

Lepiej wyrównani metabolicznie- Pacjenci z cukrzycą typu 1 leczeni osobistą pompą insulinową chorują krócej, częściej oznaczają glikemię i mają mniejsze zapotrzebowanie na insulinę

Patients with type 1 diabetes treated
with a personal insulin pump and
better metabolic control have
diabetes for a shorter time, measure
more often and have lower insulin
demand

¹Agnieszka Zubkiewicz-Kucharska, ¹Joanna Chrzanowska, ¹Monika Seifert,
²Urszula Opalińska, ¹Michał Stępkowski, ¹Anna Noczyńska

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Oddział pediatryczny Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Legnicy

¹Department of Endocrinology and Diabetology for Children and Adolescents, Wrocław Medical University

²The Specialist Hospital in Legnica, Pediatric Department

Słowa kluczowe

cukrzyca typu 1, osobista pompa insulinowa, wyrównanie metaboliczne, pomiary glikemii, zapotrzebowanie na insulinę

Key words

diabetes type 1, personal insulin pump, metabolic control, self-monitored blood glucose, insulin demand

Streszczenie

Celem pracy jest sprawdzenie hipotezy, że lepsze wyrównanie metaboliczne jest związane z niższym procentowym udziałem insuliny podawanej w przepływie podstawowym w dobowej dawce insuliny, a także ocena innych czynników mogących mieć wpływ na kontrolę cukrzycy. **Pacjenci i metody.** Analizowano 326 pacjentów z DM 1 (172 chłopców) w wieku 1,5-18 lat ($x = 12,59 \pm 3,91$), leczonych CSII powyżej 6 miesięcy. Dobową podaż insuliny (TDD) (j./dobę), dobowe zapotrzebowanie na insulinę (j./kg m.c./dobę), udział insuliny w bolusach w TDD, udział bazy w TDD oraz ilość pomiarów glikemii/dobę odniesiono do średniej glikemii z ostatniego miesiąca przed wizytą (AVBG), zmienności glikemii (AVBG-SD), odsetka HbA1c i częstość hipoglikemii. **Wyniki.** HbA1c wynosiła $8,3 \pm 1,6$, AVBG $176,3 \pm 37,6$ mg/dl. Wyrównanie metaboliczne korelowało z wiekiem chorych (dla HbA1c $r = 0,18$, $p = 0,001$; dla AVBG $r = 0,14$, $p = 0,019$), czasem trwania choroby (dla HbA1c $r = 0,24$, $p < 0,0001$; dla AVBG $r = 0,22$, $p = 0,0009$) oraz czasem leczenia

Abstract

The aim of the study was to test the hypothesis that better metabolic control is associated with a lower percentage of insulin administered in the basal infusion, as well as the assessment of other factors that may affect the metabolic control. **Patients and methods.** 326 patients with DM 1 (172 boys) at the age of 1.5-18 years ($x = 12.59 \pm 3.91$), treated with CSII over 6 months. Total daily dose (TDD) (IU/day), daily insulin demand (IU/kg/day), % of bolus insulin in TDD, % of basal insulin in TDD, and the number of SMBG/day were related to the average glycemia from the last one month before the visit (AVBG), glycemic variability (AVBG-SD), HbA1c and the frequency of hypoglycemia. **Results.** HbA1c was 8.3 ± 1.6 , AVBG 176.3 ± 37.6 mg/dl. The metabolic control correlated with the age of patients (for HbA1c $r = 0.18$, $p = 0.001$, for AVBG $r = 0.14$, $p = 0.019$), duration of the disease (for HbA1c $r = 0.24$, $p < 0.0001$; for AVBG $r = 0.22$, $p = 0.0009$) and CSII treatment time (for HbA1c $r = 0.19$, $p = 0.002$, for AVBG $r = 0.18$, $p = 0.007$). HbA1c and

CSII (dla HbA1c $r=0,19$, $p=0,002$; dla AVBG $r=0,18$, $p=0,007$). HbA1c i AVBG korelowała z zapotrzebowaniem na insulinę (dla HbA1c $r=0,18$, $p=0,019$; dla AVBG $r=0,21$, $p=0,007$), dawkę bazy (dla HbA1c $r=0,19$, $p=0,016$; dla AVBG $r=0,24$, $p=0,001$), ale nie z % bazy w TDD. Wiek chorych wpływał na zapotrzebowanie dobowe na insulinę ($r=0,39$, $p<0,0001$), dawkę bazy (j./kg) ($r=0,51$, $p<0,0001$) oraz % bazy w TDD ($r=0,37$, $p<0,0001$). Ilość pomiarów/dobę korelowała z wiekiem ($r=-0,53$, $p<0,0001$), czasem trwania choroby ($r=-0,29$, $p<0,0001$) i leczenia CSII ($r=-0,21$, $p=0,002$), a także HbA1c $r=-0,29$, $p<0,0001$. Czas trwania cukrzycy (OR 0,85, 95%CI: 0,76-0,96) i ilość oznaczeń glikemii (OR 1,13, 95%CI: 1,04-1,24) były najsilniejszymi predyktorami HbA1c $<7\%$. **Wnioski.** Lepsze wyrównanie metaboliczne u chorych z cukrzycą typu 1 leczonych osobistą pompą insulinową jest zależne od ilości pomiarów glikemii w ciągu dnia i czasu trwania choroby, a także charakteryzuje pacjentów z mniejszym zapotrzebowaniem na insulinę.

