

Streszczenie pracy doktorskiej lek. Barbary Wasyl-Nawrot

Promotor: dr hab. Małgorzata Wójcik

Temat pracy doktorskiej: „*Selected problems related to increasing incidence of Type 1 Diabetes Mellitus in children and adolescents*”

(„*Wybrane problemy związane ze zwiększającą się zapadalnością na cukrzycę typu 1 u dzieci i młodzieży*”)

– cykl publikacji

Każdego roku rozpoznane DM1 stawiane jest u około 96 tysięcy dzieci w wieku poniżej 15 lat na świecie [24, 25]. W Polsce dotychczas nie jest prowadzony rejestr zachorowań na DM1, nie ma także wystarczających danych dla określenia ogólnokrajowej zapadalności, jednakże w wielu rejonach prowadzono badania epidemiologiczne. Pierwsze z nich zostało przeprowadzone na terenie Górnego Śląska w latach 1989-1997. Badaniem tym objęto 528 pacjentów i wykazano stały wzrost zapadalności z 4,71/100 000 w 1989 do 10,16/100 000 w 1997, z szczególnym uwzględnieniem grupy 10-14 lat, gdzie roczna zapadalność była największa oraz grupy 0-4 lata, w której stwierdzono najszybszy przyrost zapadalności z 1,09–2,42/100000/rok w pierwszych latach obserwacji do 6,75/100000/rok w 1997. Badanie było wsparte przez European Community Concerted Action EURODIAB ACE (Contract BMH1 – CT92 – 0577) and EURODIAB TIGER (Contract BMH4 – CT96 – 0577) [26]. W latach 2000-2005 określono zapadalność na DM1 wśród dzieci w województwie Dolnośląskim. Badaniem objęto 465 dzieci ze świeżo rozpoznaną DM1. Średnia zapadalność wynosiła 12,41/100 000/rok, wykazano tendencję wzrostową od 10,43/100 000 w 2000 do 13,49/100 000 w 2005. Podobnie jak na obszarze Górnego Śląska największa zapadalność odnotowano w grupie 10-14 lat, natomiast największy przyrost zapadalności wśród najmłodszych dzieci. W tym ostatnim badaniu zwrócono dodatkowo uwagę na sezonowość nowych zachorowań. Jesienią i zimą obserwowano znamienne zwiększenie rozpoznań [27]. Na podstawie danych z 7 województw w latach 1989- 2004 stwierdzono wzrost zapadalności z 5,4 do 17,7/100000/rok (średni 10,2/100000/rok). Nie wykazano różnicy pomiędzy płcią oraz miejscem zamieszkania. Na podstawie tendencji wzrostowej stworzono matematyczny model przewidujący dalszy wzrost zapadalności do 1600 przypadków w 2010 roku i 4800 w 2025 roku, ze szczególnym uwzględnieniem wzrastającej zapadalności w najmłodszych grupach wiekowych [7]. Najnowsze wielośrodkowe badania dotyczące zapadalności na DM1 u dzieci i młodzieży obejmujące 2174 dzieci 0-18 lat z nowo rozpoznaną cukrzycą w latach 2010-2014 zamieszkujących środkowo-wschodnie regiony Polski potwierdziły wzrastającą z roku na rok zapadalność (z 12,84/100 000 w 2010 do 18,46/100 000 w 2014) ponadto wykazały największą zapadalność w grupie dzieci 10-14 lat oraz zależność zwiększonej zapadalności od miejsca zamieszkania (większa na terenach miejskich) [8]. W badaniach własnych, w których analizowano dokumentację medyczną 636 pacjentów w wieku 0-14 lat z Małopolski przyjętych do Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego z powodu nowo rozpoznanej DM1 w okresie od 1 stycznia 1987 do 31 grudnia 2012 wykazano, że zapadalność na DM1 na przestrzeni 26 lat obserwacji zwiększyła się z 5,2 do 21,9/100 000 [12]. W analizowanym materiale największą zapadalność odnotowano w grupie 5-9 lat, natomiast najniższa w grupie 0-4 lata. Co ciekawe,

w podobnym czasie zgodnie z danymi EURODIAB największa zapadalność na DM1 dotyczyła dzieci w wieku do 4 lat [28].

