

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 σε παιδιά και εφήβους. Παράγοντες που συσχετίζονται με τον γλυκαιμικό έλεγχο

Μ. Παπαδοπούλου¹

Κ. Κίτσιος²

Ν. Καδόγλου³

Ν. Σάιλερ²

Περίληψη

Σκοπός: Η αναδρομική εκτίμηση του επιπέδου ρύθμισης του διαβήτη σε μια σειρά 99 παιδιών και εφήβων και ο προσδιορισμός παραγόντων που συμβάλλουν στην καλή ρύθμιση του σακχάρου στις ηλικίες αυτές. **Υλικό – Μέθοδος:** Μελετήθηκαν 99 παιδιά, 43 αγόρια και 56 κορίτσια. Το βάρος, το ύψος και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) προσδιορίζονταν σε κάθε επίσκεψη. Γινόταν σταδιοποίηση της εφηβείας κατά Tanner ανά εξάμηνο. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) προσδιοριζόταν 3-4 φορές ετησίως. Από τις καταγραφές των τιμών σακχάρου στο ημερολόγιο αυτοελέγχου κάθε παιδιού προσδιορίστηκαν ο αριθμός των ημερησίων μετρήσεων σακχάρου, ο αριθμός των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα και ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών για το αντίστοιχο διάστημα παρακολούθησης. Τα παιδιά καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης ήταν σε θεραπεία με διαλυτή ταχείας δράσης ινσουλίνη και ενδιάμεσης δράσης ισοφανική ινσουλίνη σε σχήματα δύο, τριών ή τεσσάρων ενέσεων. **Αποτελέσματα:** Η μέση HbA1c για το διάστημα παρακολούθησης ήταν $8,15 \pm 1,39\%$. Ο αριθμός των ελαφρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα ήταν $1,6 \pm 1,36$. Ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών ανά άτομο ανά έτος ήταν 0,39. Ο μέσος αριθμός μετρήσεων σακχάρου τριχοειδικού αίματος ημερησίως ήταν $3,0 \pm 0,96$. Ο μέσος αριθμός επισκέψεων στο διαβητολογικό ιατρείο ανά έτος ήταν $2,36 \pm 0,78$. Η προσθήκη τρίτης ένεσης ταχείας δράσης ινσουλίνης προ του μεσημεριανού γεύματος μείωσε τη μέση HbA1c από $8,78 \pm 2,07\%$ σε $8,02 \pm 1,37\%$ (μέση μείωση HbA1c $-0,92 \pm 1,85\%$, $p < 0,001$). Τα παιδιά στα οποία ο διαβήτης διαγνώστηκε πριν από την έναρξη της ήβης βελτίωσαν τον γλυκαιμικό τους έλεγχο κατά την εφηβεία (μέση HbA1c: $8,12 \pm 1,56\%$ κατά την εφηβεία έναντι $8,82 \pm 2,2\%$ προ της ήβης, $p = 0,04$). Η HbA1c παρουσίασε σημαντική αρνητική συσχέτιση με την ηλικία έναρξης της νόσου ($p = 0,01$), με τον αριθμό των μετρήσεων σακχάρου ανά ημέρα ($p < 0,001$) και τον αριθμό των ελαφρών υπογλυκαιμιών ανά εβδομάδα ($p = 0,05$). **Συμπέρασμα:** Ο γλυκαιμικός έλεγχος στην παιδική και εφηβική ηλικία δεν είναι ικανοποιητικός. Η εντατικοποιημένη ινσουλinoθεραπεία και ο συχνός αυτοέλεγχος βελτιώνουν σημαντικά τη ρύθμιση του διαβήτη.

¹ Γ' Παιδιατρική Κλινική του ΑΠΘ

² Α' Παθολογική Κλινική Ιπποκρατείου ΓΝΘ

³ Υπότροφος Ιδρύματος «Προποντίς»

Εισαγωγή

Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει σημαντικά τις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια, τόσο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, όπως έδειξε η μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)¹, όσο και σε διαβητικούς τύπου 2 σύμφωνα με τη μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes

Study)². Ωστόσο, τόσο στην DCCT, όσο και στην UKPDS η μείωση της συχνότητας των μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αγγειοπάθεια) με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου δεν έφτασε στα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας.

Η ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της μελέτης DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)³ έρχεται να μεταβάλλει τα ως τώρα δεδομένα σε ό,τι αφορά τον μεταβολικό έλεγχο στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε πως ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος έστω και περιοριζόμενος σε μια βραχεία σχετικά περίοδο 6,5 ετών έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση κατά 42% ($p=0,02$) του κινδύνου για κάθε καρδιοαγγειακό νόσημα και κατά 57% ($p=0,02$) του κινδύνου για μη θανατηφόρο εμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο από καρδιαγγειακό νόσημα.