Endokrynol. Ped. 2019.18.1.66.1-16.
© Copyright by PTEIDD 2019

Wstęp

Celem leczenia cukrzycy typu 1 (DM1) jest dobra kontrola metaboliczna z utrzymaniem okołonormoglikemii, wartości hemoglobiny glikowanej $\leq 6,5\%$, prawidłowego ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej, przy równoczesnym unikaniu hipoglikemii. Utrzymanie prawidłowego wyrównania metabolicznego zapobiega występowaniu ostrych i przewlekłych powikłań cukrzycy, umożliwiając prawidłowy, harmonijny rozwój fizyczny dziecka i jego dojrzewanie płciowe oraz prowadzenie normalnego życia rodzinnego i społecznego pacjenta [1].

Funkcjonalna intensywna insulinoterapia realizowana za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny (*continuous subcutaneous insulin infusion*, CSII) jest „złotym standardem” w leczeniu DM1. Insulina w pompie osobistej jest podawana w ciągłym, zaprogramowanym i zróżnicowanym godzinowo przepływie podstawowym (tzw. baza) oraz w bolusach doposiłkowych i korekcyjnych o odpowiednio ustalonej dawce i czasie trwania. Baza imituje podstawowe wydzielanie insuliny, natomiast bolusy – pierwszą i drugą fazę wyrzutu insuliny przez komórkę β . Wydaje się, że terapia

AVBG correlated with the insulin demand (for HbA1c $r=0,18$, $p=0,019$, for AVBG $r=0,21$, $p=0,007$), the basal insulin dose (for HbA1c $r=0,19$, $p=0,016$; AVBG $r=0,24$, $p=0,001$), but not base% in TDD. The age of patients was related to the daily insulin demand ($r=0,39$, $p<0,0001$), the basal insulin dose (IU/kg) ($r=0,51$, $p<0,0001$), and the %base in TDD ($r=0,37$, $p<0,0001$). The number of measurements/day correlated with age ($r=-0,53$, $p<0,0001$), duration of the disease ($r=-0,29$, $p<0,0001$) and treatment with CSII ($r=-0,21$, $p=0,002$), as well as HbA1c $r=-0,29$, $p<0,0001$. The duration of diabetes (OR 0.85, 95% CI: 0.76-0.96) and the number of glycemic tests (OR 1.13, 95% CI: 1.04-1.24) were the strongest predictors of HbA1c $<7\%$. **Conclusions.** Better metabolic control in patients with type 1 diabetes treated with a personal insulin pump is dependent on the number of SMBG/day and disease duration, moreover those patients are characterized by lower insulin demand.

Pediatr. Endocrinol. 2019.18.1.66.1-16.
© Copyright by PTEIDD 2019

pompowa jest najbardziej fizjologicznym sposobem insulinoterapii obecnie dostępnym [2].

Zastosowanie osobistej pompy insulinowej przekłada się przede wszystkim na mniejsze ryzyko hipoglikemii, co wynika głównie ze stosowania częściej podawanych mniejszych dawek insuliny doposiłkowej przy niższej dawce insuliny bazalnej. Nie bez znaczenia jest możliwość swobodnego planowania przez chorego pór i wielkości posiłków i precyzyjnego wyliczenia dawki insuliny na węglowodany, białka i tłuszcze, a także możliwość operowania małymi dawkami insuliny oraz stabilne i przewidywalne wchłanianie insuliny [2-4].

Dobowe zapotrzebowanie na insulinę zależy m.in. od wieku pacjenta, masy ciała, stopnia dojrzewania, czasu trwania cukrzycy i stopnia wyrównania metabolicznego, a także stanu miejsc wkłucia, zwyczajów żywieniowych, wysiłku fizycznego i chorób dodatkowych. U chorych w okresie remisji wynosi zwykle $<0,5$ j./kg m.c./dobę, dzieci w okresie przedpokwitaniowym wymagają zwykle $0,7 - 1$ j./kg m. c./dobę, natomiast u pacjentów w okresie dojrzewania płciowego zapotrzebowanie na insulinę zwiększa się do >1 j./kg m. c./dobę [2]. Insulina bazalna powinna sta-

nowić 20-50% dobowej dawki insuliny (TDD, *total daily dose*) [1,2].