Jedną z hipotez próbujących tłumaczyć zwiększoną zapadalność na DM1 wśród najmłodszych dzieci jest coraz większa liczba dzieci z nadwagą i otyłością, które zdaniem niektórych autorów mogłyby predysponować do wcześniejszego ujawnienia się niedoboru insuliny [29, 30]. Jednym z głównych autorów i propagatorów tej teorii jest T.J. Wilkin, który sformułował *hipotezę akceleratora* wskazując, że zwiększona masa ciała może stanowić przyczynę szybszego ujawniania się cukrzycy u dzieci predysponowanych genetycznie [29-31]. Ta kontrowersyjna hipoteza nie znalazła jednoznacznego potwierdzenia w wielu prowadzonych dotychczas w różnych częściach świata badaniach. Jedną z prac stanowiących przedmiot rozprawy doktorskiej stanowi jedną z pierwszych prowadzonych w Polsce próbę weryfikacji tej hipotezy. Do badania włączono 559 pacjentów z województwa małopolskiego w wieku 0-14 lat z świeżo rozpoznaną DM1, pozostających pod opieką Kliniki Endokrynologii i Diabetologii Dzieci i Młodzieży w latach 2006- 2017. Na podstawie analizy danych stwierdzono tendencję wzrostową zapadalności na DM1 od najniższego 11,2/100000 w 2006 do najwyższego 21,9/100000 w 2012 roku. Badanie nie wykazało istotnego statystycznie obniżania się wieku rozpoznania oraz wpływu nadmiaru masy ciała mierzonej wskaźnikiem BMI-SDS na wiek rozpoznania cukrzycy. Co więcej w badaniu wykazano, że w starszych grupach wiekowych zwiększenie BMI-SDS o 1 SD wpływało na opóźnienie rozpoznania cukrzycy o 0,54 lat [32]. Kolejnym problemem związanym ze zwiększoną zapadalnością na DM1 jest niezmiennie od lat względnie wysoki odsetek chorych trafiających do szpitala w ciężkim stanie z zaawansowaną DKA. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi DKA definiujemy jako hiperglikemię powyżej 200 mg/dl, pH krwi żyłnej <7,3 lub stężenie wodorowęglanów <15mmol/l oraz ketonemię i ketonurię [2]. W badaniach własnych oceniono częstość występowania DKA na 22,4% wszystkich nowych rozpoznanych przypadków DM1 w latach 2006-2012 roku [12]. To nieco mniej, niż w badaniu EURODIAB, w którym częstość występowania DKA wynosiła ok. 33% [28]. Na podstawie badań epidemiologicznych w różnych krajach stwierdzono utrzymujące się na jednakowo wysokim poziomie występowanie DKA jako pierwszego i najcięższego objawu DM 1 [12,21,33]. Powyższe dane epidemiologiczne wskazują konieczność ciągłej edukacji oraz wzmożonej czujności wszystkich pracowników służby zdrowia oraz rodziców w zakresie rozpoznawania i diagnozowania pierwszych objawów cukrzycy, aby zmniejszyć liczbę przypadków DKA, zwłaszcza ciężkiej, zagrażającej życiu wymagającej hospitalizacji w oddziałach intensywnej terapii i opieki medycznej [17]. W jednym z badań własnych przeanalizowano częstość występowania DKA w momencie rozpoznania cukrzycy. Badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w częstości występowania DKA w analizowanym okresie. Szczególną uwagę zwróciło jednak, że 100% pacjentów z ciężką postacią DKA pochodziło z terenów miejskich. Równocześnie nie zaobserwowano znamienych różnic pomiędzy występowaniem nowych przypadków zachorowania na cukrzycę w zależności od miejsca zamieszkania. Te wyniki zwracają uwagę na fakt, że teoretycznie łatwiejszy dostęp do opieki zdrowotnej i szpitali nie stanowił

czynnika ochronnego przed rozpoznaniem tej najcięższej postaci powikłań metabolicznych w chwili rozpoznania cukrzycy [5].

