

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Aleksandra Górka

**Ocena wyników leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1
w oparciu o system ciągłego monitorowania glikemii**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. med. Jerzy Starzyk

Pracę wykonano w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży, Katedry Pediatrii,
Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii w Krakowie

Kierownik jednostki: Dr hab. med. Jerzy Starzyk

Kraków, 2006

*Pani Prof. dr hab. med. Hannie Działkowiak
z wyrazami wdzięczności
za życzliwość i cenne rady*

*Panu Dr hab. med. Jerzemu Starzykowi
z serdecznym podziękowaniem
za opiekę naukową i okazaną pomoc
przy realizacji niniejszej pracy*

SPIS TREŚCI

I. WSTĘP	5
II. CEL PRACY	12
III. MATERIAŁ	13
1. Charakterystyka grupy	13
IV. METODY	18
1. Metody auksologiczne	18
a. pomiar wzrostu i masy ciała	18
b. ocena stopnia pokwitania	18
2. Metody leczenia cukrzycy.....	18
a. konwencjonalna oraz intensywna insulinoterapia	18
b. edukacja cukrzycowa	19
c. zasady wprowadzania zmian w insulinoterapii	19
3. Metody kontroli glikemii	19
a. klasyczna samokontrola glikemii	19
b. oznaczanie hemoglobiny glikowanej A _{1c}	20
c. ciągle monitorowanie glikemii	20
4. Interpretacja wyników	23
5. Metody statystyczne	24
V. PROTOKÓŁ BADANIA	25
VI. WYKAZ SKRÓTÓW ZASTOSOWANYCH W TABELACH ORAZ W RYCNACH	27
VII. WYNIKI	28
1. Ocena zachowania się glikemii dobowych u chorych w pierwszym badaniu przy zastosowaniu metody klasycznej samokontroli oraz metody ciągłego monitorowania glikemii	28
a. porównanie wyników obu sposobów monitorowania glikemii	28
b. zmiany w terapii wprowadzone na podstawie wyników pierwszego ciągłego monitorowania glikemii	38

2. Porównanie wyników ciągłego monitorowania glikemii przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii	41
a. średnia wartość glikemii	41
b. epizody hipoglikemii	42
c. epizody hiperglikemii	44
d. stężenie hemoglobiny glikowanej A _{1c}	45
e. dobowy dawka insuliny	47
3. Próba ustalenia czynników odpowiedzialnych za różnice w odniesieniu do liczby i czasu trwania epizodów hipoglikemii oraz hiperglikemii stwierdzonych przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy	49
VIII. DYSKUSJA	59
IX. WNIOSKI	79
X. STRESZCZENIE	80
XI. ABSTRACT	83
XII. PIŚMIENNICTWO	86
XIII. SPIS TABEL ORAZ RYCIN	97
XIV. SPIS ANEKSÓW ORAZ ANEKSY	100

I. WSTĘP

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną o wieloczynnikowej etiologii. Charakteryzuje się przewlekłą hiperglikemią, która rozwija się w wyniku defektu wydzielania lub działania insuliny bądź w wyniku współwystępowania obu zaburzeń. U dzieci i młodzieży najczęściej występuje cukrzyca typu 1, która wynika z ciężkiego niedoboru lub braku insuliny spowodowanego postępującą destrukcją komórek beta wysp trzustkowych [53]. Obok astmy oskrzelowej i padaczki, cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęściej występujących u dzieci i młodzieży chorób przewlekłych. W większości krajów rozwiniętych, w okresie ostatnich kilkudziesięciu lat, współczynnik zapadalności na cukrzycę typu 1 u dzieci wzrósł kilkakrotnie, szczególnie w Finlandii, gdzie jest on najwyższy i w 2003 roku wynosił u dzieci do 15 roku życia 54 nowych zachorowań na 100 000 populacji rocznie [58]. W Polsce kształtuje się on w granicach 10-15 na 100 000 dzieci w wieku od 0 do 14 lat [39]. Wyniki własnych badań epidemiologicznych w regionie krakowskim wykazały, że w 2003 roku wynosił on w tej grupie wiekowej 13,7 na 100 000 [28]. Niepokojące jest także narastanie częstości nowych zachorowań w grupie dzieci najmłodszych [28, 33].

Leczenie dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę typu 1 ma na celu ograniczenie ryzyka rozwoju zarówno ostrych jak i późnych powikłań cukrzycowych, stworzenie optymalnych warunków do prawidłowego wzrastania i rozwoju młodego organizmu oraz polepszenie jakości życia [2, 108]. Wiadomo bowiem, że zaburzenia metaboliczne stwierdzone w cukrzycy typu 1 związane są z powstawaniem powikłań naczyniowych, zarówno o typie mikroangiopatii jak i makroangiopatii [61, 73, 90]. Wyniki badania Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) oraz United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) wykazały, że niezależnie od typu cukrzycy, im lepsza kontrola glikemii i niższe stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), tym mniejsze ryzyko rozwoju i/lub progresji późnych powikłań naczyniowych u osób dorosłych oraz u młodzieży [95, 96, 102]. Jak wykazały inne badania dotyczy to także dzieci, i to zarówno przed jak i w trakcie okresu pokwitania [26, 38, 72]. Z tych względów u chorych z cukrzycą, niezależnie od wieku, zmierza się do uzyskania tak zwanej okołonormoglikemii, czyli zbliżonych do prawidłowych stężeń glukozy we krwi. W praktyce, uzyskanie jej u chorych z pierwszym typem cukrzycy jest jednak trudne. Dotyczy to zwłaszcza dzieci i młodzieży, u których cukrzyca ma często wybitnie chwiejny przebieg [96]. Charakterystyczną dla tej grupy wiekowej przyczyną

znacznych dobowych wahań glikemii jest trudność w planowaniu aktywności fizycznej oraz czasu i wielkości spożywanych posiłków, jak również zmienny apetyt. U najmłodszych pacjentów dążenie do uzyskania okołonormoglikemii stwarza znaczne ryzyko wystąpienia hipoglikemii, która uważana jest za najczęstsze powikłanie insulinoterapii u chorych z pierwszym typem cukrzycy. Małe dzieci są bowiem bardziej wrażliwe na działanie insuliny, a podanie nawet niewielkich jej ilości może prowadzić do hipoglikemii. Dostępne aktualnie inwazyjne sposoby suplementacji insuliny, które nie pozwalają na idealne naśladowanie fizjologicznych dobowych zmian stężenia insuliny we krwi, mogą być kolejną przyczyną występowania znaczących wahań glikemii. Nieplanowana, czy też zwiększona aktywność fizyczna może prowadzić do hipoglikemii nie tylko w trakcie wykonywania wysiłku fizycznego, ale także bezpośrednio lub kilkanaście godzin po jego zakończeniu. Dodatkowym utrudnieniem w uzyskaniu dobrego wyrównania metabolicznego u najmłodszych chorych jest ich ograniczona zdolność do rozpoznawania i zgłaszania objawów hipoglikemii. Wszystko to wywołuje w rodzicach lęk przed wystąpieniem ciężkiego niedocukrzenia u dziecka i często jest przyczyną z kolei hiperglikemii. Inną przyczyną występowania długotrwałych okresów przecukrzeń są infekcje, których częstość wśród małych dzieci jest szczególnie duża. Ponadto, fizjologiczne w okresie pokwitania zjawisko obwodowej insulinooporności, może sprzyjać występowaniu przecukrzeń, szczególnie porannych, u młodzieży z cukrzycą [3].

Aktualnie zalecanym sposobem leczenia cukrzycy typu 1 u większość chorych jest intensywna insulinoterapia. Wyniki DCCT wykazały bowiem, że stosowanie intensywnej insulinoterapii u dorosłych i młodzieży z pierwszym typem cukrzycy, w porównaniu z konwencjonalnym modelem leczenia, umożliwia osiągnięcie lepszego wyrównania metabolicznego cukrzycy i zmniejsza ryzyko zarówno rozwoju jak i progresji późnych powikłań naczyniowych o typie mikroangiopatii (retinopatia, nefropatia i neuropatia cukrzycowa), zarówno w okresie 6,5 lat obserwacji [95], jak i w kilka lub kilkanaście lat po jej zakończeniu [98, 106, 107]. Stosowanie metody intensywnej insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 1, jakkolwiek pozwala na lepszą kontrolę glikemii, to związane jest jednak z większym ryzykiem wystąpienia epizodów hipoglikemii [94, 95, 96, 97], zwłaszcza hipoglikemii nocnych. Jak wskazują wyniki innych badań, problem ten w jeszcze większym stopniu dotyczy dzieci i młodzieży. Epizody nocnych hipoglikemii stwierdzano u około połowy badanych, stanowiły one ponad 50% wszystkich obserwowanych hipoglikemii, a aż połowa z nich była bezobjawowa [11, 12, 77]. Uważa się, że czynnikami ryzyka

niedocukrzeń, poza młodym wiekiem, są także długi czas trwania cukrzycy, restrykcyjna kontrola glikemii oraz duża dawka dobową insuliny (powyżej 0,85 j/kg/d) [11, 77, 85]. Hipoglikemia, która częściej występuje w trakcie leczenia pacjentów z cukrzycą typu 1 niż typu 2 [14, 27], jest najbardziej niebezpiecznym ostrym powikłaniem insulinoterapii. Poza ostrą neuroglikopenią, która w przypadkach skrajnych może być przyczyną zgonu, hipoglikemia może doprowadzać do upośledzenia funkcji poznawczych oraz do powstania nieodwracalnych uszkodzeń ośrodkowego systemu nerwowego, głównie u chorych poniżej dziesiątego roku życia [51, 56, 78, 79]. Szczególnie groźne są niedocukrzenia występujące w nocy oraz hipoglikemie bezobjawowe. Frier zjawisko nieświadomości hipoglikemii definiuje u dorosłych jako niezdolność do świadomego odczuwania wystąpienia niedocukrzenia [42]. U chorych w wieku poniżej 6 lat nieświadomość hipoglikemii może wynikać także z braku zdolności rozpoznawania jej objawów. Dlatego dla potrzeb diabetologii pediatrycznej za hipoglikemie nieświadomione przyjmuje się te niedocukrzenia, które nie wywołują odczuwalnych przez chorego lub widocznych dla otoczenia objawów. U starszych dzieci i młodzieży brak świadomości hipoglikemii spowodowany może być niewydolnością neurohormonalnych mechanizmów kontrregulujących lub „obniżeniem progu” odczuwania niskich stężeń glukozy, co dotyczy zwłaszcza osób, u których często występują długotrwałe epizody hipoglikemii. Częstość powyższych zaburzeń wzrasta wraz z czasem trwania cukrzycy oraz wraz z rozwojem neuropatii wegetatywnej [31].

Mając na względzie większe ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz potencjalne jej skutki u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku do 19 roku życia, zaproponowano w tej grupie wiekowej mniej restrykcyjne niż u dorosłych kryteria wyrównania metabolicznego cukrzycy oparte o stężenie HbA_{1c} [2]. Zgodnie z zaleceniami ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) stężenie HbA_{1c} u dzieci z cukrzycą typu 1 powinno wynosić mniej niż 7,6% [53]. Natomiast zalecane przez ADA (American Diabetes Association) wartości procentowe HbA_{1c} dla dzieci poniżej 6-go roku życia mają ustaloną nie tylko górną (8,5%), ale także dolną granicę normy (7,5%). U dzieci w wieku 6-12 lat zalecane stężenie HbA_{1c} wynosi mniej niż 8,0%, a u młodzieży od 13. do 19. roku życia mniej niż 7,5% [89].

W przeciwieństwie do hipoglikemii będącej ostrym powikłaniem, za rozwój późnych powikłań cukrzycy, które w głównej mierze decydują o komforcie i długości życia chorych z cukrzycą, odpowiedzialna jest hiperglikemia. Jej obecność związana jest z takimi objawami

jak: poliuria, polidypsja, moczenie nocne, zmęczenie i zaburzenia koncentracji, które zdecydowanie obniżają codzienną jakość życia chorych. Groźne dla życia są jednak późne powikłania cukrzycy, zarówno naczyniowe jak i neurologiczne. Do niedawna uważano, że rozwijają się one wyłącznie w wyniku przewlekłej ekspozycji na hiperglikemię. Nowsze badania wykazały jednak, że na rozwój późnych powikłań znaczący wpływ ma także krótkotrwała hiperglikemia [32], a zwłaszcza hiperglikemia poposiłkowa [22, 23]. Ta ostatnia wydaje się być niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych o typie zarówno mikro- jak i makroangiopatii [24, 30, 44, 88] oraz niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności ogólnej [7, 86]. Ocena jej występowania jest obecnie jednym z kryteriów wyrównania metabolicznego cukrzycy, obok takich parametrów jak glikemia na czczo, glikemia przedposiłkowa, glikemia nocna i stężenie HbA_{1c}. Według przyjętych standardów europejskich, w tym polskich [108], glikemia poposiłkowa u dorosłych nie powinna przekraczać wartości 135 mg/dl, a według standardów amerykańskich 180 mg/dl [2]. Za optymalne dla dzieci z cukrzycą typu 1 przyjęto stężenia glikemii poposiłkowej w granicach od 90 do 200 mg/dl (5,0-11,0 mmol/l) [53]. Specyficzną dla młodzieży w okresie pokwitania przyczyną przecukrzeń jest hiperglikemia poranna wywołana „objawem brzasku”. W populacji dziecięcej często występują także przecukrzenia wynikające ze zjawiska „hiperglikemii z odbicia”, które polega na występowaniu hiperglikemii bezpośrednio po epizodzie niedocukrzenia. Obie postaci hiperglikemii przyczyniają się do występowania znaczących dziennych wahań glikemii, utrudniają wyrównanie metaboliczne cukrzycy, poprzez co przyczyniają się do rozwoju powikłań późnych.

Obserwowany w okresie kilku ostatnich lat rozwój zarówno metod podaży insuliny (osobiste pompy insulinowe) jak i nowych preparatów insulinowych (szybko działające oraz długo działające analogi) [92] przyczynił się do polepszenia wyników leczenia cukrzycy u wielu chorych [5, 15, 34]. Nie mniej istotny dla poprawy wyników samokontroli cukrzycy jest jednoczesny postęp takich metod monitorowania glikemii, które z jednej strony umożliwiałyby racjonalne stosowanie preparatów insulinowych, a z drugiej strony pozwoliłyby na dokładną ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowanej insulinoterapii. Samokontrola glikemii jest bowiem zasadniczym, niezbędnym elementem leczenia cukrzycy, szczególnie gdy stosowana jest intensywna insulinoterapia [2]. Jeszcze około 50 lat temu jedynym sposobem samokontroli cukrzycy w Polsce było badanie obecności acetonu w moczu przy użyciu preparatu ketotest oraz substancji redukujących w moczu, w tym glukozy,

przy użyciu tabletek o nazwie glukotest. Aktualnie stosowana metoda domowej kontroli glikemii (SMBG, self-monitoring of blood glucose) polega na oznaczaniu przez chorego lub jego rodziców, stężenia glukozy we krwi kapilarnej za pomocą suchych testów paskowych przy użyciu glukometru [20]. Jest ona powszechnie dostępna w warunkach ambulatoryjnych od około dwudziestu lat. Zaleca się oznaczanie stężenia glukozy we krwi optymalnie 7 razy dziennie: przed i po głównych posiłkach oraz przed snem, albo przynajmniej 4 razy dziennie. Wyniki wielu badań, w tym także wśród młodzieży [48], wykazały bowiem istnienie odwrotnej zależności pomiędzy liczbą wykonanych oznaczeń glikemii a stężeniem HbA_{1c}, i potwierdziły decydujące znaczenie samokontroli glikemii w osiągnięciu dobrego wyrównania cukrzycy. Metoda ta, która w przeszłości niewątpliwie zrewolucjonizowała leczenie cukrzycy i umożliwiła intensyfikację insulinoterapii, ma jednak wiele ograniczeń. Dostarcza ona informacji jedynie na temat wartości glikemii w momencie wykonywania pomiaru i nie odzwierciedla ani dynamiki ani kierunku zmian stężenia glukozy we krwi. Można przypuszczać, że oznaczenia glikemii wykonywane nawet kilkanaście razy dziennie, nie pozwalają na rejestrowanie wszystkich nieprawidłowych, niskich lub wysokich, wartości glikemii [17]. Ból przy nakłuciu skóry, czas oczekiwania na wynik, lęk przed wykonaniem badania, niewygodność, jak i niechęć pacjentów do wykonywania oznaczeń glikemii to kolejne ograniczenia tej metody. Wszystko to powoduje, że tylko niewielu pacjentów wykonuje zalecane 4 - 8 oznaczeń glikemii na dobę, w tym jedno badanie w nocy [100]. Idealna metoda kontroli glikemii powinna być nieinwazyjna i umożliwiać w czasie rzeczywistym ciągłe rejestrowanie stężenia glukozy. Zbliżona do niej jest dostępna aktualnie w praktyce klinicznej metoda ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, continuous glucose monitoring system) [91]. Została ona zaakceptowana jako sposób monitorowania glikemii u dorosłych w 1999 roku przez Food and Drug Administration. Metoda ta umożliwia rejestrację wartości glikemii w sposób ciągły, w okresie kilku kolejnych dni. Wykonanie ciągłego monitorowania glikemii wymaga oprócz oprzyrządowania, współpracy ze strony pacjenta oraz jednoczesnego wykonywania oznaczeń glikemii za pomocą klasycznej metody samokontroli, przy użyciu suchych testów paskowych. Wyniki ciągłego monitorowania mogą być przedstawiane w postaci graficznych wykresów dobowych profili glikemii lub też w postaci tabel zawierających statystycznie opracowane dane, takie jak: średnia wartość glikemii obliczona na podstawie pomiarów ciągłego monitorowania i pomiarów klasycznych, współczynnik korelacji pomiędzy wynikami obu tych metod, liczba i czas trwania incydentów hipoglikemii

oraz hiperglikemii. Ciągłe monitorowanie glikemii umożliwia jednak tylko retrospektywną analizę zgromadzonych danych. Nie ma jak dotąd możliwości jego rutynowego stosowania przez wszystkich pacjentów. Kolejnym ograniczeniem tej metody może być stwierdzana przez niektórych autorów tendencja do zaniżania wartości glikemii i fałszywego rozpoznawania hipoglikemii, szczególnie w nocy u chorych z dobrą kontrolą cukrzycy [66, 99] oraz niezadowalająca powtarzalność wyników [18, 67]. Z drugiej jednak strony w innych pracach wykazano wysoki współczynnik korelacji pomiędzy wartościami glikemii oznaczonymi przez ciągłe monitorowanie oraz metodę referencyjną [46, 47]. Wykazano także, że wyniki uzyskane metodą ciągłego monitorowania spełniają kryteria użyteczności klinicznej według Clarke'a [46, 47, 54, 80]. W kilku pracach wykazano ponadto, że jeżeli urządzenie rejestrujące jest kalibrowane względem różnych stężeń glukozy we krwi, to w sposób adekwatny odzwierciedla zarówno wartości glikemii jak i jej zmiany w czasie [21, 68]. Unowocześnienie metod produkcji elektrod jak i oprogramowania komputerowego także przyczyniło się w ostatnich kilku latach do zwiększenia dokładności wyników osiąganych tą metodą [101, 104]. Ciągłe monitorowanie glikemii jest aktualnie wykorzystywane przede wszystkim u chorych z cukrzycą, zarówno pierwszego jak i drugiego typu [14, 27, 50] oraz u kobiet ciężarnych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej [19]. W literaturze medycznej można znaleźć doniesienia dotyczące prób jego wykorzystania w diagnostyce schorzeń przebiegających z hipoglikemią [29, 82] oraz w ocenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych z mukowiscydozą [37], po udarze mózgu [6], z ostrym niedokrwieniem mięśnia sercowego [36] oraz u noworodków z niską urodzeniową masą ciała [9]. Dotychczas opublikowane prace dotyczące zastosowania metody ciągłego monitorowania glikemii u chorych z cukrzycą typu 1 odnoszą się zarówno do chorych dorosłych [13, 27, 93], jak i dzieci [4, 16, 25, 45, 54, 57, 62, 75, 76, 81, 100]. Wykazały one obecność znacznych wahań glikemii, które nie były stwierdzane konwencjonalną metodą samokontroli, i to nie tylko u chorych ze złą kontrolą cukrzycy, ale także u pacjentów z dobrymi wartościami stężenia HbA_{1c} [16, 54, 62, 76]. Dobowe profile glikemii ujawniły zaskakująco dużą liczbę epizodów hipoglikemii, szczególnie nieświadomych hipoglikemii nocnych [16, 55, 57, 62, 83] oraz hiperglikemii poposiłkowych [16, 54, 63, 80, 100]. Chorzy z cukrzycą typu 1 doświadczali znacząco więcej epizodów hipoglikemii, i to o dłuższym czasie trwania w porównaniu z pacjentami chorymi na cukrzycą typu 2 [14, 27]. Pomimo kilkuletnich już doświadczeń w stosowaniu metody ciągłego monitorowania glikemii u chorych z cukrzycą typu 1, jej miejsce

w praktyce klinicznej nie jest ściśle określone. Większość ośrodków nadal kieruje się wyłącznie własnymi doświadczeniami i stosuje ją do monitorowania oraz oceny wyników leczenia, jak również dla poprawy kontroli glikemii. Zdaniem niektórych autorów ciągłe monitorowanie glikemii jest także przydatne w procesie edukacji cukrzycowej [62], przy wprowadzaniu nowego modelu leczenia - na przykład rozpoczynaniu leczenia osobistą pompą insulinową [35, 103], jak również może być pomocne przy diagnozowaniu zjawiska nieświadomości hipoglikemii [59]. Wykorzystanie metody ciągłego monitorowania glikemii do modyfikacji terapii celem poprawy wyników leczenia cukrzycy pozostaje sprawą otwartą. Wyniki większości prac sugerują, iż wprowadzenie zmian w insulinoterapii na podstawie danych dostarczonych przez ciągłe monitorowanie glikemii, umożliwia znaczne obniżenie stężenia HbA_{1c} lub fruktozaminy [13, 25, 57, 60, 62, 63, 81, 83]. Istnieją tylko pojedyncze badania, dotyczące dorosłych chorych z pierwszym i drugim typem cukrzycy oraz złą kontrolą metaboliczną, które nie potwierdzają przewagi ciągłego monitorowania glikemii nad klasyczną metodą samokontroli dla uzyskania poprawy wyników leczenia cukrzycy [93].

Porównanie wyników opublikowanych prac, w których wykorzystano metodę ciągłego monitorowania glikemii jest trudne, ponieważ poszczególni autorzy stawiają sobie inne cele, różnie definiują pojęcie epizodów hipoglikemii (glikemia poniżej 60 lub 70 mg/dl) oraz hiperglikemii (glikemia powyżej 150, 180 lub 200 mg/dl), jak również odmiennie przedstawiają uzyskane wyniki. Częstość epizodów hipoglikemii oraz hiperglikemii podawana jest zarówno jako ilość incydentów u jednego chorego w czasie miesiąca [25], jako liczba epizodów u jednego chorego w okresie nocy, dnia lub całej doby, jako odsetek czasu trwania całego badania [54, 57, 62], lub też wyrażona jest polem powierzchni pod dobowymi wykresami glikemii [60]. Poza dwiema pracami [16, 100], w większości badań, w których wykorzystywano ciągłe monitorowanie glikemii, liczba uczestników była mała [13, 25, 54, 62, 63, 75, 81, 83]. W żadnej z nielicznych prac, których celem była ocena wyników kontroli glikemii po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy w oparciu o wyniki ciągłego monitorowania glikemii, nie wykonywano planowego, powtórnego badania glikemii tą metodą u wszystkich badanych chorych, co pozwoliłoby na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zmodyfikowanej terapii. Jedynym stosowanym przez autorów wskaźnikiem poprawy wyników leczenia było obniżenie się stężenia HbA_{1c} w powtórznym oznaczeniu kontrolnym. Dysponując grupą ponad 600 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 postanowiono podjąć własne badania, których celem było:

II. CEL PRACY

1. Ocena kontroli glikemii u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w oparciu o wyniki konwencjonalnego oraz ciągłego monitorowania glikemii.
2. Określenie przydatności ciągłego monitorowania glikemii dla modyfikacji leczenia cukrzycy oraz dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa tak zmodyfikowanego leczenia.
3. Próba ustalenia czynników odpowiedzialnych za występowanie hipoglikemii oraz hiperglikemii, takich jak płeć, wiek pacjenta, czas trwania cukrzycy, stopień pokwitania, model insulinoterapii, rodzaj preparatów insulinowych, dobowe dawki insuliny oraz stopień wyrównania cukrzycy.

III. MATERIAŁ

1. Charakterystyka grupy

W badaniu uczestniczyło 61 pacjentów (30 dziewcząt i 31 chłopców) rekrutowanych w sposób losowy w okresie od lutego 2004 do czerwca 2005 roku spośród ponad 600 chorych z cukrzycą typu 1, którzy pozostają pod stałą opieką Poradni Diabetologicznej Kliniki Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Spełniali oni następujące kryteria włączenia:

- cukrzyca typu 1 rozpoznana zgodnie z kryteriami WHO [105]
- wiek chronologiczny pomiędzy 2. i 18. rokiem życia
- insulinoterapia stosowana nieprzerwanie przez przynajmniej 9 miesięcy przed rozpoczęciem badania

Z udziału w badaniu wykluczeni zostali pacjenci, u których: stwierdzono obecność innej choroby przewlekłej niż cukrzyca typu 1 (z wyjątkiem wyrównanej niedoczynności tarczycy), pacjenci którzy nie stosowali się do protokołu leczenia i/lub nie współpracowali z zespołem cukrzycowym.

W grupie 61 chorych objętych badaniem średni wiek kalendarzowy wynosił 12 lat i 4 miesiące (zakres 5 - 17 6/12, mediana 13 lat). W chwili rozpoczęcia badania chorowali oni na cukrzycę średnio 5 lat i 4 miesiące (zakres 8/12 - 14, mediana 5 4/12 lat). Średni wiek zachorowania na cukrzycę wynosił 7 lat (zakres 1 8/12 - 15 7/12, mediana 6 5/12 lat). W chwili przystąpienia do badania 10 uczestników nie rozpoczęło pokwitania, 37 było w jego trakcie, a 14 je zakończyło [tab. I]. Średnia wartość wskaźnika masy ciała BMI (ang: body mass index) na początku badania wynosiła w badanej grupie 18,9 kg/m² (zakres 13,9 - 25,0, mediana 18,4 kg/m²). 55 chorych miało masę ciała należną do wzrostu, czworo spełniało kryteria nadwagi (wartość BMI pomiędzy 90. a 97. percentylem), a dwoje było otyłych (wartość BMI powyżej 97. percentyla dla płci i wieku).

Tabela I. Dane dotyczące wieku, stopnia pokwitania oraz zachorowania na cukrzycę w badanej grupie

		Liczba chorych
Wiek w chwili rozpoczęcia badania [lata]	< 7	6 (3 ♀ 3 ♂)
	7-13	24 (14 ♀ 10 ♂)
	>13	31 (13 ♀ 18 ♂)
Wiek zachorowania na cukrzycę [lata]	< 5	19 (8 ♀ 11 ♂)
	5-9	23 (13 ♀ 10 ♂)
	> 9	19 (9 ♀ 10 ♂)
Czas trwania cukrzycy w chwili rozpoczęcia badania [lata]	<3	15 (8 ♀ 7 ♂)
	3-7	30 (16 ♀ 14 ♂)
	>7	16 (6 ♀ 10 ♂)
Stopień pokwitania w skali Tannera	I°	10 (5 ♀ 5 ♂)
	II°-IV°	37 (18 ♀ 19 ♂)
	V°	14 (7 ♀ 7 ♂)

W chwili rozpoczęcia badania 19 chorych leczonych było przy zastosowaniu modelu konwencjonalnej insulinoterapii (KIT), a 42 przy zastosowaniu modelu intensywnej insulinoterapii. 22 spośród nich podawało insulinę za pomocą wstrzykiwaczy (IIT), a 20 leczonych było ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) przy zastosowaniu osobistej pompy insulinowej. Spośród 41 chorych otrzymujących insulinę przy pomocy penów, 27 jako insulinę posiłkową otrzymywało insulinę krótko działającą, a 14 szybko działający analog insuliny. Chorzy ci jako insulinę bazalną otrzymywali insulinę NPH o przedłużonym czasie działania (n=33) lub długo działający, bezszczytowy analog insuliny - glargina (n=8). Pacjenci leczeni metodą CSII (n=20) otrzymywali wyłącznie preparaty szybko działających analogów insuliny. Na początku badania średnia dobowa dawka insuliny wyrażona w jednostkach na kilogram masy ciała wynosiła w całej badanej grupie $0,89 \pm 0,25$ j/kg/d (zakres 0,5 - 1,6 j/kg/d) [tab. II].