Uważa się, że niższy przepływ podstawowy w stosunku do insuliny podanej w bolusach do posiłkowych i korekcyjnych (baza <50%, liczba bolusów >6,7) korelują z lepszym wyrównaniem metabolicznym [5].

Celem pracy jest sprawdzenie hipotezy, że lepsze wyrównanie metaboliczne jest związane z niższym procentowym udziałem insuliny podawanej w przepływie podstawowym w dobowej dawce insuliny, a także ocena innych czynników mogących mieć wpływ na kontrolę cukrzycy.

Pacjenci i metody

Do retrospektywnej analizy włączono 326 pacjentów z cukrzycą typu 1 (172 chłopców) w wieku 1,5-18 lat ($x=12,59\pm 3,91$), chorujących dłużej niż 6 miesięcy, leczonych osobistą pompą insulinową powyżej 6 miesięcy z wykorzystaniem insuliny analogowych lispro, aspart i glulizyny, którzy systematycznie zgłaszają się do Poradni Diabetologicznej przy Klinice Endokrynologii i Diabetologii Wzrostu i Rozwoju Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (ostatnia wizyta pomiędzy czerwcem 2012 a czerwcem 2016). Dobową podaż insuliny (*total daily dose*, TDD) (j./dobę), dobowe zapotrzebowanie na insulinę (j./kg m.c./dobę), średni udział insuliny podawanej w bolusach (% bolusy) w TDD, średni udział insuliny bazalnej (% bazy) w TDD oraz średnią ilość pomiarów glikemii w ciągu doby odniesiono do średniej glikemii z ostatniego miesiąca przed wizytą (AVBG), zmienności glikemii (AVBG-SD), odsetka HbA1c i częstość hipoglikemii. W analizie nie uwzględniono dzieci, które stosują ciągły monitoring glikemii (CGM).

Wyrównanie metaboliczne odniesiono także do płci i wieku pacjenta, czasu trwania cukrzycy oraz czasu leczenia osobistą pompą insulinową.

Obliczenia statystyczne wykonano przy pomocy programu STATISTICA 13 (TIBCO Software Inc., StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Zgodność rozkładu analizowanej próby z rozkładem normalnym sprawdzono testem W Shapiro-Wilka. Do oceny różnic stosowano test t Studenta, jeśli rozkład porównywanych prób nie różnił się istotnie od rozkładu normalnego. W przypadku, gdy rozkład różnic zmiennych odbiegał od rozkładu normalnego, stosowano test U Manna-Whitneya. W celu obliczenia zależności cech stosowano współczynnik korelacji prostoliniowej Pearsona

(przy spełnionych założeniach testu parametrycznego) oraz współczynnik korelacji rang Spearmana (dla testów nieparametrycznych). Przyjęto, że wynik testu jest istotny statystycznie przy wartości $p<0,05$.

W ocenie czynników wpływających na wyrównanie metaboliczne (HbA1c <7% – nominalna zmienna zależna) wykorzystano analizę regresji logistycznej.

Wyniki

Szczegółową charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Średni odsetek hemoglobiny glikowanej w analizowanej grupie wynosił $8,3\pm 1,6$, natomiast średnia glikemia w ostatnim miesiącu $176,3\pm 37,6$ mg/dl. Zaledwie 19,1% pacjentów osiągnęło zalecany przez ISPAD poziom HbA1c poniżej 7%, natomiast aż u 48,1% chorych odsetek ten przekraczał 8%, w tym u niemal 9,6% mieścił się >10%.

Wyrównanie metaboliczne nie zależało od płci badanych, natomiast korelowało z wiekiem chorych (dla HbA1c $r=0,18$, $p=0,001$; dla AVBG $r=0,14$, $p=0,019$), ale przede wszystkim z czasem trwania choroby (dla HbA1c $r=0,24$, $p<0,0001$; dla AVBG $r=0,22$, $p=0,0009$) oraz czasem leczenia CSII (dla HbA1c $r=0,19$, $p=0,002$; dla AVBG $r=0,18$, $p=0,007$).