Pomimo podejmowanych działań edukacyjnych, DM1 u dzieci nadal jest rozpoznawana późno, w chwili wystąpienia zaawansowanych zaburzeń metabolicznych. Wśród objawów charakterystycznych dla DM 1 najczęściej wymieniane są polidypsja, poliuria, utrata masy ciała mimo wzmożonego apetytu oraz najcięższe powikłanie, które niejednokrotnie stanowi pierwszy rozpoznany przez pracowników opieki medycznej objaw cukrzycy, czyli DKA [1]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie wykazano, aby podejmowanie jakichkolwiek działań profilaktyki pierwotnej i wtórnej w realny sposób wpłynęło na opóźnienie lub zapobieganie wystąpienia niedoboru insuliny i rozwoju cukrzycy, dlatego obecnie nie zaleca się prowadzenia masowych badań przesiewowych w populacji dzieci zdrowych. W grupie osób z genetyczną predyspozycją do rozwoju DM1 zalecane jest stosowne poradnictwo [13, 34-36]. Wydaje się natomiast, że istotne znaczenie mają działania edukacyjne. Jednym z ważniejszych projektów prewencyjnych był cykl działań prowadzonych we Włoszech jako 'Parma Campaign' w latach 1991-1998. Celem akcji było zwrócenie uwagi lekarzy, rodziców, nauczycieli na występowanie najwcześniejszych objawów DM1 u dzieci. Założeniem kampanii była obserwacja dzieci pod kątem objawów, regularne pomiary glikemii przygodnej oraz edukacja w postaci plakatów, ulotek i broszur. W ciągu 8 lat trwania kampanii częstość występowania DKA w chwili rozpoznania DM1 uległa zmniejszeniu z 78% do 12,5%, a przez pierwsze 2 lata nie stwierdzono ani jednego przypadku ciężkiej DKA wymagającej hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii [36,37]. Biorąc pod uwagę wyniki wcześniejszych, epidemiologicznych badań własnych przedmiotem kolejnego badania była ocena wiedzy i własnych doświadczeń związanych z rozpoznawaniem DM 1 wśród pediatrów i lekarzy rodzinnych pracujących w POZ. Badanie przeprowadzono w formie ankiety oceniającej wiedzę teoretyczną oraz praktyczną dotyczącą cukrzycy w codziennej praktyce zawodowej. Większość ankietowanych prawidłowo odpowiadała na pytania dotyczące kryteriów rozpoznania i postępowania w przypadku podejrzenia cukrzycy w gabinecie lekarza POZ. Największą trudność sprawiły kryteria rozpoznawania cukrzycy na podstawie doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT), co prawdopodobnie jest związane z rzadkim przeprowadzaniem tej procedury w warunkach POZ u dzieci. Szczególnie zaskakujący był fakt, że rozpoznanie cukrzycy postawiono w zaledwie pojedynczych przypadkach zarówno przez specjalistów (0-12 przypadków) jak i lekarzy bez specjalizacji (0-5 przypadków). Te wyniki niestety nie korespondują liczbą nowych przypadków DM1 u dzieci. Ponadto niewielu lekarzy deklaroowało używanie glukometru w przypadku podejrzenia cukrzycy, co może wynikać z braku bezpośredniego dostępu do odpowiedniego sprzętu w gabinecie, braku podstawowych umiejętności praktycznych w tym zakresie, lub zmniejszonej czujności w zakresie rozpoznawania pierwszych objawów cukrzycy, pomimo posiadanej wiedzy teoretycznej. Wydaje się zatem, że konieczne jest podjęcie działań w zakresie ciągłej edukacji lekarzy, ale także rodziców, opiekunów i nauczycieli w zakresie rozpoznawania wczesnych objawów cukrzycy u dzieci.

