne podało, że tylko 32% pacjentów spełnia zalecenia amerykańskie, a 25% pacjentów zalecenia ISPAD [8]. Wiele czynników wpływa na wyrównanie cukrzycy, wśród nich wymienia się: czynniki rodzinne [9], status socjoekonomiczny [10], problemy psychologiczne [10], kwasicę ketonową przy rozpoznaniu cukrzycy [11]. Powyższe czynniki mogą być brane pod uwagę przy kwalifikacji dziecka do leczenia za pomocą pompy insulinowej od rozpoznania cukrzycy.

Celem pracy była ocena wyrównania metabolicznego oraz czynników wpływających na glikemie wśród dzieci poniżej 10 roku życia, chorych na cukrzycę typu 1 leczonych od rozpoznania cukrzycy za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny.

Materiały i metody

Do badania włączono 114 dzieci (57 chłopców) poniżej 10 roku życia, u których rozpoczęto leczenie przy pomocy pompy insulinowej w ciągu 2 tygodni od momentu rozpoznania cukrzycy typu 1. Badanie zostało przeprowadzone w Klinice Pediatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Obserwowano dzieci, które zachorowały na cukrzycę typu 1 w okresie od czerwca 2011 r. do stycznia 2014 r. i nieprzerwanie były leczone przy pomocy pompy insulinowej przez 3 lata. Dane pacjentów były prospektywnie wprowadzane do bazy danych Kliniki Pediatrii i Poradni Diabetologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Analizowano wyniki pacjentów, którzy przynajmniej 3 razy w roku odbyli wizytę w Poradni Diabetologicznej i mieli kompletne następujące dane: HbA1c, dobowe zapotrzebowanie na insulinę, dawkę bazalną insuliny, datę urodzenia, datę zachorowania, C-peptyd na czczo, przeciwciała GAD, ICA, IA2, płeć, wzrost, masę ciała (w czasie rozpoznania i w trakcie 3-letniego okresu obserwa-

cji). Analizowano średnią HbA1c, dobowe zapotrzebowanie na insulinę, procent insuliny bazalnej w każdym roku obserwacji (co najmniej 3 pomiary w ciągu roku). Pacjenci, którzy nie spełnili tych wymagań, zostali wykluczeni z badania w ostatecznej analizie. Wykluczono również pacjentów, którzy w trakcie obserwacji przestali być leczeni za pomocą pompy insulinowej ze względu na obecność przeciwwskazań do kontynuacji leczenia i refundacji oprzyrządowania zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, takimi jak np. utrzymująca się wartość HbA1c $\geq 9,0\%$, więcej niż 1 epizod kwasicy ketonowej w ciągu roku, nieprzestrzeganie zasad intensywnej czynnościowej insulinoterapii. Pacjenci którzy w trakcie obserwacji zmienili Poradnię Diabetologiczną lub zostali podłączeni do pompy insulinowej w innym szpitalu również zostali wykluczeni z analizy. Badacze uzyskali zgodę Komisji Bioetycznej działającej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od poziomu HbA1c na końcu obserwacji zgodnie z rekomendacjami ISPAD: grupa A HbA1c $< 7,5\%$ (grupa A) i grupa B HbA1c $\geq 7,5\%$ (grupa B).

Hemoglobina glikowana była mierzona przy pomocy urządzenia Bio-Rad D-10 Hemoglobin A1c Program, które wykorzystuje do pomiaru metodę chromatografii jonowymiennej (*HPLC high performance liquid chromatography*), wg norm dla osób bez cukrzycy 4,1%–6,4%. BMI (wskaźnik masy ciała) z-score był liczony przy pomocy standardów wzrostu WHO.

Analiza statystyczna została wykonana przy pomocy programu StatsDirect Ltd., Cheshire, UK, 2013. Do oceny normalności rozkładu użyto testu Shapiro-Wilka. Analiza statystyczna została wykonana za pomocą parametrycznego testu t-Studenta oraz metod nieparametrycznych: testu Mann-Whitneya, Fishera lub testu zgodności Chi kwadrat. Za istotne statystycznie w obu grupach uznano wyniki przy $p < 0,05$.