Zaobserwowano związek poziomu HbA1c i AVBG zarówno z zapotrzebowaniem na insulinę (dla HbA1c $r=0,18$, $p=0,019$; dla AVBG $r=0,21$, $p=0,007$), jak i z dawką insuliny w przepływie podstawowym (dla HbA1c $r=0,19$, $p=0,016$; dla AVBG $r=0,24$, $p=0,001$), ale nie z udziałem bazy w TDD, ilością insuliny bolusowej oraz udziałem insuliny podawanej w bolusach w TDD ($p>0,05$).

Pacjenci, których HbA1c nie przekraczała 7% charakteryzowali się niższym zapotrzebowaniem na insulinę ($0,67\pm 0,26$ j./kg m.c./dobę vs. $0,76\pm 0,22$ j./kg m.c./dobę, $p=0,013$), ale proporcje insuliny bazalnej i bolusowej były porównywalne w obu grupach.

Średnie zapotrzebowanie na insulinę wynosiło $0,74\pm 0,24$ j./kg m.c./dobę, mieszcząc się w zakresie od $0,12$ j./kg m.c./dobę do $1,72$ j./kg m.c./dobę. Wiek chorych wpływał nie tylko na zapotrzebowanie dobowe na insulinę ($r=0,39$, $p<0,0001$), ale również dawkę bazy (j./kg m.c.) ($r=0,51$, $p<0,0001$) oraz udział insuliny bazowej i bolusowej w TDD (odpowiednio: $r=0,37$, $p<0,0001$ oraz $r=-0,35$, $p<0,0001$).

Tabela I. Charakterystyka analizowanych pacjentów
Table I. Clinical characteristics of analyzed patients

| Cecha | Średnia ± SD; Min – Max |
|---|---------------------------|
| Wiek | 12,6 ± 3,9; 1,6-18,0 |
| Wiek rozpoznania DM1 | 7,1 ± 3,7; 0,9-15,5 |
| Czas trwania DM1 | 5,13 ± 3,4; 0,7-15,4 |
| Czas leczenia CSII | 3,6 ± 2,8; 0,6-12,0 |
| HbA1c (%) | 8,3 ± 1,6; 5,4-18,0 |
| AVBG (mg/dl) | 176,3 ± 37,6; 103,0-331,0 |
| SD (mg/dl) | 77,5 ± 21,8; 8,0-149,0 |
| Pomiary glikemii/dobę | 7,0 ± 3,4; 0,3-20,5 |
| Pomiary <70 mg/dl w ostatnim miesiącu | 6,3 ± 5,9; 0-35 |
| TDD (j./dobę) | 37,8 ± 20,7; 3,8-160,6 |
| Zapotrzebowanie na insulinę (j./kg m.c./dobę) | 0,74 ± 0,24; 0,12-1,72 |
| % Bazy w TDD | 35,8 ± 12,0; 3,5-90,0 |
| Dawka bazowa j./kg m.c./dobę | 0,27 ± 0,12; 0,02-0,75 |
| % Bolusy w TDD | 61,55 ± 13,43; 23,0-91,0 |

Stwierdzono, że u pacjentów, których dobowe zapotrzebowanie na insulinę jest mniejsze niż 0,7 IU/kg/dobę wyrównanie metaboliczne jest istotnie lepsze, zarówno w aspekcie hemoglobiny glikowanej ($8,2 \pm 1,9\%$ vs. $8,4 \pm 1,5\%$, $p=0,03$), jak i średniej glikemii ($168,4 \pm 34,8$ mg/dl vs. $182,8 \pm 37,8$ mg/dl, $p=0,005$). Także zmienność glikemii oceniona na podstawie odchylenia standardowego glikemii była mniejsza u tych chorych ($73,1 \pm 20,6$ mg/dl vs. $80,5 \pm 19,7$ mg/dl, $p=0,007$). Podobne wyniki odnotowano u pacjentów, których dawka insuliny w przepływie podstawowym nie przekraczała 0,3 j./kg m.c./dobę lub 40% TDD (tabela II).

Obserwowane zależności nie zmieniły się po skorygowaniu względem wieku pacjentów.

Średnio pacjenci wykonywali 7 pomiarów glikemii w ciągu dnia. Ilość pomiarów glikemii w ciągu doby nie zależała od płci pacjenta, ale stwierdzono silną zależność od wieku dziecka ($r=-0,53$, $p<0,0001$), a także czasu trwania choroby ($r=-0,29$, $p<0,0001$) i czasu leczenia CSII ($r=-0,21$, $p=0,002$). Potwierdzono istotną korelację wyrównania metabolicznego oraz liczby pomiarów glikemii w ciągu doby: dla HbA1c $r=-0,29$,

$p<0,0001$, dla AVBG $r=-0,30$, $p<0,0001$. Pacjenci częściej oznaczający glikemię charakteryzują się także mniejszą zmiennością glikemii ($r=-0,21$, $p=0,0005$). Warto zaznaczyć, że chorzy, którzy osiągnęli HbA1c <7% wykonują średnio o 1,5 oznaczeń poziomu glukozy we krwi dziennie więcej niż dzieci gorzej wyrównane metabolicznie ($8,2 \pm 3,8$ vs. $6,7 \pm 3,3$, $p=0,005$).