Με βάση τα νεότερα αυτά δεδομένα ο άριστος γλυκαιμικός έλεγχος ήδη από την παιδική και εφηβική ηλικία αποκτά μεγάλη σημασία για την πρόληψη των μελλοντικών μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει αναδρομικά το επίπεδο ρύθμισης του διαβήτη σε μια σειρά 99 παιδιών και εφήβων που παρακολούθηθηκαν στα διαβητολογικά εξωτερικά ιατρεία της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής του ΑΠΘ και της Α' Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου ΓΝΘ τη δεκαετία 1993-2003 και να προσδιορίσει παράγοντες που συμβάλλουν στην καλή ρύθμιση του σακχάρου στις ηλικίες αυτές.

Υλικό – Μέθοδος

Μελετήθηκαν 99 παιδιά, 43 αγόρια και 56 κορίτσια με ΣΔ1 στα οποία μέση ηλικία κατά την έναρξη της νόσου ήταν $8,17 \pm 3,5$ έτη. Η μέση ηλικία των παιδιών κατά την έναρξη παρακολούθησής τους στο διαβητολογικό ιατρείο ήταν $9,95 \pm 3,16$ έτη, ενώ η μέση ηλικία κατά το πέρας της μελέτης ήταν $16,47 \pm 3,68$ έτη. Στο ήμισυ περίπου των ασθενών (51,5%) η διάγνωση τέθηκε με μέτρηση γλυκόζης νηστείας πλάσματος κατόπιν συμπτωμάτων πολυουρίας, πολυδιψίας και απώλειας βάρους μέσης διάρκειας $4,38 \pm 3,27$ εβδομάδων. Στα υπόλοιπα παιδιά η διάγνωση τέθηκε έπειτα από επεισόδιο διαβητικής κετοξέωσης, ενώ σε 2 μόνο παιδιά η διάγνωση τέθηκε μετά από τυχαία μέτρηση

γλυκόζης πλάσματος. Σε κάθε επίσκεψη του παιδιού στο διαβητολογικό εξωτερικό ιατρείο ανά 3 τουλάχιστον μήνες, προσδιοριζόταν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) (μέθοδος HPLC, εύρος φυσιολογικών τιμών 4-6%) και γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, καταγραφή του ύψους σε όρθια θέση με αναστημόμετρο Harpenden, και προσδιορισμός του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Οι μετρήσεις του ύψους και του BMI του κάθε παιδιού εκφράστηκαν σε δείκτες σταθερής απόκλισης (Standard Deviation Score, SDS) με βάση τη χρονολογική ηλικία. Επιπλέον γινόταν σταδιοποίηση της εφηβείας κατά Tanner στην έναρξη παρακολούθησης του παιδιού και ακολούθως ανά εξάμηνο. Προεφηβικό θεωρείτο κάθε κορίτσι με έλλειψη στήθους και κάθε αγόρι με όρχεις <4ml. Το μέγεθος των όρχεων εκτιμήθηκε με ορχιδόμετρο Prader.

Από την έναρξη της παρακολούθησης δόθηκε σε κάθε παιδί μετροητής σακχάρου τριχοειδικού αίματος και ημερολόγιο αυτοελέγχου σακχάρου με οδηγίες για τη διενέργεια και καταγραφή τεσσάρων τουλάχιστον μετρήσεων τριχοειδικού αίματος ημερησίως, προ των τριών κυρίων γευμάτων και προ του βραδινού ύπνου, καθώς και σε κάθε περίπτωση υποκειμενικού αισθήματος υπογλυκαιμίας. Από τις καταγεγραμμένες στο ημερολόγιο αυτοελέγχου τιμές προσδιοριζόταν ο αριθμός των μετρήσεων σακχάρου ανά ημέρα, ο αριθμός των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα και ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών για το αντίστοιχο διάστημα παρακολούθησης του παιδιού. Ως υπογλυκαιμία θεωρήθηκε κάθε καταγεγραμμένη τιμή γλυκόζης τριχοειδικού αίματος μικρότερη από 70 mg/dl. Ως σοβαρή θεωρήθηκε κάθε υπογλυκαιμία που για την ανάνηψη του παιδιού απαιτήθηκε η παρέμβαση άλλου προσώπου. Οι θεραπευτικοί στόχοι καθορίστηκαν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας⁴.