Tabela II. Dane dotyczące insulinoterapii oraz stopnia wyrównania cukrzycy w badanej grupie

		Liczba chorych
Model insulinoterapii	KIT	19 (11 ♀ 8 ♂)
	IIT	22 (7 ♀ 15 ♂)
	CSII	20 (12 ♀ 8 ♂)
Rodzaj insuliny posiłkowej u pacjentów leczonych penami	insulina krótko działająca	27 (15 ♀ 12 ♂)
	szybko działający analog insuliny	14 (3 ♀ 11 ♂)
Rodzaj insuliny bazalnej u pacjentów leczonych penami	insulina typu NPH	33 (14 ♀ 19 ♂)
	długo działający analog insuliny	8 (4 ♀ 4 ♂)
Dobowa dawka insuliny [j/kg masy ciała/dobę]	<0,85	32 (15 ♀ 17 ♂)
	≥ 0,85 j/kg	29 (15 ♀ 14 ♂)
Stopień wyrównania cukrzycy	dobry	21 (10 ♀ 11 ♂)
	zadowalający	24 (9 ♀ 15 ♂)
	zły	16 (11 ♀ 5 ♂)

Uzyskane w badaniu wyniki analizowano w zależności od:

1. płci
2. wieku w chwili rozpoczęcia badania
 - poniżej 7 roku życia
 - od 7 do 13 roku życia
 - powyżej 13 roku życia
3. wieku rozpoznania cukrzycy
 - przed 5 rokiem życia
 - od 5 do 9 roku życia
 - po 9 roku życia

4. czasu trwania cukrzycy w chwili rozpoczęcia badania
 - mniej niż 3 lata
 - od 3 do 7 lat
 - więcej niż 7 lat
5. stopnia pokwitania w chwili rozpoczęcia badania
 - bez cech pokwitania (I stopień rozwoju płciowego w skali Tannera)
 - w trakcie pokwitania (stopień II - IV w skali Tannera)
 - z zakończonym pokwitaniem (V stopień w skali Tannera).
6. modelu terapii
 - konwencjonalna insulinoterapia (KIT)
 - intensywna insulinoterapia
 - przy zastosowaniu penów (IIT)
 - przy zastosowaniu osobistej pompy insulinowej (CSII)
7. dobowej dawki insuliny
 - mniej niż 0,85 j/kg/dobę
 - 0,85 j/kg/dobę lub więcej
8. rodzaju insuliny posiłkowej
 - preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej
 - preparaty szybko działających analogów insuliny
9. rodzaju insuliny bazalanej
 - preparaty insuliny typu NPH o przedłużonym czasie działania
 - długo działający, bezszczytowy analog insuliny
 - ciągły podskórny wlew szybko działającego analogu insuliny ludzkiej przy pomocy osobistej pompy insulinowej (Baza)
10. stopnia wyrównania cukrzycy - ocenionego na podstawie średniej z 3 ostatnich oznaczeń HbA_{1c}, wykonanych w okresie 9 miesięcy przed rozpoczęciem badania
 - dobry - średnia HbA_{1c} < 7,0%
 - zadowalający - średnia HbA_{1c} w granicach 7,0% - 8,0%
 - zły - średnia HbA_{1c} > 8,0%

Średnie stężenie HbA_{1c}, wyliczone z 3 ostatnich oznaczeń wykonanych u każdego chorego w okresie 9 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie niniejszego badania, wynosiło w badanej grupie 7,6% (zakres 5,4 - 11,5%). Oceniany na tej podstawie stopień wyrównania cukrzycy był u 21 uczestników badania dobry (34%), u 24 zadowalający (40%), a u 16 zły (26%) [tab. II]. Średnie stężenie HbA_{1c} oznaczone w chwili rozpoczęcia badania, wynosiło w badanej grupie 7,7% (zakres 5,7 - 11,9%) [Aneks 1]. Zgodność tych dwóch średnich stężeń HbA_{1c} (z okresu 9 miesięcy przed oraz w chwili rozpoczęcia badania) oznaczała, że uczestnikami badania byli pacjenci o stabilnym stopniu wyrównania cukrzycy. Na początku badania nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy średnimi wartościami HbA_{1c} u chorych różniących się w odniesieniu do płci, wieku w chwili rozpoczęcia badania, wieku zachorowania na cukrzycę, czasu trwania cukrzycy, stopnia pokwitania, modelu insulinoterapii, dobowej dawki insuliny, rodzaju preparatu insuliny posiłkowej oraz bazalnej. Średnie stężenie HbA_{1c} było niższe u chłopców niż u dziewcząt (7,4 vs 8,0%), ale nie była to różnica istotna ($p=0,083$). Najmłodszy uczestnicy badania, w wieku poniżej 7 lat, charakteryzowali się najniższą średnią HbA_{1c} (7,15%), podobnie jak chorzy o najkrótszym, mniej niż 3 lata, czasie trwania cukrzycy (7,5%), ale różnice te nie były znamienne ($p>0,05$). Uwzględniając podział ze względu na model terapii, najniższe średnie stężenie HbA_{1c} stwierdzono u chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny (7,49%), i kolejno - 7,65% w grupie chorych leczonych konwencjonalnie oraz 7,68% u chorych, u których stosowano intensywną insulinoterapię penową. Jednak różnice te także nie były istotne ($p=0,787$). Uwzględniając podział ze względu na rodzaj stosowanej insuliny posiłkowej, średnie stężenie HbA_{1c} u chorych otrzymujących preparaty szybko działających analogów insuliny było niższe niż u pacjentów, którzy otrzymywali krótko działającą insulinę ludzką (7,49 vs 7,88%), ale różnica ta także nie była znamienna ($p=0,22$).

IV. METODY

1. Metody auksologiczne

a. pomiar wzrostu i masy ciała

Pomiaru wzrostu dokonywano za pomocą stadiometru Harpender. Za wynik przyjęto średnią z trzech kolejno wykonanych pomiarów. Pomiaru masy ciała dokonywano za pomocą wagi lekarskiej. Na podstawie uzyskanych wyników obliczano BMI zgodnie z wzorem $BMI = \text{masa ciała wyrażona w kilogramach} / \text{wysokość ciała wyrażona w m}^2$. Wartości BMI oceniano zgodnie z siatkami centylowymi dla dzieci warszawskich opracowanymi przez Palczewską i Niedźwiecką [74]. Za nadwagę przyjęto wartości BMI pomiędzy 90. a 97. percentylem, a za otyłość wartości BMI powyżej 97. percentyla odpowiedniego dla płci i wieku kalendarzowego.

b. ocena stopnia pokwitania

Stopień pokwitania oceniano w skali Tannera [64, 65].

2. Metody leczenia cukrzycy

a. konwencjonalna oraz intensywna insulinoterapia

Sposób leczenia cukrzycy u wszystkich pacjentów będących pod opieką poradni, w której rekrutowano uczestników niniejszego badania, dobierany był indywidualnie, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami uwzględniającymi: wiek pacjenta, czas trwania cukrzycy, kliniczny przebieg choroby, tryb życia, nawyki żywieniowe i sytuację rodzinną oraz stopień współpracy pacjenta i rodziny z zespołem edukacyjnym. W niniejszej pracy za konwencjonalną insulinoterapię przyjęto taki model leczenia, w którym codziennie stosowano 2 lub 3 iniekcje insuliny krótko działającej do posiłków oraz jako insulinę bazalną 1 lub 2 iniekcje insuliny o przedłużonym czasie działania. Za intensywną insulinoterapię przyjęto schemat leczenia polegający na podawaniu insuliny posiłkowej (ludzka insulina krótko działająca lub szybko działający analog insuliny) do każdego posiłku oraz insuliny bazalnej 1 lub 2 razy dziennie (insulina o przedłużonym czasie działania lub długo działający, bezszczytowy analog insuliny). Stosowanymi preparatami insulinowymi były: w przypadku insulin krótko działających - wyłącznie rekombinowane insuliny ludzkie: Actrapid HM lub Humulin R, w przypadku szybko działających analogów insuliny - preparaty lispro

(Humalog) lub aspart (NovoRapid), a w przypadku insuliny o przedłużonym czasie działania - insuliny o typie NPH [ang: neutral protamine Hagedorn]: Insulatard HM lub Humulin N albo długo działający, bezszczytowy analog insuliny ludzkiej - glargina (Lantus).

b. edukacja cukrzycowa

Wszyscy pacjenci (lub/i ich rodzice), którzy uczestniczyli w niniejszym badaniu objęci byli ciągłą edukacją cukrzycową. W pierwszym etapie obejmowała ona wstępne szkolenie w zakresie podstawowych zasad samokontroli cukrzycy oraz diety cukrzycowej, które miało miejsce w trakcie hospitalizacji spowodowanej rozpoznaniem choroby. Uzyskana w ten sposób wiedza była następnie utrwalana oraz poszerzana podczas rutynowych, co 3 miesiące, wizyt kontrolnych w poradni, w czasie spotkań z lekarzem, dietetykiem oraz pielęgniarką diabetologiczną. W przypadku narastania problemów w leczeniu cukrzycy stosowana była pięciodniowa reedukacja w warunkach szpitalnych. Pacjenci leczeni za pomocą CSII, przed wdrożeniem leczenia osobistą pompą insulinową, uczestniczyli w dodatkowym trzydniowym szkoleniu w zakresie technicznej obsługi pompy oraz zasad terapii pompowej.

c. zasady wprowadzania zmian w insulinoterapii

Zmiany w leczeniu cukrzycy wprowadzano zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami podczas ambulatoryjnych wizyt kontrolnych przewidzianych protokołem badania, w oparciu o wyniki monitorowania glikemii, informacje zawarte w zeszycie samokontroli cukrzycy oraz stężenie HbA_{1c}. U żadnego z uczestników niniejszego badania nie wprowadzano w trakcie jego trwania leczenia za pomocą osobistej pompy insulinowej.

3. Metody kontroli glikemii

a. klasyczna samokontrola glikemii

Codzienna kontrola glikemii u wszystkich chorych polegała na oznaczaniu stężenia glukozy w krwi kapilarnej, przy pomocy suchych testów paskowych z wykorzystaniem glukometru. Badanie polegało na nakłuciu wcześniej umytej bocznej powierzchni opuszki palca i nałożeniu na pole testowe paska kropli krwi odpowiedniej wielkości. Chorzy używali glukometrów typu Accu-Chek Active firmy Roche Diagnostics lub MediSense Optium firmy Abbott Laboratories, które do oznaczenia stężenia glukozy wykorzystują metody elektrochemiczne (reflektofotometryczna, biosensoryczna). Wszystkim pacjentom zalecano prowadzenie zeszytu samokontroli, w którym zapisywali oni godzinę i wynik pomiaru glikemii, godzinę, rodzaj oraz dawkę podanej insuliny, wielkość i skład spożytych posiłków

oraz dodatkowe informacje dotyczące wykonanego wysiłku fizycznego, choroby, sytuacji stresowej, czasu zmiany wkłucia w terapii pompowej.

Pacjenci wykonywali także okresowe badanie moczu w celu oceny obecności glukozy i acetonu, przy zastosowaniu suchych testów paskowych (Ketodiasstix).

b. oznaczanie hemoglobiny glikowanej A_{1c}

Stężenie HbA_{1c} badano podczas ambulatoryjnych wizyt przewidzianych protokołem badania. HbA_{1c} oznaczana była w krwi kapilarnej metodą wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (Hologic, high performance liquid chromatography) z wartościami referencyjnymi: 4,2 - 6,3%, przy zastosowaniu aparatu Variant w Zakładzie Biochemii Klinicznej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii, UJ w Krakowie. Kierownik: prof. dr hab. Krystyna Sztefko.

c. ciągle monitorowanie glikemii

Wykorzystano urządzenie do ciągłego monitorowania glikemii (CGMS, continuous glucose monitoring system) produkowane przez firmę MINIMED – USA (typ MMT-7102). Umożliwia ono oznaczanie stężenia glukozy w płynie śródtkankowym podskórnej tkanki tłuszczowej, w sposób ciągły, przez kilka kolejnych dni. Nie umożliwia jednak odczytu wyników w czasie rzeczywistym. Zestaw do ciągłego monitorowania glikemii składa się z urządzenia rejestrującego, elektrody (typ MMT-7002), kabla łączącego aparat rejestrujący z elektrodą (typ MMT-7203), stacji przekazującej informację z urządzenia rejestrującego do komputera oraz z oprogramowania komputerowego (Solutions™ software, MMT-7310, version 3.0B). Na powierzchni sterylnej elektrody, umieszczonej w podskórnej tkance tłuszczowej okolic typowych dla iniekcji insuliny znajduje się kowalentnie związany enzym – oksydaza glukozy, który katalizuje elektrochemiczną reakcję utleniania glukozy. W wyniku tej reakcji powstaje ciągły sygnał elektryczny, którego parametry są zależne od aktualnego stężenia glukozy w płynie śródtkankowym. Sygnał elektryczny generowany przez elektrodę przesyłany jest do urządzenia rejestrującego, które rejestruje impulsy elektryczne co 10 sekund i zachowuje w swojej pamięci ich uśrednioną wartość z każdych kolejnych 5 minut, co pozwala na otrzymanie 288 odczytów na dobę. Proces kalibracji pozwala na automatyczne przetworzenie tych danych na odpowiednie wartości glikemii. Kalibracja polega na oznaczeniu przez pacjenta stężenia glukozy we krwi za pomocą suchych testów paskowych (co najmniej 4 razy na dobę) i wpisaniu otrzymanych wyników do pamięci urządzenia rejestrującego. CGMS umożliwia pomiary glikemii w zakresie stężeń od 40 do 400 mg/dl.

Aby zmniejszyć potencjalne ryzyko błędnych wyników, zwłaszcza dotyczących hipoglikemii nocnych, w pracy własnej zalecano częstsze (6-8 razy dziennie) kalibrowanie monitora przy użyciu jak najszerszego zakresu wartości glikemii (zalecana minimalna różnica pomiędzy maksymalną i minimalną glikemią wynosiła 100 mg/dl). Dane zgromadzone w pamięci urządzenia rejestrującego są przesyłane do komputera przy użyciu stacji przekazującej i analizowane przez program komputerowy, który umożliwia ich graficzne, tekstowe i statystyczne opracowanie [Aneks 3 i 4]. Najkrótszy, gwarantowany czas działania elektrody wynosi 72 godziny. Do analizy wyników ciągłego monitorowania glikemii wykorzystywano tylko te dni, które spełniały kryteria dokładności. Podano je w podrozdziale „Interpretacja wyników”.

Przed podłączeniem urządzenia rejestrującego do ciągłego monitorowania glikemii pacjenta i/lub jego rodzinę przeszkolono w zakresie technicznej obsługi aparatu. Obejmowało ono:

- sposób, liczbę i czas wprowadzania do pamięci urządzenia rejestrującego wartości glikemii oznaczonych metodą klasycznej samokontroli
- sposób zapisywania w aparacie rejestrującym informacji o spożyciu posiłku, podaniu insuliny, wykonaniu wysiłku fizycznego oraz ewentualnie o wystąpieniu objawów niedocukrzenia
- sposób postępowania z aparatem w czasie wysiłku fizycznego, kąpieli oraz w razie włączenia się alarmu

Pacjenci pouczeni zostali także o konieczności dokładnego prowadzenia notatek w zeszycie samokontroli cukrzycy, bez których szczegółowa analiza wyników ciągłego monitorowania glikemii byłaby niemożliwa. Zapisywali oni następujące informacje:

- godzina i wynik pomiaru glikemii na glukometrze
- czas posiłków (planowych oraz „dojadań”) oraz ich opis (ilość wymienników węglowodanowych oraz białkowo-tłuszczowych)
- czas iniekcji insuliny, jej dawka i rodzaj
- czas, objawy i przyczyny wystąpienia hipoglikemii
- rodzaj i czas trwania wysiłku fizycznego
- wyniki badania moczu w kierunku glukozurii i acetonurii
- inne informacje, które pacjent uważał za istotne, takie jak: stres, złe samopoczucie, zmiana włączenia do osobistej pompy insulinowej

Liczbę i czas trwania epizodów hiperglikemii oraz hipoglikemii zarejestrowanych przez system ciągłego monitorowania glikemii przedstawiono jako:

- liczbę epizodów hipoglikemii i hiperglikemii w przeliczeniu na jednego pacjenta na dobę
- czas trwania okresów hipoglikemii i hiperglikemii w godzinach, w przeliczeniu na jednego pacjenta na dobę
- odsetek czasu jaki stanowiły okresy hipoglikemii i hiperglikemii w całym czasie monitorowania u jednego pacjenta

4. Interpretacja wyników

1. normoglikemia - stężenie glukozy w granicach 61 mg/dl - 179 mg/dl [Aneks 5]
2. hipoglikemia - stężenie glukozy równe lub niższe od 60 mg/dl
 - a. nocna - w godzinach od 22.00 do 7.00 [Aneks 6]
 - b. nieświadomiona - bez klinicznych objawów rozpoznawalnych dla pacjenta lub rodziny [Aneks 7]
 - c. powysiłkowa - w trakcie lub do 12 godzin po stosunkowo ciężkim wysiłku fizycznym [Aneks 8]
3. hiperglikemia - stężenie glukozy równe lub wyższe od 180 mg/dl
 - a. poposiłkowa - wywołana posiłkiem w okresie do 3-5 godzin po jego spożyciu [Aneks 9]
 - b. objaw brzasku - hiperglikemia poranna, narastająca od godziny 3.00 - 4.00, której nie poprzedzała nocna hipoglikemia [Aneks 10 i 11]
 - c. z odbicia - hiperglikemia występująca bezpośrednio po epizodzie niedocukrzenia [Aneks 6 i 7]
4. kryteria wyrównania cukrzycy - w niniejszej pracy przyjęto kryteria bardziej restrykcyjne niż zalecane przez ISPAD oraz ADA, to jest:
 - a. dobra kontrola - stężenie HbA_{1c} < 7,0%
 - b. zadowalająca kontrola - stężenie HbA_{1c} w granicach 7,0% - 8,0%
 - c. zła kontrola - stężenie HbA_{1c} > 8%
5. kryteria dokładności ciągłego monitorowania glikemii
 - a. współczynnik korelacji między wartościami glikemii oznaczonymi przez system ciągłego monitorowania oraz wartościami wprowadzonymi przez pacjenta do pamięci urządzenia rejestrującego równy lub wyższy od 0,79
 - b. uśredniona różnica pomiędzy tymi wartościami glikemii mniejsza lub równa 28%.

5. Metody statystyczne

Do statystycznego opracowania wyników użyto pakietu statystycznego *STATISTICA 7.0 PL*

Do opisu danych wykorzystano średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe, wartość minimalną i maksymalną, chyba że zaznaczono inaczej.

W celu porównania dwóch zbiorów danych zastosowano test t-Studenta, a w przypadku braku rozkładu normalnego danych test U Mann-Whitney'a. Do porównania więcej niż dwóch grup zastosowano analizę wariancji oraz testy po fakcie. Dla porównania zmian w czasie zastosowano analizę wariancji z powtórzonymi pomiarami. W przypadku braku rozkładu normalnego danych zastosowano odpowiednie testy nieparametryczne (test Friedmana lub test Kruskala-Wallisa).

Dla analizy powiązań wykorzystano współczynnik korelacji (r) oraz analizę regresji.

Jako istotne statystycznie przyjęto wyniki dla których wartość prawdopodobieństwa była mniejsza od 0,05 ($p < 0,05$).

Dla zilustrowania wyników posłużono się *wykresami rozrzutu, skategoryzowanym histogramem* oraz wykresami obrazującymi wartość średnią.

V. PROTOKÓŁ BADANIA

Badanie zaplanowano jako prospektywne, składające się z pięciu wizyt ambulatoryjnych.

WIZYTA 1:

1. Badanie lekarskie z oceną miejsc iniekcji insuliny oraz badanie antropometryczne.
2. Analiza dotychczasowego sposobu leczenia na podstawie danych z wywiadu oraz z zeszytu samokontroli.
3. Wyjaśnienie pacjentowi i rodzinie protokołu badania oraz uzyskanie pisemnej zgody na uczestnictwo w badaniu.
4. Szkolenie pacjenta lub/i rodziców w zasadach obsługi aparatu do ciągłego monitorowania glikemii.
5. Sprawdzenie poprawności wykonania przez pacjenta badania glikemii metodą klasycznej samokontroli.
6. Zalecenie prowadzenia dzienniczka samokontroli cukrzycy w czasie ciągłego monitorowania glikemii.
7. Zalecenie stosowania w czasie ciągłego monitorowania glikemii dotychczasowego sposobu samokontroli cukrzycy, bez zmiany stopnia aktywności fizycznej oraz trybu życia.
8. Pobranie krwi kapilarnej w celu oznaczenia stężenia HbA_{1c}-1.
9. Rozpoczęcie pierwszego ciągłego monitorowania glikemii (CGMS-1) zgodnie z instrukcją obsługi urządzenia.
10. Po założeniu aparatu i rozpoczęciu badania pacjent udawał się do domu. Przez cały czas monitorowania pacjent mógł kontaktować się telefonicznie z prowadzącym badanie w razie jakichkolwiek pytań czy trudności związanych z obsługą aparatu. Ciągłe monitorowanie glikemii odbywało się w warunkach codziennej aktywności chorego (dom, przedszkole, szkoła, zajęcia pozaszkolne). Po zakończeniu pracy podłączonej elektrody pacjent zgłaszał się na drugą wizytę.

WIZYTA 2:

1. Analiza wyników ciągłego monitorowania glikemii, z czynnym udziałem pacjenta i jego rodziny, w oparciu o informacje zapisane w dzienniczku samokontroli cukrzycy oraz o stężenie HbA_{1c}-1.
2. Wprowadzenie stosownych zmian w terapii.

WIZYTA 3: (po okresie miesiąca od wizyty drugiej)

1. Ocena przestrzegania zaleceń dotyczących zmian w insulinoterapii.
2. Ocena bezpieczeństwa dokonanych zmian w oparciu o wyniki klasycznej samokontroli glikemii.

WIZYTA 4: (po okresie 3 miesięcy od pierwszego ciągłego monitorowania glikemii)

1. Badanie lekarskie z oceną miejsc iniekcji insuliny.
2. Analiza wyników samokontroli cukrzycy w oparciu o dane z wywiadu i z zeszytu samokontroli.
3. Przypomnienie pacjentowi i jego rodzinie zasad obsługi aparatu do ciągłego monitorowania glikemii oraz prowadzenia dzienniczka samokontroli.
4. Pobranie krwi kapilarnej w celu oznaczenia stężenia HbA_{1c}-2.
5. Rozpoczęcie drugiego ciągłego monitorowania glikemii (CGMS-2).

Podobnie jak w przypadku pierwszego badania, po założeniu aparatu i rozpoczęciu badania pacjent udawał się do domu, tak by monitorowanie odbywało się w warunkach ambulatoryjnych. Po zakończeniu pracy podłączonej elektrody pacjent zgłaszał się na ostatnią wizytę.

WIZYTA 5:

1. Analiza wyników ciągłego monitorowania w oparciu o zeszyt samokontroli oraz stężenie HbA_{1c}-2.
2. Porównanie wyników pierwszego i drugiego ciągłego monitorowania glikemii oraz stężeń HbA_{1c} oznaczonych na początku i na końcu badania.
3. Ocena wyników leczenia cukrzycy i ustalenie planu dalszego działania.

Wszystkie czynności przewidziane protokołem badania, z wyjątkiem pobrania krwi kapilarnej i oznaczenia HbA_{1c}, prowadzący badanie wykonywał osobiście.

Badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (KBET/86/B/2004).

Wszyscy uczestnicy (lub/i ich prawni opiekunowie) otrzymali pisemną informację na temat badania, jak również wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

VI. WYKAZ SKRÓTÓW ZASTOSOWANYCH W TABELACH ORAZ W RYGINACH

Baza - przepływ podstawowy w terapii pompowej

CGMS - metoda ciągłego monitorowania glikemii

CSII - intensywna insulinoterapia przy pomocy osobistej pompy insulinowej

CTC - czas trwania cukrzycy w chwili rozpoczęcia badania

czas Hiper - czas trwania okresów hiperglikemii stwierdzonych w ciągłym monitorowaniu glikemii, wyrażony liczbą godzin u jednego pacjenta na dobę

G_{SR}-CGMS - średnia wartość glikemii w badanej grupie obliczona na podstawie wyników uzyskanych metodą ciągłego monitorowania glikemii

G_{SR}-SMBG - średnia wartość glikemii w badanej grupie obliczona na podstawie wyników uzyskanych metodą klasycznej samokontroli glikemii

HbA_{1c} - hemoglobina glikowana A_{1c}

IIT - intensywna insulinoterapia z zastosowaniem wstrzykiwaczy

KIT - konwencjonalna insulinoterapia

liczba Hiper - liczba epizodów hiperglikemii stwierdzonych w ciągłym monitorowaniu glikemii, w przeliczeniu na jednego pacjenta na dobę

liczba Hipo - liczba epizodów hipoglikemii stwierdzonych w ciągłym monitorowaniu glikemii, w przeliczeniu na jednego pacjenta na dobę

NPH - insulina ludzka o przedłużonym czasie działania typu NPH

SMBG - metoda klasycznej samokontroli glikemii

TDD - dobowy dawka insuliny (ang: total daily dose)

wrb - wiek w chwili rozpoczęcia badania

wrc - wiek w chwili rozpoznania cukrzycy

% Hipo - odsetek czasu jaki stanowiły okresy hipoglikemii w czasie ciągłego monitorowania glikemii u jednego pacjenta

♀ - dziewczynka

♂ - chłopiec

Wyniki odnoszące się do oznaczenia HbA_{1c} oraz monitorowania glikemii na początku badania oznaczone są cyfrą „1”, a odnoszące się do odpowiednich wartości na końcu badania cyfrą „2”.

VII. WYNIKI

1. Ocena zachowania się glikemii dobowych u chorych w pierwszym badaniu przy zastosowaniu metody klasycznej samokontroli oraz metody ciągłego monitorowania glikemii

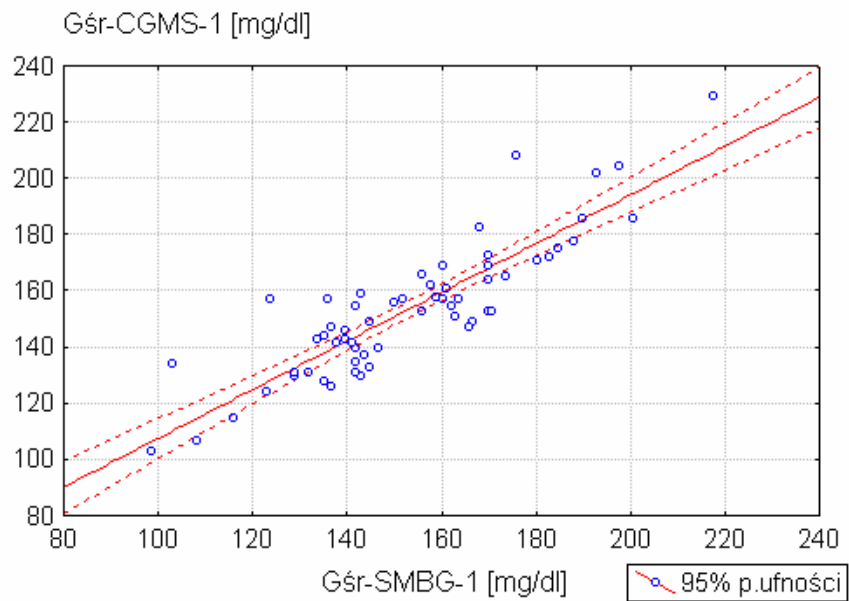
a. porównanie wyników obu sposobów monitorowania glikemii

Ciągłe monitorowanie glikemii na początku badania wykonano u 61 pacjentów. Zarejestrowano łącznie 259 dni monitorowania glikemii, spośród których 224 dni (86,5%) spełniały kryteria dokładności. 35 dni, które ich nie spełniały stwierdzono u 26 chorych. Średni czas monitorowania jednego pacjenta wynosił 4,2 dni to jest około 101 godzin (zakres 2 - 10 dni) co oznaczało wykonanie średnio 1221 pomiarów glikemii. W tym samym okresie pacjenci wykonali średnio 29 oznaczeń glikemii metodą klasycznej samokontroli. Ciągłe monitorowanie glikemii było dobrze tolerowane przez wszystkich chorych. U żadnego z uczestników nie wystąpiły objawy alergii skórnej ani miejscowego stanu zapalnego w miejscu założonej elektrody. Jedna z pacjentek podczas pierwszego badania zgłaszała okresowe dolegliwości bólowe w okolicy założonej elektrody (okolica śródbrzusza), które nie wystąpiły podczas drugiego badania, kiedy elektrodę umieszczono w tkance podskórnej pośladka. W czasie trwania badania nie stwierdzono żadnego przypadku kwasicy ketonowej, ani ketonurii wymagającej hospitalizacji. U jednego pacjenta, z wybitnie chwiejnym przebiegiem cukrzycy, u którego wcześniej występowały epizody ciężkich niedocukrzeń (wymagających pomocy osób trzecich), wystąpiło jedno niedocukrzenie bez utraty przytomności oraz drgawek, podczas którego rodzice zdecydowali się na domięśniowe podanie glukagonu. W ocenie pacjentów obsługa urządzenia rejestrującego do ciągłego monitorowania glikemii nie była skomplikowana i nie stanowiła przeszkody w poprawnym jego użytkowaniu. Żaden z pacjentów nie zrezygnował z wykonania drugiego ciągłego monitorowania z powodów trudności w obsłudze aparatu rejestrującego. Skuteczność zakładania elektrod do ciągłego monitorowania glikemii była bardzo wysoka. Spośród wszystkich 122 elektrod założonych w trakcie całego badania tylko pięć (4,1%) nie funkcjonowało prawidłowo i wymagało wymiany. Przyczyną niepowodzeń było krwawienie w miejscu założenia elektrody lub przedwczesne zakończenie jej pracy (odpowiednio po 6, 8 i 46 godzinach). Kolejnymi przyczynami przedwczesnego zakończenia ciągłego

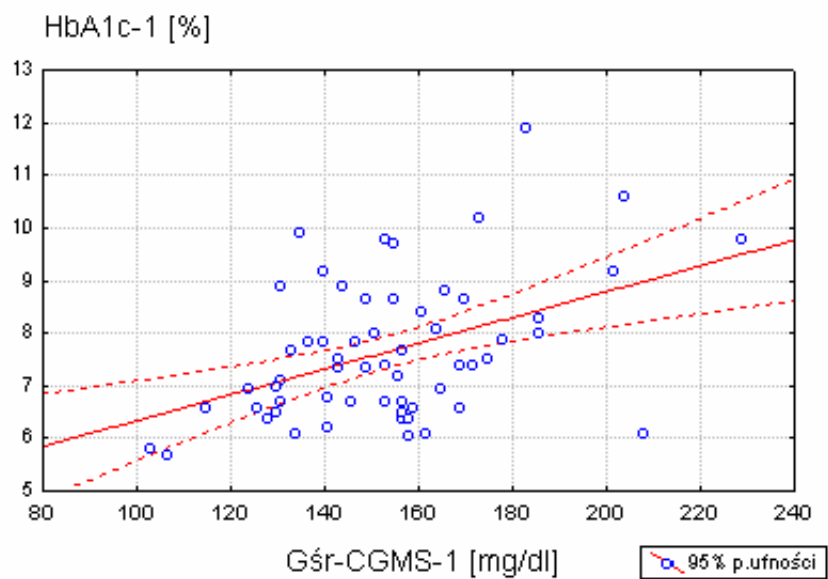
monitorowania glikemii (odpowiednio po 51, 52 i 68 godzinach) w trzech (2,6%) spośród wszystkich 117 wykonanych badań były przypadkowe błędy w obsłudze aparatu lub mechaniczne usunięcie elektrody. Sytuacje te miały miejsce tylko w okresie pierwszego monitorowania i nie wystąpiły w trakcie drugiego badania.