Glikemia <70 mg/dl była stwierdzana średnio $6,3 \pm 5,9$ razy w miesiącu, częściej u pacjentów młodszych ($r=-0,18$, $p=0,004$), charakteryzujących się mniejszym odsetkiem hemoglobiny glikowanej ($r=-0,17$, $p=0,006$) i AVBG ($r=-0,46$, $p<0,0001$), ale też wykonujących więcej pomiarów glikemii dziennie ($r=0,17$, $p=0,007$). Częstość hipoglikemii nie zależała od zapotrzebowania na insulinę, zarówno dawki dobowej, jak i proporcji bazy i insuliny bolusowej. Na ilość epizodów hipoglikemii nie wpływał także czas trwania cukrzycy ani czas leczenia przy pomocy CSII.

Czas trwania cukrzycy, a także ilość oznaczeń glikemii w ciągu doby były najsilniejszymi predyktorami dobrego wyrównania metabolicznego (HbA1c <7%) u dzieci leczonych osobistą pompą insulinową (tabela III).

Tabela II. Wyrównanie metaboliczne w zależności od dawki insuliny w przepływie podstawowym**Table II.** Metabolic control in reference to the dose of insulin in basal infusion

| Baza | HbA1c (%) | p | AVBG (mg/dl) | p | SD (mg/dl) | p |
|----------------------|-----------|---------|--------------|---------|------------|---------|
| <0,3 j./kg m.c./dobę | 8,1±1,7 | p=0,007 | 171,1±45,7 | p=0,004 | 74,3±19,4 | p=0,009 |
| >0,3 j./kg m.c./dobę | 8,5±1,5 | | 186,3±38,8 | | 81,9±20,9 | |
| <40% TDD | 8,1±1,6 | p=0,018 | 172,3±35,7 | p=0,019 | 74,4±83,5 | p=0,001 |
| >40% TDD | 8,6±1,7 | | 184,0±39,9 | | 83,5±22,5 | |

Tabela III. Predykatory dobrego wyrównania metabolicznego**Table III.** Predictors of good metabolic control

| Badany czynnik: | Czas trwania cukrzycy (lata) | Pomiary glikemii/dobę |
|------------------------|------------------------------|-----------------------|
| chi ² Walda | 7,6826 | 7,3499 |
| Iloraz szans (OR) | 0,85 | 1,13 |
| 95% CI | 0,76 – 0,96 | 1,04 -1,24 |
| p | 0,0056 | 0,0067 |

Dyskusja

Uważa się, że podaż insuliny przy pomocy osobistej pompy insulinowej najlepiej imituje fizjologiczny profil insulinemii, ze względu na możliwość indywidualnego dostosowania dawki szybko działającego analogu insuliny w 24-godzinnym przepływie podstawowym oraz precyzyjnego wyliczenia i podawania bolusów doposiłkowych i korekcyjnych. Powinna więc zapewnić lepsze wyrównanie metaboliczne cukrzycy [2,6,7]. Dane z badań randomizowanych i metaanaliz nie zawsze potwierdzają przewagę CSII nad funkcjonalną insulinoterapią realizowaną w schemacie wielokrotnych wstrzyknięć (*multiple daily injections*, MDI), ale zwraca się uwagę na zmniejszenie ryzyka hipoglikemii i poprawę jakości życia pacjentów [4–6]. Co ciekawe, w perspektywnym badaniu obejmującym niemal 1000 osób z cukrzycą typu 1 leczonych CSII lub MDI stwierdzono, że ryzyko rozwinięcia się retinopatii i neuropatii obwodowej jest mniejsze w grupie leczonej pompą, pomimo podobnego wyrównania metabolicznego [8]. Należy także pamiętać, że metaanalizy są oparte na danych z badań klinicznych uzyskanych przed dekadą, a więc używane w badaniach pompy nie były wyposażone w szereg zaawansowanych funkcji dostępnych w urządzeniach nowszej generacji.