Τα παιδιά καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησής ήταν σε θεραπεία με διαλυτή ταχείας δράσης ινσουλίνη και ενδιάμεσης δράσης ισοφανική ινσουλίνη. Το σύννηθες σχήμα έναρξης ήταν οι δύο ενέσεις μείγματος διαλυτής και ισοφανικής ινσουλίνης σε εξατομικευμένες αναλογίες προ του πρωινού και βραδινού γεύματος. Κατά την πορεία της νόσου γινόταν κατά περίπτωση προσθήκη τρίτης ένεσης ταχείας δράσης προ του μεσημεριανού γεύματος ή και μετάβαση σε σχήματα με τρεις ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης προ των κυρίων

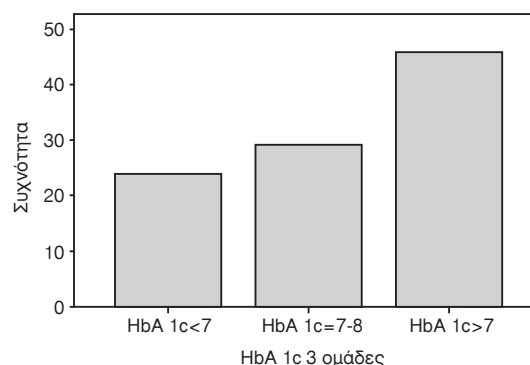
γευμάτων και ισοφανικής ινσουλίνης προ του ύπνου. Τόσο η τιτλοποίηση της ινσουλίνης όσο και η επιλογή του σχήματος ινσουλινοθεραπείας στηρίζονταν στα αποτελέσματα του αυτοελέγχου και στις τιμές της HbA1c. Η τιτλοποίηση γινόταν τόσο από τους ασθενείς στα μεσοδιαστήματα των επισκέψεων όσο και από τους ιατρούς κατά τις επισκέψεις στο διαβητολογικό ιατρείο.

Στατιστική ανάλυση

Οι ποσοτικές μεταβλητές συνοψίστηκαν χρησιμοποιώντας είτε μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις (standard deviation) είτε τυπικές αποκλίσεις βάση νορμοδιαγράμματος σε κάθε περίπτωση. Για τη σύγκριση των μέσων όρων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία independent Student's t-test, paired samples Student's t-test και η ανάλυση πολλαπλής διακύμανσης one-way ANOVA. Παράλληλα έγινε έλεγχος για την κανονικότητα των μεταβλητών χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία κατά Kolmogorov-Smirnov, όπου δεν διαπιστώθηκε απόκλιση από την κανονικότητα και για τον λόγο αυτό δεν απαιτήθηκε οποιαδήποτε μετατροπή των μεταβλητών. Η τυχόν συσχέτιση που παρουσιάζει ο γλυκαιμικός έλεγχος (HbA1c) με τις άλλες κατηγορικές μεταβλητές εξετάστηκε με τον συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson. Εν συνεχεία εφαρμόστηκε η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για να εκτιμηθεί η συνολική σχέση του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c) των συμμετεχόντων με άλλους βασικούς παράγοντες. Σ' όλες τις στατιστικές αναλύσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ως 0,05 και αμφίπλευρο. Οι στατιστικές αναλύσεις εφαρμόστηκαν με τα στατιστικά πακέτα SPSS 13,0 (έκδοση 13.0; SPSS Inc, Chicago, USA) και STATA.

Αποτελέσματα

Η μέση HbA1c για το διάστημα παρακολούθησης ήταν $8,15 \pm 1,39\%$ για το σύνολο των παιδιών και επιμέρους: $8,04 \pm 1,3\%$ για τα αγόρια και $8,23 \pm 1,45\%$ για τα κορίτσια, $p=0,51$. Το 24% των παιδιών είχε HbA1c <7%, το 29% είχε HbA1c μεταξύ 7 και 8% και το 46% είχε HbA1c >8% (Σχ. 1). Ο αριθμός των ελαφρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ανά εβδομάδα ήταν $1,6 \pm 1,36$ στο σύνολο των παιδιών και επιμέρους: $1,61 \pm 1,6$ στα αγόρια και $1,59 \pm 1,16$ στα κορίτσια, $p=0,93$. Σαράντα δύο παιδιά (42,7%) παρουσίασαν μια ή περισσότερες σοβαρές υπογλυκαιμίες κατά τη διάρκεια παρακολούθησής τους. Ο αριθμός των σοβαρών υπογλυ-



Σχ. 1. Κατανομή των 99 παιδιών ανάλογα με τη μέση HbA1c κατά τη διάρκεια παρακολούθησής τους.