Wyniki

Do badania włączono 114 dzieci (57 chłopców, 50%) z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 leczoną przy pomocy pompy insulinowej od momentu rozpoznania. W momencie rozpoznania średni wiek dzieci wynosił $5,7 \pm 2,3$ lat, średnia HbA1c $11,5 \pm 2,1\%$, średnie dobowe zapotrzebowanie na insulinę $0,4 \pm 2,2$ u/kg mc/dobę, średni

BMI z-score $-0,7 \pm 1,8$. Dla porównania w 3 roku od rozpoznania cukrzycy średnia HbA1c wynosiła $7,2 \pm 0,8\%$, średnie dobowe zapotrzebowanie na insulinę $0,7 \pm 1,6$ u/kg mc/dobę średnie BMI z-score $0,2 \pm 0,8$. 76% pacjentów uzyskało HbA1c $< 7,5\%$ w 3 roku obserwacji.

Do grupy A zostało zakwalifikowanych 78 dzieci (68%; 40 chłopców, 51%), w grupie B było 36 dzieci (32%; 17 chłopców, 47%) ($p = 0,840$). Stwierdzono różnicę statystyczną pomiędzy grupami w wieku zachorowania na cukrzycę (grupa A $5,8 \pm 2,3$ lat vs grupa B $5,7 \pm 2,4$ lat; $p = 0,000$), **bez znaczenia klinicznego**. U pacjentów z grupy A stwierdzono niższą HbA1c zarówno w pierwszym ($6,7\%$ vs $7,3\%$; $p = 0,000$), jak i w drugim roku ($6,8\%$ vs $7,7\%$; $p = 0,000$) po zachorowaniu (ryc. 1). Pacjenci z grupy A mieli niższe stężenie GADA przy rozpoznaniu w porównaniu do grupy B ($36,4 \pm 159,4$ vs $39,7 \pm 76,1$; $p = 0,017$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w wartości HbA1c przy rozpoznaniu (grupa A $11,4 \pm 2,1\%$ vs grupa B $12,0 \pm 2,1\%$; $p = 0,075$) (ryc. 1). Pozostałe wyniki badań przy rozpoznaniu zostały przedstawione w tabeli I. Porównanie dawek insuliny (sumy dawek dziennych i bazalnej) przedstawiają ryciny 1 i 2. Nie stwierdzono różnic w BMI z-score pomiędzy grupami (tabela II). Uzyskane wartości HbA1c w 3 roku obserwacji przedstawiono w tabeli III. Nie było różnic pomiędzy grupami w występowaniu chorób dodatkowych w trakcie obserwacji (celiakia: grupa A 16% vs grupa B 11%, $p = 0,576$; choroby tarczycy: grupa A 11% vs grupa B 25%, $p = 0,095$). U pacjentów z grupy B częściej dochodziło do kwasicy (grupa A 0% vs grupa B 11%, $p = 0,008$). Nie było różnic w liczbie ciężkich niedocukrzeń (grupa A 6% vs grupa B 14%, $p = 0,283$).