W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym pod kierownictwem profesorów Danne i Battelino [5] u dzieci i młodzieży z DM1 leczonych osobistą pompą insulinową średni poziom wyrównania metabolicznego mierzony odsetkiem hemoglobiny glikowanej wynosił 8,0%, co jest porównywalne z wynikami Shalitin i wsp. (8,13%) [9] czy Karges (8,04%) [10], ale niższe niż osiągnięte przez uczestników naszego badania (8,3%) czy starszego badania Hvidore (8,7%) [10]. Tendencja do pogarszania wyrównania metabolicznego jest niestety bardzo aktualna, zwłaszcza u młodzieży. W opublikowanym niedawno raporcie amerykańskiej inicjatywy T1 Exchange Network, w której stowarzyszonych jest 76 wiodących ośrodków leczenia cukrzycy z 33 stanów USA, przedstawiono, że średni odsetek HbA1c w dzieciństwie rośnie z 8,1% w wieku 5 lat do 9,3% w wieku 15 i 18 lat. Zalecane przez ADA (American Diabetes Association) w 2018 r. wyrównanie metaboliczne na poziomie HbA1c < 7,5% spełniło jedynie 17% dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat (17%). Należy też zauważyć, że wyrównanie metaboliczne osiągnięte przez amerykańskich pacjentów jest istotnie gorsze w porównaniu do poprzednich lat. Skorygowana pod względem wieku, czasu trwania cukrzycy, SMBG i stosowania CGM średnia HbA1c wynosiła 7,8% w latach 2010–2012, a w aktualnym raporcie 8,4%. Wzrost HbA1c w czasie obserwowano głów-

nie u młodzieży i młodych dorosłych. Gorsze wyniki metaboliczne są osiągnięte pomimo częstszego zastosowania wsparcia technologicznego w leczeniu cukrzycy (zastosowanie CSII zwiększyło się o 10% u dzieci do 12 r.ż., CGM był używany >10 krotnie częściej) [11].

W naszym badaniu stwierdzono zależność wyrównania metabolicznego (HbA1c i AVBG) z zapotrzebowaniem na insulinę, ale także z dawką insuliny w przepływie podstawowym, ale nie z proporcją insuliny bazalnej do bolusowej. Takiego związku nie znaleziono w badaniu Piechowiak i Szypowskiej. TDD w trzecim roku leczenia CSII wynosiła 0,7-0,8 j./kg m.c., zależnie od wieku, ale nie od wartości HbA1c, natomiast baza stanowiła od 28,4 do 34,7%, również zależnie od wieku, ale nie od wyrównania metabolicznego. Trzeba jednak dodać, że do tego badania zakwalifikowano 163 dzieci, w tym 114 (70%) poniżej 10 r.ż., natomiast w naszej obserwacji 80% stanowiły dzieci starsze, 62,5% stanowiły dzieci, u których cukrzyca trwała ponad 3 lata i 48% dzieci korzystało z CSII powyżej 3 lat – które były maksymalnym czasem obserwacji u Piechowiak [12]. Ponadto, dłuższy czas trwania cukrzycy oraz leczenia pompą insulinową mogą być czynnikami negatywnie wpływającymi na wyrównanie metaboliczne, na co wskazują wyniki naszego badania.

Poprzednio wykazywano, że wysokie stężenia HbA1c u pediatrycznych pacjentów z cukrzycą typu 1 mogą być związane z insulinopornością, a lepsze wyrównanie metaboliczne przekłada się na większe szczytkowe wydzielanie insuliny endogennej. W konsekwencji – lepsza kontrola metaboliczna wyrażona niższym odsetkiem HbA1c koreluje z mniejszym zapotrzebowaniem na insulinę [13-16]. Wydaje się, że w ten sposób można także interpretować wyniki naszego badania: pacjenci, którzy stosowali mniejsze dawki insuliny, tj. TDD <0,7j./kg m.c., baza <0,3j./kg m.c. lub <40% TDD, charakteryzowali się istotnie mniejszym odsetkiem HbA1c, niższą średnią glikemią oraz mniejszą zmiennością glikemii. Czy większa rezydualna sekrecja insuliny jest tego przyczyną czy skutkiem?

Z drugiej strony, u dzieci, które osiągnęły zalecany przez ISPAD poziom HbA1c poniżej 7% dobową dawkę insuliny była istotnie mniejsza niż w grupie z HbA1c >7%, natomiast proporcja insuliny bazalnej do bolusowej – porównywalna. Nie można wykluczyć, że pacjenci ci są dokładniejsi w prowadzeniu insulinoterapii, lepiej dawkują in-

sulinę bolusową, mają optymalną bazę, a więc rzadziej wymagają korekty glikemii.