Streszczenie w języku angielskim

Every year, the diagnosis of DM1 is reported in about 96 thousand children under 15 years of age worldwide [24, 25]. In Poland, there is no registry for DM1 cases, nor is there sufficient data to determine the national incidence, but epidemiological studies have been carried out in many regions. The first one, carried out in Upper Silesia between 1989 and 1997, covered 528 patients and showed a constant increase in incidences from 4.71/100,000 in 1989 to 10.16/100,000 in 1997, with particular intensity in the group 10-14 years old, where the annual incidence rate was highest, and the groups 0-4 years old, which showed the fastest increase in incidences from 1.09-2.42/100,000/year in the first years of the study to 6.75/100,000/year in 1997. The study was supported by the European Community Concerted Action EURODIAB ACE (Contract BMH1 – CT92 – 0577) and EURODIAB TIGER (Contract BMH4 – CT96 – 0577) [26]. Between 2000 and 2005, the DM1 incidence among children in the Lower Silesian Province was determined. 465 children with newly diagnosed DM1 were included in the study. The average incidence was 12.41/100,000/year, with an upward trend from 10.43/100,000 in 2000 to 13.49/100,000 in 2005, and similarly to Upper Silesia, the highest incidence was observed in the group 10-14 years of age, with the highest incidence increase among the youngest children. The above study also notes seasonality: in the autumn and winter, there was a marked increase in incidences [27]. Based on data from 7 provinces, an increase from 5.4 to 17.7/100,000/year (average 10.2/100,000/year) was observed in the years 1989-2004. There was no difference in terms of gender and place of residence. Based on the upward trend, a mathematical model has been developed prognosticating a further increase in the incidence of up to 1600 cases in 2010 and 4800 in 2025, with particular focus on the increasing incidence in the youngest age groups [7]. The most recent multicentre study of DM1 in children and young people covering 2174 children aged 0-18 with newly diagnosed diabetes in the years 2010-2014 living in the central and eastern regions of Poland confirmed the growth of incidence year after year (from 12.84/100,000 in 2010 to 18.46/100,000 in 2014). In addition, the study showed the highest incidence in the group of children from 10 to 14 years of age and the dependency of increased incidence on the place of residence (greater in urban areas) [8]. In own studies which consisted in analysing the medical records of 636 patients aged 0-14 from Lesser Poland admitted to the University Children's Hospital due to the newly diagnosed DM1 in the period from 1 January 1987 to 31 December 2012, the incidence of DM1 was noted to have increased from 5.2 to 21.9/100,000 over 26 years of observation [12]. In the material analysed, the highest incidence was recorded in the group 5-9 years of age, while the lowest in the group 0-4 years of age. Interestingly, according to EURODIAB data, the highest incidence for DM1 in a similar time frame was for children up to 4 years old [28]. One of the hypotheses attempting to explain the increased maturity of DM1 among the youngest children