Dyskusja

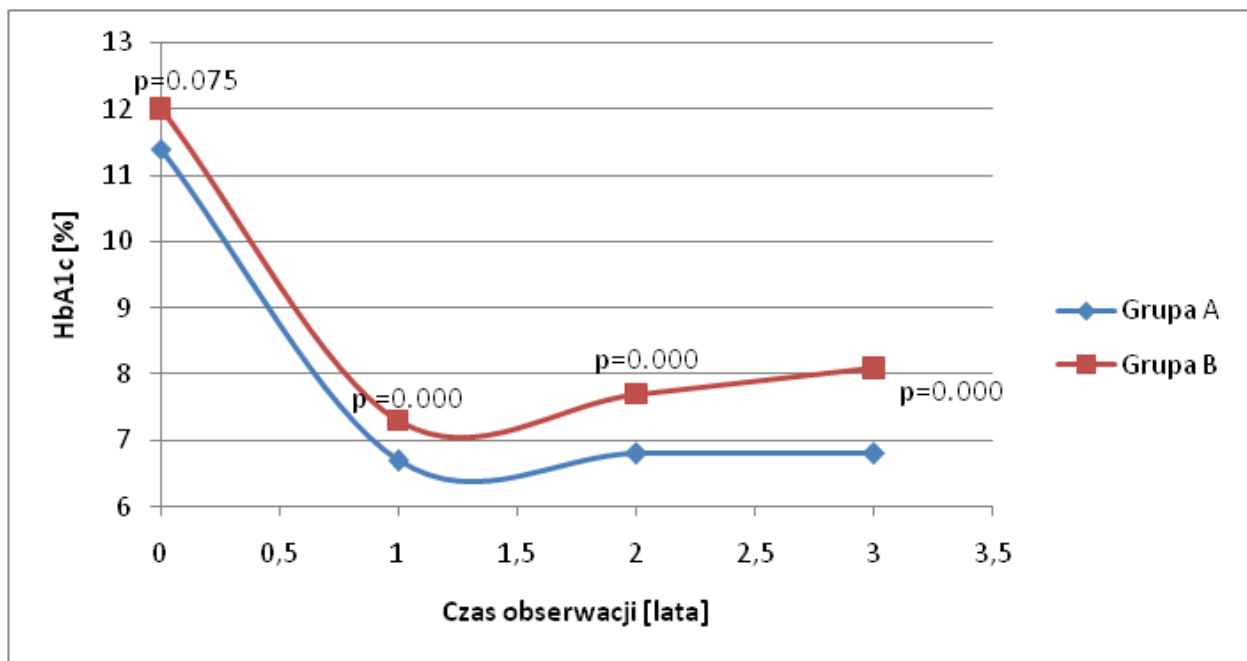
Nasze badanie dowodzi dobrego wyrównania metabolicznego cukrzycy typu 1 u dzieci poniżej 10 roku życia w 3 roku po podłączeniu pompy insulinowej. 76% pacjentów, u których pompę insulinową podłączono wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 1, osiągnęło HbA1c $< 7,5\%$ (cel wyrównania gospodarki węglowodanowej wg ISPAD[12]). Wykazaliśmy czynniki, które mogą wpływać na wyrównanie metaboliczne dzieci poniżej 10 roku życia. Stwierdziliśmy u dzieci z niższą HbA1c w 3 roku od rozpoznania cukrzycy i podłączenia pompy insulinowej niższe warto-

Tabela I. Porównanie między grupami badań wykonywanych przy rozpoznaniu cukrzycy
Table I. Comparison laboratory results between groups

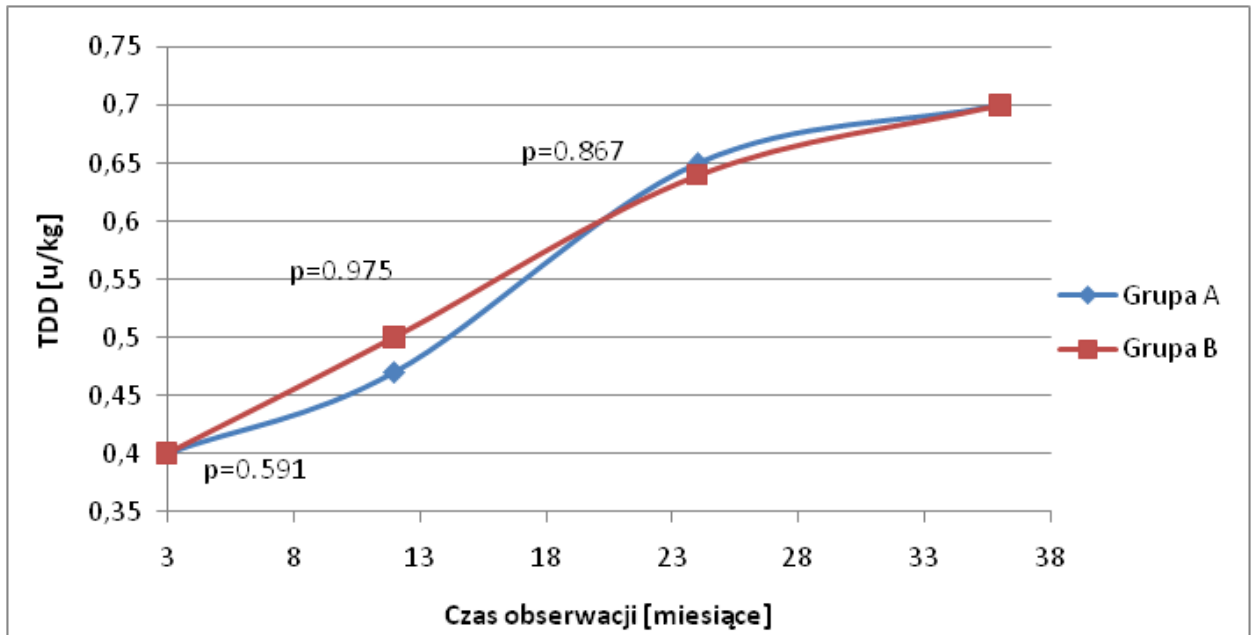
	Grupa A	Grupa B	P
pH przy rozpoznaniu	7,3±0,1	7,3±0,1	0,921
BE przy rozpoznaniu	3,4±12,1	0,6±11,8	0,203
C-peptyd przy rozpoznaniu [ng/ml]	0,50±0,24	0,55±0,32	0,685
GADA przy rozpoznaniu [U/ml]	36,4±159,4	39,7±76,1	0,017
IA2 przy rozpoznaniu [U/ml]	11,4±12,7	9,2±10,7	0,988
ICA przy rozpoznaniu [0-3]	2,2±1,1	2,3±1,0	0,597