καιμίων ανά άτομο για τη συνολική διάρκεια παρακολούθησής του ήταν $1,12 \pm 2,3$ ($1,07 \pm 1,93$ στα αγόρια και $1,16 \pm 2,57$ στα κορίτσια, $p=0,85$). Ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμίων ανά άτομο ανά έτος ήταν 0,39. Ο μέσος αριθμός μετρήσεων σακχάρου τριχοειδικού αίματος ημερησίως ήταν $3,0 \pm 0,96$ και δεν διέφερε σημαντικά στα δύο φύλα. Ο μέσος αριθμός επισκέψεων στο διαβητολογικό ιατρείο ανά έτος ήταν $2,36 \pm 0,78$ και δεν διέφερε επίσης σημαντικά στα δύο φύλα. Η μέση τυπική απόκλιση του BMI κατά την έναρξη της παρακολούθησης ήταν $0,7 \pm 1,04$ στα αγόρια και $0,7 \pm 1,11$ στα κορίτσια ($p=0,99$). Στο πέρας της μελέτης οι αντίστοιχες τιμές ήταν $0,73 \pm 1,1$ και $1,19 \pm 1,19$, $p=0,04$. Η μεταβολή του BMI στα κορίτσια ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$).

Σε 65 παιδιά που βρισκόταν σε θεραπεία με 2 ενέσεις εξατομικευμένου μείγματος ταχείας δράσης διαλυτής ινσουλίνης προστέθηκε τρίτη ένεση ταχείας δράσης ινσουλίνης προ του μεσημεριανού γεύματος με επακόλουθο σημαντική βελτίωση της HbA1c, από $8,78 \pm 2,07\%$ το τελευταίο τρίμηνο πριν την προσθήκη σε $8,02 \pm 1,37\%$ τρεις μήνες μετά την προσθήκη της τρίτης ένεσης (μέση μεταβολή της HbA1c $-0,92 \pm 1,85\%$, $p < 0,001$). Κατά την προσθήκη της τρίτης ένεσης, τα 61 παιδιά βρίσκονταν ήδη στην εφηβεία, ενώ το σύνολο των παιδιών είχε υπερβεί σε διάρκεια διαβήτη τα 2 έτη. Τα δύο φύλα ωφελήθηκαν εξίσου από την προσθήκη της τρίτης ένεσης, αφού δεν διαπιστώθηκε μεταξύ τους σημαντική διαφορά ως προς τη μέση μείωση της HbA1c ($p=0,8$). Είναι χαρακτηριστικό ότι με το σχήμα των 3 ενέσεων αυξήθηκε το ποσοστό των παιδιών με HbA1c <8% (από 43% σε 61,7%, $p=0,005$), αν και δεν αυξήθηκε σημαντικά το αντίστοιχο ποσοστό με HbA1c <7% (από 20,3% σε 24,7%, $p=0,9$).

Σε 49 παιδιά που βρισκόταν σε θεραπευτικό σχήμα 3 ενέσεων ημερησίως η μετάταξη σε σχήμα 4 ενέσεων με 3 ενέσεις ταχείας δράσης διαλυτής ινσουλίνης προ των τριών κυρίων γευμάτων και 1 ένεση ενδιάμεσης δράσης ισοφανικής ινσουλίνης προ του ύπνου δεν απέφερε καμιά αλλαγή στη μέση τιμή της HbA1c (από $7,74 \pm 1,35\%$ το τελευταίο τρίμηνο πριν τη μετάταξη σε $7,73 \pm 1,67\%$ το πρώτο τρίμηνο μετά την προσθήκη της τέταρτης ένεσης, μέση μεταβολή $-0,002 \pm 1,65\%$, $p=0,99$). Παρόλα αυτά αυξήθηκε αισθητά το ποσοστό των παιδιών με τιμές HbA1c < 7% (από 22,8% σε 42,9%, $p < 0,01$). Κατά τη μετάταξη σε σχήμα 4 ενέσεων όλα τα παιδιά βρισκόταν ήδη στη εφηβεία, ενώ δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των δύο φύλων ως προς τη μέση μεταβολή της HbA1c ($p=0,51$).

Τριάντα οκτώ παιδιά με έναρξη της νόσου προεφηβικά βελτίωσαν σημαντικά τη μέση HbA1c κατά την εφηβεία (από $8,82 \pm 2,2\%$ προ της έναρξης της ήβης σε $8,12 \pm 1,56\%$ κατά την εφηβεία, $p=0,04$).