is the increasing number of overweight and obese children who, according to some authors, might be predisposed to an earlier occurrence of insulin deficiency [29,30]. One of the main authors and promoters of this theory is T.J. Wilkin, who formulated *the accelerator hypothesis* which poses that increased body weight may cause diabetes to develop more quickly in genetically predisposed children [29-31]. This controversial hypothesis has not been explicitly confirmed in many studies conducted so far in different parts of the world. One of the publications which are the subject of the present doctoral dissertation was one of the first attempts to verify this hypothesis in Poland. The study included 559 patients from the Lesser Poland Province aged 0-15 with newly diagnosed DM1, treated at the Endocrinology and Diabetology Clinic for Children and Adolescents from 2006 to 2017. Based on the data analysis, the trend of DM1 incidence was found to have increased from the lowest level of 11.2/100,000 in 2006 to the highest of 21.9/100,000 in 2012. The study showed no statistically significant decrease in the age of diagnosis or the influence of the excess body weight measured by BMI-SDS on the age of diagnosis of diabetes. Another problem related to the increased incidence of DM1 is the proportion of patients hospitalised in severe condition with advanced DKA, which for years has been relatively high. According to current guidelines, DKA is defined as hyperglycaemia over 200 mg%, venous blood pH <7.3 or bicarbonate concentration <15mmol/l, as well as ketonemia and ketonuria [2]. In an own study, the incidence of DKA was estimated at 22.4% of all newly diagnosed cases of DM1 in the years 2006-2012 [12]. This is slightly less than in the EURODIAB study, where DKA prevalence was around 33% [28]. Based on epidemiological studies in different countries, DKA was found to be the first and most severe of DM1 symptoms remaining at the same high level [12,21,33]. The above epidemiological data indicate the need for continuous education and increased vigilance of all healthcare professionals and parents in recognising and diagnosing the first symptoms of diabetes in order to lower the number of DKA cases, especially those severe, life-threatening and requiring hospitalisation in intensive care and medical care units [17]. One of the own studies analysed the incidence of DKA at the time of diagnosis of diabetes. The study revealed no statistically significant differences in the incidence of DKA during the analysed period. However, the fact that 100% of patients with severe DKA were from urban areas was particularly noteworthy. At the same time, no significant differences were observed between the occurrence of new cases of diabetes and the place of residence. These results highlight the fact that a theoretically easier access to healthcare and hospitals was not a protective factor against the diagnosis of this heaviest form of metabolic complications at the time of the diabetes diagnosis [5]. Despite the educational measures taken, DM1 is still diagnosed late in children, when advanced metabolic disorders have already occurred. Among the symptoms typical of DM1 are polydipsia, polyuria, loss of body weight despite the increased appetite and the heaviest complication, which often

is the first diabetes symptom diagnosed by healthcare professionals, namely DKA [1]. The research conducted so far has not shown that any primary and secondary prevention measures have a real effect on the delay or prevention of insulin deficiency or diabetes development, and therefore screening in healthy children is not recommended. Appropriate guidance is recommended in the group of persons with genetic predisposition to developing DM1 [13, 34-36]. It also appears that educational measures are important. One of the most important preventive projects was a cycle of activities carried out in Italy between 1991 and 1998, known as the 'Parma Campaign'. The aim of the campaign was to draw the attention of doctors, parents and teachers to the early symptoms of DM1 in children. It was intended to monitor children for symptoms, regularly measure random blood glucose levels and educate by means of posters, leaflets and brochures. During the 8 years of the campaign, the incidence rate of DKA at the time of DM1 diagnosis decreased from 78% to 12.5%, and in the first 2 years there was no case of severe DKA requiring hospitalisation in intensive care units [36,37]. Taking into account the results of own epidemiological research conducted earlier, the next study examined the knowledge and experience of diagnosing DM1 among paediatricians working in primary health care. The study was conducted in the form of a questionnaire assessing theoretical and practical knowledge of diabetes in daily working practice. Most of the respondents correctly answered the questions about the criteria for diagnosis and treatment of suspected diabetes in offices of primary care physicians. The criteria for recognising diabetes based on the oral glucose load test (OGTT) were the most difficult for the respondents, which is probably due to the fact that this procedure was carried out less frequently in children in primary health care. It was particularly surprising that the diagnosis of diabetes was made only in a few individual cases both by specialists (0-12 cases) and doctors without specialist training (0-5 cases). Unfortunately, these results do not correlate with the growing incidence of diabetes. In addition, few doctors declared the use of glucometers in case of suspected diabetes, which may be due to the lack of direct access to the right equipment in offices or reduced vigilance in recognising the first symptoms of diabetes despite having theoretical knowledge. It therefore appears necessary to take action in the field of continuous education of doctors, but also parents, carers and teachers in recognising the early symptoms of diabetes in children.