Tabela II. Porównanie między grupami BMI z-score w czasie obserwacji
Table II. Comparison BMI z-score between groups

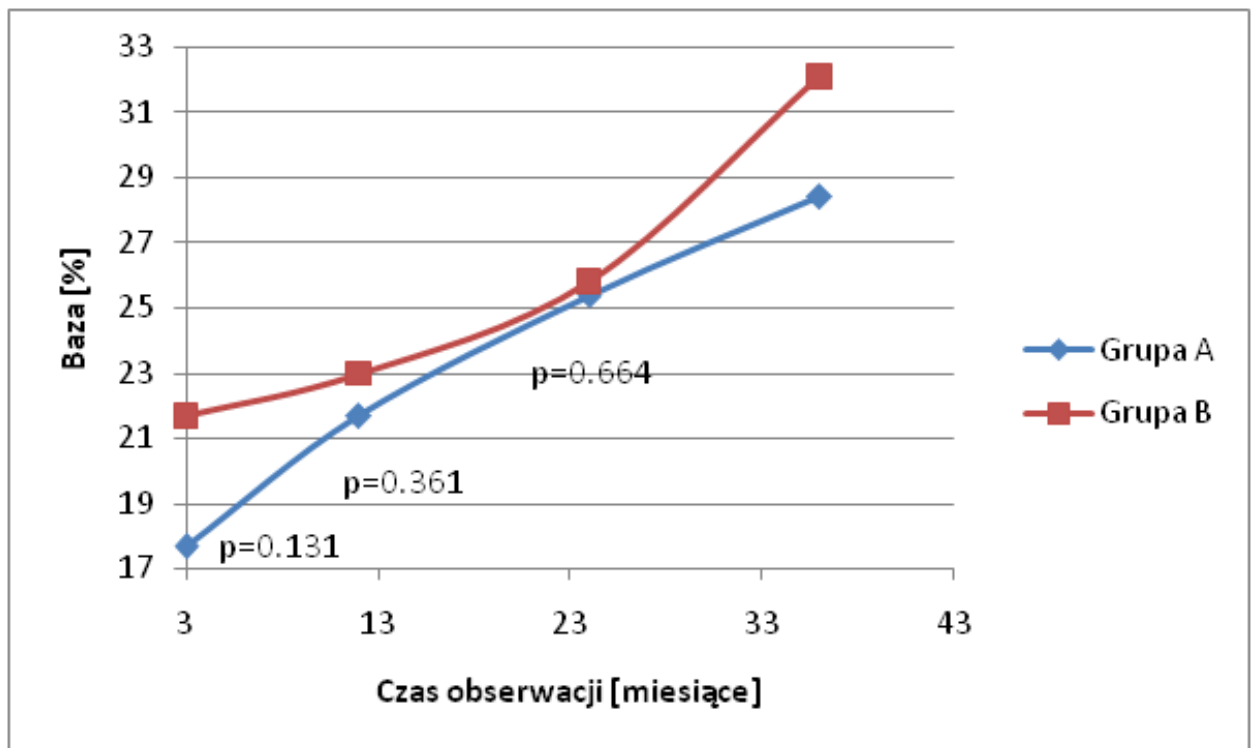
	Grupa A	Grupa B	P
BMI Z-score przy rozpoznaniu	-0,6±1,7	-0,9±2,1	0,598
BMI Z-score w 1 roku	0,2±0,9	0,5±1,0	0,836
BMI Z-score w 2 roku	0,3±1,0	0,3±0,9	0,153
BMI Z-score w 3 roku	0,2±0,9	0,3±0,9	0,670