Από τη μονοπαραγοντική ανάλυση της σχέσης της μέσης HbA1c καθόλη τη διάρκεια παρακολούθησης με τις υπόλοιπες παραμέτρους διαπιστώθηκε ότι στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση υπήρχε μόνο με την ηλικία έναρξης της νόσου ($p=0,01$), με τον αριθμό των μετρήσεων σακχάρου ανά ημέρα ($p < 0,001$) και τον αριθμό των ελαφρών υπογλυκαιμιών ανά εβδομάδα ($p=0,05$), ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ($p=0,22$). Με την πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης εξετάστηκε η σχέση του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών, όπως αυτή εκφράζεται από τη HbA1c, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα της μονοπαραγοντικής ανάλυσης. Τελικά διαμορφώθηκε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο ανάλυσης με το οποίο μπορεί να προβλεφθεί το 28,7% της HbA1c. Από την παραπάνω ανάλυση προκύπτει ότι μόνο ο αριθμός μετρήσεων σακχάρου ημερησίως αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της γλυκαιμικής ρύθμισης όπως αυτή εκφράζεται με την HbA1c.

Συζήτηση

Στη μελέτη αυτή το επίπεδο γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c = $8,15 \pm 1,39\%$) για όλο το διάστημα παρακολούθησης, αν και δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ικανοποιητικό, ήταν παρόμοιο⁵ ή ήταν αισθητά καλύτερο από το αντίστοιχο διεθνών πολυκεντρικών μελετών⁶⁻⁹.

Η ανάγκη για επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου όσο το δυνατόν νωρίτερα στην πορεία της νόσου με τιμές γλυκόζης κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα καθίσταται ολοένα και πιο τεκμηριωμένη. Στη μελέτη DCCT οι 95 έφηβοι που συμμετείχαν στην ομάδα της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας παρουσίασαν σε σχέση με τους 103 εφήβους της ομάδας της συμβατικής ινσουλινοθεραπείας μείωση του κινδύνου των μικροαγγειακών επιπλοκών που εξακολουθούσε να είναι σημαντική 4 χρόνια μετά το πέρας της DCCT^{5,10}.

Η μελέτη DCCT/EDIC συνέδεσε για πρώτη φορά τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο με τη στατιστικά σημαντική ελάττωση της συχνότητας των μακροαγγειακών επιπλοκών³. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στο σκέλος της εντατικοποιημένης θεραπείας κατά τη διάρκεια της DCCT και είχαν στο πέρας αυτής μέση HbA1c $7,4 \pm 1,1\%$, έναντι $9,1 \pm 1,5\%$ εκείνων που συμμετείχαν στο σκέλος της συμβατικής θεραπείας, παρουσίαζαν στο πέρας της EDIC μείωση κατά 42% ($p=0,02$) του κινδύνου για κάθε καρδιαγγειακό νόσημα και κατά 57% ($p=0,02$) του κινδύνου για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και θάνατο από καρδιαγγειακό νόσημα. Κι αυτό παρά το γεγονός ότι ο γλυκαιμικός τους έλεγχος επιδεινώθηκε μετά το τέλος της DCCT με συνέπεια οι δύο ομάδες να εμφανίζουν στο πέρας της EDIC παρόμοια επίπεδα HbA1c ($7,9 \pm 1,3\%$ και $7,8 \pm 1,3\%$ αντίστοιχα). Φαίνεται πως 6,5 περίπου έτη ικανοποιητικού γλυκαιμικού ελέγχου είχαν ένα ευεργετικό μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα παρά την επιδείνωση της ρύθμισης τα επόμενα χρόνια.

Είναι γνωστό ότι η αθηροσκλήρωση ξεκινά στην εφηβεία και είναι συχνότερη σε παιδιά με διαβήτη από ό,τι σε φαινομενικά υγιή παιδιά¹¹. Επιπλέον τα καρδιαγγειακά συμβάματα φαίνεται να έχουν υπερεκθέσει τη διαβητική νεφροπάθεια ως αιτία πρόωρου θανάτου σε νεαρούς ενήλικες με ΣΔ¹¹. Στη μελέτη του Όσλο διαπιστώθηκε με διενέργεια ενδαγγειακού υπερηχογραφήματος (IVUS) υψηλή συχνότητα ασυμπτωματικής πηληκλινικά σημαντικής αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αγγείων σε ενήλικες τύπου 1 διαβητικούς με έναρξη της νόσου στην παιδική ηλικία¹². Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν 43 έτη και η μέση διάρκεια διαβήτη 30 έτη. Συγκρινόμενοι με μη διαβητικούς της ίδιας ηλικίας και του ίδιου φύλου οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν μεγαλύτερο μέγεθος και έκταση αθηρωματικών πλακών¹³. Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε πως αύξηση της μέσης HbA1c

κατά 1% σε μια περίοδο 18 ετών αυξάνει την περιοχή στένωσης των στεφανιαίων αρτηριών κατά 6,4%. Παιδιά μέσης ηλικίας 11 ετών με μέση διάρκεια διαβήτη μόλις 4 έτη παρουσιάζουν πάχυνση του έσω μέσου χιτώνα των καρωτίδων και της αορτής σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με υγιή παιδιά της ίδιας ηλικίας¹⁴. Τα ίδια παιδιά φαίνεται να εκδηλώνουν πρόωμη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία λόγω μειωμένης παραγωγής NO και αυξημένης ελευθέρωσης ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (L-ADMA), ενός αναστολέα του NO¹⁵.