Na początku badania stwierdzono prawie idealną zgodność średniej wartości glikemii obliczonej na podstawie wyników ciągłego monitorowania glikemii oraz klasycznej samokontroli (wartości wpisywane przez pacjentów do pamięci urządzenia rejestrującego) [154 ± 24 mg/dl, zakres 103 - 229 vs 154 ± 24 mg/dl, zakres 99 - 218]. Pomędzy tymi średnimi stwierdzono znamienne, dodatnią korelację ($r=0,88$, $p<0,0001$) [ryc. 1]. Taką korelację uzyskano także w kontrolnym monitorowaniu glikemii na końcu badania ($r=0,99$, $p<0,0001$). Wyniki te pozwalają uważać wartości glikemii oznaczane w ciągłym monitorowaniu glikemii za odpowiadające wartościom uzyskiwanym klasyczną metodą samokontroli, co uzasadnia ich zastosowanie w modyfikacji leczenia. Na początku badania w całej badanej grupie stwierdzono także znamienne, dodatnią korelację pomiędzy średnimi wartościami glikemii obliczonymi zarówno na podstawie wyników ciągłego monitorowania jak i klasycznej samokontroli, a średnią wartością HbA_{1c}-1 (7,7%), odpowiednio: $r=0,44$, $p=0,00037$ oraz $r=0,46$, $p=0,00016$ [ryc. 2 i 3]. Podobne zależności uzyskano także na końcu badania, odpowiednio: $r=0,49$, $p=0,0001$ oraz $r=0,29$, $p=0,023$. Sugeruje to, że pomiary glikemii zarejestrowane przy pomocy ciągłego monitorowania w okresie zaledwie kilku kolejnych dni, dostarczają porównywalnych informacji jak oznaczenie stężenia HbA_{1c}, które jest odzwierciedleniem średniego stężenia glukozy we krwi z okresu ostatnich dwu - trzech miesięcy.

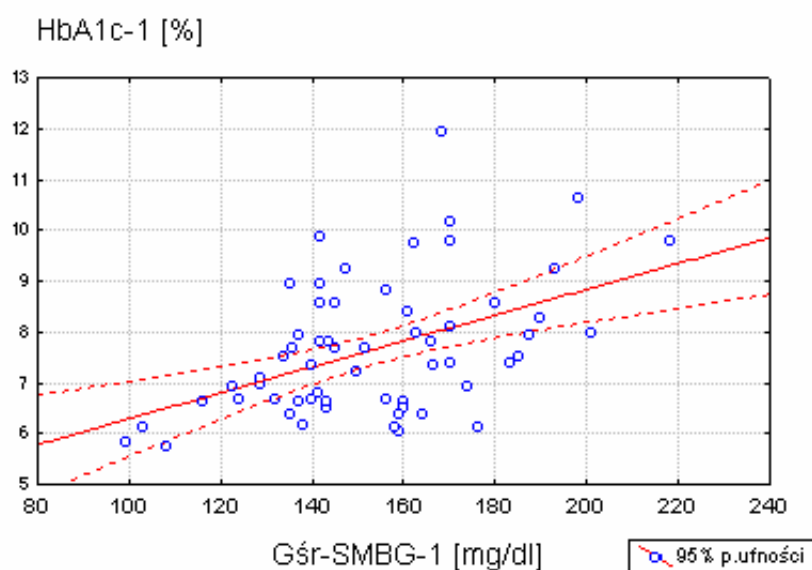
Podczas pierwszego ciągłego monitorowania glikemii u 57 spośród 61 pacjentów (93% badanej grupy) zarejestrowano łącznie 324 epizody hipoglikemii. W przeliczeniu na jednego pacjenta na dobę oznaczało to średnio 1,4 epizodów hipoglikemii, o średnim czasie trwania 1,1 godziny, co stanowiło 4,6% (zakres 0 - 27%) całkowitego czasu monitorowania. Najdłuższy zarejestrowany okres hipoglikemii trwał około 8 godzin. W tym samym czasie przy pomocy klasycznej metody samokontroli u 41 spośród 61 chorych (67% badanej grupy) zarejestrowano łącznie 108 epizodów hipoglikemii, co stanowiło w przeliczeniu na jednego pacjenta średnio 0,4 epizodów hipoglikemii na dobę [tab. III].



Rycina 1. Zależność pomiędzy średnimi wartościami glikemii obliczonymi na podstawie pomiarów ciągłego monitorowania glikemii oraz wyników klasycznej samokontroli podczas pierwszego badania w całej grupie



Rycina 2. Zależność pomiędzy średnią wartością glikemii obliczoną na podstawie wyników ciągłego monitorowania glikemii a średnią wartością HbA_{1c} na początku badania w całej grupie



Rycina 3. Zależność pomiędzy średnią wartością glikemii obliczoną na podstawie wyników klasycznej samokontroli a średnią wartością HbA_{1c} na początku badania w całej grupie

Tabela III. Liczba oraz czas trwania okresów hipoglikemii i hiperglikemii zarejestrowanych podczas pierwszego badania metodą ciągłego monitorowania glikemii (CGMS-1) oraz metodą klasycznej samokontroli (SMBG-1)

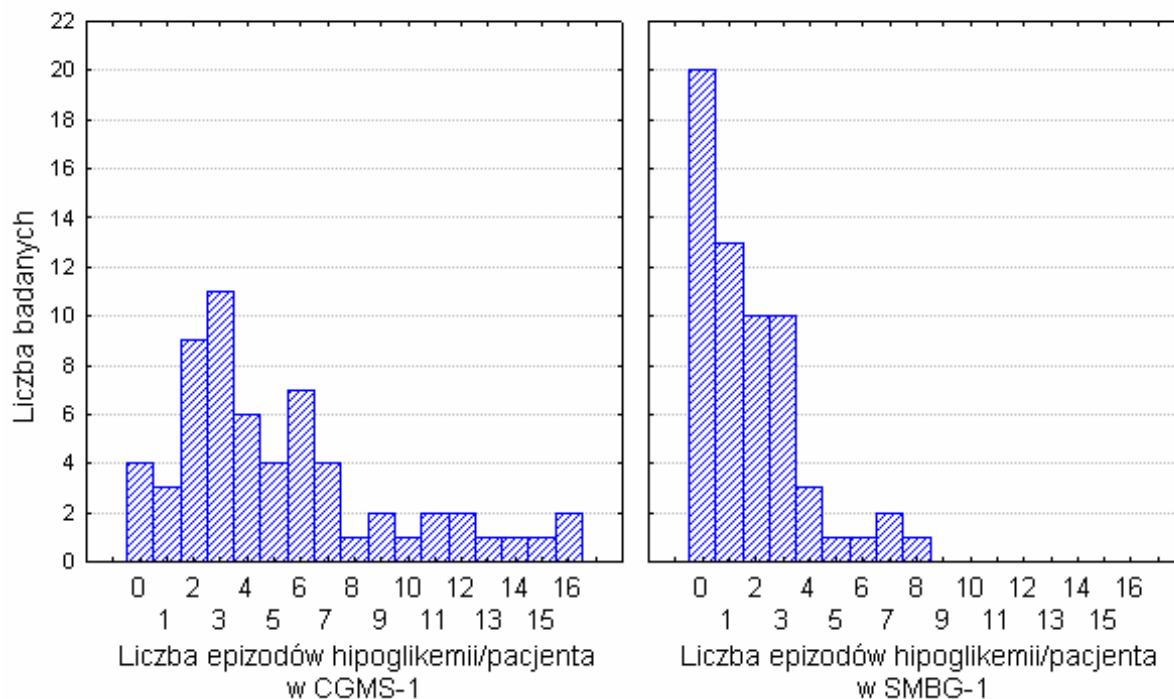
	Epizody hipoglikemii		Epizody hiperglikemii	
	CGMS-1	SMBG-1	CGMS-1	SMBG-1
liczba pacjentów	57	41	61	59
łączna liczba epizodów u wszystkich badanych	324***	108***	747***	364***
liczba epizodów/pacjenta/dobę	1,4 ± 1,0 *** (0,2-4,5)	0,4 ± 0,5*** (0,0-1,9)	2,9 ± 1,0*** (1,2 - 5,3)	1,4 ± 0,7*** (0,0-3,0)
czas trwania w godzinach/pacjenta/dobę	1,1 ± 1,2 (0,02-6,3)	-	7,3 ± 3,4 (1,0-17,0)	-
% całkowitego czasu monitorowania/pacjenta	4,6 ± 4,9 (0 - 27)	-	30,3 ± 14,4 (5 - 72)	-

*** p<0,001

Metoda ciągłego monitorowania glikemii okazała się bardziej skuteczna w wykrywaniu okresów niedocukrzeń od metody klasycznej samokontroli. Przy jej pomocy ujawniono

trzykrotnie więcej epizodów hipoglikemii niż metodą klasyczną (324 vs 108, $p < 0,00005$). 16 uczestników (28% całej grupy), u których ciągle monitorowanie wykazało obecność niedocukrzeń, nie wykryło ich obecności metodą klasycznej samokontroli [ryc. 4]. Spowodowane było to znacznie mniejszą liczbą wykonywanych przez pacjentów oznaczeń glikemii metodą klasyczną, szczególnie w nocy, oraz prawdopodobnie zjawiskiem braku świadomości hipoglikemii. Bezobjawowe hipoglikemie stanowiły bowiem 73% wszystkich wykrytych niedocukrzeń, i stwierdzono je u 88,5% badanych, zarówno w dzień jak i w nocy. Obecność nocnych niedocukrzeń wykazano u ponad 77% uczestników ($n=47$) pierwszego ciągłego monitorowania glikemii. Niedocukrzenia te stanowiły 32% wszystkich hipoglikemii ($n=103$). Zdecydowaną większość hipoglikemii nocnych (96%) stanowiły epizody nieświadomione. Tylko czterech chorych wybudziło się ze snu z powodu niedocukrzenia. Jak wykazała szczegółowa analiza dobowych profili ciągłego monitorowania glikemii jedną z najczęstszych przyczyn hipoglikemii był wysiłek fizyczny, którego wykonanie pacjenci zaznaczali w urządzeniu rejestrującym. Łącznie u 21 chorych wykazano 38 epizodów hipoglikemii powysiłkowej. 66% tych niedocukrzeń było bezobjawowych, a 24% wystąpiło w nocy. Do innych przyczyn hipoglikemii stwierdzonych w badanej grupie należały:

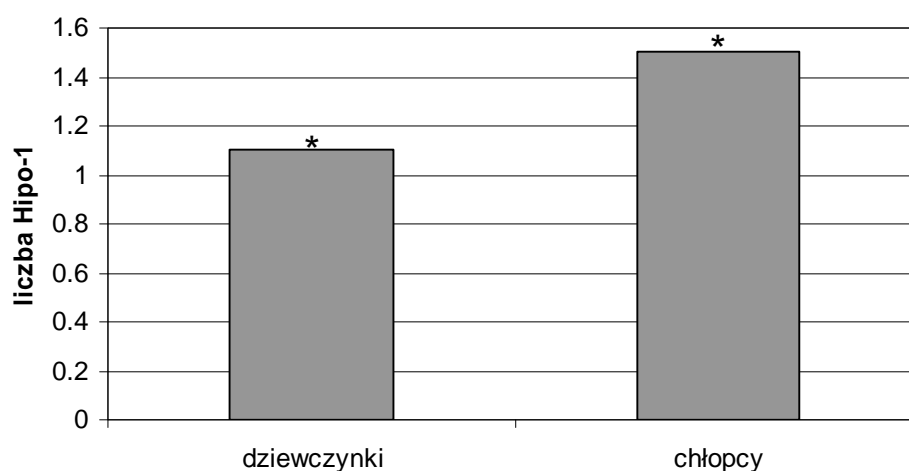
- zbyt duży bolus korekcyjny ($n=33$)
- zbyt duża dawka insuliny bazalnej ($n=16$)
- zbyt częste (co 30-40 minut) podawanie bolusów posiłkowych i/lub korekcyjnych, bez redukcji ich dawki ($n=15$)
- nieprawidłowo obliczona zawartość wymienników węglowodanowych i/lub białkowo-tłuszczowych w spożytym posiłku lub zbyt duży przelicznik jednostek insuliny/wymiennik węglowodanowy lub białkowo-tłuszczowy, co w efekcie powodowało podanie zbyt dużej dawki insuliny posiłkowej ($n=24$)
- spożycie zbyt małej ilości wymienników węglowodanowych w sytuacji stwierdzenia hipoglikemii lub brak zatrzymania osobistej pompy insulinowej w takiej sytuacji ($n=5$)
- opuszczenie posiłku po podaniu insuliny krótko działającej ($n=2$)



Rycina 4. Porównanie liczby chorych, u których na początku badania stwierdzono określoną liczbę epizodów hipoglikemii zarejestrowanych za pomocą ciągłego monitorowania glikemii oraz klasycznej metody samokontroli

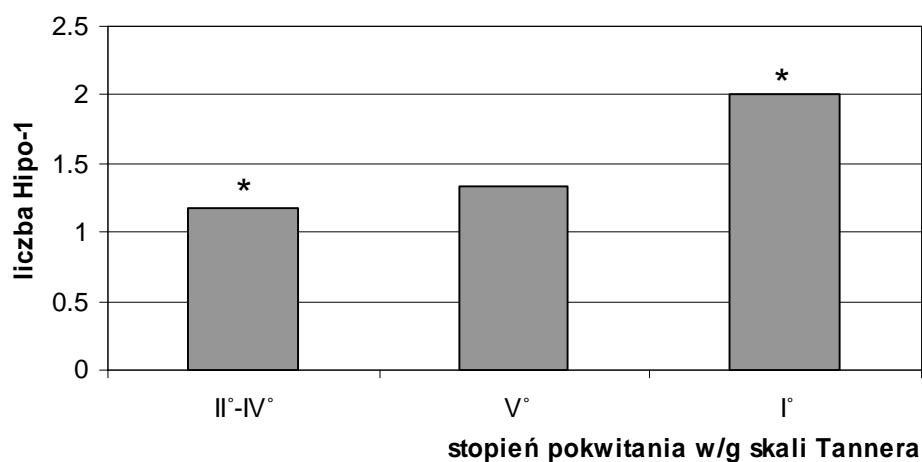
Analiza liczby epizodów hipoglikemii wykrytych za pomocą ciągłego monitorowania glikemii, przypadających na jednego chorego na dobę wykazała, że znamiennie więcej niedocukrzeń występowało u chłopców niż u dziewcząt (1,5 vs 1,1 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,047$) [ryc 5]. Także czas trwania tych niedocukrzeń, wyrażony jako odsetek czasu trwania ciągłego monitorowania glikemii u jednego chorego, był istotnie dłuższy u chłopców niż u dziewcząt (6,0 vs 3,2%, $p=0,0219$). Znamiennie więcej hipoglikemii stwierdzono także u dzieci najmłodszych, przed okresem pokwitania, w porównaniu z chorymi pokwitającymi (2,0 vs 1,2 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,015$) [ryc. 6].

Odsetek jaki stanowiła normoglikemia podczas pierwszego ciągłego monitorowania glikemii wyniósł w całej grupie średnio 65% czasu badania (zakres 25 - 93%).



* $p < 0,05$

Rycina 5. Liczba epizodów hipoglikemii przypadających na jednego pacjenta na dobę w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od płci



* $p < 0,05$

Rycina 6. Liczba epizodów hipoglikemii przypadających na jednego pacjenta na dobę w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stopnia pokwitania

Podobnie jak w przypadku hipoglikemii metoda ciągłego monitorowania glikemii okazała się także bardziej skuteczna od klasycznej metody samokontroli w wykrywaniu epizodów hiperglikemii, szczególnie tych występujących po posiłkach oraz w nocy. Wyniki pierwszego ciągłego monitorowania glikemii ujawniły u wszystkich 61 badanych obecność

łącznie 747 epizodów hiperglikemii. W ciągu jednego dnia, każdy badany doświadczał średnio 2,9 epizodów hiperglikemii o łącznym czasie trwania 7,3 godziny, co stanowiło średnio 30,3 % (zakres 5-72%) czasu całego badania. Najdłuższy epizod hiperglikemii trwał nieprzerwanie przez około 20 godzin. W tym samym czasie za pomocą klasycznej metody samokontroli u 59 spośród 61 chorych (97% badanej grupy) stwierdzono łącznie ponad połowę mniej epizodów hiperglikemii, to jest 364 przecukrzeń ($p < 0,00005$). W przeliczeniu na jednego pacjenta oznaczało to średnio 1,4 epizodów hiperglikemii na dobę [tab. III]. Dwóch pacjentów spośród 61 uczestników (3,2%) za pomocą klasycznej samokontroli nie wykryło ani jednej hiperglikemii, której obecność potwierdzało ciągle monitorowanie glikemii. Wynikać to mogło z mniejszej liczby oznaczeń glikemii wykonywanych przez pacjentów za pomocą klasycznej metody samokontroli, głównie po posiłkach oraz w nocy. Szczegółowa analiza wyników pierwszego ciągłego monitorowania glikemii wykazała u 49% badanych obecność objawu brzasku, a u 56% pacjentów epizody hiperglikemii „z odbicia”. U wszystkich 61 uczestników potwierdzono obecność hiperglikemii poposiłkowej, która była najczęstszą przyczyną przecukrzeń, a której przyczyną u podanej liczby pacjentów był:

- zbyt mały bolus korekcyjny lub brak dawki korekcyjnej (często spowodowany brakiem oznaczenia glikemii przed posiłkiem) (n=45)
- zbyt krótki odstęp czasu pomiędzy podaniem insuliny a spożyciem posiłku, lub podanie insuliny po posiłku (n=40)
- zbyt niska dawka insuliny do posiłku (za mały przelicznik jednostek insuliny/wymienników węglowodanowych oraz wymiennik tłuszczowo-białkowych w terapii pompowej) (n=37)
- dojadanie „nadprogramowych” przekąsek bez podania dodatkowego bolusa posiłkowego (n=24)
- nieprawidłowy skład posiłku (produkty o wysokim indeksie glikemicznym lub o dużej zawartości kalorii białkowo-tłuszczowych) (n=19)
- nieprawidłowe (zaniżone) wyliczenie wymienników węglowodanowych lub białkowo-tłuszczowych (n=15)
- opuszczenie iniekcji insuliny (szczególnie u pacjentów z pompą osobistą) (n=11)
- podanie zbyt dużej ilości wymienników węglowodanowych w przypadku stwierdzenia hipoglikemii (n=8)

Błąd w postępowaniu po stwierdzeniu hipoglikemii, był także przyczyną dużej chwiejności glikemii. Spożycie wtedy nadmiernej ilości wymienników węglowodanowych było pierwszym elementem błędnego koła, prowadziło bowiem do znacznej hiperglikemii, która wymagała podania dużego bolusa korekcyjnego, który z kolei prowadził do kolejnej hipoglikemii, itd.

Epizody hiperglikemii innej niż poposiłkowa, „z odbicia” czy wynikająca z objawu brzasku spowodowane były w badanej grupie:

- zbyt małą dawką insuliny bazalnej (n=14)
- niedoborem insuliny wynikającym ze złej techniki iniekcji lub podawaniem insuliny w ogniska lipohipertrofii (n=14)
- opuszczeniem dawki insuliny bazalnej lub niedziałającym wkłuciem w przypadku terapii pompowej (n=11)
- kilkugodzinnym odłączeniem osobistej pompy insulinowej (n=3)
- sytuacją stresową (n=3)

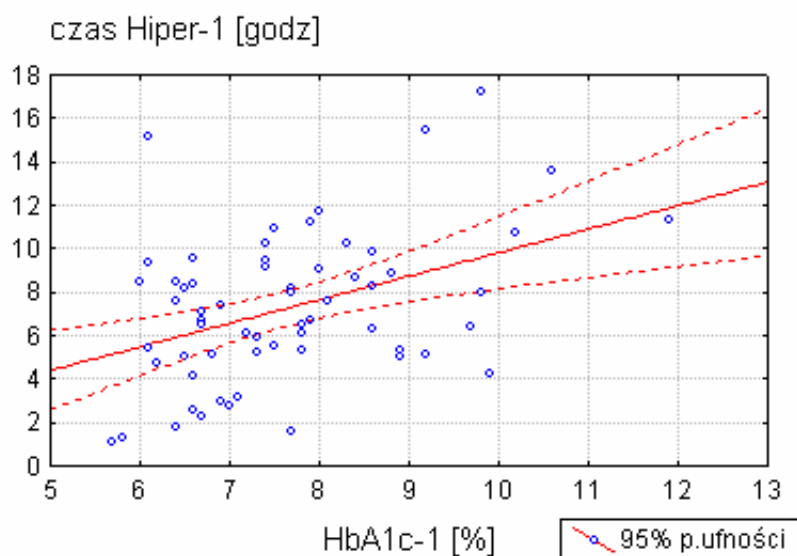
Porównanie czasu trwania hiperglikemii zarejestrowanych w ciągłym monitorowaniu glikemii u chorych o różnym stopniu wyrównania cukrzycy wykazało znamienne różnice. Hiperglikemie trwały dłużej u pacjentów ze złym wyrównaniem cukrzycy w porównaniu z pacjentami, u których stopień wyrównania cukrzycy był dobry. Były to różnice znamienne zarówno gdy czas trwania okresów hiperglikemii przedstawiono jako średnią liczbę godzin przypadających na jednego chorego na dobę (5,3 vs 8,1 godzin, $p=0,0083$) [ryc. 7], jak i jako odsetek czasu trwania ciągłego monitorowania glikemii (22,5 vs 33,8%, $p=0,0114$). Wykazano także, że w pierwszym badaniu u pacjentów stosujących szybko działające analogi występowało istotnie mniej epizodów hiperglikemii w porównaniu z chorymi otrzymującymi krótko działającą insulinę ludzką (2,6 vs 3,4 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,02$). U chorych leczonych osobistymi pompami liczba przecukrzeń była najmniejsza (2,5 epizodów/pacjenta/dobę). Stwierdzono natomiast tendencję do występowania większej liczby hiperglikemii u dzieci przed okresem pokwitania (3,5 epizodów/pacjenta/dobę) oraz u tych, które najkrócej (mniej niż 3 lata) leczone były z powodu cukrzycy (3,5 epizodów/pacjenta/dobę). Nie były to jednak różnice znamienne.



** p<0,01

Rycina 7. Średni czas trwania okresów hiperglikemii przypadający na jednego pacjenta na dobę w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy

Pomiędzy hiperglikemią zarejestrowaną w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii, wyrażoną jako średnia liczba godzin przecukrzeń u jednego pacjenta na dobę, a średnią wartością HbA_{1c} na początku badania (HbA_{1c}-1) stwierdzono istotną, dodatnią korelację ($r = 0,41$, $p = 0,00096$) [ryc. 8]. Podobną zależność pomiędzy tymi zmiennymi wykazano także na końcu badania ($r = 0,48$, $p = 0,0002$). Stwierdzono ponadto dodatnią korelację pomiędzy HbA_{1c}-2 a liczbą epizodów hiperglikemii u jednego pacjenta dziennie ($r = 0,35$, $p = 0,0077$). Istnienie zależności pomiędzy średnią wartością HbA_{1c} a liczbą oraz czasem trwania hiperglikemii, przy braku takich zależności dla hipoglikemii wskazuje, że na stężenie HbA_{1c} większy wpływ mają podwyższone wartości glikemii niż wartości odpowiadające hipoglikemii.



Rycina 8. Zależność pomiędzy czasem trwania epizodów hiperglikemii zarejestrowanych w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii a średnią wartością HbA_{1c} na początku badania w całej grupie

b. zmiany w terapii wprowadzone na podstawie wyników pierwszego ciągłego monitorowania glikemii

Analiza dobowych profili glikemii zarejestrowanych metodą ciągłego monitorowania glikemii w oparciu o informacje zawarte w zeszycie samokontroli oraz stężenie HbA_{1c}, dostarczyła zarówno zespołowi edukacyjnemu jak i poszczególnym chorym nowych danych, które nie były osiągalne przy pomocy samej klasycznej samokontroli glikemii. Należały do nich przede wszystkim informacje na temat szybkości i kierunku zmian glikemii oraz ich natężenia, jak również czasu wystąpienia oraz czasu trwania okresów hipoglikemii lub hiperglikemii w zależności od: rodzaju, wielkości i składu spożywanego posiłku, rodzaju, wielkości i czasu podania bolusa posiłkowego i korekcyjnego czy dawki insuliny bazalnej, reakcji na wysiłek fizyczny oraz stres. W przypadku dwojga pacjentów (dziewczynki i chłopca) pozwoliły one ponadto na ujawnienie wprowadzanych przez pacjenta

nieprawdziwych danych do zeszytu samokontroli, co wyjaśniło przyczynę dotychczasowych trudności w uzyskaniu dobrej kontroli glikemii oraz rozbieżności pomiędzy wynikami glikemii zapisanymi w zeszycie samokontroli a oznaczonymi wartościami HbA_{1c}. W oparciu o uzyskane dane oraz o wartości stężenia HbA_{1c} dokonano zmian leczenia u wszystkich chorych. Tylko u 4 chorych modyfikacja terapii cukrzycy polegała na zmianie modelu insulinoterapii (z konwencjonalnej na intensywną). Pozostali uczestnicy (57 spośród 61 pacjentów) wymagali przede wszystkim przypomnienia i zwrócenia uwagi na konieczność przestrzegania podstawowych zasad samokontroli cukrzycy. Zalecane u nich zmiany w terapii polegały na:

1. wprowadzeniu bolusa korekcyjnego lub zaleceniu prawidłowego obliczania jego wielkości (u 55 chorych)
2. zachowaniu odpowiedniego odstępu czasowego pomiędzy iniekcją insuliny posiłkowej a posiłkiem, szczególnie w przypadku stwierdzenia hiperglikemii przedposiłkowej wymagającej podania bolusa korekcyjnego (u 40 pacjentów)
3. skorygowaniu przeliczników jednostek insuliny/wymiennik węglowodanowy lub wymiennik białkowo-tłuszczowy w terapii pompowej lub obliczeniu nowych dawek insuliny posiłkowej w przypadku terapii penowej
 - a. dla wszystkich posiłków (u 33 uczestników)
 - b. dla pojedynczych posiłków (u 19 pacjentów)
4. wprowadzeniu zmian w żywieniu (u 46 chorych) polegających na:
 - a. spożywaniu posiłków oraz pokarmów zawierających odpowiednią ilość i jakość białek, tłuszczów oraz węglowodanów, z uwzględnieniem ich indeksu glikemicznego
 - b. poprawnym obliczaniu wymienników węglowodanowych oraz białkowo-tłuszczowych
 - c. uporządkowaniu diety i regularnym spożywaniu posiłków (20 uczestników spożywało posiłki i podawało bolusy posiłkowe co 20-40 minut, a z kolei 5 chorych jadło tylko 2 posiłki dziennie)
 - d. niedojadaniu między posiłkami
5. modyfikacji dawki insuliny krótko działającej przed wysiłkiem fizycznym (u 13 pacjentów) i/lub insuliny bazalnej w nocy po aktywności fizycznej (u 19 uczestników). U chorych korzystających z osobistej pompy insulinowej sugerowano w

tych przypadkach wykorzystanie zmniejszonego wlewu podstawowego (tzw. baza „A”)

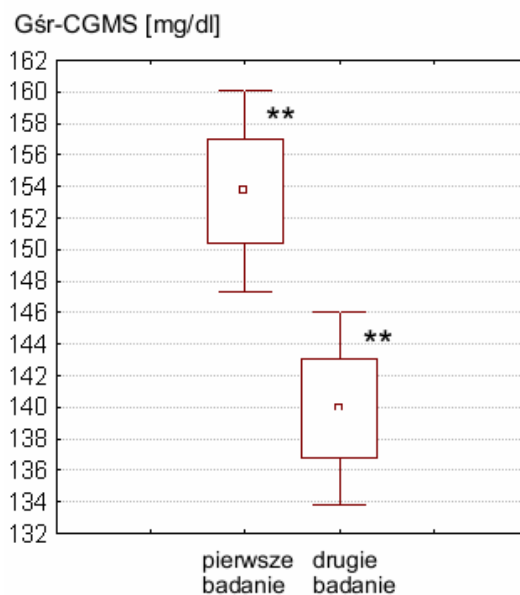
6. zmianie dawki insuliny bazalnej (u 28 pacjentów)
7. adaptacji dawki insuliny posiłkowej, a w przypadku terapii pompowej także rodzaju stosowanego bolusa posiłkowego, w zależności od wielkości i składu posiłku (u 16 badanych)
8. zmianie miejsca iniekcji czy założenia wkłucia z powodu obecności ognisk lipohipertrofii lub w celu lepszego wykorzystania farmakokinetycznych właściwości preparatu insulinowego (u 13 chorych)
9. stosowaniu bolusów złożonych w terapii pompowej (u 13 chorych)
10. zaplanowaniu poprawnego postępowania w przypadku stwierdzenia hipoglikemii, z uwzględnieniem ilości i rodzaju podawanych węglowodanów oraz pory następnego posiłku (u 13 chorych)
11. zwiększeniu liczby iniekcji insuliny (u 12 chorych);
12. dokonywaniu rutynowej wymiany wkłucia w terapii pompowej co 3-4 dni (u 8 chorych)
13. bezwzględnym podawaniu bolusa posiłkowego do każdego posiłku w terapii pompowej (u 7 chorych) i konieczności spożycia posiłku po podaniu insuliny posiłkowej (u 2 osób)
14. zmianie godziny podania insuliny bazalnej (u 6 chorych)
15. bezwzględnym oznaczaniu glikemii przed każdym podaniem szybko działającego analogu (u 4 chorych)
16. zmianie preparatu insuliny posiłkowej z krótko działającej na szybko działający analog (u 3 chorych)
17. zmianie preparatu insuliny bazalnej z NPH na glarginę (u 5 chorych)
18. bezwzględnym oznaczaniu ketonurii w przypadku utrzymujących się kilka godzin hiperglikemii u pacjentów leczonych pompą (u 3 chorych)
19. zatrzymywaniu pompy osobistej w wypadku stwierdzenia hipoglikemii (u 3 pacjentów)
20. poprawnym wykonywaniu oznaczenia glikemii (u 1 chorej) oraz iniekcji insuliny (u 1 badanego)

2. Porównanie wyników ciągłego monitorowania glikemii przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii

Po okresie 3 miesięcy od wprowadzenia zmian w leczeniu cukrzycy na podstawie wyników pierwszego ciągłego monitorowania u 56 spośród 61 uczestników badania (29 dziewcząt i 27 chłopców, 92% całej grupy) wykonano badanie kontrolne. Zarejestrowano łącznie 246 dni ciągłego monitorowania glikemii, spośród których 225 dni (91,5%) spełniało kryteria dokładności. Średni czas badania jednego pacjenta wynosił 4,4 dni, to jest około 105 godzin, zakres 3 - 7 dni, co oznaczało wykonanie 1269 oznaczeń glikemii. W odniesieniu do powyższych danych wyniki pierwszego oraz drugiego badania nie różniły się istotnie.

a. średnia wartość glikemii

W badanej grupie obserwowano korzystne zmniejszenie się średniej wartości glikemii obliczonej na podstawie pomiarów ciągłego monitorowania. W badaniu kontrolnym wynosiła ona 140 ± 23 mg/dl (zakres 94-193 mg/dl) i była znacząco mniejsza od średniej wartości glikemii na początku badania równej 154 ± 24 mg/dl (zakres 103-229 mg/dl) ($p=0,00139$) [ryc. 9].