Ryc. 1. Porównanie średnich HbA1c pomiędzy grupami w czasie obserwacji
Fig. 1. Comparison mean HbA1c between both groups during follow-up



Ryc. 2. Porównanie średnich TDD pomiędzy grupami w czasie obserwacji
 Fig. 2. Comparison mean TDD between both groups during follow-up



Ryc. 3. Porównanie dawek bazalnych pomiędzy grupami w czasie obserwacji
 Fig. 3. Comparison mean basal dose between both groups during follow-up

Tabela III. Procent pacjentów i uzyskane wartości HbA1c w 3 roku obserwacji

Table III. Percent of patients and their HbA1c in 3 years follow-up

HbA1c (%)	Pacjenci (%)
≤6,5%	17,5%
>6,5%≤7,0%	26%
>7,0%≤8,0%	43%
>8,0%≤9,0%	12%
>9%	0%

ści HbA1c czarówny w pierwszym, jak i w drugim roku leczenia. Nie stwierdziliśmy w tej populacji pacjentów różnicy w wartości HbA1c przy rozpoznaniu cukrzycy. Nasze badanie wykazało u dzieci z dobrym wyrównaniem cukrzycy niższe stężenie GADA przy rozpoznaniu. Dzieci z lepszym wyrównaniem metabolicznym były młodsze przy rozpoznaniu cukrzycy. W trakcie obserwacji zaobserwowaliśmy częstsze występowanie kwasicy u dzieci z wyższymi wartościami HbA1c.

Wyniki naszego badania podkreślają znaczenie prawidłowego wyrównania metabolicznego w pierwszych latach po rozpoznaniu cukrzycy i jego istotny wpływ na późniejsze wyrównanie i rozwój dziecka. Shalitin i Phillip poczynili w grupie dzieci przedszkolnych podobne obserwacje. Zgodnie z wynikami naszego badania wykazali, iż niska wartość HbA1c w pierwszym roku choroby jest istotnym wskaźnikiem dalszych wyników leczenia niezależnie od rodzaju insulino-terapii [13]. Hofer i wsp. doszli do tych samych wniosków. Na podstawie ponad 20-letniej obserwacji zaprezentowali wpływ niskich wartości HbA1c na początku choroby na późniejsze wyniki leczenia („zjawisko śledzenia”). Zwrócili uwagę na szczególną rolę wyrównania metabolicznego w wieku przedpokwitaniowym [14]. Nie stwierdziliśmy różnicy pomiędzy grupami w wartości HbA1c przy rozpoznaniu. W przeciwieństwie do naszych wyników badacze z Hiszpanii zauważyli, że im gorsze wyrównanie metaboliczne przy podłączeniu pompy insulinowej, tym większy spadek HbA1c [15]. Niemniej jednym ze wskazań do podłączenia pompy insulinowej zgodnie z wytycznymi PTD są trzymające się podwyższone wartości HbA1c >6,5%, ale <9,0%, u pacjenta dobrze wyedukowanego, współpracującego oraz przestrzegającego zasad samokontroli [5].