Με δεδομένα την πρόωμη έναρξη των μακροαγγειακών επιπλοκών στον ΣΔ1 και τη δυνατότητα πρόληψής τους με τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο ίσως θα ήταν σκόπιμη μια αναθεώρηση των θεραπευτικών στόχων στην παιδική και εφηβική ηλικία. Ωστόσο κάθε προσπάθεια για επίτευξη χαμηλότερων τιμών γλυκόζης και HbA1c θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη σημασία αποφυγής των συχνών υπογλυκαιμιών στην παιδική και εφηβική ηλικία.

Στη μελέτη μας ο αριθμός των ελαφρών υπογλυκαιμιών ανά εβδομάδα ήταν μικρός, κυμαινόταν μέσα στα πλαίσια των διεθνών αναφορών¹⁶, δεν διέφερε σημαντικά στα δύο φύλα, ενώ συνδεόταν με χαμηλότερες τιμές HbA1c ($p=0,05$). Από την άλλη μεριά 4 στα 10 παιδιά της μελέτης μας παρουσίασαν 1 τουλάχιστον επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας (0,39 σοβαρές υπογλυκαιμίες ανά άτομο ανά έτος). Η αντίστοιχη συχνότητα σε διεθνείς μελέτες κυμαίνεται στο 30% (1-1,6 σοβαρές υπογλυκαιμίες ανά άτομο ανά έτος)¹⁷. Στην DCCT οι ασθενείς σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία εμφάνισαν τρεις φορές μεγαλύτερη συχνότητα σοβαρών υπογλυκαιμιών σε σχέση με εκείνους σε συμβατική θεραπεία¹⁸. Πολλές μελέτες έχουν δείξει πως παιδιά με τύπου 1 διαβήτη και έναρξη της νόσου σε ηλικία <7 ετών παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο διαταραχής της νοητικής τους ανάπτυξης ως αποτέλεσμα συχνών σοβαρών υπογλυκαιμιών, ιδίως όταν οι τελευταίες συνοδεύονται από σπασμούς¹⁹⁻²¹. Η ενδεχόμενη επίδραση των συχνών υπογλυκαιμιών στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο αποτελεί αντικείμενο προβληματισμού στην επίδωξη αυστηρότερου γλυκαιμικού ελέγχου στην παιδική ηλικία και θα πρέπει να συνεκτιμηθεί με το όφελος από τη μείωση της συχνότητας των επιπλοκών του διαβήτη²².

Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία βελτίωσε σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο των παιδιών και εφήβων που συμμετείχαν στη μελέτη μας. Η προσθήκη της τρίτης ένεσης μείωσε σημαντικά

την HbA1c. Η προσθήκη τέταρτης ένεσης δεν μείωσε περαιτέρω την HbA1c, αύξησε όμως το ποσοστό των παιδιών με HbA1c <7% σε 42% και <8% σε 66,1%. Η DCCT ανέδειξε με σαφή τρόπο τα οφέλη της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας τόσο στο σύνολο των ασθενών με ΣΔ1, όσο και επιμέρους στην ομάδα των εφήβων^{1,23}. Πέραν της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου θα πρέπει να επισημάνει κανείς την ευελιξία που προσφέρουν τα σχήματα αυτά σε άτομα με έλλειψη προγραμματισμού στη λήψη γευμάτων και στην καθημερινή σωματική δραστηριότητα όπως κατεξοχήν είναι τα παιδιά και οι έφηβοι^{24,25}.