** $p < 0,01$

Rycina 9. Porównanie średniej wartości glikemii obliczonej na podstawie pomiarów pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w całej grupie

b. epizody hipoglikemii

W trakcie drugiego ciągłego monitorowania glikemii u 51 spośród 56 uczestników (91% pacjentów) zarejestrowano łącznie 303 okresy niedocukrzeń. W przeliczeniu na jednego chorego stanowiło to średnio $1,3 \pm 0,9$ epizodów hipoglikemii na dobę [tab. IV]. Porównując wyniki pierwszego i drugiego ciągłego monitorowania stwierdzono zmniejszenie się średniej liczby epizodów hipoglikemii przypadającej na jednego chorego na dobę na końcu badania, jakkolwiek nie była to różnica znamienne ($1,4 \pm 1,0$ vs $1,3 \pm 0,9$, $p=0,46$).

Tabela IV. Porównanie liczby oraz czasu trwania okresów hipoglikemii stwierdzonych podczas pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii

	Epizody hipoglikemii	
	CGMS - 1	CGMS - 2
liczba oraz odsetek pacjentów u których stwierdzono epizody hipoglikemii	57/61 [93%]	51/56 [91%]
liczba epizodów hipoglikemii/pacjenta/dobę	$1,4 \pm 1,0$ (0,2 - 4,5)	$1,3 \pm 0,9$ (0,2 - 3,6)
czas trwania epizodów hipoglikemii/pacjenta/dobę [godz.]	$1,1 \pm 1,2$ (0 - 6,3)	$1,6 \pm 1,7$ (0 - 8,1)
odsetek czasu trwania okresów hipoglikemii/pacjenta [%]	$4,6 \pm 4,9^*$ (0 - 27)	$7,0 \pm 7,1^*$ (0 - 34)

* $p<0,05$

Porównanie liczby epizodów hipoglikemii bezobjawowej oraz uświadomionej, zarówno w dzień jak i w nocy, w przeliczeniu na jednego chorego na dobę, także wykazało korzystne zmiany po 3 miesiącach od wprowadzenia modyfikacji w leczeniu cukrzycy. Przy porównywalnej bowiem liczbie wszystkich epizodów hipoglikemii stwierdzonych w ciągłym monitorowaniu glikemii ($1,4$ vs $1,3$, $p=0,46$), istotnie zmniejszyła się liczba hipoglikemii nieświadomionych ($0,9$ vs $0,7$, $p=0,045$), i to zarówno dziennych jak i nocnych, a zwiększyła się liczba niedocukrzeń odczuwanych w ciągu doby przez pacjentów ($0,4$ vs $0,6$, $p=0,04$) [tab. V]. W drugim ciągłym monitorowaniu glikemii niedocukrzeżenia nieświadomione stanowiły znamienne mniejszy odsetek wszystkich hipoglikemii nocnych w porównaniu z pierwszym badaniem (80 vs 96% , $p=0,0005$). Na końcu badania obecność nocnych hipoglikemii stwierdzono u nieco mniejszej liczby chorych niż na początku badania

(73 vs 77%, $p=0,61$). Po 3 miesiącach od wprowadzenia zmian w leczeniu cukrzycy zmniejszyła się także, choć nie znamienne, liczba chorych, u których stwierdzono hipoglikemie bezobjawowe (84 vs 88,5%, $p=0,53$). Nadal jednak hipoglikemie nocne stanowiły około 30% wszystkich wykrytych niedocukrzeń. Jedną z najczęstszych przyczyn nocnych niedocukrzeń w obu badaniach była aktywność fizyczna. Epizody hipoglikemii powysiłkowej w drugim monitorowaniu stwierdzono bowiem u tej samej liczby uczestników jak w pierwszym badaniu ($n=21$). Porównywalny w obu badaniach odsetek niedocukrzeń wystąpił w nocy po zwiększonym wysiłku fizycznym (24 vs 29%), ale na końcu badania mniej było epizodów nieświadomych (41 vs 66%), jakkolwiek nie były to różnice znamienne ($p=0,33$).

Tabela V. Porównanie liczby epizodów hipoglikemii nocnej, dziennej, uświadomionej i nieświadomionej stwierdzonych w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w przeliczeniu na jednego pacjenta na dobę

Hipoglikemia	uświadomiona		nieświadomiona		razem	
	CGMS-1	CGMS-2	CGMS-1	CGMS-2	CGMS-1	CGMS-2
nocna	0,016	0,086	0,4	0,3	0,4	0,4
dzienna	0,3	0,4	0,5	0,4	0,9	0,8
razem	0,4*	0,6*	0,9*	0,7*	1,4	1,3

* $p=0,05$

Średni czas trwania okresów hipoglikemii, wyrażony jako liczba godzin hipoglikemii u jednego chorego na dobę, nie różnił się istotnie w obu badaniach ciągłego monitorowania glikemii ($1,1 \pm 1,2$ vs $1,6 \pm 1,7$ godz., $p=0,11$). Jednak gdy czas trwania okresów hipoglikemii przedstawiono jako odsetek czasu trwania ciągłego monitorowania glikemii u jednego chorego, to okazało się, że jego wartość na końcu badania była znamienne wyższa niż na początku badania ($4,6 \pm 4,9$ vs $7 \pm 7,1\%$, $p=0,033$) [tab. IV].

c. epizody hiperglikemii

Na końcu badania przy pomocy ciągłego monitorowania glikemii u wszystkich 56 badanych stwierdzono łącznie 561 okresów hiperglikemii, co w przeliczeniu na jednego pacjenta wynosiło średnio $2,3 \pm 0,8$ epizody hiperglikemii na dobę i oznaczało znamienne poprawę w stosunku do wyniku pierwszego ciągłego monitorowania glikemii ($2,9 \pm 1,0$ epizodów hiperglikemii/pacjenta/dobę) ($p=0,000094$) [tab. VI].

Tabela VI. Porównanie liczby oraz czasu trwania okresów hiperglikemii stwierdzonych w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii

	Epizody hiperglikemii	
	CGMS - 1	CGMS - 2
liczba oraz odsetek pacjentów u których stwierdzono epizody hiperglikemii	61/61 [100%]	56/56 [100%]
liczba epizodów hiperglikemii/pacjenta/dobę	$2,9 \pm 1,0^{***}$ (1,2-5,3)	$2,3 \pm 0,8^{***}$ (0,5-3,8)
czas trwania epizodów hiperglikemii/pacjenta/dobę [godz.]	$7,3 \pm 3,4^{**}$ (1,0 - 17,0)	$5,7 \pm 3,1^{**}$ (0,3 - 13,2)
odsetek czasu trwania okresów hiperglikemii/pacjenta [%]	$30,3 \pm 14,4^{**}$ (5 - 72)	$23,8 \pm 12,5^{**}$ (2 - 55)

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Po 3 miesiącach od wprowadzenia zmian w terapii także czas trwania okresów hiperglikemii był znamienne krótszy. Średnia liczba godzin hiperglikemii przypadająca na jednego pacjenta na dobę, w trakcie drugiego monitorowania wynosiła 5,7 godz. i była istotnie mniejsza od stwierdzonej w pierwszym badaniu (7,3 godz.) ($p=0,003$). Ta korzystna zmiana była także obecna, gdy czas trwania przecukrzeń wyrażono odsetkiem czasu trwania całego monitorowania glikemii u jednego chorego (30,3 vs 23,8%, $p=0,003$) [tab. VI].

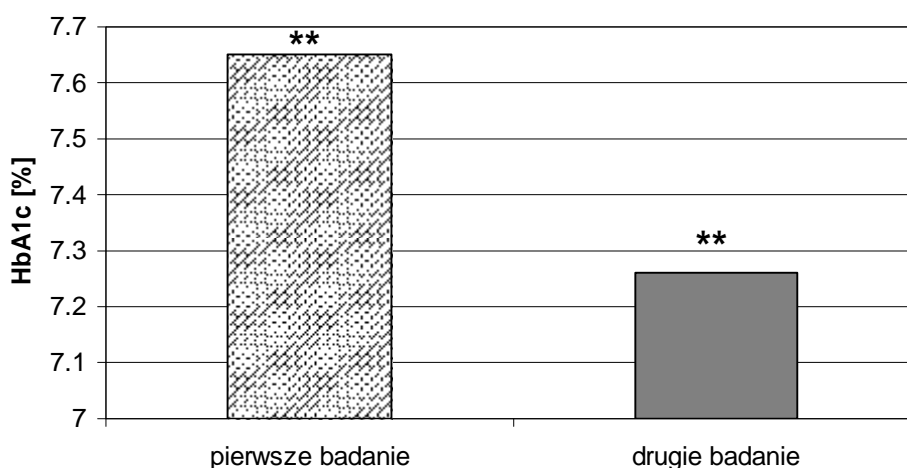
W drugim ciągłym monitorowaniu glikemii epizody hiperglikemii z odbicia oraz poranne hiperglikemie wynikające z objawu brzasku stwierdzono u podobnego odsetka chorych, odpowiednio 56 vs 57% oraz 49 vs 48%. Tak jak w pierwszym badaniu najczęstszą

przyczyną przecukrzeń była hiperglikemia poposiłkowa, którą stwierdzono u wszystkich, za wyjątkiem jednej pacjentki, uczestników drugiego ciągłego monitorowania.

Korzystnym zjawiskiem na końcu badania była także tendencja do wydłużenia czasu normoglikemii przypadającego na jednego pacjenta, od średnio 65% (zakres 25-93%) do 69% (zakres 42-94%) czasu trwania ciągłego monitorowania glikemii.

d. stężenie hemoglobiny glikowanej A_{1c}

Średnie stężenie HbA_{1c} na początku badania wynosiło w całej grupie $7,65 \pm 1,3\%$ (zakres 5,7-11,9%). Wartość ta po okresie 3 miesięcy od wprowadzenia modyfikacji w leczeniu cukrzycy na podstawie wyników pierwszego ciągłego monitorowania glikemii obniżyła się istotnie i wynosiła w całej grupie $7,26 \pm 1,3\%$ (zakres 5,3 - 12,1%, $p = 0,00236$) [ryc. 10].

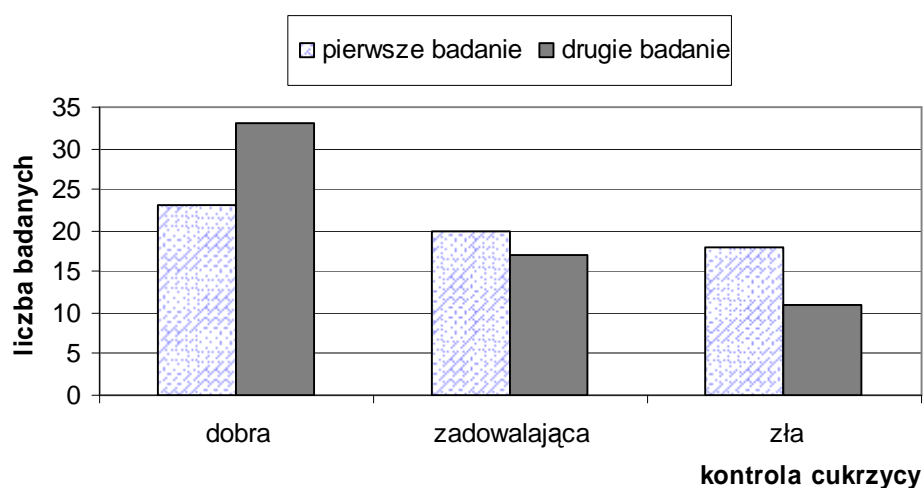


** $p < 0,01$

Rycina 10. Średnia wartość HbA_{1c} w całej badanej grupie przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy

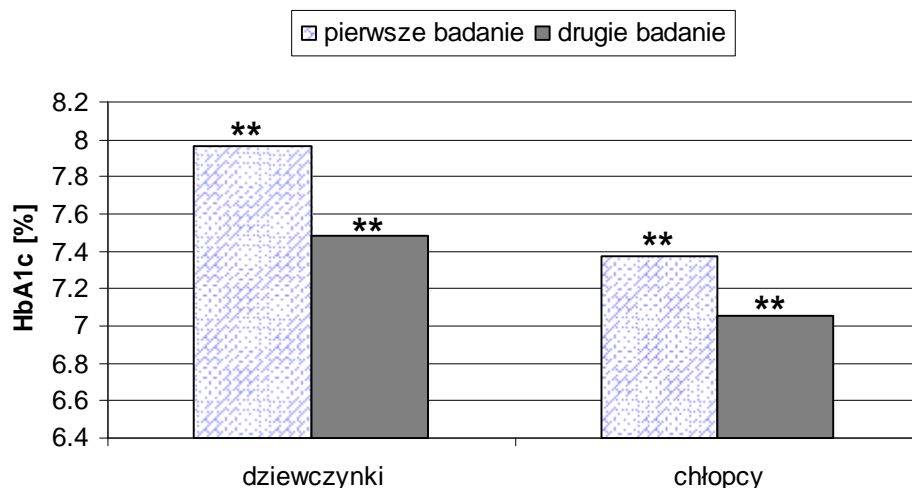
Korzystne zmniejszenie się stężenia HbA_{1c} na końcu badania stwierdzono u 43 chorych (70% badanej grupy) [Aneks 2]. U 18 z nich stężenie HbA_{1c} zmniejszyło się na tyle, że zakwalifikowani zostali do korzystniejszego stopnia kontroli cukrzycy (ze złej na zadowalającą lub na dobrą, albo z zadowalającej na dobrą). U czterech badanych po 3 miesiącach nie stwierdzono zmian w stężeniu HbA_{1c}, ale w większości byli to chorzy z wyjściową dobrą kontrolą glikemii. Stężenia HbA_{1c} wynosiły u nich bowiem, odpowiednio

6,1%, 6,4%, 6,6% oraz 8,4%. Spośród 14 chorych (23% badanej grupy), u których kontrolne stężenie HbA_{1c} było wyższe, sześć osób zarówno na początku jak i na końcu badania miało dobrą kontrolę cukrzycy, a czworo złą. Tylko u czworga badanych wzrost stężenia HbA_{1c} spowodował, że na końcu badania zakwalifikowani oni zostali do gorszego stopnia wyrównania cukrzycy. Tak więc, na końcu badania kryterium dobrej kontroli cukrzycy spełniało 54% chorych (n=33), zadowalającej 28% (n=17), a złej kontroli 18% chorych (n=11). Było to korzystne zwiększenie odsetka chorych zakwalifikowanych do lepszego stopnia kontroli cukrzycy w porównaniu do odsetka chorych zakwalifikowanych do kolejnych stopni kontroli cukrzycy na początku badania: odpowiednio 38% (n=23), 33% (n=20) oraz 29% (n=18) [ryc. 11].



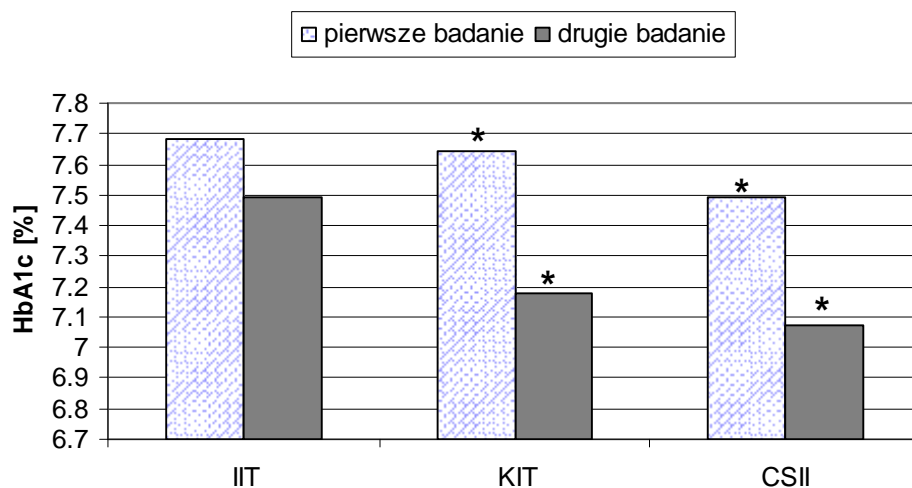
Rycina 11. Porównanie liczby pacjentów z dobrą, zadowalającą oraz złą kontrolą cukrzycy przed oraz po wprowadzeniu zmian w leczeniu

Istotne obniżenie się stężenia HbA_{1c} stwierdzono w całej grupie, bez względu na płeć [ryc. 12], wiek w chwili rozpoczęcia badania, wiek rozpoznania cukrzycy, czas trwania cukrzycy, stopień pokwitania, model insulinoterapii [ryc. 13], rodzaj insuliny posiłkowej i bazalnej, dobową dawkę insuliny na końcu badania oraz stopień wyrównania cukrzycy. Świadczy to o tym, że decydującym czynnikiem dla uzyskania poprawy HbA_{1c} była modyfikacja leczenia cukrzycy oraz poprawa samokontroli dokonana w oparciu o wyniki pierwszego ciągłego monitorowania glikemii.



** p<0,01

Rycina 12. Średnie wartości HbA_{1c} u dziewcząt i u chłopców przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy



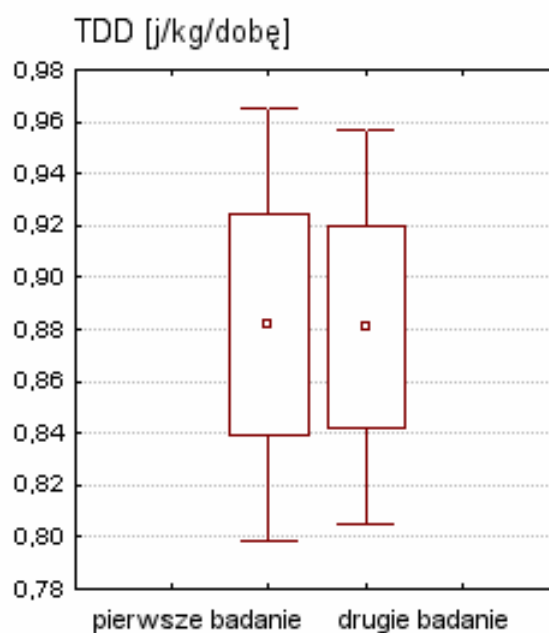
* p<0,05

Rycina 13. Średnie wartości HbA_{1c} u chorych leczonych przy zastosowaniu różnych modeli insulinoterapii przed oraz po wprowadzeniu zmian w leczeniu cukrzycy

e. dobową dawkę insuliny

Zmniejszenie stężenia HbA_{1c} w całej grupie na końcu badania uzyskano bez zwiększenia dobowej dawki insuliny. Na końcu badania wynosiła ona w całej grupie średnio $0,87 \pm 0,24$ j/kg/d i nie różniła się istotnie od dobowej dawki insuliny na początku badania ($0,89 \pm 0,25$ j/kg/d) ($p=0,43$). Podkreślić należy, że średnia dobową dawkę insuliny nie

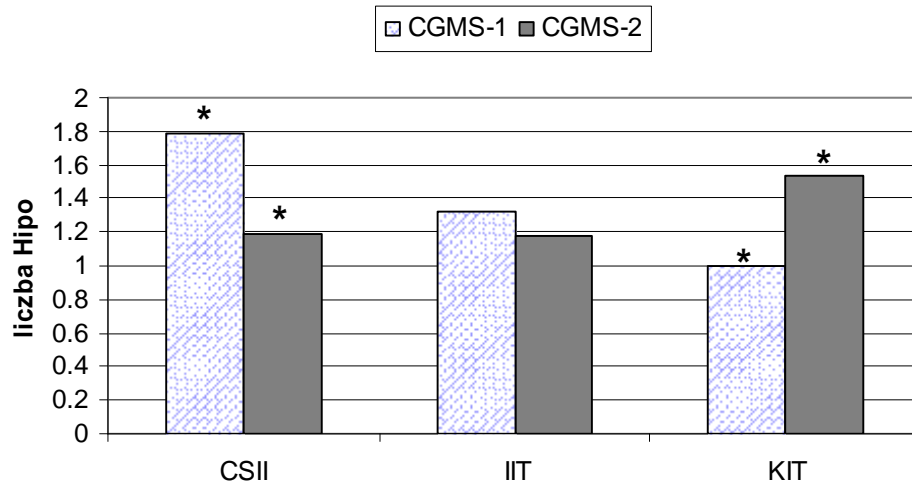
wzrosła także gdy analizie poddano tylko tych chorych, u których na końcu badania uzyskano obniżenie stężenia HbA_{1c} (0,88 vs 0,88 j/kg/d, p=0,96) [ryc. 14]. Natomiast u tych chorych, u których stężenie HbA_{1c} po 3 miesiącach było wyższe niż na początku badania, stwierdzono istotne obniżenie dobowej dawki insuliny (0,91 vs 0,86 j/kg/d, p=0,03). Wyniki te wskazują na wpływ także innych czynników, oprócz dobowej dawki insuliny, na wyniki kontroli cukrzycy. Świadczyć o tym może także to, że w badanej grupie nie stwierdzono istnienia zależności pomiędzy dobową dawką insuliny a średnią wartością HbA_{1c} zarówno na początku, jak i na końcu badania.



Rycina 14. Porównanie średniej dobowej dawki insuliny przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy u chorych, u których na końcu badania stwierdzono obniżenie stężenia HbA_{1c}

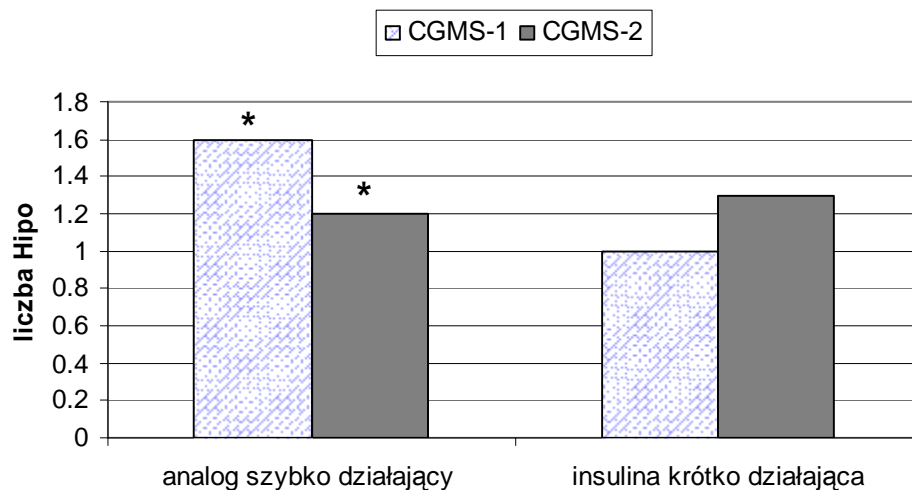
3. Próba ustalenia czynników odpowiedzialnych za różnice w odniesieniu do liczby i czasu trwania epizodów hipoglikemii oraz hiperglikemii stwierdzonych przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy

W tym celu dokonano analizy statystycznej, aby określić czy takie parametry jak płeć, wiek w chwili rozpoczęcia badania oraz wiek zachorowania na cukrzycę, czas trwania cukrzycy, stopień pokwitania, model insulinoterapii, rodzaj stosowanych insulin posiłkowych i bazalnych, dobowy dawka insuliny oraz stopień wyrównania cukrzycy miały istotny wpływ na liczbę i czas trwania epizodów hipoglikemii oraz hiperglikemii stwierdzonych podczas pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii. W odniesieniu do liczby epizodów hipoglikemii, przypadających na jednego chorego na dobę, wykazano taką zależność dla stosowanego modelu insulinoterapii oraz rodzaju insuliny posiłkowej. Nie wykazano jej natomiast dla pozostałych badanych cech. W czasie drugiego monitorowania glikemii u pacjentów leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny stwierdzono bowiem istotne zmniejszenie liczby hipoglikemii (1,8 vs 1,2 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,019$), a u chorych leczonych konwencjonalnie - znamienne zwiększenie tej liczby (1,0 vs 1,5 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,036$) [ryc. 15]. Istotne zmniejszenie liczby epizodów hipoglikemii po 3 miesiącach od wprowadzenia zmian w insulinoterapii stwierdzono u chorych otrzymujących szybko działający analog insuliny (1,6 vs 1,2 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,044$). U chorych otrzymujących krótko działającą insulinę ludzką liczba hipoglikemii wzrosła, jakkolwiek nie znamienne (1,0 vs 1,3 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,23$) [ryc. 16]. Wyniki te sugerują, iż stosowanie szybko działających analogów, szczególnie w ciągłym podskórnym wlewie, umożliwia poprawę kontroli glikemii, przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka wystąpienia hipoglikemii. W przypadku insulinoterapii konwencjonalnej z zastosowaniem preparatów insuliny krótko działających uzyskanie zmniejszenia stężenia HbA_{1c} mogło być związane ze wzrostem ryzyka wystąpienia niedocukrzenia.