76% pacjentów z naszego badania, u których pompę insulinową podłączono wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy typu 1, osiągnęło cel wyrównania gospodarki węglowodanowej wg ISPAD-HbA1c <7,5% [12]. Zgodnie z zaleceniami PTD celem ogólnym wyrównania metabolicznego cukrzycy jest uzyskanie HbA1c ≤7%, natomiast dla pacjentów z cukrzycą typu 1 cel indywidualny stanowi uzyskanie HbA1c ≤6,5%, jeżeli dążenie do tego nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem hipoglikemii i pogorszeniem jakości życia pacjentów [5]. Cel ogólny osiągnęło w naszym badaniu 43,5% pacjentów, a indywidualny 17,5%. Grupa PolPedDiab pod przewodnictwem prof. Jarosz-Chobot w badaniu wielośrodkowym również zwróciła uwagę na tę dysproporcję. W tym badaniu ponad 50% dzieci uzyskało cel wyrównania zgodny z międzynarodowymi wytycznymi, ale tylko 18% osiągnęło normy zgodne z polskimi wytycznymi [16]. Porównanie bazy danych dzieci chorujących na cukrzycę typu 1 poniżej 6 roku życia rejestru amerykańskiego z rejestrem niemiecko-austriackim wykazało, że im niższy limit HbA1c, do którego dążymy, tym większy procent pacjentów osiąga lepsze wyrównanie metaboliczne [17].

Nie stwierdziliśmy istotnych statystycznie różnic w wartości pH przy rozpoznaniu cukrzycy typu 1 pomiędzy analizowanymi przez nas grupami. W przeciwieństwie do naszych wyników Fredheim i wsp. wykazali, że obecność kwasicy przy rozpoznaniu choroby wpływa negatywnie na wyrównanie metaboliczne i funkcje resztkowe komórek beta trzustki [18]. Niemniej zaobserwowaliśmy u pacjentów z wyższymi wartościami HbA1c częstsze występowanie kwasicy ketonowej w trakcie obserwacji. Hanas i Ludvigson w przeglądzie badań dotyczących ostrych powikłań cukrzycy u pacjentów leczonych przy pomocy pompy insulinowej zwrócili uwagę na częstsze występowanie kwasicy ketonowej na początku leczenia u pacjentów z niezbyt niską HbA1c. Jako prawdopodobną przyczynę wysunęli zjawisko krzywej uczenia [19]. Przestrzeżenie zaleceń lekarskich, wsparcie rodziny, częste szkolenia obniżają ryzyko wystąpienia tego powikłania u pacjentów leczonych przy pomocy pompy insulinowej.

W naszym badaniu stwierdziliśmy, że pacjenci lepiej wyrównani byli młodszy w momencie zachorowania na cukrzycę i podłączenia pompy insulinowej. Do tego samego wniosku doszli Shalitin i wsp. Wykazali, że pacjenci poniżej 12 roku życia podłączeni do CPWI osiągalni lepsze wyniki leczenia [20]. W praktyce klinicznej obserwujemy

większe zaangażowanie rodziców, lepsze przestrzeganie zaleceń lekarskich, im młodsze dziecko. Większa uwaga poświęcona przez rodziców młodszym dzieciom skutkuje mniejszymi wahaniami glikemii. Im starsze dziecko, tym więcej odpowiedzialności i decyzji dotyczących leczenia cukrzycy pozostawiają mu rodzice często bez sprawdzania ich poprawności.

W naszym badaniu pacjenci z niższym stężeniem GADA przy rozpoznaniu osiągnęli lepsze wyrównanie metaboliczne. Przypuszczamy, że ciężka autoimmunizacja powoduje większe zniszczenie komórek beta trzustki, przyczyniając się do gorszych wyników leczenia.

Nasze badanie ma kilka ograniczeń. Nie ocenialiśmy czynników socjoekonomicznych, które mogą wpływać na wyrównanie metaboliczne. Ponadto nie ocenialiśmy u pacjentów wyników pomiarów glikemii (stosowania ciągłego monitoringu glikemii, wartości i częstotliwości pomiarów glikemii

na glukometrze). Jednokrotnie ocenialiśmy wartości przeciwciał przeciwtrzustkowych i C-peptyd, co również może ograniczyć wartość naszego badania.