Zapotrzebowanie na insulinę i procentowy udział bazy u dzieci i młodzieży chorującej na cukrzycę typu 1 jest różny i zależy m.in. od wieku pacjenta, stopnia dojrzałości płciowej. U dzieci w okresie przedpokwitaniowym podstawowy przepływ w pompie insulinowej jest niższy niż u dzieci w okresie dojrzewania i młodzieży. Wynika to ze zwiększonej aktywności hormonu wzrostu w okresie dojrzewania oraz insulinoporności wynikającej z większej masy ciała [17]. U użytkowników pomp insulinowych włączonych w pierwszym miesiącu choroby, zapotrzebowanie na insulinę – bazę zmniejsza się od 0,3 IU/kg m.c./dobę do 0,2 IU/kg m.c./dobę w 12 miesiącu leczenia, korelując m.in. z wyrównaniem metabolicznym i BMI pacjenta [18]. Badanie niemieckich autorów przeprowadzone na 322 pacjentach dowodzi, że małe dzieci potrzebują około 40% mniej ogólnego dobowego zapotrzebowania insuliny bazalnej niż młodzież [19]. Podobnych wniosków dostarczają prace z ośrodka warszawskiego: u dzieci i młodzieży chorującej na cukrzycę typu 1 leczonych osobistą pompą insulinową, u których poziom HbA1c był niższy niż 7,0%, a udział bazy w dobowym zapotrzebowaniu kształtował się od 20% u dzieci przedszkolnych do 40% po okresie dojrzewania [20,21]. Wyniki naszej pracy również potwierdzają zależność od wieku pacjenta zarówno procentowego udziału insuliny podawanej w przepływie podstawowym, jak i dobowego zapotrzebowania na insulinę.

Kluczowa dla zastosowania funkcjonalnej insulinoterapii intensywnej jest odpowiednia samokontrola, dotychczas najczęściej realizowana za pomocą oznaczeń glikemii glukometrem. Częstość oznaczeń jest zindywidualizowana, ale zaleca się pomiar minimum 6 razy dziennie [1]. Wielokrotnie wykazywano, że im częstsze oznaczanie glikemii, tym lepsze jest wyrównanie metaboliczne cukrzycy. Uważa się, że każdy dodatkowy pomiar glikemii w ciągu dnia to poprawa HbA1c o ok. 0,2% [22]. Również nasze badanie potwierdza korelację ilości pomiarów/dobę z wyrównaniem metabolicznym. Warto dodać, że pacjenci częściej kontrolujący glikemię mieli także mniejsze jej wahania. Chorzy spełniający zalecane kryteria wyrównania metabolicznego wg ISPAD wykonywali 1,5 oznaczeń w ciągu dnia więcej.

Trzeba także zauważyć, że najwięcej oznaczeń wykonywano u najmłodszych dzieci. Najpewniej przyczyną takiej zależności była obawa przed nie-

docukrzeniem u pacjenta, który nie zawsze sygnalizuje hipoglikemię. Rzeczywiście, im więcej wykonywano pomiarów, tym częściej stwierdzano glikemię <70 mg/dl. Viaene i wsp. wykazali, że rodzicielski strach przed niedocukrzeniem ma pośredni związek z kontrolą metaboliczną dziecka: strach przed hipoglikemią prowokuje stres rodzicielski, który z kolei wpływa na kontrolę metaboliczną. Warto zaznaczyć, że pacjenci starsi i dłużej chorujący wykonywali istotnie mniej pomiarów glikemii w ciągu dnia, ale też charakteryzowali się gorszą kontrolą metaboliczną choroby.

Zgodnie z naszymi obserwacjami, najlepszymi predyktorami wyrównania metabolicznego w badanej grupie były: czas trwania cukrzycy oraz ilość pomiarów glikemii w ciągu dnia. Jest to zgodne z wynikami wcześniejszych prac. Niewątpliwie cukrzyca typu 1 jest jedną z bardziej wymagających zaangażowania pacjenta i obciążających psychicznie dolegliwości. Oczywistym jest, że im dłuższy czas trwania choroby, tym bardziej pacjent

i jego otoczenie mogą być zmęczeni codziennym zmaganiem się z chorobą. Wyrazem tego może być redukcja oznaczeń glikemii, a w konsekwencji – pogorszenie wyrównania metabolicznego. Odpowiedzią na ten problem zapewne nie jest jeszcze większe zaangażowanie technologiczne, bowiem przykład USA pokazuje nieskuteczność takiej strategii [11]. Może zatem dodatkowa interwencja coachingowa ukierunkowana na wartości pacjentów i poczucie celu pomoże osobom z cukrzycą typu 1 w osiągnięciu celów terapeutycznych [24].