* $p < 0,05$

Rycina 15. Porównanie liczby epizodów hipoglikemii przypadających na jednego chorego na dobę w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju stosowanej terapii

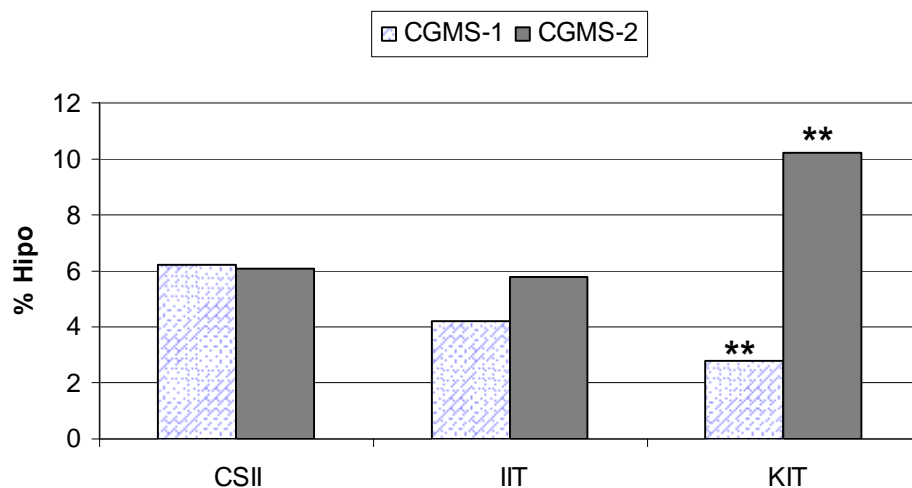


* $p < 0,05$

Rycina 16. Porównanie liczby epizodów hipoglikemii przypadających na jednego chorego na dobę w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny posiłkowej

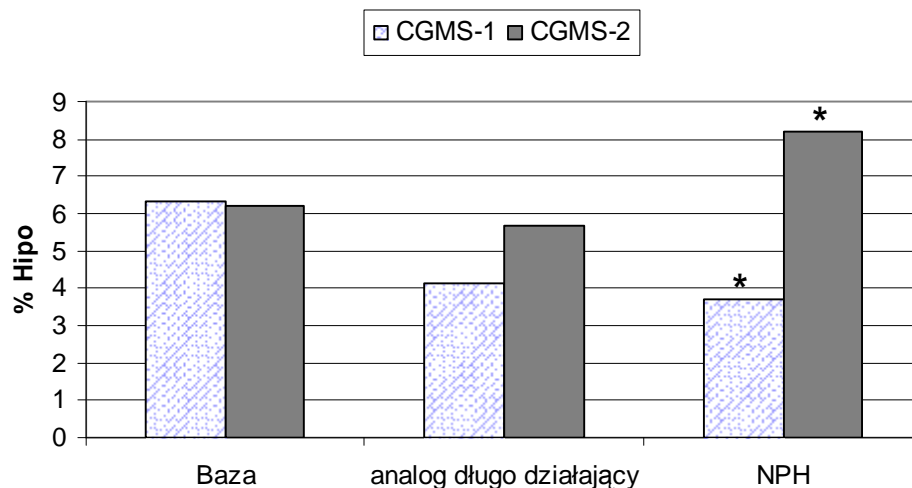
Porównanie czasu trwania okresów hipoglikemii, wyrażonego liczbą godzin niedocukrzeń u jednego chorego dziennie, na początku oraz na końcu badania nie wykazało istotnych różnic w zależności od płci, wieku w chwili rozpoczęcia badania oraz wieku rozpoznania cukrzycy, czasu trwania cukrzycy, stopnia pokwitania, modelu terapii, rodzaju

stosowanej insuliny posiłkowej i bazalnej czy stopnia wyrównania cukrzycy. Natomiast gdy czas trwania epizodów hipoglikemii wyrażono jako odsetek czasu trwania ciągłego monitorowania glikemii, stwierdzono znamienne wzrost tego odsetka. Te niekorzystne zmiany dotyczyły jednak tylko chorych leczonych konwencjonalnie (2,8 vs 10,2%, $p=0,0073$). U chorych leczonych intensywnie, zarówno przy pomocy osobistej pompy insulinowej jak i wstrzykiwaczy, czas trwania hipoglikemii nie uległ istotnemu wydłużeniu na końcu badania, odpowiednio 6,2 vs 6,1% oraz 4,2 vs 5,8%, $p=0,99$ i $0,96$ [ryc. 17]. Wyniki te sugerują większe bezpieczeństwo leczenia przy zastosowaniu intensywnej insulinoterapii w porównaniu do leczenia metodą konwencjonalnej insulinoterapii. Niekorzystne wydłużenie czasu trwania hipoglikemii, stwierdzono ponadto u chorych otrzymujących jako insulinę bazalną preparaty o przedłużonym czasie działania typu NPH (3,7 vs 8,2%, $p=0,09$) lub jako insulinę posiłkową preparaty ludzkiej insuliny krótko działającej (3,2 vs 7,9%, $p=0,09$) [ryc. 18 i 19]. Wyniki te sugerują, że przy dążeniu do poprawy kontroli glikemii mniejsze ryzyko niedocukrzeń występuje gdy stosowane są szybko działające analogi insuliny, szczególnie przy zastosowaniu osobistej pompy insulinowej, w porównaniu do preparatów insuliny krótko działającej oraz o przedłużonym czasie działania typu NPH stosowanych w terapii konwencjonalnej.



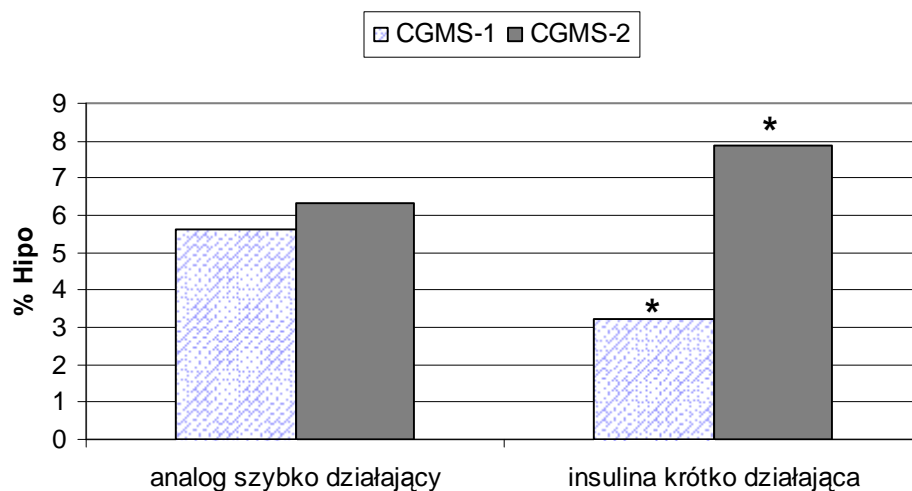
** $p < 0,01$

Rycina 17. Porównanie odsetka czasu trwania hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od modelu insulinoterapii



* $p < 0,05$

Rycina 18. Porównanie odsetka czasu trwania hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju insuliny bazalnej

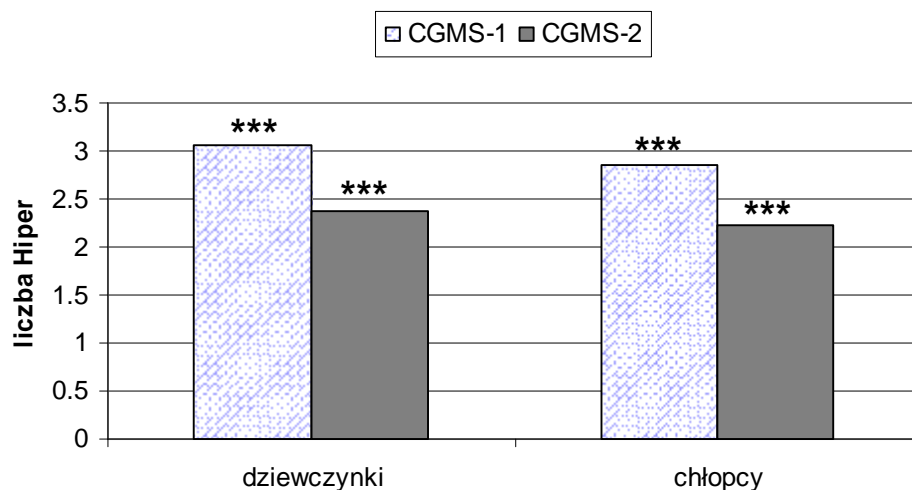


* $p < 0,05$

Rycina 19. Porównanie odsetka czasu trwania hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju insuliny posiłkowej

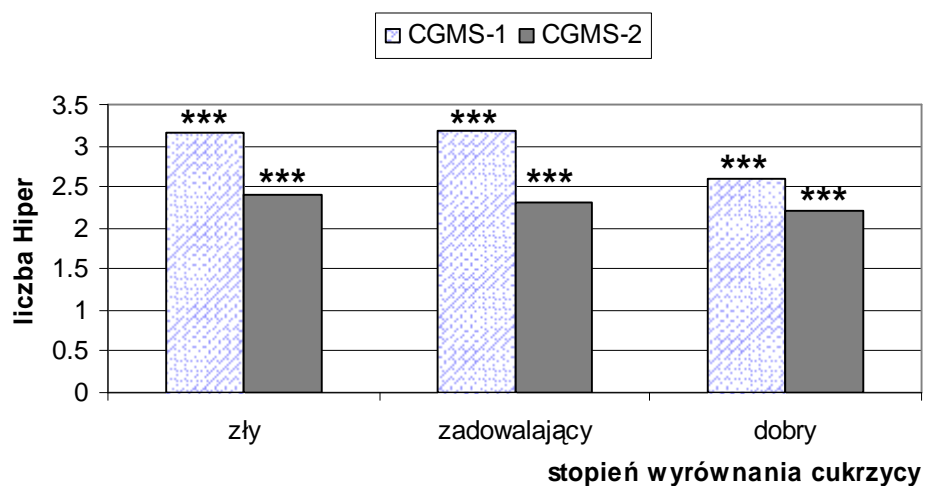
Na końcu badania stwierdzono znamienne zmniejszenie liczby oraz czasu trwania epizodów hiperglikemii w porównaniu do wartości na początku badania, odpowiednio 2,9 vs 2,3 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,000094$ oraz 7,3 vs 5,7 godz./pacjenta/dobę, $p=0,003$. Ta

korzystna zmiana była niezależna od płci [ryc. 20], wieku w chwili rozpoczęcia badania oraz wieku zachorowania na cukrzycę, czasu trwania cukrzycy, stopnia pokwitania, dobowej dawki insuliny oraz stopnia wyrównania cukrzycy [ryc. 21]. Stwierdzono natomiast istotny wpływ modelu insulinoterapii jak również rodzaju stosowanej insuliny posiłkowej oraz bazalnej. U chorych leczonych konwencjonalnie, a także intensywnie przy pomocy wstrzykiwaczy, liczba epizodów hiperglikemii zmniejszyła się bowiem w sposób istotny, odpowiednio 3,4 vs 2,2 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,001$ oraz 3,0 vs 2,2 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,007$ [ryc. 22]. Natomiast u chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny liczba epizodów hiperglikemii była taka sama na początku oraz na końcu badania (2,5 epizodów/pacjenta/dobę, $p=1,0$). Znamienne zmniejszenie liczby hiperglikemii na końcu badania dotyczyło pacjentów otrzymujących preparaty insuliny krótko działającej (3,4 vs 2,2 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,00016$) oraz preparaty insuliny o przedłużonym czasie działania typu NPH (3,2 vs 2,1 epizodów/pacjenta/dobę, $p=0,00025$) [ryc. 23 i 24].



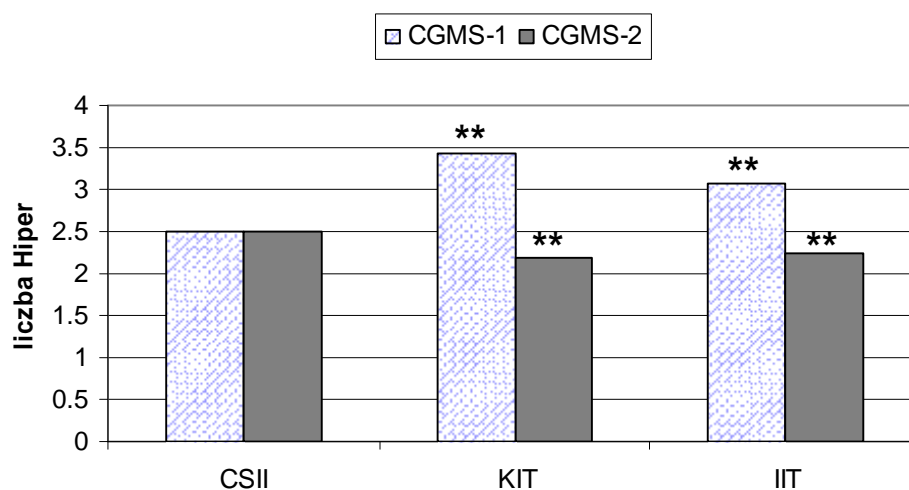
*** $p < 0,001$

Rycina 20. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od płci



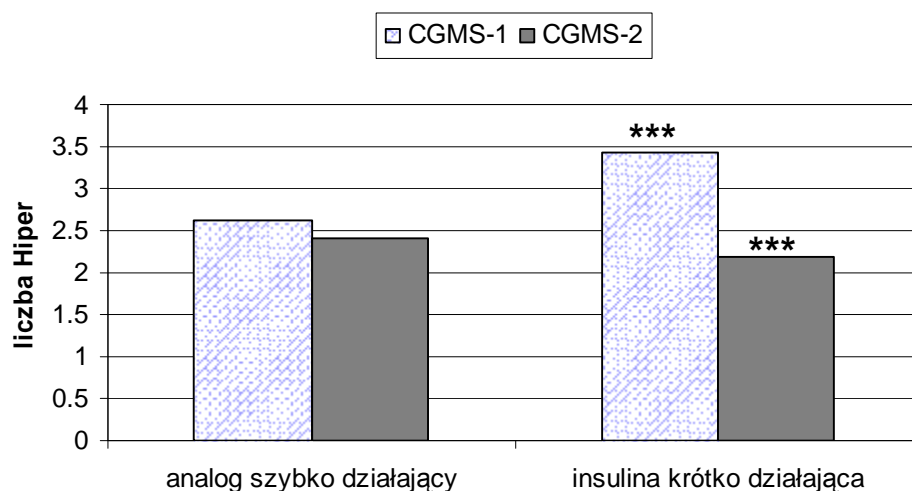
*** p < 0,001

Rycina 21. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy



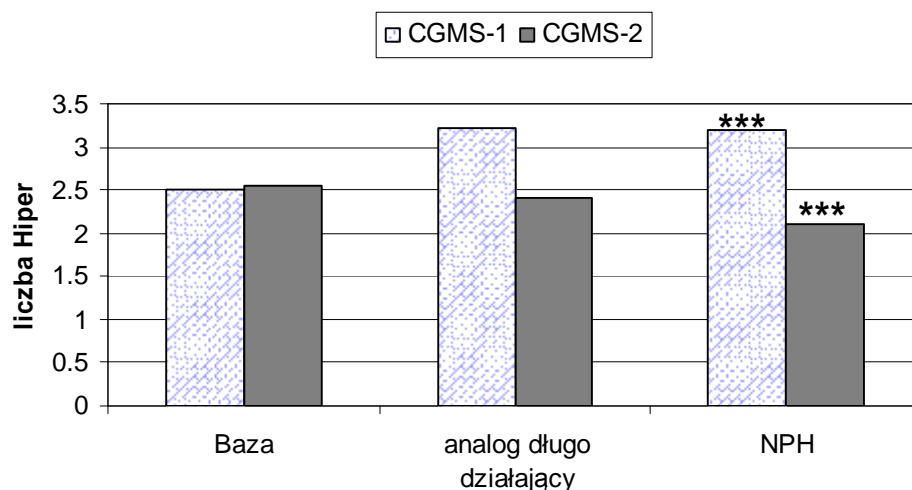
** p < 0,01

Rycina 22. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od modelu insulinoaterapii



*** $p < 0,001$

Rycina 23. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny posiłkowej

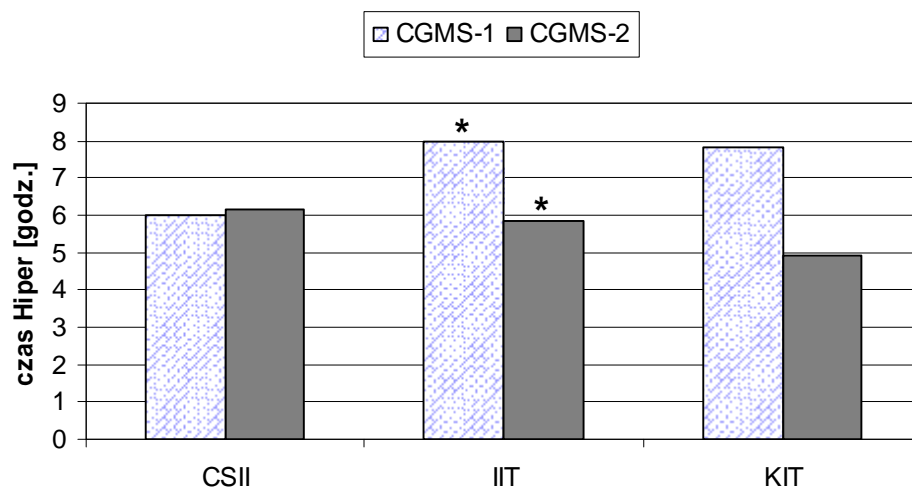


*** $p < 0,001$

Rycina 24. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny bazalnej

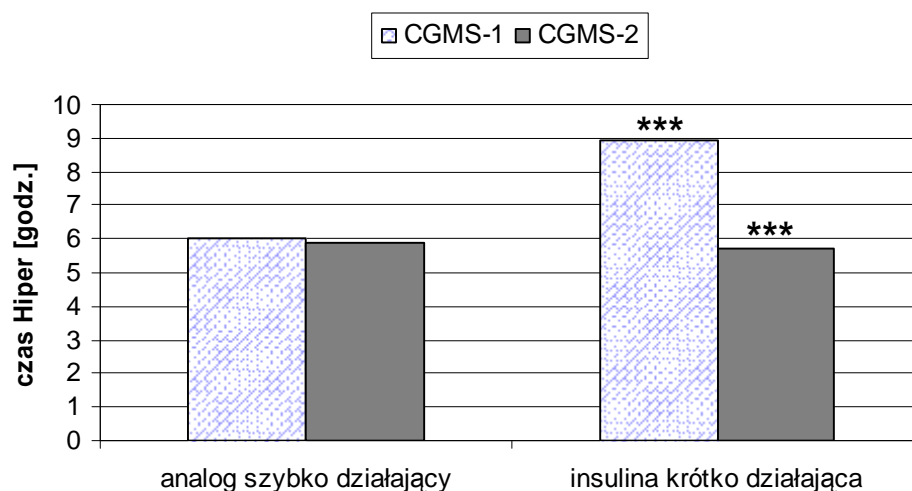
Znamienne skrócenie czasu trwania przecukrzeń na końcu badania, wyrażone liczbą godzin hiperglikemii przypadających na jednego chorego na dobę oraz odsetkiem czasu trwania hiperglikemii w ciągłym monitorowaniu glikemii, było niezależne od płci, wieku w chwili rozpoczęcia badania, wieku w chwili zachorowania na cukrzycę, czasu trwania cukrzycy, stopnia pokwitania, dobowej dawki insuliny oraz stopnia wyrównania cukrzycy.

Stwierdzono natomiast wpływ modelu insulinoterapii oraz rodzaju stosowanych preparatów insulinowych. Istotne zmniejszenie liczby godzin hiperglikemii dotyczyło zarówno leczonych sposobem intensywnym przy użyciu wstrzykiwaczy (8,0 vs 5,9 godz./pacjenta/dobę, $p=0,042$) jak i chorych leczonych konwencjonalnie (7,8 vs 5,0 godz./pacjenta/dobę, $p=0,056$) [ryc. 25]. Te korzystne zmiany dotyczyły tylko chorych otrzymujących jako insulinę posiłkową insulinę krótko działającą (9,0 vs 5,6 godz./pacjenta/dobę, $p=0,000215$), a jako insulinę bazalną - insulinę typu NPH (8,0 vs 5,3 godz./pacjenta/dobę, $p=0,00016$) [ryc. 26 i 27]. W przypadku chorych stosujących analogi insulinowe, zarówno bezszczytowy jak i szybko działający, także obserwowano skrócenie czasu trwania hiperglikemii, ale nie znamienne, odpowiednio 7,2 vs 5,9 godz./pacjenta/dobę, $p=0,74$ oraz 6,0 vs 5,9 godz./pacjenta/dobę, $p=0,98$). U pacjentów leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny czas trwania hiperglikemii nie zmienił się istotnie na końcu badania (6,0 vs 6,1 godz./pacjenta/dobę, $p=0,99$).



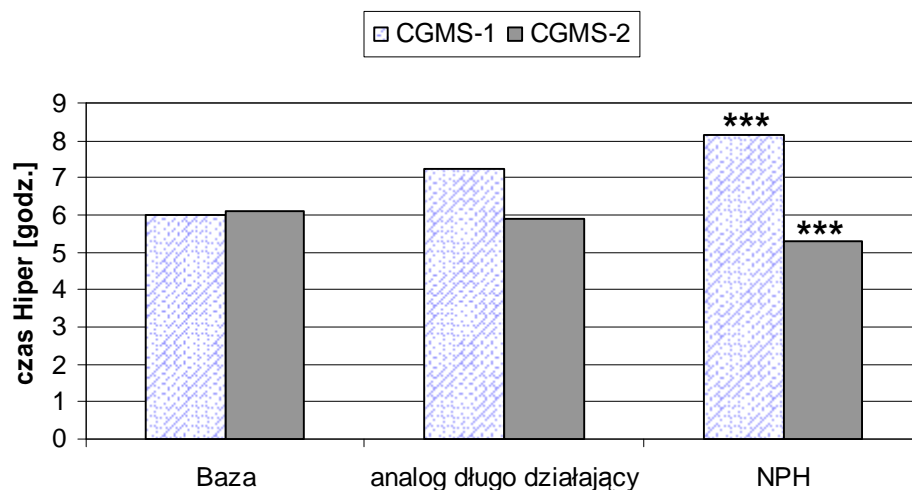
* $p < 0,05$

Rycina 25. Porównanie liczby godzin hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od modelu insulinoterapii



*** p < 0,001

Rycina 26. Porównanie liczby godzin hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stosowanej insuliny posiłkowej



*** p < 0,001

Rycina 27. Porównanie liczby godzin hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny bazalnej

Zbliżone do powyższych wyniki uzyskano, gdy czas trwania hiperglikemii wyrażono jako odsetek czasu trwania ciągłego monitorowania glikemii u jednego chorego. Istotne skrócenie tego odsetka uzyskano tylko u chorych leczonych penami sposobem intensywnym (33 vs 24%, p=0,047) oraz otrzymujących jako insulinę posiłkową krótko działającą insulinę

ludzką (37 vs 24%, $p=0,00024$), a jako insulinę bazalną insulinę typu NPH (34 vs 22%, $p=0,0022$). W przypadku chorych leczonych przy zastosowaniu konwencjonalnej insulinoterapii obserwowano zmniejszenie się odsetka czasu trwania hiperglikemii, jakkolwiek nie były to zmiany istotne (32 vs 21%, $p=0,066$). U pacjentów otrzymujących długo działający analog bezszczytowy oraz analog szybko działający skrócenie czasu hiperglikemii także nie było znamienne, odpowiednio 30 vs 25%, $p=0,736$ oraz 25 vs 24,5%, $p=0,98$. U chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny odsetek czasu trwania hiperglikemii nie różnił się na początku oraz na końcu badania (25 vs 25 %, $p=0,99$).

VIII. DYSKUSJA

Założeniem niniejszej pracy było po pierwsze dokonanie w grupie dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oceny kontroli glikemii poszerzonej o wyniki ciągłego monitorowania glikemii, a po drugie uzyskanie odpowiedzi na pytanie czy modyfikacja leczenia dokonana na tej podstawie może przyczynić się do poprawy wyników leczenia, bez zwiększenia ryzyka wystąpienia ostrych powikłań cukrzycowych. W tym celu na początku badania u 61 chorych z cukrzycą typu 1, w wieku od 5 do 17,5 lat, wykonano ciągłe monitorowanie glikemii oraz oznaczono stężenie HbA_{1c}. Na podstawie otrzymanych wyników u wszystkich badanych dokonano modyfikacji leczenia, a po okresie 3 miesięcy ponownie oznaczono stężenie HbA_{1c} u wszystkich uczestników oraz wykonano kontrolne badanie ciągłego monitorowania glikemii u 92% badanych. Umożliwiło to ocenę efektów wprowadzonych w terapii zmian w oparciu o porównanie nie tylko stężenia HbA_{1c}, ale także liczby i czasu trwania epizodów hipoglikemii oraz hiperglikemii zarejestrowanych przy pomocy ciągłego monitorowania glikemii na początku i na końcu badania. Stanowiło to o oryginalności badań własnych, jako że w dostępnym piśmiennictwie jedynym dotychczas stosowanym kryterium oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zmodyfikowanego w oparciu o wyniki ciągłego monitorowania glikemii była zmiana stężenia HbA_{1c}, nie wykonywano natomiast kontrolnego ciągłego monitorowania glikemii. Należy także podkreślić, że w przeciwieństwie do większości opublikowanych prac, w których liczebność grup badanych wynosiła maksymalnie 30 chorych [4, 25, 47, 54, 60, 62, 63, 67, 81, 83], w pracy własnej badaniem ciągłego monitorowania glikemii objęto dwukrotnie większą grupę 61 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Badanie glikemii metodą ciągłego monitorowania było dobrze tolerowane przez wszystkich badanych, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [57, 62]. Żaden z chorych nie zrezygnował z udziału w badaniu z powodu trudności w obsłudze urządzenia do ciągłego monitorowania glikemii czy z powodu niechęci do jego noszenia. Większość pacjentów, nawet najmłodszych, samodzielnie obsługiwała urządzenie rejestrujące. Chorzy, którzy przed rozpoczęciem badania nie byli chętni do zmiany terapii penowej na ciągły podskórny wlew insuliny przy pomocy osobistej pompy insulinowej, zmienili zdanie po pozytywnych doświadczeniach z obsługą urządzenia rejestrującego do ciągłego monitorowania glikemii. W materiale własnym ponownego założenia nowej elektrody

wymagało tylko pięciu pacjentów, co stanowiło 4,1% wszystkich wykonanych zapisów ciągłego monitorowania glikemii. W innych pracach niepowodzeniem zakończyło się odpowiednio 8,4%, 13%, 18% i 28% wkluc [16, 54, 62, 80]. Tak więc, korzystne było zakładanie wszystkich elektrod przez jedną osobę prowadzącą zarówno leczenie jak i monitorowanie, jak to miało miejsce w niniejszej pracy. Przyczyniło się to do poprawy komfortu badanych chorych oraz pozwoliło zmniejszyć koszty monitorowania.

Średnie stężenie HbA_{1c} na początku badania wynosiło w całej grupie 7,65% i spełniało zaproponowane przez ADA [2] oraz przez ISPAD [53] kryteria dobrego wyrównania cukrzycy. Nie różniło się ono od średniego stężenia HbA_{1c} (7,61%) obliczonego na podstawie trzech ostatnich oznaczeń wykonanych u wszystkich uczestników badania w okresie 9 miesięcy poprzedzających jego rozpoczęcie. Nie różniło się ono także od średniego stężenia HbA_{1c} u wszystkich 600 chorych z cukrzycą typu 1 spośród których rekrutowano grupę badaną (7,55%) [40]. Średnia wartość HbA_{1c} (7,65%) stwierdzona w materiale własnym była niższa od wyników uzyskanych w innych ośrodkach diabetologii pediatrycznej - 8,2% w jednym z referencyjnych ośrodków w Stanach Zjednoczonych [57] oraz 9,1% w populacji chorych dzieci i młodzieży z całej Szkocji [84]. Zgodność przedstawionych średnich stężeń HbA_{1c} w pracy własnej wskazuje na poprawność doboru i reprezentatywność badanej grupy oraz, że uczestnikami badania byli w większości pacjenci o stabilnym wyrównaniu cukrzycy.

Jak wynika z badań własnych ciągłe monitorowanie glikemii pozwala na znacznie dokładniejszą ocenę kontroli glikemii u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 niż stosowana rutynowo metoda konwencjonalnej samokontroli. Zarówno w pierwszym jak i w drugim badaniu za pomocą ciągłego monitorowania glikemii u większej liczby pacjentów wykryto więcej epizodów hiperglikemii oraz hipoglikemii, co jest zgodne z wynikami innych autorów [25, 45, 54, 76, 80]. Metoda ta dostarczyła ponadto, pacjentowi oraz zespołowi leczącemu, szczegółowych informacji na temat czasu trwania, stopnia natężenia i dynamiki wahań glikemii. Dotyczyło to przede wszystkim bezobjawowych hipoglikemii, w tym niedocukrzeń nocnych i powysiłkowych oraz hiperglikemii poposiłkowych, a także „z odbicia” oraz wywołanych „objawem brzasku”. Przy pomocy klasycznej samokontroli glikemii, nawet u zdyscyplinowanych pacjentów wykonujących zalecane 7-8 oznaczeń dziennie, nie można było uchwycić wszystkich powyżej wymienionych wahań glikemii, szczególnie w nocy, kiedy liczba pomiarów z przyczyn oczywistych była ograniczona. W materiale własnym

ciągłe monitorowanie glikemii okazało się szczególnie przydatne w udokumentowaniu złej dobowej kontroli glikemii u pacjentów z dobrym stężeniem HbA_{1c} (6% - 6,5%), u których występowały naprzemiennie po sobie znacznego stopnia hipoglikemie oraz hiperglikemie, a normoglikemia stanowiła zaledwie 37-38% całkowitego czasu monitorowania [Aneks 4]. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów [16, 57, 62], którzy stwierdzili obecność znacznych dobowych wahań glikemii u większości pacjentów badanych za pomocą ciągłego monitorowania glikemii, niezależnie od stężenia HbA_{1c}. Wyniki te wskazują na konieczność wykorzystywania do oceny wyrównania cukrzycy nie tylko wartości procentowej HbA_{1c}, ale także wskaźników określających stopień dobowych wahań glikemii. Takim parametrem mogłaby być, jak postulują niektórzy autorzy [52], na przykład różnica pomiędzy najwyższą i najniższą glikemią dobową. Jej prawidłowe obliczenie wymagałoby jednak wykonania ciągłego monitorowania glikemii.