Wnioski

Większość pacjentów poniżej 10 roku życia podłączonych do pompy insulinowej od momentu rozpoznania uzyskuje dobre wyrównanie metaboliczne. Rodziny starszych dzieci wymagają częstszej reedukacji i zwrócenia uwagi na większy nadzór nad dzieckiem. Pacjenci z wyższymi HbA1c są w grupie ryzyka wystąpienia kwasicy ketonowej. Podczas ich edukacji należy podkreślić przyczyny powstawania kwasicy ketonowej w czasie leczenia pompą. Mniej nasilony proces autoimmunizacyjny jest związany z lepszym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy w tej grupie.

Piśmiennictwo / References

1. Krzewska A., Ben-Skowronek I.: Effect of Associated Autoimmune Diseases on Type 1 Diabetes Mellitus Incidence and Metabolic Control in Children and Adolescents. *BioMed Research International*, 2016;2016, 6219730.
2. Chobot A., Polanska J., Brandt A. et al.: Updated 24-year trend of Type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 2017;34(9), 1252-1258.
3. Szalecki M., Wysocka-Mincewicz M., Ramotowska A. et al.: Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2018;34(2).
4. Danne T., Bangstad H.J., Deeb L. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2014;15 Suppl 20, 115-134.
5. Poland ApoD. 2017 Guidelines on the management of diabetic patients. *Clinical Diabetology*, 2017;6.
6. Introduction. *Diabetes care*. 2015;38 Suppl, S1-2.
7. Sulmont V., Souchon P.F., Gouillard-Darnaud C. et al.: Metabolic control in children with diabetes mellitus who are younger than 6 years at diagnosis: continuous subcutaneous insulin infusion as a first line treatment? *The Journal of Pediatrics*, 2010;157(1), 103-107.
8. Pinhas-Hamiel O., Hamiel U., Boyko V., Graph-Barel C., Reichman B., Lerner-Geva L.: Trajectories of HbA1c levels in children and youth with type 1 diabetes. *PLoS one*, 2014;9(10), e109109.
9. Gesuita R., Skrami E., Bonfanti R. et al.: The role of socio-economic and clinical factors on HbA1c in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicentre survey. *Pediatric Diabetes*, 2017;18(3), 241-248.
10. Andrade C., Alves C.A.D.: Influence of socioeconomic and psychological factors in glycemic control in young children with type 1 diabetes mellitus. *Jornal de Pediatria*, 2018.
11. Shalitin S., Fisher S., Yackbovitch-Gavvan M. et al.: Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes is a predictor of long-term glycemic control. *Pediatric Diabetes*, 2018;19(2), 320-328.
12. Rewers M.J., Pillay K., de Beaufort C. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*, 2014;15 Suppl 20, 102-114.
13. Shalitin S., Phillip M.: Which factors predict glycemic control in children diagnosed with type 1 diabetes before 6.5 years of age? *Acta Diabetologica*, 2012;49(5), 355-362.
14. Hofer S.E., Raile K., Frohlich-Reiterer E. et al.: Tracking of metabolic control from childhood to young adulthood in type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics*, 2014;165(5), 956-961 e951-952.
15. Colino E., Martin-Frias M., Yelmo R., Alvarez M.A., Roldan B., Barrio R.: Impact of insulin pump therapy on long-term glycemic control in a pediatric Spanish cohort. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2016;113, 69-76.
16. Jarosz-Chobot P., Polańska J., Myśliwiec M. et al.: Multicenter cross-sectional analysis of values of glycated haemoglobin (HbA1c) in Polish children and adolescents with long-term type 1 diabetes in Poland: PolPeDiab study group. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, 2012;18(4), 125-129.
17. Maahs D.M., Hermann J.M., DuBose S.N. et al.: Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia*, 2014;57(8), 1578-1585.
18. Fredheim S., Johannesen J., Johannesen A. et al.: Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia*, 2013;56(5), 995-1003.

19. Hanas R., Ludvigsson J.: Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*, 2006;7 Suppl 4, 32-38.
20. Shalitin S., Lahav-Ritte T., Lebenthal Y., Devries L., Phillip M.: Does the timing of insulin pump therapy initiation after type 1 diabetes onset have an impact on glycemic control? *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2012;14(5), 389-397.