Μια σημαντική παράμετρος της καλής ρύθμισης του διαβήτη που αναδείχτηκε στη μελέτη μας είναι η συχνότητα του αυτοελέγχου της γλυκόζης αίματος. Τα παιδιά με συχνές μετρήσεις (4 ή περισσότερες ημερησίως) ήταν αυτά που επιτύγγαξαν και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Τα εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας που απαιτούν τη διαρκή προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης, ανάλογα με τις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες του ασθενούς, προϋποθέτουν τον συχνό αυτοέλεγχο του σακχάρου για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων²⁶. Στην DCCT στο σκέλος της εντατικοποιημένης θεραπείας γίνονταν 4 τουλάχιστον μετρήσεις σακχάρου ημερησίως (προγευματικά και προ του ύπνου)²⁷. Τα τελευταία χρόνια ένας μεγάλος αριθμός μετρητών σακχάρου τριχοειδικού αίματος με ολοένα μικρότερο μέγεθος, μεγαλύτερη ακρίβεια, μεγαλύτερες δυνατότητες λογισμικού και μικρότερες απαιτήσεις σε ποσότητα αίματος είναι διαθέσιμος για τον αυτοέλεγχο²⁸. Η εκπαίδευση παιδιών και γονέων στη χρήση των μετρητών σακχάρου και στην κατανόηση της αξίας και των εφαρμογών του αυτοελέγχου, νωρίς στην έναρξη της νόσου είναι πρωταρχικής σημασίας για τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο²⁹.

Παιδιά με έναρξη διαβήτη προ της ήβης βελτίωσαν σημαντικά τον γλυκαιμικό τους έλεγχο κατά την εφηβεία. Το εύρημα αυτό της μελέτης μας έρχεται σε αντίθεση με το γεγονός ότι στην εφηβεία το ορμονικό status με τα αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και στεροειδών του φύλου έχει ως συνέπεια την αύξηση της ινσουλινοαντίστασης και τη δυσχέρεια στη ρύθμιση του διαβήτη³⁰. Ίσως η ευρεία εφαρμογή της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας κατά την εφηβεία να συνετέλεσε καθοριστικά στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Η ηλικία έναρξης του διαβήτη παρουσίασε στη μελέτη μας σημαντική αρνητική συσχέτιση με την

HbA1c ($p=0,01$). Φαίνεται πως παιδιά με πρωιμότερη έναρξη της νόσου εμφανίζουν από την αρχή μεγαλύτερο έλλειμμα ινσουλίνης³¹. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τον αυξημένο φόβο των γονέων για τις υπογλυκαιμίες καθιστά τη ρύθμιση του διαβήτη στις μικρές ηλικίες εξαιρετικά δυσχερή.

Συμπερασματικά, ο γλυκαιμικός έλεγχος στην παιδική και εφηβική ηλικία με τα ως τώρα δεδομένα μακράν απέχει του να χαρακτηριστεί ικανοποιητικός. Από την άλλη πλευρά η συσχέτιση της άριστης ρύθμισης της γλυκόζης αίματος νωρίς στην πορεία της νόσου με τη μείωση του κινδύνου των καρδιαγγειακών επιπλοκών τεκμηριώνεται ολοένα και περισσότερο με νέες μελέτες. Ο συχνός αυτοέλεγχος και η ευρύτερη χρήση των αναλόγων ινσουλίνης σε σχήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας (πολλαπλές ενέσεις, αντλία ινσουλίνης) ίσως βελτιώσουν μελλοντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο στην παιδική και εφηβική ηλικία. Θα πρέπει όμως στον καθορισμό των θεραπευτικών στόχων να συνεκτιμηθούν τα οφέλη από την άριστη ρύθμιση του σακχάρου με τις δυσμενείς επιπτώσεις των υπογλυκαιμιών στις νοητικές λειτουργίες των αναπτυσσόμενων παιδιών.

Abstract

Papadopoulou M, Kitsios K, Kadoglou N, Sailer N. Diabetes Mellitus type 1 in children and adolescents. Factors that relate to the glycaemic control. *Hellen Diabetol Chron* 2006; 4: 306-312.

Aim: To evaluate retrospectively treatment of type 1 diabetes mellitus (DM1) in 99 children and adolescents and to define factors that improve glycaemic control. **Patients-Methods:** We studied 99 children, 43 boys and 56 girls with DM1. Weight, height and body mass index were recorded at every visit. Puberty stage according to Tanner definitions was recorded every 6 months. Glucosylated hemoglobin (HbA1c) was measured 3-4 times/year. From data provided by self monitoring of blood glucose, we calculated the number of daily blood glucose measurements, the number of mild hypoglycemic episodes/week and the number of severe hypoglycemic episodes for the respective period of treatment. Children were treated with two, three or four daily injections of regular and NPH insulin. **Results:** The mean HbA1c for the whole period of treatment was $8,15 \pm 1,39\%$. The number of mild hypoglycemic episodes/week was $1,6 \pm 1,36$. The number of severe hypoglycemic episodes/patient/year was 0,39. The mean daily number of blood glucose measurements was $3,0 \pm 0,96$. The mean annual number of visits to the diabetic clinic was $2,36 \pm 0,78$. A third injection of regu-