Pomimo znacznie większej liczby pomiarów glikemii wykonanych za pomocą ciągłego monitorowania w porównaniu z metodą konwencjonalną, średnie wartości glikemii uzyskane obiema metodami były w niniejszej pracy niemal identyczne, zarówno na początku jak i na końcu badania. Podobną zgodność średnich glikemii uzyskał w grupie 70 dorosłych chorych Chico i wsp. [27]. Natomiast zdaniem innych autorów system ciągłego monitorowania zaniża średnią wartość glikemii o 5 do 12 mg/dl [47, 66, 101]. Dyskusyjne pozostaje jednak to, czy ta istotna statystycznie różnica, która faktycznie wynosi kilka mg/dl ma znaczenie kliniczne. Zgodność pomiędzy obiema metodami, jaką uzyskano w niniejszej pracy może wynikać z faktu, że uczestnicy badania wprowadzali do pamięci urządzenia rejestrującego średnio 7 oznaczeń glikemii wykonanych metodą klasycznej samokontroli, zamiast 4, które zalecali inni autorzy. W materiale własnym stwierdzono ponadto dodatnią korelację pomiędzy średnią wartością glikemii a stężeniem HbA_{1c}, co pozostaje w zgodności z wynikami innych autorów [1, 16, 35, 54, 100]. Ta dodatnia korelacja występowała w przypadku zarówno ciągłego jak i konwencjonalnego monitorowania glikemii, pomimo że metody te różniły się w sposób zasadniczy liczbą oznaczeń glikemii, odpowiednio 1221 i 29. Warte podkreślenia jest także to, że stężenie HbA_{1c}, które odzwierciedla stopień kontroli glikemii z okresu ostatnich 2-3 miesięcy, korelowało pozytywnie ze średnią wartością glikemii wyliczoną na podstawie ciągłego monitorowania glikemii trwającego tylko 3-4 dni. Powiązania te pozwalają sądzić, co sugerują także inni autorzy [16, 81], że kilkudniowa rejestracja dobowych profili glikemii za pomocą ciągłego monitorowania glikemii dostarcza

porównywalnych informacji na temat średniej wartości glikemii jak stężenie HbA_{1c}, oznaczane raz na 2-3 miesiące. Powyżej przedstawione wyniki własne potwierdzają zatem fakt, że stężenie HbA_{1c} dobrze odzwierciedla średnią wartość glikemii, z którą wykazuje dodatnią korelację. Jest zatem dobrym wskaźnikiem kontroli glikemii u chorych o stabilnym przebiegu cukrzycy. Jednakże u pacjentów, u których występują kolejno po sobie epizody znacznego stopnia hipoglikemii oraz hiperglikemii, średnia wartość glikemii może być zbliżona do prawidłowej, a dobry wynik HbA_{1c} może w takich sytuacjach fałszywie wskazywać na dobrą kontrolę cukrzycy. Zapisy dobowych profili glikemii zarejestrowane przy pomocy metody ciągłego monitorowania glikemii udowodniły, że u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 takie sytuacje występują często. Jest to kolejny argument za tym, by oceniając stopień wyrównania cukrzycy nie kierować się wyłącznie stężeniem HbA_{1c}, ale zwracać także uwagę na dobowe zmienności stężenia glukozy we krwi.

Za pomocą pierwszego ciągłego monitorowania glikemii epizody hipoglikemii, zdefiniowanej jako wartość glikemii ≤ 60 mg/dl, stwierdzono u większości (93%) uczestników niniejszego badania, co zgodne jest z doniesieniami innych autorów, którzy u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 wykazali obecność epizodów hipoglikemii u 83% oraz u 100% badanych [57, 62]. Po przeliczeniu liczby hipoglikemii przypadających na jednego chorego na dobę w materiale własnym stwierdzono, że każdy badany doświadczał średnio jednego niedocukrzenia dziennie o czasie trwania około jednej godziny, co stanowiło średnio 5% całkowitego czasu monitorowania. Jest to także zgodne z wynikami innych autorów, którzy przy zastosowaniu tej samej metody monitorowania glikemii określili częstość hipoglikemii u dzieci przedszkolnych na 1,1 [54] oraz u chorych w wieku od 5 do 19 lat na 1,2 epizody u jednego chorego na dobę [62], co stanowiło odpowiednio 7% oraz 15% całkowitego czasu ciągłego monitorowania. Schiaffini i wsp., w grupie 27 dzieci w wieku 6-13 lat stwierdzili średnio 3,6 epizody hipoglikemii u jednego chorego w czasie całego ciągłego monitorowania glikemii. Trudno jednak porównać ten wynik z uzyskanymi w niniejszej pracy, ponieważ nie znany był czas trwania ciągłego monitorowania [83]. W materiale własnym zjawisko nieświadomości hipoglikemii występowało u około 85% badanych. Dotyczyło ono 62% niedocukrzeń dziennych oraz 96% hipoglikemii nocnych. Te ostatnie stwierdzono u 77% badanych chorych. Podobny odsetek zaobserwowali także inni badacze. W pracy Boland i wsp. obecność nocnych bezobjawowych hipoglikemii stwierdzono u 70% [16], a w badaniach Amina i wsp. u 78% dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 [4].

Wysoki odsetek chorych (62,5%) doświadczających nocnych nieświadomych hipoglikemii stwierdzono także u dorosłych pacjentów z pierwszym typem cukrzycy [27]. Powyższe wyniki potwierdzają przypuszczenia, że u większości chorych leczonych insuliną występują epizody hipoglikemii, w tym szczególnie niebezpieczne niedocukrzenia bezobjawowe. Potwierdzają one ponadto, co jest zgodne z obserwacjami innych autorów [25, 55], przydatność metody ciągłego monitorowania glikemii w wykrywaniu hipoglikemii bezobjawowych, zwłaszcza tych występujących w nocy. Jednakże inni badacze kwestionują wiarygodność tej metody, właśnie w oznaczaniu niskich stężeń glukozy. McGowan i wsp. u siedmiorga młodych dorosłych pacjentów z dobrą kontrolą cukrzycy typu 1 (HbA_{1c} 5,7-7,1%) wykazali, że 74% wyników glikemii oznaczonych metodą ciągłego monitorowania było niższych w porównaniu z jednoczesnymi oznaczeniami laboratoryjnymi. Na tej podstawie autorzy wysunęli wniosek, że u chorych z bardzo dobrą kontrolą glikemii, u których różnica pomiędzy najwyższą a najniższą wartością glikemii oznaczoną metodą klasycznej samokontroli, która służy do kalibrowania urządzenia rejestrującego, jest mniejsza od 100 mg/dl, wartości glikemii nocnej oznaczane za pomocą ciągłego monitorowania mogą być zaniżone [66]. Zgodnie z tym inni autorzy wykazali, że jeżeli urządzenie rejestrujące jest kalibrowane przy użyciu znacząco różnych wartości glikemii, wyniki ciągłego monitorowania dobrze odzwierciedlają zachowanie się stężenia glukozy we krwi, także w zakresie odpowiadającym hipoglikemii [68]. W innym badaniu z udziałem osób zdrowych jak i chorych na cukrzycę typu pierwszego oraz typu drugiego, u których wykonywano ciągłe monitorowanie glikemii przy zastosowaniu dwóch urządzeń rejestrujących jednocześnie stwierdzono, że powtarzalność wyników ciągłego monitorowania glikemii nie jest zadowalająca - 70% jednoczesnych oznaczeń z dwu urządzeń rejestrujących, różniło się o więcej niż 10%, a 7% oznaczeń o ponad 50%. Należy jednak zaznaczyć, że badana grupa była nieliczna (11 osób) oraz, że stosowano wtedy stary model elektrody i oprogramowania [67]. Jak wykazano w wielośrodkowym badaniu z użyciem ciągłego monitorowania glikemii u dzieci, średnia glikemia oznaczona tą metodą w trakcie hipoglikemii wywołanej podaniem insuliny może być niższa od wyniku metody referencyjnej o 15 do 20 mg/dl w zależności od rodzaju stosowanych elektrod oraz oprogramowania [99]. Zastosowanie w pracy własnej nowego oprogramowania (z 2001 roku) oraz nowej generacji elektrod (z 2002 roku) zwiększyło dokładność pomiarów w zakresie stężeń glukozy odpowiadających hipoglikemii. Niemniej jednak wydaje się, że przy interpretacji nocnych niedocukrzeń oraz przy

podejmowaniu działań leczniczych, nie należy kierować się tylko i wyłącznie bezwzględną wartością glikemii oznaczoną metodą ciągłego monitorowania, ale należy także uwzględnić inne potencjalne przyczyny hipoglikemii, takie jak wykonanie poprzedniego dnia znaczącego wysiłku fizycznego, opuszczenie ostatniego posiłku czy podanie zbyt dużej dawki insuliny. Pod uwagę należy wziąć także czas wystąpienia niedocukrzenia (czy jest on zgodny z kinetyką działania stosowanych preparatów insulinowych), powtarzalność wyników w ciągu kolejnych nocy zapisu, wpływ ostatniego posiłku i podanego wtedy bolusa posiłkowego, dynamikę zmiany glikemii w okresie kilku godzin poprzedzających niedocukrzenie oraz wynik badania rannego moczu na obecność ciał ketonowych. Interpretując hipoglikemie zarejestrowane w ciągłym monitorowaniu glikemii należy także pamiętać, że aktualnie nie dysponujemy jeszcze wystarczającą wiedzą na temat zachowania się gradientu stężeń glukozy pomiędzy krwią a płynem śródtkankowym w warunkach fizjologicznych, a zwłaszcza w czasie dynamicznych jego zmian w zakresie niskich stężeń. Nie można wykluczyć, że w sytuacji wystąpienia hipoglikemii naturalne mechanizmy regulujące zwiększają stężenie glukozy we krwi kosztem jej stężenia w płynie śródtkankowym [69], powodując rozbieżność w oznaczaniu glikemii w obu przestrzeniach. Nie wykluczone jest także, że przyjęta arbitralnie granica hipoglikemii (stężenia glukozy poniżej 60 mg/dl) jest zbyt wysoka. W niepublikowanych badaniach Ludvigssona u wielu zdrowych dzieci, które nie wykazywały żadnych objawów hipoglikemii, przypadkowo zmierzone wartości stężenia glukozy we krwi były mniejsze od 2,7 mmol/l (48 mg/dl). Podobnie u zdrowych dorosłych, u których wykonano ciągle monitorowanie glikemii, w wielu przypadkach zarejestrowano w nocy wartości poniżej 2,2 mmol/l (49 mg/dl). Pomimo powyższych ograniczeń, wydaje się, że metoda ciągłego monitorowania glikemii jest przydatna do wykrywania epizodów niedocukrzeń nieświadomych, w tym hipoglikemii związanych z wysiłkiem fizycznym [57]. Pozwala ona bowiem na dokładne prześledzenie zachowania się glikemii w czasie trwania jak i po zakończeniu aktywności fizycznej oraz na określenie czasu wystąpienia hipoglikemii. W badaniach własnych, u 21 chorych (13 chłopców i 8 dziewcząt, w wieku średnio 12 lat), zarejestrowano łącznie 38 epizodów niedocukrzeń związanych z wysiłkiem fizycznym. Ponad połowa (66%) tych hipoglikemii było nieświadomiona, a 24% wystąpiło w nocy po wzmożonej aktywności fizycznej. Zaznaczyć należy, że w wielu przypadkach zapisy ciągłego monitorowania wykazały obniżanie się glikemii w czasie trwania aktywności fizycznej, ale ze względu na wysokie wyjściowe wartości glikemii, redukcję dawki insuliny

lub spożycie dodatkowych węglowodanów stężenie glukozy nie spadło poniżej 60 mg/dl, które w niniejszej pracy przyjęto za granicę hipoglikemii. Wspólna z pacjentem analiza takich sytuacji była okazją do określenia indywidualnego wpływu wysiłku fizycznego na zachowanie się glikemii u konkretnego pacjenta oraz na ustalenie odpowiedniego postępowania w przyszłości.

Szczegółowa analiza wyników własnych uzyskanych za pomocą ciągłego monitorowania glikemii wykazała, że znamiennej większej liczby hipoglikemii doświadczali chłopcy w porównaniu do dziewcząt, a także dzieci przed okresem pokwitania w porównaniu do pacjentów pokwitających. Wynikać to może ze zwiększonej aktywności fizycznej oraz dużej wrażliwości na egzogenną insulinę w tej grupie wiekowej chłopców. W dostępnych opracowaniach, w których wykorzystywano ciągle monitorowanie glikemii, informacje na ten temat są nieliczne. Polscy autorzy w grupie 32 dzieci z cukrzycą typu 1, w średnim wieku 12 lat stwierdzili, że najwięcej hipoglikemii nocnych występuje u dzieci w wieku poniżej 7 lat [45]. Natomiast według Amina i wsp. czynnikami ryzyka hipoglikemii, szczególnie nocnej, są młodszy wiek, większa dobowy dawka insuliny i większa masa ciała oraz insulinoterapia w oparciu o 2 iniekcje insuliny dziennie [4].

Na początku niniejszego badania za pomocą ciągłego monitorowania glikemii wykazano obecność okresów hiperglikemii, zdefiniowanej jako stężenie glukozy we krwi ≥ 180 mg/dl, u wszystkich uczestników, niezależnie od stężenia HbA_{1c}. Każdy badany doświadczał średnio 3 epizodów hiperglikemii dziennie o łącznym czasie trwania około 7 godzin, co stanowiło średnio 30% całkowitego czasu monitorowania. Pozostaje to w zgodności z wynikami z piśmiennictwa. Ludvigsson i Hanas u pacjentów w grupie wiekowej zbliżonej do uczestników niniejszego badania (od 5 do 19 lat), u których średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 8,0%, zarejestrowali przeciętnie ponad 2 epizody hiperglikemii u jednego chorego dziennie, zdefiniowane jako stężenie glukozy powyżej 15 mmol/l (około 270 mg/dl), co stanowiło 45% całkowitego czasu monitorowania [62]. Jeha i wsp. w grupie dzieci przedszkolnych (n=10) o średniej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,1%, wykazali średnio 3 epizody hiperglikemii przypadające na jednego chorego na dobę, co odpowiadało 64% całkowitego czasu monitorowania [54]. W pracy własnej, zgodnie z wynikami innych autorów [57, 100], najczęstszą przyczyną przecukrzeń była hiperglikemia poposiłkowa, którą wykryto u wszystkich 61 pacjentów. Boland i wsp. stwierdzili obecność hiperglikemii poposiłkowej (glikemia powyżej 180 mg/dl) także u wszystkich (n=56) przebadanych dzieci

z cukrzycą typu 1, u których średnia wartość HbA_{1c} wynosiła 7,7%. Co więcej, 50% wszystkich wartości glikemii w okresie 2 godzin po spożyciu posiłków, przekraczało 300 mg/dl [16]. W grupie przebadanej przez Jeha i wsp. aż 94% wszystkich oznaczeń glikemii w okresie poposiłkowym przekraczało 200 mg/dl [54]. W opublikowanym w 2005 roku wielośrodkowym badaniu z wykorzystaniem ciągłego monitorowania glikemii u 161 dzieci w wieku 7-17 lat, ze średnią wartością HbA_{1c} 7,9% stwierdzono, że przyrost glikemii po posiłkach wynosił średnio 120 mg/dl po śniadaniu, 90 mg/dl po posiłku w środku dnia oraz 70 mg/dl po wieczornym obiedzie. Okresy hiperglikemii stanowiły średnio 46% czasu całego monitorowania, a hiperglikemia poposiłkowa była szczególnie znamieną w okresie po śniadaniu [100]. Także Maia i wsp. oraz Sachedina i Pickup zwrócili uwagę na przydatność metody ciągłego monitorowania glikemii dla oceny hiperglikemii poposiłkowej, która choć odmiennie zdefiniowana (jako wartość glikemii powyżej 140 mg/dl w 2 godziny po posiłku lub jako przyrost glikemii o więcej niż 4 mmol/l w okresie 3 godzin po posiłku), występowała u większości pacjentów, odpowiednio u 60 oraz u 84% [63, 80]. W świetle wyników ostatnich badań, które wykazały, że hiperglikemia poposiłkowa jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju późnych powikłań cukrzycowych [24, 87] oraz czynnikiem ryzyka zgonu z powodu następstw choroby niedokrwiennej serca [7], wydaje się, że zmniejszenie liczby i czasu trwania hiperglikemii poposiłkowej powinno stać się jednym z nadrzędnych celów postępowania terapeutycznego u chorych z cukrzycą, tym bardziej, że dysponujemy odpowiednimi ku temu środkami, jak szybko działające analogi insuliny oraz osobiste pompy insulinowe [8, 10, 49]. Drugą przyczyną stwierdzanych przecukrzeń była hiperglikemia poranna wywołana „objawem brzasku”, którą w materiale własnym wykazano u 49% badanych, szczególnie u młodzieży w okresie pokwitania. Według autorów, którzy do oceny częstości tego zjawiska używali ciągłego monitorowania glikemii, dotyczy ono 22% [57] lub 37% chorych [62], w zależności od wieku badanych, odpowiednio 2,7-29,1 lat oraz 5-19 lat. Nieco większy odsetek wykazany w całej grupie w niniejszej pracy wynikać może z większej liczebności pacjentów będących w okresie pokwitania (80% uczestników badania). Ponadto, w pracy własnej za objaw brzasku przyjęto nie tylko wystąpienie hiperglikemii porannej nie poprzedzonej niskimi stężeniami glukozy w nocy, ale także poranną normoglikemię, której osiągnięcie wymagało podania dodatkowej iniekcji insuliny we wczesnych godzinach porannych [Aneks 11] lub w przypadku chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny, zwiększenia prędkości wlewu podstawowego w tych godzinach. Kolejną przyczyną

przecukrzeń u uczestników niniejszej pracy była hiperglikemia „z odbicia”, którą zdefiniowano jako gwałtowny wzrost glikemii bezpośrednio po epizodzie niedocukrzenia. W pracy własnej, w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii stwierdzono jej obecność u 56% badanych. W dostępnym piśmiennictwie tylko Ludvigsson i Hanas podają informacje na ten temat. W badanej przez nich grupie 27 chorych w wieku od 5 do 19 lat, z cukrzycą typu 1, incydenty szybkiego wzrostu glikemii (w okresie 3 godzin) z wartości poniżej 3,5 mmol/l do wartości powyżej 10 mmol/l zarejestrowano u 89% pacjentów w dzień i u 63% w nocy. Jak wynika z obserwacji własnych, występowanie takich epizodów jest często przyczyną znacznych wahań glikemii. Stwierdzenie hiperglikemii prowadzi bowiem do podania bolusa korekcyjnego, który jeżeli okaże się zbyt duży, jest przyczyną kolejnej hipoglikemii, która może w efekcie spowodować następną hiperglikemię „z odbicia”. W ten sposób doprowadzić można do błędnego koła następujących po sobie niskich i wysokich wartości glikemii. Problem ten dotyczy szczególnie małych dzieci, u których tak zwane „dojadanie” prowadzi może do hiperglikemii, a duża wrażliwość na egzogenną insulinę oraz nieprzewidywalna aktywność fizyczna może być przyczyną hipoglikemii [Aneks 4].

Wyniki niniejszej pracy, które wykazały obecność okresów hiperglikemii u wszystkich badanych dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 potwierdzają, że zapobieganie przecukrzeniom w tej grupie chorych, nawet przy zastosowaniu nowoczesnych metod leczenia, jest trudne. Natomiast stwierdzenie obecności epizodów hiperglikemii u tych pacjentów, u których stężenie HbA_{1c} było prawidłowe wskazuje, że tak zwane „dobre” stężenie HbA_{1c} nie zawsze świadczy o dobrej kontroli cukrzycy. Wydaje się, że u takich chorych dla wykluczenia obecności hiperglikemii, w tym przecukrzeń poposiłkowych, uzasadnione byłoby częstsze oznaczanie glikemii metodą klasycznej samokontroli, szczególnie w 1,5-2 godziny po posiłku oraz w nocy. W odniesieniu do częstości hiperglikemii, w materiale własnym stwierdzono istotnie mniej epizodów przecukrzeń, i to o krótszym czasie trwania, u pacjentów z dobrym stopniem wyrównania cukrzycy w porównaniu do chorych, u których stwierdzano wysokie stężenia HbA_{1c}. Liczba i czas trwania okresów hiperglikemii były także mniejsze u chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny przy pomocy osobistej pompy insulinowej z zastosowaniem szybko działającego analogu insuliny, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej w oparciu o konwencjonalny model leczenia. W opublikowanych pracach z zastosowaniem metody ciągłego monitorowania glikemii nie

ma informacji na ten temat. Przedstawione wyniki własne wskazują na istotne znaczenia dobrego wyrównania cukrzycy, i to przy zastosowaniu intensywnej insulinoterapii z użyciem osobistej pompy insulinowej i szybko działających analogów insuliny, dla zmniejszenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii oraz jej powikłań. Natomiast stwierdzona w pracy własnej tendencja do występowania większej liczby epizodów hiperglikemii u dzieci przed okresem pokwitania, u których wykazano także najwięcej epizodów hipoglikemii, wskazuje na wybitnie chwiejny przebieg cukrzycy typu 1 w grupie dzieci najmłodszych. W sytuacjach skrajnych może on charakteryzować się naprzemiennym występowaniem epizodów hipoglikemii oraz hiperglikemii o znacznym natężeniu [Aneks 6].

W pracy własnej wykazano dodatnią korelację pomiędzy średnią wartością HbA_{1c} a liczbą oraz czasem trwania epizodów hiperglikemii. Nie stwierdzono natomiast takiej zależności dla liczby czy czasu trwania epizodów hipoglikemii. Dane na ten temat w literaturze są nieliczne i różnią się. Jaha i wsp. nie stwierdzili istnienia takiej korelacji ani dla epizodów hipoglikemii ani hiperglikemii. W badaniu tym uczestniczyło jednak tylko 10 dzieci [54]. Natomiast w dużo większej grupie (161 uczestników, w średnim wieku 12,4 lat) wykazano dodatnią korelację pomiędzy średnią wartością HbA_{1c} a czasem trwania hiperglikemii, przy braku takiej zależności w odniesieniu do hipoglikemii [100]. Za brak korelacji stężenia HbA_{1c} z częstością hipoglikemii w cytowanym badaniu mógł być odpowiedzialny stosunkowo krótki łączny czas trwania jej epizodów w porównaniu z całkowitym czasem trwania okresów hiperglikemii, podobnie jak w pracy własnej, w której odsetek czasu ciągłego monitorowania przypadający na okresy hipoglikemii wynosił średnio 4,6%, a na okresy hiperglikemii 30,3%. Wyniki własne, zgodnie z obserwacjami innych autorów, potwierdzają zatem przypuszczenia, że stężenie HbA_{1c} zależy przede wszystkim od czasu trwania hiperglikemii, a w mniejszym stopniu od czasu trwania hipoglikemii. W pracy własnej stwierdzono ponadto, że procentowy czas ciągłego monitorowania jaki przypadał na hipoglikemię u pacjentów, u których stężenie HbA_{1c} wynosiło mniej niż 7,5% jak i u chorych z odsetkiem HbA_{1c} powyżej 8,5% był podobny, i wynosił odpowiednio 4,5% oraz 4,0%. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu wieloośrodkowym [100], w którym zarówno u pacjentów z HbA_{1c} poniżej 7,5% jaki i powyżej 8,5% odsetek czasu przypadający na hipoglikemię wynosił średnio 4%. Należy zatem przyjąć, że u chorych ze złą kontrolą cukrzycy, wyrażoną wysokim stężeniem HbA_{1c}, ryzyko wystąpienia niedocukrzenia nie jest znacząco mniejsze niż u pacjentów z niskimi stężeniami HbA_{1c}. W pracy własnej

stwierdzono także, że wysoka wartość glikemii przed snem nie wyklucza wystąpienia hipoglikemii w nocy, co jest zgodne ze spostrzeżeniami innych autorów [57]. Obserwacje te sugerują, że dobra kontrola cukrzycy (rozumiana jako osiągnięcie prawidłowych stężeń HbA_{1c}), szczególnie jeżeli jest wynikiem zastosowania szybko działających analogów insuliny oraz terapii pompowej, nie musi wiązać się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii [71], jak to wynikało z pierwszych doniesień na temat klinicznego zastosowania intensywnej metody leczenia cukrzycy typu 1 [97].

Obserwacje własne, zgodne z wynikami innych autorów [25, 45], sugerują że na podstawie analizy wyników ciągłego monitorowania glikemii można wprowadzić większą liczbę modyfikacji w insulinoterapii niż przy zastosowaniu wyłącznie klasycznej metody samokontroli glikemii. W pracy własnej na podstawie wyników pierwszego ciągłego monitorowania glikemii u wszystkich uczestników badania wprowadzono zmiany dotychczasowego sposobu leczenia cukrzycy. W większości przypadków zaproponowana modyfikacja polegała na przypomnieniu i zaleceniu pacjentom przestrzegania podstawowych zasad samokontroli cukrzycy. Najczęściej sugerowane zmiany dotyczyły zagadnień dietetycznych oraz stosowania bolusa korekcyjnego. Zalecenia te polegały na zwróceniu uwagi na zasadnicze znaczenie składu oraz wielkości posiłków, jak również regularności w ich spożywaniu. Wiązały się także z ustaleniem nowych dawek bolusów posiłkowych i korekcyjnych oraz z przypomnieniem wymaganego odstępu czasu pomiędzy iniekcją insuliny a posiłkiem (z uwzględnieniem rodzaju stosowanej insuliny i wartości glikemii przed posiłkiem). Ponieważ hiperglikemia poposiłkowa spowodowana dojadaniem pomiędzy posiłkami albo nieprawidłowym obliczeniem zawartość węglowodanów i/lub kalorii w posiłkach lub podaniem zbyt małej dawki insuliny posiłkowej dotyczyła wszystkich chorych, u wszystkich badanych zaproponowano odpowiednie zmiany w samokontroli. U większości chorych wprowadzono także modyfikacje terapii ze względu na występowanie epizodów hipoglikemii. Natomiast zmiany modelu insulinoterapii oraz rodzaju preparatów insulinowych dokonano u mniejszej liczby pacjentów. Dodatkową iniekcję insuliny wprowadzono u 20% chorych, ale tylko u 4 wiązało się to ze zmianą modelu leczenia z konwencjonalnego na intensywny. Rodzaj preparatu insulinowego zmieniono tylko u 8 chorych. Dawki insuliny bazalnej lub parametry wlewu podstawowego wymagały korekty u 1/3 pacjentów, natomiast dawki insuliny posiłkowej zmieniono aż u 80% badanych. W grupie pacjentów leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny, ze względu na

techniczne możliwości osobistej pompy insulinowej (zdolność zaprogramowania kilku różnych wlewów podstawowych oraz możliwość tymczasowej jego zmiany, możliwość podawania bolusa przedłużonego oraz złożonego, dawkowanie z dokładnością do 0,05 lub 0,1 jednostki), można było wprowadzić subtelne, ale znaczące modyfikacje dotyczące wielkości i sposobu podawania bolusów posiłkowych i korekcyjnych, korzystania z różnych rodzajów wlewu podstawowego oraz bazy tymczasowej. W przypadku stwierdzenia porannej hiperglikemii wynikającej z objawu brzasku możliwe było zapobieganie jej wystąpieniu poprzez odpowiednie zwiększenie prędkości wlewu podstawowego w godzinach wczesnorannych. Wyniki własne pozostają w zgodzie z innymi badaniami. Kaufman i wsp. na podstawie analizy dobowych profili glikemii wprowadzili zmiany w leczeniu także u wszystkich badanych (47 dzieci, w średnim wieku 12 lat), z których połowa leczona była ciągłym podskórnym wlewem insuliny, a pozostali otrzymywali 3-4 iniekcje insuliny dziennie. Modyfikacje te nie różniły się od wprowadzonych w niniejszej pracy, i polegały na zmianie wielkości przynajmniej jednego bolusa posiłkowego, zmianie dawki insuliny bazalnej lub szybkości wlewu podstawowego w przypadku pompy, zmianie wielkości bolusa korekcyjnego, zmianie postępowania w przypadku hipoglikemii, adaptacji terapii w przypadku stwierdzenia objawu brzasku, zmianie sposobu postępowania w przypadku posiłku zawierającego dużą ilość tłuszczów lub produktów o wysokim indeksie glikemicznym, zmianie zasad postępowania przy wysiłku fizycznym [57]. W randomizowanym badaniu Ludvigssona i Hanasa najczęściej wprowadzane modyfikacje dotyczyły zmiany dawki insuliny bazalnej lub szybkości wlewu podstawowego w przypadku pompy, zmiany wielkości bolusa posiłkowego lub korekcyjnego oraz czasu jego podawania, zmiany preparatu insuliny bazalnej [62]. Chase i wsp. u 78% badanych dzieci dokonali zmian dotyczących wielkości dawki insuliny [25]. Zmiany, które wprowadził Maia i wsp. w grupie 16 chorych z cukrzycą typu 1 w średnim wieku 16 lat dotyczyły, podobnie jak w pracy własnej, wszystkich uczestników, a polegały na zmianie dawki lub rodzaju insuliny, zmianie diety oraz zmianie sposobu postępowaniu w trakcie wysiłku fizycznego [63].

Poprawa wyników leczenia uzyskana w pracy własnej, wynikała z wdrożonych zmian w terapii cukrzycy, jak również była efektem prowadzonej reedukacji i poprawy samokontroli. Analiza wyników ciągłego monitorowania glikemii dokonana wspólnie z pacjentem i jego rodziną okazała się być pomocnym narzędziem edukacyjnym. W trakcie rozmowy z chorymi dziećmi i ich rodzicami często ujawniały się luki w wiedzy lub

nieprawidłowe wiadomości na temat zasad dawkowania i czasu działania różnych preparatów insuliny, znaczenia miejsca i czasu podania insuliny lub wpływu rodzaju i ilości spożytego posiłku na zachowanie się glikemii. W relacji wielu uczestników badania, graficzne wykresy dobowych profili glikemii, które ilustrowały zachowanie się glikemii zwłaszcza w nocy i po posiłku, pozwoliły im zrozumieć takie pojęcia jak: hiperglikemia poposiłkowa, hiperglikemia z odbicia, niedocukrzenie nieuświadomione, indeks glikemiczny. Jakkolwiek nie wykonano badań ankietowych dla obiektywnej oceny edukacyjnego wpływu ciągłego monitorowania glikemii na poprawę wiedzy pacjentów w zakresie samokontroli cukrzycy, to jednak za korzystnym jego efektem przemawia fakt, że w porównaniu z pierwszym badaniem podczas drugiego monitorowania glikemii więcej pacjentów wykryło u siebie metodą klasycznej samokontroli obecność epizodów zarówno hipoglikemii (87,5% vs 67%) jak i hiperglikemii (100% vs 97%). Za korzystnym jego wpływem przemawia ponadto stwierdzony na końcu badania wzrost odsetka epizodów hipoglikemii (69% vs 33%) oraz hiperglikemii (55% vs 48%), które chorzy wykrywali za pomocą klasycznej metody samokontroli glikemii. Mogło to wynikać z uzyskania przez chorych wiedzy na temat czasu, w których powinni oni wykonywać badanie stężenia glukozy we krwi aby wykryć ewentualne zaburzenia glikemii. U części badanych, ze względu na zmniejszenie liczby niedocukrzeń, poprawiła się zdolność rozpoznawania niskich glikemii, co także mogło się przyczynić do wzrostu rozpoznawania hipoglikemii. Wyniki własne, w zgodności z wynikami innych autorów potwierdzają zatem obserwacje kliniczne, że w procesie leczenia dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, równie ważne jak sama substytucja insuliny są znajomość zasad insulinoterapii, ciągła edukacja chorych [70], zdrowe żywienie oraz odpowiednio wykonywany wysiłek fizyczny.