Wnioski

Lepsze wyrównanie metaboliczne u chorych z cukrzycą typu 1 leczonych osobistą pompą insulinową jest zależne od ilości pomiarów glikemii w ciągu dnia i czasu trwania choroby, a także charakteryzuje pacjentów z mniejszym zapotrzebowaniem na insulinę.

Piśmiennictwo / References

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Praktyczna*, 2019;1, 58-65.
2. Danne T., Phillip M., Buckingham B.A. et al.: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2018;19 Suppl 27, 115-135. doi: 10.1111/pedi.12718.
3. Qin Y., Yang L.H., Huang X.L. et al: Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*, 2018;29;10(4), 316-323. doi: 10.4274/jcrpe.0053.
4. Skogsberg L., Fors H., Hanas R. et al.: Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 2008;9(5), 472-9. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00390.x.
5. Danne T., Battelino T., Jarosz-Chobot P. et al.: PedPump Study Group. Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes: experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia*, 2008;51(9), 1594-601. doi: 10.1007/s00125-008-1072-2.
6. Qin Y., Yang L.H., Huang X.L. et al: Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*, 2018;29;10(4), 316-323. doi: 10.4274/jcrpe.0053.
7. Karges B., Schwandt A., Heidtmann B. et al.: Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*, 2017;10;318(14), 1358-1366. doi: 10.1001/jama.2017.13994.
8. Zabeen B., Craig M.E., Virk S.A.: Insulin Pump Therapy Is Associated with Lower Rates of Retinopathy and Peripheral Nerve Abnormality. *PLoS One*, 2016;6;11(4), e0153033. doi: 10.1371/journal.pone.0153033.
9. Shalitin S., Gil M., Nimri R., De Vries L. et al.: Predictors of glycaemic control in patients with Type 1 diabetes commencing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabet. Med.*, 2010;27, 339-347.
10. Mortensen H.B.: Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes: Findings from the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes: metabolic control and quality of life. *Horm Res.*, 2002;57 Suppl 1, 117-20.
11. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M. et al.: State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther.*, 2019;21(2), 66-72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
12. Piechowiak K., Szypowska A.: Physiological factors influencing diabetes control in type 1 diabetes children with insulin pumps from diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev.*, 2019;35(1), e3086. doi: 10.1002/dmrr.3086.
13. Szadkowska A., Pietrzak I., Mianowska B., Bodalska-Lipińska J., Keenan H., Toporowska-Kowalska E. et al. Insulin sensitivity in type 1 diabetic children and adolescents. *Diabet Med.*, 2008;25(3), 282-8.
14. Williams K.V., Erbey J.R., Becker D., Arslanian S., Orchard T.J.: Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes*, 2000;49(4), 626-32.
15. Weitzela D., Pfeffera U., Dost A., Herbst A., Knerr I., Holl R.: Initial insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*, 2010;11(3), 159-65.
16. Muller M., Wheeler B.J., Blackwell M. et al.: The influence of patient variables

- on insulin total daily dose in paediatric inpatients with new onset type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord.*, 2018;17(2), 159-163. doi: 10.1007/s40200-018-0355-5.
17. Maahs D.M., Horton L.A., Chase H.P.: The use of insulin pumps in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.*, 2010;12, Suppl 1, 59-65.
 18. Ramchandani N., Ellis M.K., Jain S. et al.: Basal insulin requirements on continuous subcutaneous insulin infusion during the first 12 months after diagnosis of type 1 diabetes mellitus. *J Diab Sci Technol.*, 2010;4(3), 610-614.
 19. Scheiner G., Boyer B.A.: Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in type 1 diabetes patients using insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.*, 2005;69, 14-21.
 20. Szypowska A., Lipka M., Błazik M., Golicka D., Groele L., Pańkowska E.: Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatrica*, 2009;98, 523-526.
 21. Szypowska A., Lipka M., Błazik M., Groele L., Pańkowska E.: Insulin requirement in preschoolers treated with insulin pumps at onset of type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatrica*, 2009;98, 527-530.
 22. Ziegler R., Heidtmann B., Hilgard D., Hofer S., Rosenbauer J., Holl R.: DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2011;12(1), 11-7. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x.
 23. Viaene A.S., Van Daele T., Bleys D., Faust K., Massa G.G.: Fear of Hypoglycemia, Parenting Stress, and Metabolic Control for Children with Type 1 Diabetes and Their Parents. *J Clin Psychol Med Settings*, 2017;24(1), 74-81. doi: 10.1007/s10880-017-9489-8.
 24. Magalhães T.P.C., Fóscolo R.B., Soares A.N., Reis J.S.: Type 1 diabetes mellitus: can coaching improve health outcomes? *Arch Endocrinol Metab.*, 2018;62(4), 485-489. doi: 10.20945/2359-3997000000058.