lar insulin added before lunch reduced HbA1c from $8,78 \pm 2,07\%$ to $8,02 \pm 1,37\%$ (mean HbA1c decrease $-0,92 \pm 1,85\%$, $p < 0,001$). Children with prepubertal initiation of DM1 improved their glycaemic control during adolescence (mean HbA1c: $8,12 \pm 1,56\%$ during adolescence vs $8,82 \pm 2,2\%$ before puberty, $p=0,04$). HbA1c was significantly negatively related to the age at the beginning of diabetes ($p=0,01$), to the daily number of blood glucose measurements ($p < 0,001$) and to the number of mild hypoglycemic episodes/week ($p=0,05$). **Conclusions:** Metabolic control in childhood and adolescence is suboptimal. Intensive insulin treatment and self blood glucose monitoring improve significantly glycaemic control.

Βιβλιογραφία

1. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
2. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. *The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
4. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25[suppl]: S33-S49.
5. *DCCT Research Group.* Effect of intensive diabetes treatment on the development of long-term complications in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 2001; 139: 804-812.
6. *Mortensen HB, Hougaard R.* Comparison of metabolic control in a cross sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidore Study Group of Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 714-720.
7. *Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC, et al.* Factors associated with glycaemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998; 21: 1146-1153.
8. *Danne T, Mortensen HB, Hougaard P, et al.* Persistent differences among centers over 3 years in glycaemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidore Study Group. *Diabetes Care* 2001; 24: 1342-7.
9. Factors influencing glycaemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population based study (DIABAUD2). *Diabetes Care* 2001; 24: 239-244.
10. *White NH, Cleary PA, Dahms W, et al.* Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control

- and Complications Study (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804-812.
11. *Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanssen KF.* Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005; 48: 1445-53.
 12. *Larsen J, Brekke M, Sandvik L, Arnesen H, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K.* Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2637-41.
 13. *Larsen J, Brekke M, Tsunoda T, et al.* Type 1 diabetes mellitus patients without symptoms of coronary disease have more advanced coronary atheromatosis than age and sex matched controls. *Diabetes* 2004; 53 [suppl. 1]: A78.
 14. *Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, et al.* Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001; 104: 2943-7.
 15. *Eid HM, Eritsland J, Larsen J, Arnesen H, Seljeflot I.* Increased levels of asymmetric dimethylarginine in populations at risk for atherosclerotic disease. Effects of pravastatin. *Atherosclerosis* 2003; 166: 279-84.
 16. *Pramming S, Thorsteinsson B, Bendson I, Binder C.* Symptomatic hypoglycemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8: 217-22.
 17. *Heller SR.* Hypoglycaemia in Diabetes. In: Pickup J, Williams G, editors. *Textbook of Diabetes*. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 2002: 33.19-33.31.
 18. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271-86.
 19. *Bjorgaas M, Gimse R, Vik T, et al.* Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia. *Acta Paediatr* 1997; 86: 148-53.
 20. *Kaufmann FR, Epport K, Engilman R, et al.* Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 31-8.
 21. *Rovet J, Alvarez M.* Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 803-10.
 22. *Hershey T, Bhargava N, Sadler M, White NH, Craft S.* Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. *Diabetes Care* 1999; 22: 1318-24.
 23. *Rapaport R, Sills IN.* Implications of the DCCT for children and adolescents with IDDM. *N Engl J Med* 1994; 91: 227-8.
 24. *Drash AL.* The child, the adolescent and the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 1515-6.
 25. Care of children with diabetes in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2002; 25 (suppl): S122-S125.
 26. *American Diabetes Association.* Tests of glycemia in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 2004 ; 27 (Suppl. 1): S91-S93.
 27. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* Implementations of treatment protocols in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 361-76.
 28. *Grady JC, Kordella T.* New products. *Diabetes Forecast* 2003; 56: 37-40.
 29. *Mensing C, Boucher J, Cypress M, et al.* National standards for diabetes self-management education. Task force to Review and Revise the National Standards for Diabetes Self-Management Education Programs. *Diabetes Care* 2000; 23: 682-9.
 30. *Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al.* Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-9.
 31. *Laffel L, Pasquarello C, Lawlor M.* Treatment of the child and adolescent with diabetes. In: Kahn R, King G, Moses A, Weir G, Jacobson A, Smith R eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005; 718.

Λέξεις κλειδιά:

Εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία
Αυτοέλεγχος
Υπογλυκαιμία

Key words:

Intensive insulin treatment
Self monitoring
Hypoglycemia