Jak wynika z badań własnych, dokonane po pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii zmiany w sposobie leczenia oraz w samokontroli cukrzycy pozwoliły na poprawę wyników leczenia w grupie 61 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, niezależnie od stopnia wyrównania cukrzycy. Po okresie 3 miesięcy od wprowadzenia modyfikacji leczenia, w całej grupie stwierdzono korzystne znamienne obniżenie stężenia HbA_{1c}, o średnio 0,4%. Jest to wynik zbliżony do wyników uzyskanych przez innych autorów. Pierwsze doniesienia na temat poprawy wyników leczenia cukrzycy po zastosowaniu ciągłego monitorowania glikemii dotyczyły pacjentów dorosłych [13]. W odróżnieniu od niniejszej pracy Bode i wsp. objęli badaniem nieliczną grupę 9 chorych, ze złą kontrolą metaboliczną cukrzycy (średnia HbA_{1c} - 9,9%), a poprawę wartości HbA_{1c} o średnio 1,3% uzyskano po 10 tygodniowym

okresie leczenia [13]. Kaufman i wsp. w grupie 47 dzieci i młodzieży po 3 miesiącach od wdrożenia modyfikacji leczenia, wprowadzonych na podstawie wyników ciągłego monitorowania glikemii, uzyskali znamienne obniżenie HbA_{1c} w całej grupie, o średnio 0,2% [57]. Także Maia i wsp. stwierdzili istotne obniżenie wartości HbA_{1c} w grupie 8 młodych pacjentów z cukrzycą typu 1 po 3 miesiącach od wprowadzenia modyfikacji w leczeniu na podstawie wyników ciągłego monitorowania glikemii [63]. Natomiast Ludvigsson i Hanas w grupie 27 dzieci i młodzieży chorych z cukrzycą typu 1 wykazali w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną oraz z zastosowaniem metody *cross-over*, że obniżenie średniej wartości HbA_{1c} było istotne tylko u pacjentów mających dostęp do własnych wyników ciągłego monitorowania glikemii (7,70 vs 7,31%), w przeciwieństwie do chorych, którzy takich danych nie otrzymali (7,75 vs 7,65%) [62]. Podobne wyniki uzyskali Lagarde i wsp. w randomizowanym badaniu z grupą kontrolną, w którym uczestniczyło 27 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, w wieku od 7 do 17 lat [60]. Znamienne obniżenie średniej wartości HbA_{1c} o 0,6% na końcu badania obserwowano tylko u pacjentów, którzy znali wyniki zarówno ciągłego jak i konwencjonalnego monitorowania glikemii. Zmiany w HbA_{1c} u pacjentów nie mających dostępu do wyników własnego ciągłego monitorowania glikemii nie były istotne (8,8 vs 8,6%). Mogłoby to wskazywać na decydujące, dla poprawy wyników leczenia cukrzycy, znaczenie edukacji pacjentów w oparciu o informacje dostarczone przez ciągle monitorowanie glikemii, a nie tylko zmian insulinoterapii dokonanych przez lekarza. Chase i wsp. w randomizowanym badaniu z udziałem dwóch nielicznych grup pacjentów (n=5 i n=6), z których jedna była sześciokrotnie badana za pomocą ciągłego monitorowania glikemii, a druga stosowała tylko klasyczną samokontrolę wykazali po okresie 3 miesięcy korzystne obniżenie średniej wartości HbA_{1c} w obu grupach, odpowiednio o 1,04% oraz o 0,62%. Ze względu na małe liczebności grup różnice te nie były jednak znamienne [25] i nie pozwoliły wykazać przewagi ciągłego monitorowania glikemii nad klasyczną metodą samokontroli dla poprawy wyników leczenia. Także wyniki dużego, randomizowanego badania z grupą kontrolną (n=128), nie potwierdziły przewagi ciągłego monitorowania glikemii nad metodą klasyczną, dla poprawy wyników leczenia cukrzycy, wyrażonej obniżeniem stężenia HbA_{1c}. Należy jednak zaznaczyć, że w odróżnieniu od materiału własnego, uczestnikami badania byli chorzy w wieku od 19 do 76 lat, leczeni insuliną z powodu cukrzycy typu 1 jak również typu 2, a wyjściowa kontrola glikemii była zła (HbA_{1c} = 9%) [93].

W pracy własnej stężenie HbA_{1c} po 3 miesiącach od wprowadzenia modyfikacji leczenia na podstawie wyników ciągłego monitorowania glikemii było niższe od wartości wyjściowej u 43 pacjentów (70% uczestników), u 4 chorych nie uległo zmianie, a u 14 wzrosło. Istotne zwiększenie stężenia HbA_{1c}, które odzwierciedlało pogorszenie kontroli cukrzycy zaobserwowano tylko u 4 chorych. Na końcu badania złą kontrolę cukrzycy (HbA_{1c}>8,0%) stwierdzono tylko u 18% uczestników, w porównaniu z 30% na początku badania. Kaufman i wsp. korzystne zmniejszenie wartości HbA_{1c} o średnio 0,66% stwierdzili u 57% uczestników badania, a pogorszenie o średnio 0,43% u 34% pacjentów [57]. Warto podkreślić jest to, że obniżenie stężenia HbA_{1c} w materiale własnym uzyskano bez zwiększenia dobowej dawki insuliny, które jest znanym czynnikiem ryzyka zarówno wystąpienia hipoglikemii jak i rozwoju nadwagi oraz otyłości. Dawka insuliny nie uległa zmianie ani w całej badanej grupie, ani co ważniejsze, u tych chorych, u których uzyskano poprawę kontroli cukrzycy. Natomiast u 14 chorych, u których kontrolne stężenie HbA_{1c} było wyższe, stwierdzono istotne zmniejszenie się dobowej dawki insuliny. Należy jednak zaznaczyć, że u sześciorga spośród tych pacjentów, pomimo niekorzystnego wzrostu stężenia HbA_{1c}, jej bezwzględna wartość na końcu badania była nadal niższa od 7,0%, natomiast u pięciu kolejnych chorych uzyskano korzystne zmniejszenie liczby epizodów hipoglikemii. Także Ludvigsson i Hanas wykazali, że pomimo redukcji dawki insuliny wprowadzonej po wykryciu za pomocą ciągłego monitorowania glikemii licznych epizodów hipoglikemii, można uzyskać znamienne obniżenie stężenia HbA_{1c} w grupie dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 [62]. Podobne wyniki uzyskał wśród dorosłych pacjentów ze złą kontrolą metaboliczną cukrzycy Bode i wsp. [13]. Dane te sugerują, że dla poprawy wyników leczenia ważniejsze znaczenie od całkowitej dawki insuliny mogą mieć prawidłowy dobór modelu terapii i preparatów insulinowych oraz ciągła edukacja chorych w zakresie odpowiedniego dawkowania insuliny. Brak grupy kontrolnej w pracy własnej uniemożliwia jednoznaczne określenie czy stwierdzone obniżenie stężenia HbA_{1c} na końcu badania było spowodowane poprawą samokontroli oraz zmianami w leczeniu cukrzycy dokonanymi w wyniku zastosowania ciągłego monitorowania jako metody kontroli glikemii, czy też związane było także z „efektem uczestnictwa w badaniu”. Polega on na okresowym jedynie zwiększeniu zainteresowania oraz motywacji chorych objętych badaniem. W niniejszej pracy wykazano jednak, że tendencja do poprawy stężenia HbA_{1c} była obecna we wszystkich grupach chorych, niezależnie od płci i wieku, czasu trwania cukrzycy, modelu terapii, rodzaju

preparatów insulinowych czy stopnia wyrównania cukrzycy, co przemawia raczej za korzystnym wpływem zastosowanego ciągłego monitorowania glikemii, a nie tylko wpływem samego udziału w badaniu.

W dotychczas opublikowanych badaniach jedynym wyznacznikiem poprawy wyników leczenia cukrzycy po zastosowaniu ciągłego monitorowania glikemii było obniżenie stężenia HbA_{1c}. Od ponad 20 lat jest ono bowiem powszechnie uznanym i stosowanym wskaźnikiem wyrównania metabolicznego cukrzycy, a także „złotym standardem” określającym ryzyko rozwoju późnych powikłań cukrzycowych. Jak wynika jednak z przedstawionych dotychczas wyników badań własnych, zgodnych z wynikami innych autorów, ocena kontroli cukrzycy powinna obejmować obok oznaczania stężenia HbA_{1c}, także analizę zachowania się dobowych profili glikemii [52, 81]. Poprawa wyników leczenia cukrzycy powinna zatem polegać nie tylko na obniżeniu stężenia HbA_{1c}, ale także na zmniejszeniu liczby i na skróceniu czasu trwania okresów hiperglikemii, jak również na zmniejszeniu ryzyka wystąpienia hipoglikemii, zwłaszcza niedocukrzeń nieświadomych. Szczegółowych informacji na ten temat dostarczyć może tylko ciągle monitorowanie glikemii. Z tych względów, w pracy własnej dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia zmodyfikowanego w oparciu o wyniki ciągłego monitorowania glikemii wykonano kontrolne ciągle monitorowanie po 3 miesiącach leczenia. Porównanie wyników obu badań w zakresie częstości stwierdzanych hipoglikemii oraz hiperglikemii pozwoliło na krytyczne odniesienie się do uzyskanego w całej grupie korzystnego obniżenia średniej wartości HbA_{1c}. I tak, porównanie częstości epizodów hipoglikemii w całej grupie wykazało, że liczba oraz czas trwania tych epizodów wyrażony w godzinach przypadających na jednego pacjenta na dobę nie uległy zmianie w czasie trwania badania. Szczegółowa analiza wykazała zmniejszenie liczby hipoglikemii na końcu badania u pacjentów leczonych metodą intensywnej insulinoterapii. U chorych leczonych konwencjonalnie liczba ta jednak wzrosła. Zgodnie z tym, liczba hipoglikemii zwiększyła się na końcu badania u chorych otrzymujących jako insulinę posiłkową preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, a zmniejszyła się u pacjentów leczonych szybko działającymi analogami insuliny. Porównanie czasu trwania niedocukrzeń, wyrażonego jako odsetek całkowitego czasu ciągłego monitorowania u jednego chorego, wykazało istotny jego wzrost na końcu badania. Ta niekorzystna zmiana wystąpiła także tylko u chorych leczonych konwencjonalnie z zastosowaniem preparatów krótko działającej insuliny ludzkiej oraz preparatów typu NPH.

U chorych leczonych intensywnie za pomocą ciągłego podskórnego wlewu insuliny, czas trwania hipoglikemii nie uległ zmianie na końcu badania. Tak więc bezpieczniejszą metodą leczenia wydaje się być intensywna insulinoterapia z zastosowaniem szybko działających analogów insuliny, od leczenia konwencjonalnego przy zastosowaniu preparatów ludzkiej insuliny krótko działającej. U chorych otrzymujących długo działający, bezszczytowy analog insuliny (Lantus), w materiale własnym nie stwierdzono istotnych zmian w liczbie oraz w czasie trwania hipoglikemii na końcu badania. Brak oczekiwanego zmniejszenia się liczby epizodów hipoglikemii w tej grupie pacjentów, mógł wynikać ze stosunkowo małej liczebności grupy (8 na początku badania, 13 na końcu badania). W pracy własnej jednym z podstawowych wskazań do wdrożenia tego preparatu było stwierdzenie hipoglikemii, w tym nocnych niedocukrzeń bezobjawowych. Nie można wykluczyć, że 3 miesięczny okres zmodyfikowanego leczenia mógł okazać się zbyt krótki dla osiągnięcia znamiennej obniżenia liczby hipoglikemii. W odniesieniu do hiperglikemii, porównanie liczby i czasu trwania epizodów przecukrzeń stwierdzonych w pierwszym oraz w drugim monitorowaniu glikemii wykazało ich istotne, korzystne zmniejszenie na końcu badania w całej grupie. W drugim badaniu każdy chory doświadczał dziennie średnio o jeden epizod hiperglikemii mniej, co odpowiadało skróceniu średnio o około 2 godziny dobowego czasu trwania hiperglikemii. Tym samym istotnie zmniejszył się także, o średnio 7%, odsetek czasu jaki w zapisie ciągłego monitorowania glikemii stanowiły okresy hiperglikemii. Pozostaje to w zgodności ze stwierdzoną w pracy własnej dodatnią korelacją pomiędzy liczbą oraz czasem trwania hiperglikemii a stężeniem HbA_{1c}. Obniżenie stężenia HbA_{1c} na końcu badania odzwierciedlało więc zmniejszenie liczby oraz skrócenie czasu trwania przecukrzeń po 3 miesiącach od wprowadzenia modyfikacji leczenia na podstawie wyników pierwszego ciągłego monitorowania glikemii. Należy jednak zauważyć, że istotne obniżenie czasu trwania i zmniejszenie liczby epizodów hiperglikemii stwierdzono tylko u chorych otrzymujących preparaty insuliny krótko działającej i insuliny o przedłużonym czasie działania typu NPH oraz u pacjentów leczonych za pomocą penów w modelu intensywnej i konwencjonalnej insulinoterapii. U chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny ta korzystna tendencja nie była znamienna statystycznie. Mogło to wynikać z faktu, że już na początku badania liczba i czas trwania hiperglikemii były w tej grupie niskie, a dalsze - istotne ich obniżenie okazało się trudne do osiągnięcia.

Wyniki badań własnych potwierdzają zatem, że zmiany leczenia wprowadzone na podstawie informacji dostarczonych przez ciągle monitorowanie glikemii, mogą przyczynić się do poprawy wyników leczenia u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, i to zarówno w odniesieniu do powikłań odległych jak i powikłań ostrych. Na zmniejszenie ryzyka wystąpienia odległych powikłań wskazywało zarówno obniżenie się stężenia HbA_{1c}, które uzyskano w całej grupie po okresie 3 miesięcy od zmodyfikowania leczenia, jak i zmniejszenie liczby oraz czasu trwania epizodów hiperglikemii. Obie korzystne zmiany uzyskano bez zwiększenia dobowej dawki insuliny i bez wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkich niedocukrzeń. W okresie 3 miesięcy trwania niniejszego badania nie odnotowano bowiem żadnego epizodu ciężkiej hipoglikemii z utratą przytomności czy drgawkami. U chorych otrzymujących szybko działające analogi insuliny oraz u pacjentów leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny na końcu badania stwierdzono nawet istotne obniżenie liczby epizodów hipoglikemii. Nie udało się jednak uzyskać u tych chorych znamiennego obniżenia liczby czy czasu trwania hiperglikemii. Natomiast obniżenie stężenia HbA_{1c} w grupie pacjentów leczonych metodą konwencjonalną związane było zarówno z korzystnym zmniejszeniem liczby i czasu trwania epizodów hiperglikemii, jak i z niekorzystnym, istotnym wzrostem odsetka czasu trwania hipoglikemii. Dotyczyło to, zgodnie z przyjętą w pracy definicją konwencjonalnej insulinoterapii, tych chorych, którzy podawali insulinę posiłkową 2-3 razy dziennie (nie do każdego posiłku), co w większości przypadków oznaczało co najmniej 4 iniekcje insuliny dziennie. Można zatem przypuszczać, że u chorych leczonych konwencjonalnie w oparciu o dwie iniekcje dziennie, jak to ma miejsce w przypadku stosowania mieszanek insulinowych, czas trwania hipoglikemii mógłby być jeszcze dłuższy, co stwierdzili Amin i wsp. [4]. Przedstawione wyniki badań własnych oraz wyniki innych autorów, którzy wykorzystywali metodę ciągłego monitorowania glikemii [4, 35, 103], przemawiają zatem za przewagą leczenia w oparciu o intensywną insulinoterapię, szczególnie ciągłym podskórnym wlewem insuliny z zastosowaniem szybko działających analogów insuliny nad leczeniem metodą konwencjonalną, i to zarówno dla poprawy wyników kontroli glikemii jak i dla bezpieczeństwa leczenia.

Wyniki własne, zgodne z obserwacjami innych autorów, wykazały że epizody hipoglikemii występują u większości pacjentów z cukrzycą typu 1, a epizody hiperglikemii u wszystkich chorych, nawet u tych z wartościami HbA_{1c} spełniającymi kryteria optymalnego wyrównania cukrzycy. W przypadkach skrajnych, u pacjentów z dobrym stężeniem HbA_{1c},

stwierdzono naprzemiennie występujące po sobie epizody bardzo wysokich (powyżej 400 mg/dl) i bardzo niskich (poniżej 40 mg/dl) stężeń glukozy we krwi. Wartość procentowa HbA_{1c} wydaje się zatem odzwierciedlać tylko średnią wartość glikemii, z którą jak stwierdzono w pracy własnej oraz w pracach innych autorów [35, 54, 100], wykazuje dodatnią korelację. Na tej podstawie stworzono normogramy, które umożliwiają przyporządkowanie konkretnego stężenia HbA_{1c} do odpowiedniej średniej wartości glikemii. Stężenie HbA_{1c} nie dostarcza jednak informacji na temat dobowych wahań glikemii, i dlatego, co sugerują niektórzy autorzy [52, 81] nie może być idealnym wykładnikiem wyrównania cukrzycy. Tym samym uzyskanie tak zwanego „dobrego” stężenia HbA_{1c}, nie może być celem samym w sobie. Dynamiczne, często krótkotrwałe zmiany stężenia glukozy we krwi, które pozostają niezauważone w klasycznej metodzie samokontroli glikemii, i które nie znajdują swojego odzwierciedlenia w wartości HbA_{1c}, mogą zostać uwidocznione tylko przy pomocy ciągłego monitorowania glikemii. Z tych względów wydaje się, że metoda ta umożliwia obiektywną ocenę kontroli glikemii u chorych z cukrzycą typu 1. Mając to na uwadze, w praktyce klinicznej za wyznacznik dobrej kontroli cukrzycy należałoby rozumieć nie tylko uzyskanie zalecanych stężeń HbA_{1c}, ale także osiągnięcie prawidłowych wartości glikemii dobowych, czyli zminimalizowanie liczby oraz czasu trwania zarówno epizodów hipoglikemii jak i hiperglikemii.

Aktualnie nie dysponujemy ogólnie zaakceptowanymi wskazaniem do stosowania metody ciągłego monitorowania glikemii. W poszczególnych ośrodkach stosowana jest ona w zależności od dostępności oraz od własnych doświadczeń. W wielu przypadkach wykorzystywana jest nie tyle w codziennej praktyce, ile w różnego rodzaju badaniach klinicznych. Tak więc miejsce ciągłego monitorowania glikemii w systemie opieki nad chorymi z cukrzycą, szczególnie w odniesieniu do dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, pozostaje kwestią dyskusyjną. Wyniki własne wskazują na konieczność wykorzystania tej metody monitorowania glikemii u każdego chorego na cukrzycę typu 1, celem poprawy lub optymalizacji wyników leczenia, jak również ze względów edukacyjnych. W swojej pracy Ludvigsson i Hanas zaproponowali, aby ciągle monitorowanie glikemii wykonywać u chorych ze znacznymi dobowymi wahaniami glikemii, a zwłaszcza u tych, u których obecne są niedocukrzenia nocne oraz hipoglikemie ciężkie, u pacjentów nie wykonujących oznaczeń glikemii metodą klasycznej samokontroli, u chorych u których stwierdza się znacznie podwyższone i/lub nasilające się w kolejnych oznaczeniach stężenia HbA_{1c} [62]. Podobne

grupy pacjentów, u których powinno wykonywać się okresowe ciągłe monitorowanie glikemii zaproponował Lagarde i wsp. [60]. Inni autorzy podkreślają znaczenie tej metody monitorowania glikemii u pacjentów leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny, szczególnie w chwili jego rozpoczęcia [15, 35, 103]. Wyniki pracy własnej dowodzą, że wszyscy pacjenci, zarówno z dobrą jak i ze złą kontrolą cukrzycy, mogą odnieść korzyść z ciągłego monitorowania glikemii. U chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny, z dobrymi stężeniami HbA_{1c}, wspólna analiza wyników ciągłego monitorowania glikemii może posłużyć do eliminacji drobnych błędów i do optymalizacji kontroli glikemii. U pacjentów podejrzanych o znaczne dobowe wahania glikemii ciągłe monitorowanie pozwoli je uwidocznic i umożliwi wprowadzenie zmian leczenia mających na celu ustabilizowanie stężeń glukozy. U chorych z częstymi hipoglikemiami w wywiadzie, wspólna z pacjentem analiza zapisów ciągłego monitorowania glikemii może okazać się pomocna w określeniu przyczyn tych epizodów, pozwolić na modyfikacje leczenia i w efekcie ograniczyć ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów. W problematycznych sytuacjach klinicznych, w których obserwujemy rozbieżności pomiędzy stężeniem HbA_{1c} a oznaczeniami glikemii wykonanymi klasyczną metodą samokontroli, ciągłe monitorowanie zwykle ujawnia tego przyczyny. Tak więc, biorąc pod uwagę przedstawione korzyści jak i utrudnienia w stosowaniu metody ciągłego monitorowania glikemii, wydaje się ona cennym uzupełnieniem rutynowej kontroli cukrzycy. Jeszcze bardziej skuteczna może być modyfikacja tej metody pozwalająca na oznaczanie wartości glikemii w czasie rzeczywistym oraz umożliwiającą ponadto alarmowanie chorego o wystąpieniu hipoglikemii lub hiperglikemii [43]. Natomiast połączenie systemu ciągłego monitorowania glikemii z osobistą pompą insulinową w tak zwany „system zamkniętej pętli” może przyczynić się, już w najbliższej przyszłości, do stworzenia sztucznej trzustki [41].

IX. WNIOSKI

1. U dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 ciągle monitorowanie glikemii ujawnia u wszystkich badanych, niezależnie od stopnia wyrównania cukrzycy wyrażonego stężeniem HbA_{1c}, obecność epizodów hiperglikemii, a u większości także epizodów hipoglikemii, które nie są wykrywane metodą klasycznej samokontroli.
2. Zjawisko hipoglikemii nieświadomionej występuje u około 85% dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, z czego w nocy dotyczy ono około 75% chorych. Częstsze jest ono przed okresem pokwitania, zwłaszcza u chłopców.
3. Modyfikacja leczenia cukrzycy dokonana w oparciu o wyniki ciągłego monitorowania glikemii pozwala, bez wzrostu dobowej dawki insuliny i bez zwiększenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii oraz hiperglikemii, na obniżenie stężenia HbA_{1c}. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów leczonych przy zastosowaniu intensywnej insulinoterapii w oparciu o szybko działające analogi insuliny.
4. Rutynowa ocena kontroli cukrzycy dokonywana w oparciu o oznaczenia stężenia HbA_{1c} powinna być rozszerzona u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 o wykonywane okresowo badanie ciągłego monitorowania glikemii.

X. STRESZCZENIE

Cukrzyca typu 1 jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych występujących u dzieci i młodzieży. Celem jej leczenia jest uzyskanie tak zwanej okołonormoglikemii, co jest wyzwaniem zarówno dla samych chorych jak i dla zespołu leczącego. Aktualnie zalecaną metodą leczenia jest intensywna insulinoterapia, której integralną częścią jest samokontrola glikemii. Taki model leczenia zmniejsza ryzyko rozwoju późnych powikłań cukrzycowych oraz zwiększa komfort życia chorych, ale obarczony jest większym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii. Obserwowany w ostatnich latach postęp w technice podawania insuliny, w produkcji nowych preparatów insulinowych, jak również w sposobach monitorowania glikemii stwarza możliwości poprawy wyników leczenia cukrzycy. Niniejsza praca jest próbą wykorzystania nowoczesnej metody ciągłego monitorowania glikemii do oceny kontroli cukrzycy oraz do dokonania modyfikacji terapii, celem uzyskania poprawy wyników leczenia, w reprezentatywnej grupie dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Badanie wykonano u 61 pacjentów (30 dziewcząt i 31 chłopców) pozostających w stałej opiece referencyjnego ośrodka diabetologii dziecięcej. W oparciu o wyniki pierwszego ciągłego monitorowania glikemii oraz stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) u wszystkich pacjentów wprowadzono zmiany w terapii cukrzycy. Efekty tego działania oceniono po okresie 3 miesięcy, kiedy to ponownie oznaczono stężenie HbA_{1c} oraz wykonano drugie ciągłe monitorowanie glikemii, co stanowiło o oryginalności pracy własnej.

Na początku badania w całej grupie stwierdzono zadowalającą kontrolę cukrzycy ocenianą na podstawie stężenia HbA_{1c} (7,65%). Za pomocą ciągłego monitorowania glikemii wykazano jednak obecność epizodów hiperglikemii u wszystkich badanych, a hipoglikemii u większości uczestników badania (93%). U niespełna 90% badanych były to hipoglikemie nieuświadomione, które występowały zarówno w dzień jak i w nocy. Szczególnie niepokojące było stwierdzenie nocnych hipoglikemii bezobjawowych u 3/4 chorych. Znamienne więcej niedocukrzeń stwierdzono u chłopców oraz u dzieci przed okresem pokwitania. Jedną z najczęstszych przyczyn hipoglikemii, stwierdzaną u 34% pacjentów, był wysiłek fizyczny. Najczęstszą przyczyną przecukrzeń była hiperglikemia poposiłkowa, którą wykryto u wszystkich chorych, i kolejno hiperglikemia poranna wywołana „objawem brzasku” oraz hiperglikemia „z odbicia”, których obecność stwierdzono u około połowy pacjentów. Istotnie więcej przecukrzeń stwierdzono u chorych z wyższym stężeniem HbA_{1c}.

Pomiędzy liczbą oraz czasem trwania hiperglikemii a stężeniem HbA_{1c} stwierdzono dodatnią korelację. Zależności takiej nie stwierdzono natomiast dla epizodów hipoglikemii. Dane te sugerują, że o stężeniu HbA_{1c} decydują epizody hiperglikemii a nie hipoglikemii. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii i hipoglikemii wykrytych za pomocą metody ciągłego monitorowania glikemii oraz klasycznej samokontroli wykazało, że ta pierwsza ujawnia istotnie więcej nieprawidłowych glikemii u większej liczby pacjentów. Pozwala ponadto na dokładne określenie czasu trwania, dynamiki oraz natężenia tych epizodów. Metodą ciągłego monitorowania glikemii okresy hipoglikemii oraz hiperglikemii wykazano także u pacjentów z prawidłowymi wartościami HbA_{1c}, u których stosując tylko klasyczną metodę samokontroli nie wykazano ich obecności. Wydaje się zatem, że uzyskanie tak zwanego „dobrego” stężenia HbA_{1c}, nie może być jedynym celem leczenia cukrzycy typu 1. O dobrej kontroli glikemii powinna świadczyć nie tylko satysfakcjonująca wartość „średniej glikemii”, ale przede wszystkim brak jej znaczących dobowych wahań.

Modyfikacje leczenia cukrzycy wprowadzone u wszystkich uczestników badania spowodowały po okresie 3 miesięcy znamienne obniżenie stężenia HbA_{1c} w całej grupie (7,65 vs 7,26%). Korzystne zmniejszenie odsetka HbA_{1c} miało miejsce niezależnie od płci, wieku i czasu trwania cukrzycy, stopnia pokwitania, modelu terapii oraz stopnia wyrównania cukrzycy. Uzyskana poprawa kontroli glikemii była możliwa bez zwiększenia dobowej dawki insuliny oraz bez wzrostu ryzyka wystąpienia ciężkiego niedocukrzenia. Analiza porównawcza wyników pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii wykazała korzystne, znamienne zmniejszenie się liczby jak również czasu trwania okresów hiperglikemii oraz brak wzrostu liczby epizodów hipoglikemii w całej grupie. Ograniczenie częstości hiperglikemii obserwowano we wszystkich podgrupach chorych, choć zmiany istotne statystycznie uzyskano tylko u chorych otrzymujących insulinę krótko działającą, insulinę typu NPH oraz u pacjentów leczonych konwencjonalnie i intensywnie za pomocą penów. W odniesieniu do epizodów hipoglikemii, ich liczba nie zmieniła się istotnie w całej grupie, ale u chorych leczonych ciągłym podskórnym wlewem insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej oraz u tych, którzy stosowali szybko działające analogi insuliny uległa korzystnemu zmniejszeniu. U chorych leczonych konwencjonalnie oraz u tych, którzy otrzymywali insulinę krótko działającą oraz insulinę typu NPH liczba i czas trwania niedocukrzeń zwiększyły się znamienne na końcu badania.

Pomimo osiągniętej poprawy wyników kontroli cukrzycy, mierzonej znamionym obniżeniem średniego stężenia HbA_{1c} w całej badanej grupie, epizody nieprawidłowych - zarówno niskich jak i wysokich glikemii, były nadal obecne u prawie wszystkich chorych na końcu badania. Dotyczyło to jednak w znacznie większym stopniu pacjentów leczonych konwencjonalnie w odróżnieniu do chorych otrzymujących szybko działające analogi insuliny w oparciu o intensywną insulinoterapię, szczególnie terapię pompową. Wydaje się zatem, że nowoczesne metody podaży insuliny oraz preparaty analogów insuliny, w połączeniu z opartą o ciągłe monitorowanie kontrolą glikemii, pozwalają stosować intensywną insulinoterapię bez zwiększonego ryzyka wystąpienia ciężkich niedocukrzeń, i jednocześnie osiągać lepsze wyniki kontroli cukrzycy.

Metoda ciągłego monitorowania glikemii, która była dobrze tolerowana przez wszystkich uczestników badania, okazała się pomocna w modyfikacji leczenia cukrzycy u poszczególnych chorych, a powtórne badanie wykazało skuteczność wprowadzonych w terapii zmian. Z przedstawionych względów rutynowa kontrola cukrzycy w oparciu o klasyczną samokontrolę glikemii oraz oznaczenia stężenia HbA_{1c} powinna być rozszerzona u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 o okresowe ciągłe monitorowanie glikemii.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, dzieci i młodzież, ciągłe monitorowanie glikemii, HbA_{1c}, hipoglikemia nieświadomiona, hiperglikemia poposiłkowa

XI. ABSTRACT

Diabetes mellitus type 1 is one of the most common chronic disorders in children and adolescents. The goal of treatment is to achieve the so-called near-normoglycemia. It is challenging both for the patients and the diabetic team. Self-monitoring of blood glucose constitutes an essential part of intensive insulin therapy, which is the recommended regimen nowadays. It has been proven that intensive therapy lowers the risk of development and/or progression of late complications and improves quality of life, but at the same time, it triggers an increased risk of hypoglycemia. Rapid progress observed recently in technology of insulin administration, as well as in production of new insulin analogs and in glucose monitoring provides an opportunity for improving metabolic control of diabetes mellitus. This study was designed to assess glycemic control in a representative group of children and adolescents with diabetes mellitus type 1 using a new method of continuous glucose monitoring and to introduce some treatment modifications in order to improve the results of metabolic control.

Continuous glucose monitoring was performed in 61 patients (30 girls and 31 boys) who had been followed-up in a tertiary center for pediatric diabetes. On the basis of its results and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) value, changes in insulin therapy were introduced in all patients. In order to assess the results of the modified diabetes management, after a 3-month period HbA_{1c} was measured again and the second continuous glucose monitoring was performed, what accounted for the originality of the study.

At the beginning of the study, diabetes control in the studied group was satisfactory, as indicated by the mean HbA_{1c} value of 7.65%. However, continuous glucose monitoring revealed hyperglycemic episodes in all participants, and hypoglycemic episodes in the majority of the patients (93%). Asymptomatic hypoglycemia was present in almost 90% of subjects, during both daytime and nighttime. The finding of nocturnal asymptomatic hypoglycemia in as many as 3/4 of patients was particularly alarming. Boys and prepubertal children experienced significantly more hypoglycemic episodes. One of the most common causes of low blood glucose, affecting 34% of subjects, was physical activity. Postprandial hyperglycemia, present in all patients, was the most common cause of high blood glucose. About 50% of patients were found to have rebound hyperglycemia and morning hyperglycemia due to the dawn phenomenon. Patients with higher HbA_{1c} levels had significantly more hyperglycemic episodes. The mean HbA_{1c} value correlated positively both with the number and duration of hyperglycemic episodes. No such correlation was found in

relation to hypoglycemia. This finding suggests that HbA_{1c} value depends mainly on high blood glucose rather than low blood glucose. Continuous glucose monitoring revealed a significantly greater number of glycemic excursions, in more patients, when compared with the conventional method of self-monitoring. Moreover, continuous glucose monitoring provided precise information regarding the degree, duration and dynamics of all registered hypo- and hyperglycemias. Using continuous glucose monitoring, but not conventional method of glucose monitoring, glycemic excursions were found not only in patients with high, but also with good HbA_{1c} values. Therefore, aiming for a “good” HbA_{1c} value should not be the only treatment goal in diabetes mellitus type 1. Lack of significant daily glucose fluctuations rather that satisfactory “mean glycemia” only should be considered a marker of good glycemic control.

Modifications in diabetes management were introduced in all studied subjects. As a result, a significant reduction in the mean HbA_{1c} value was achieved in the entire studied group after the 3-month follow-up (7.65 vs. 7.26%). A beneficial decrease in the HbA_{1c} value was observed despite gender, age, diabetes duration, pubertal stage, insulin regimen or metabolic control. Improved glycemic control was associated with neither increased total daily insulin dose nor increased risk of severe hypoglycemia. In the entire studied group, both the number and the duration of hyperglycemic episodes were significantly lower in the second continuous glucose monitoring. The number of hypoglycemic episodes was stable throughout the study. Reduction in the number of high blood glucose readings was observed in all subgroups, but significant changes were only seen in subjects receiving regular insulin, NPH insulin and patients treated with conventional or intensive insulin therapy with injection devices. With respect to the hypoglycemic episodes, their number did not change throughout the study in the entire group, but patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion and subjects receiving rapid acting analogs experienced significantly fewer hypoglycemic episodes in the second continuous glucose monitoring. In contrast, the number and duration of hypoglycemic episodes increased significantly at the end of the study in patients treated with conventional insulin regimen, in subjects receiving regular insulin and NPH insulin.

In spite of the improvement in metabolic control of diabetes, as indicated by a significant decrease in the mean HbA_{1c} value, the second continuous glucose monitoring revealed the presence of hypo- and hyperglycemic episodes in almost all patients. It was

particularly true for patients treated with conventional insulin therapy, in contrast to subjects treated with intensive insulin regimen (including insulin pump therapy) and rapid acting analogs. It seems that modern methods of insulin administration and new preparations of insulin analogs together with continuous glucose monitoring allow for using intensive insulin therapy without an increased risk of the patient developing severe hypoglycemia, and at the same time for achieving better glycemic control.

Continuous glucose monitoring, which was well tolerated by all patients, proved to be helpful in making individual changes in management of diabetes mellitus in all patients, and in assessing effectiveness of those modifications. The author concludes that routine metabolic control based on self blood monitoring and measurements of HbA_{1c} should be extended in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with periodic continuous glucose monitoring.

Key words: diabetes mellitus type 1, children and adolescents, continuous glucose monitoring, HbA_{1c}, asymptomatic hypoglycemia, postprandial hyperglycemia

XII. PIŚMIENICTWO

1. Alemzadeh R., Loppnow C., Parton E., Kirby M.: Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.*, 2003, 5: 167- 173
2. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2005. *Diabetes Care*, 2005, 28, Suppl. 1: S1-S79
3. Amiel S. A., Sherwin R. S., Simonson D. C., Lauritano A. A., Tamborlane W. V.: Impaired insulin action in puberty: A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 315: 215-9
4. Amin R., Ross K., Acerini C. L., Edge J. A., Warner J., Dunger D. B. : Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Care*, 2003, 26: 662-7
5. Anderson J. H., Brunelle R. L., Koivisto V. A., Pfoetzner A., Trautmann M. E., Vignati L., DiMarchi R.: Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*, 1997, 46: 265-70
6. Baird T. A., Parsons M. W., Phan T., Butcher K. S., Desmond P. M., Brian M. T., Colman P. G., Chambers B. R., Davis S. M. : Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*, 2003, 34: 2208-14
7. Barrett-Connor E., Ferrara A.: Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fetal cardiovascular disease in older women and men: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*, 1998, 21: 1236-9
8. Bastyr E. J, Stuart C. A., Brodows R. G., Schwartz. S., Casey J., Zagar A., Robertson K. E., for the IOEZ Study Group.: Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c. IOEZ Study Group. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1236-41
9. Beardsall K., Ogilvy-Stuart A. L., Ahluwalia J., Thompson M., Dunger D. B.: The continuous glucose monitoring sensor in neonatal intensive care. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 2005, 90: F307-10

10. Bell D. S., Ovalle F.: Improved glycemic control with use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple insulin injection therapy. *Endocr. Pract.*, 2000, 6: 357-60
11. Beregszaszi M., Tubiana-Rufi N., Benali K., Noel M., Bloch J., Czernichow P.: Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. *J. Pediatr.*, 1997, 131: 27-33
12. Bergada I., Suissa S., Dufresne J., Schiffrin A.: Severe hypoglycemia in IDDM children. *Diabetes Care*, 1989, 12: 239-44
13. Bode B. W., Gross T. M., Thornton K. R, Mastrototaro J. J.: Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improves glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1999, 46: 183-90
14. Bode B. W., Schwartz S., Stubbs H. A., Block J. E.: Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2361-6
15. Boland E. A., Grey M., Oesterle A., Fredrickson L., Tamborlane W. V.: Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1779-88
16. Boland E. A., Monsod T., Delucia M., Brandt C. A., Fernando S., Tamborlane W. V.: Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learnt from 3 days of continuous glucose monitoring sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24: 1858-62
17. Bolinder J., Hagstrom-Toft E., Ungerstedt U., Arner P.: Self-monitoring of blood glucose in type I diabetic patients: comparison with continuous microdialysis measurements of glucose in the subcutaneous adipose tissue during ordinary life conditions. *Diabetes Care*, 1997, 20: 64-70
18. Boyne M. S, Silver D. M., Kaplan J., Saudek C.: Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes*, 2003, 52: 2790-4
19. Buhling K. J., Winkel T., Wolf C., Kurzidim B., Mahmoudi M., Wohlfarth K., Wascher C., Schink T., Dudenhausen J. W.: Optimal timing for postprandial glucose measurement in pregnant women with diabetes and a non-diabetic pregnant population

- evaluated by the continuous glucose monitoring system. *J. Perinat. Med.*, 2005, 33: 125-31
20. Bui H., Perlman K., Daneman D.: Self-monitoring of blood glucose in children and teens with diabetes. *Pediatr. Diabetes.*, 2005, 6: 50-62
 21. Caplin N. J., O'Leary P., Bulsara M., Davis E. A., Jones T. W.: Subcutaneous glucose sensor values closely parallel blood glucose during insulin-induced hypoglycemia. *Diabet. Med.*, 2003, 20: 238-41
 22. Ceriello A.: The emerging role of post-prandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabet. Med.*, 1998, 15: 188-93
 23. Ceriello A.: The post-prandial state and cardiovascular disease: relevance to diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2000, 16: 125-32
 24. Ceriello A., Hanefeld M., Leiter L., Monnier L., Moses A., Owens D., Tajima N., Tuomilehto J., for the International Prandial Glucose Regulation (PGR) Study Group.: Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch. Intern. Med.*, 2004, 164: 2090-5
 25. Chase H. P., Kim L. M., Owen S. L., MacKenzie T. A., Klingensmith G. J., Murtfeldt R., Garg S. K.: Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics*, 2001, 107: 222-6
 26. Chiarelli F., de Martino M., Mezzetti A., Catino M., Morgese G., Cuccurullo F., Verrotti A.: Advanced glycation end products in children and adolescents with diabetes: relation to glycemic control and early microvascular complications. *J. Pediatr.*, 1999, 134: 486-91
 27. Chico A., Vidal-Rios P., Subira M., Novials A.: The Continuous Glucose Monitoring System is useful for detecting unrecognized hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1153-7
 28. Ciechanowska M., Dziatkowiak H., Nazim J., Szybiński Z., Starzyk J. : The incidence of childhood type 1 diabetes in the Cracow region during 1987-2003. *Diabetologia*, 2005, 48, Suppl. 1: A104
 29. Conrad S. C., Mastrototaro J. J., Gitelman S. E.: The use of a continuous glucose monitoring system in hypoglycemic disorders. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2004, 17: 281-8

30. Coutinho M., Gerstein H. C., Wang Y., Yusuf S.: The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care*, 1999, 22: 233-40
31. Cryer P. E., Davis S. N., Shamon H.: Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1902-12
32. Cyganek K.: Hiperglikemia poposiłkowa - współczesne problemy terapeutyczne. *Kardiadiabetologia*, 2006, 1: 16-20
33. Dahlquist G., Mustonen L. for the Swedish Childhood Diabetes Study Group. Analysis of 20 years of prospective registration of childhood onset diabetes - time trends and birth cohort effects. *Acta Paediatr.*, 2000, 89: 1231-7
34. Deeb L. C., Holcombe J. H., Brunelle R., Zalani S., Brink S., Jenner M., Kitson H., Perlman K., Spencer M.: Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics*, 2001, 108: 1175-9
35. Deiss D., Hartmann R., Hoeffe J., Kordonouri O.: Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr. Diabetes*, 2004, 5: 117-21
36. Desouza C., Salazar H., Cheong B., Murgo J., Fonseca V .: Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1485-9
37. Dobson L., Sheldon C. D., Hattersley A. T.: Conventional measures underestimate glycemia in cystic fibrosis patients. *Diabet. Met.*, 2004, 21: 691-6
38. Donaghue K. C., Fung A. T. W., Hing S., Fairchild J., King J., Chan A., Howard N. J., Silink M .: The effect of the prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care*, 1997, 20: 77-80
39. Dziatkowiak H., Ciechanowska M., Wąsikowi R., Symonides-Ławecka A., Bieniasz J., Trippenbach-Dulska H., Korniszewski L., Szybiński Z.: Increase in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children in three cities in Poland, 1987-1999. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2002, 15: 1153-60
40. Dziatkowiak H., Ciechanowska M., Nazim J., Górską A., Stelmach M., Bartnik-Mikuta A., Tokarska L., Gašiorowska M., Głowacka M., Malisz M., Wolanin M.,

- Grzyb A.: Wpływ edukacji diabetologicznej na wyniki leczenia dzieci chorych na cukrzycę w latach 1987 – 2005. *Med. Metab.*, 2006, 10: 33
41. Fisher L. K., Halvorson M.: Future developments in insulin pump therapy. Progression from continuous subcutaneous insulin infusion to a sensor-pump system. *Diabetes Educ.*, 2006, 32, Suppl. 1: 47S-52S
 42. Frier B. M.: Hypoglycaemia in the diabetic adults. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 7: 757-67
 43. Garg S., Zisser H., Schwartz S., Bailey T., Kaplan R., Ellis S., Jovanovic L.: Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, Real-time continuous glucose sensor. *Diabetes Care*, 2006, 29: 44-50
 44. Gerich J. E.: Clinical significance, pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia. *Arch. Intern. Med.*, 2003, 163: 1306-16
 45. Głowinska-Olszewska B., Urban M., Peczyńska J., Florys B., Kowalewski M.: Usefulness of continuous glucose monitoring system (CGMS) in monitoring glycaemic profile in small children with diabetes type 1. *Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw.*, 2005, 11: 237-43
 46. Gross T. M., Bode B. W., Einhorn D., Kayne D. M., Reed J. H., White N. H., Mastrototaro J. J.: Performance and evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technol. Ther.*, 2000, 2: 49-56
 47. Guerci B., Floriot M., Böhme P., Durain D., Benichou M., Jellimann S., Drouin P.: Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs. *Diabetes Care*, 2003, 26: 582-9.
 48. Haller M. J., Stalvey M. S., Silverstein J. H.: Predictors of control of diabetes: monitoring may be the key. *J. Pediatr.*, 2004, 144: 660-71
 49. Hanaire-Broutin H., Melki V., Bessieres-Lacombe S., Tauber J. for The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes.: Comparison of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion and Multiple Daily Injection Regimens Using Insulin Lispro in Type 1 Diabetic Patients on Intensified Treatment: A randomized study. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1232-5
 50. Hay L. C., Wilmshurst E. G., Fulcher G.: Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol. Ther.*, 2003, 5: 19-26

51. Hershey T., Perantie D. C., Warren S. L., Zimmerman E. C., Sadler M., White N. H. .: Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2372-7
52. Hirsh I. B., Brownlee M.: Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control?. *J. Diabetes Complications*, 2005, 19: 178-81
53. ISPAD consensus guidelines for the management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. Swift. P. G. F. ed.: *ISPAD Guidelines 2000*. Zeist, The Netherlands, Medforum. 2000: 11-111
54. Jeha G. S., Karaviti L. P., Anderson B., O'Brian Smith E., Donaldson S., McGirk T. S., Haymond M. W.: Continuous glucose monitoring and the reality of metabolic control in prechool children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2881-6
55. Kauffman F. R., Austin J., Neinstein A., Jeng L., Halvorson M., Devoe D., Pitukcheewanont P.: Nocturnal hypoglycemia detected with the Continuous Glucose Monitoring System in pediatric patients with type 1 diabetes. *J. Pediatr.*, 2002, 141: 625-30
56. Kaufman F.R., Epport K., Engilman R., Halvorson M.: Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J. Diabetes Complications*, 1999, 13: 31-8
57. Kaufman F. R., Gibson L. C., Halvorson M., Carpenter S., Fisher L. K., Pitukcheewanont P.: A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetes subjects. *Diabetes Care*, 2001, 24: 2030-4
58. Knip M. *Yearbook of Pediatric Endocrinology 2005*. Ed.: Carel J. C., Hochberg Z. Karger, 2005, 141
59. Kubiak T., Hermanns N., Schreckling H. J., Kulzer B., Haak T.: Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet. Med.*, 2004, 21: 487-490
60. Lagarde W. H., Barrows F. P., Davenport M. L., Kang M., Guess H. A., Calikoglu A. S.: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus: a single-blind, randomised, controlled trial. *Pediatr. Diabetes*, 2006, 7: 159-64

61. Lloyd C. E., Becker D., Ellis D., Orchard T. J.: Incidence of complications in insulin-dependent diabetes mellitus: a survival analysis. *Am. J. Epidemiol.*, 1996, 143: 431-41
62. Ludvigsson J., Hanas R.: Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics*, 2003, 111: 933-8
63. Maia F. F. R., Araujo L.R.: Accuracy, utility and complications of continuous glucose monitoring system (CGMS) in pediatric patients with type 1 diabetes. *J. Pediatr. (Rio J)*, 2005, 81: 293-7
64. Marshall W. A., Tanner J. M.: Variations in the pattern of pubertal changes in girls. *Arch. Dis. Child.*, 1969, 44: 291-303
65. Marshall W. A., Tanner J. M.: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch. Dis. Child.*, 1970, 45: 13-23
66. McGowan K., Thomas W., Moran A.: Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25: 1499-1503
67. Metzger M., Leibowitz G., Wainstein J., Glaser B., Raz I.: Reproducibility of glucose measurements using the glucose sensor. *Diabetes Care*, 2002, 25: 1185-91
68. Monsod T. P., Flanagan D. E., Rife F., Saenz R., Caprio S., Sherwin R. S., Tamborlane W. V.: Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia?. *Diabetes Care*, 2002, 25: 889-93
69. Nielsen J. K., Djurhuus C. B., Gravholt C. H., Carus A. C., Granild-Jensen J., Orskov H., Christiansen J. S.: Continuous glucose monitoring in interstitial subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle reflects excursion in cerebral cortex. *Diabetes*, 2005, 54: 1635-9
70. Nordfeldt S., Johansson C., Carlsson E., Hammersjo J. A.: Prevention of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes: a randomized controlled population study. *Arch. Dis. Child.*, 2003, 88: 240-5
71. Nordfeldt S., Ludvigsson J.: Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Pediatr.*, 1999, 88: 1184-93
72. Olsen B. S., Sjolie A. K., Hougaard P., Johannesen J., Marinelli K., Jacobsen B. B., Mortensen H. B., and the Danish Study Group of Diabetes in Childhood.: The

- significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *J. Diabetes Complications*, 2004, 18: 160-4
73. Orchard T. J., Dorman J. S., Maser R. E., Becker D. J., Drash A. L., Ellis D., LaPorte R. E., Kuller L. H. : Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes*, 1990, 39, Suppl. 9: 1116-24
74. Palczewska I., Niedźwiecka Z.: Wskaźniki rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży warszawskiej. *Med. Wieku Rozw.*, 2001, 5, Supl. 1: 17-118
75. Pańkowska E.: Rola systemu ciągłego monitorowania glikemii w insulinoterapii dzieci z cukrzycą typu 1. *Diabetol. Pol.*, 2002, 9: 57-64
76. Pańkowska E., Szypowska A., Lipka M.: Bezobjawowe niedocukrzenia i hiperglikemie rozpoznane na podstawie systemu ciągłego monitorowania glikemii u dzieci z dobrze wyrównaną cukrzycą typu 1. *Diabetol. Dośw. i Klin.*, 2003, 3: 355-9
77. Porter P. A., Keatling B., Byrne G., Jones T. W.: Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Pediatr.*, 1997, 130: 366-72
78. Ryan C.M., Becker D.J.: Hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus. Risk factors, cognitive function and management. *Endocrinol. Metab. Clin North Am.*, 1999, 28: 883-900
79. Ryan C. M., Atchison J., Puczynski S., Puczynski M., Arslanian S., Becker D.: Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Pediatr.*, 1990, 117: 32-8
80. Sachedina N., Pickup J.C.: Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycemic control in type 1 diabetic subjects. *Diabet. Med.*, 2003, 20: 1012-5
81. Salardi S., Zucchini S., Santoni R., Ragni L., Gualandi S., Cicognani A., Cacciari E.: The glucose area under the profiles obtained with Continuous Glucose Monitoring System relationships with HbA1c in pediatric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002, 25: 1840-4

82. Sapountzi P., Charnogursky G., Emanuele M. A., Murphy D., Nabhan F., Emanuele N. V.: Case Study: Diagnosis of insulinoma using continuous glucose monitoring system in a patient with diabetes. *Clin. Diabetes.*, 2005, 23: 140-3
83. Schiaffini R., Ciampalini P., Fierabrocci A., Spera S., Borrelli P., Bottazzo G. F., Crino A.: The Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) in type 1 diabetic children is the way to reduce hypoglycaemic risk. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2002, 18: 324-9
84. Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic: Factors Influencing Glycemic Control in Young People with type 1 Diabetes in Scotland. A population-based study (DIABAUD2). *Diabetes Care*, 2001, 24: 239-44
85. Shalwitz R. A., Farkas-Hirsch R., White N. H., Santiago J. V.: Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J. Pediatr.*, 1990, 116: 685-9
86. Shaw J. E., Hodge A. M., de Courten M., Chitson P., Zimmet P. Z.: Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia*, 1999, 42: 1050-4
87. Shichiri M., Kishikawa H., Ohkubo Y., Wake N.: Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000, 23, Suppl. 2: B21-9
88. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A., Kanda T., Suzuki M., Imano E., Matsuhisa M., Hori M., Yamasaki Y.: Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005, 336: 339-45
89. Silverstein J., Klingensmith G., Copeland K.: Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005, 28: 186-212
90. Soedamah-Muthu S. S., Chaturvedi N., Toeller M., Ferriss B., Reboldi P., Michel G., Manes C., Fuller J. H., and EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for coronary heart disease in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*, 2004, 27: 530-7

91. Summary of safety and effectiveness data for the MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). PMA P980022 Food and Drug Administration [article on line], 1999. Available from <http://www.fda.gov/cdrh/pdf/p980022.html>
92. Tamborlane W. V., Bonfig W., Boland E.: Recent advances in treatment of youth with type 1 diabetes: better care through technology. *Diabet. Med.*, 2001,18: 864-70
93. Tanenberg R., Bode B., Lane W., Levetan C., Mestman J., Harmel A., P., Tobian J., Gross T., Mastrototaro J.: Use of the Continuous Glucose Monitoring System to Guide Therapy in Patients With Insulin-Treated Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clin. Proc.*, 2004, 79: 1521-6
94. The Diabetes Control and Complications Research Group.: Epidemiology of severe hypoglycaemias in the Diabetes Control and Complication Trial. *Am. J. Med.*, 1991, 90: 450-9
95. The Diabetes Control and Complication 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
96. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J. Pediatr.*, 1994, 125: 177-88
97. The Diabetes Control and Complications Research Group.: Hypoglycaemia in the DCCT. *Diabetes*, 1997, 46: 271-86
98. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group.: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 342: 381-9
99. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. The accuracy of the CGMS in children with type 1 diabetes: results of the diabetes research in children network (DirecNet) accuracy study. *Diabetes Technol. Ther.*, 2003, 5: 781-9
100. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: Eight-point glucose testing versus the continuous glucose monitoring system in evaluation of glycemic control in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90: 3387-91

101. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group: Accuracy of the Modified Continuous Glucose Monitoring System (CGMS) Sensor in an Outpatient Setting: Results from a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Diabetes Technol. Ther.*, 2005, 7: 109-14
102. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*, 1998, 352: 837-53
103. Weintrob N., Schechter A., Benzaquen H., Shalitin S., Lilos P., Galatzer A., Phillip M.: Glycemic patterns detected by continuous glucose monitoring sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 2004, 158: 677-84
104. Weinzimer S. A., DeLucia M. C., Boland E. A., Steffen A. Tamborlane W. V.: Analysis of continuous glucose monitoring data from non-diabetic and diabetic children: a tale of two algorithms. *Diabetes Technol. Ther.*, 2003, 5: 375-80
105. World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva. 1999
106. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 2002, 287: 2563-9
107. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*, 2003, 290: 2159-67
108. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Prakt.*, 2004, 5, Supl. D: D1-D36

XIII. SPIS TABEL ORAZ RYCIN

Tabela I. Dane dotyczące wieku, stopnia pokwitania oraz zachorowania na cukrzycę w badanej grupie

Tabela II. Dane dotyczące insulinoterapii oraz stopnia wyrównania cukrzycy w badanej grupie

Tabela III. Liczba oraz czas trwania okresów hipoglikemii i hiperglikemii zarejestrowanych podczas pierwszego badania metodą ciągłego monitorowania glikemii (CGMS-1) oraz metodą klasycznej samokontroli (SMBG-1)

Tabela IV. Porównanie liczby oraz czasu trwania okresów hipoglikemii stwierdzonych podczas pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii

Tabela V. Porównanie liczby epizodów hipoglikemii nocnej, dziennej, uświadomionej i nieuświadomionej stwierdzonych w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w przeliczeniu na jednego pacjenta na dobę

Tabela VI. Porównanie liczby oraz czasu trwania okresów hiperglikemii stwierdzonych w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii

Rycina 1. Zależność pomiędzy średnimi wartościami glikemii obliczonymi na podstawie pomiarów ciągłego monitorowania glikemii oraz wyników klasycznej samokontroli podczas pierwszego badania w całej grupie

Rycina 2. Zależność pomiędzy średnią wartością glikemii obliczoną na podstawie wyników ciągłego monitorowania glikemii a średnią wartością HbA_{1c} na początku badania w całej grupie

Rycina 3. Zależność pomiędzy średnią wartością glikemii obliczoną na podstawie wyników klasycznej samokontroli a średnią wartością HbA_{1c} na początku badania w całej grupie

Rycina 4. Porównanie liczby chorych, u których na początku badania stwierdzono określoną liczbę epizodów hipoglikemii zarejestrowanych za pomocą ciągłego monitorowania glikemii oraz klasycznej metody samokontroli

Rycina 5. Liczba epizodów hipoglikemii przypadających na jednego pacjenta na dobę w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od płci

Rycina 6. Liczba epizodów hipoglikemii przypadających na jednego pacjenta na dobę w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stopnia pokwitania

Rycina 7. Średni czas trwania okresów hiperglikemii przypadający na jednego pacjenta na dobę w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy

Rycina 8. Zależność pomiędzy czasem trwania epizodów hiperglikemii zarejestrowanych w pierwszym ciągłym monitorowaniu glikemii a średnią wartością HbA_{1c} na początku badania w całej grupie

Rycina 9. Porównanie średniej wartości glikemii obliczonej na podstawie pomiarów pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w całej grupie

Rycina 10. Średnia wartość HbA_{1c} w całej badanej grupie przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy

Rycina 11. Porównanie liczby pacjentów z dobrą, zadowalającą oraz złą kontrolą cukrzycy przed oraz po wprowadzeniu zmian w leczeniu

Rycina 12. Średnie wartości HbA_{1c} u dziewcząt i u chłopców przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy

Rycina 13. Średnie wartości HbA_{1c} u chorych leczonych przy zastosowaniu różnych modeli insulinoterapii przed oraz po wprowadzeniu zmian w leczeniu cukrzycy

Rycina 14. Porównanie średniej dobowej dawki insuliny przed oraz po wprowadzeniu zmian w terapii cukrzycy u chorych, u których na końcu badania stwierdzono obniżenie stężenia HbA_{1c}

Rycina 15. Porównanie liczby epizodów hipoglikemii przypadających na jednego chorego na dobę w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju stosowanej terapii

Rycina 16. Porównanie liczby epizodów hipoglikemii przypadających na jednego chorego na dobę w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny posiłkowej

Rycina 17. Porównanie odsetka czasu trwania hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od modelu insulinoterapii

Rycina 18. Porównanie odsetka czasu trwania hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju insuliny bazalnej

Rycina 19. Porównanie odsetka czasu trwania hipoglikemii w przeliczeniu na jednego chorego w czasie pierwszego oraz drugiego ciągłego monitorowania glikemii w zależności od rodzaju insuliny posiłkowej

Rycina 20. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od płci

Rycina 21. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stopnia wyrównania cukrzycy

Rycina 22. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od modelu insulinoterapii

Rycina 23. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny posiłkowej

Rycina 24. Porównanie liczby epizodów hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny bazalnej

Rycina 25. Porównanie liczby godzin hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od modelu insulinoterapii

Rycina 26. Porównanie liczby godzin hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od stosowanej insuliny posiłkowej

Rycina 27. Porównanie liczby godzin hiperglikemii w przeliczeniu na jednego chorego na dobę w pierwszym oraz w drugim ciągłym monitorowaniu glikemii w zależności od rodzaju stosowanej insuliny bazalnej

XIV. SPIS ANEKSÓW ORAZ ANEKSY

Aneks 1. Indywidualne dane uczestników badania

Aneks 2. Stężenia HbA_{1c} u poszczególnych pacjentów na początku (HbA_{1c}-1) oraz na końcu badania (HbA_{1c}-2)

Aneks 3. Przykładowy wydruk statystycznie opracowanych danych uzyskanych z ciągłego monitorowania glikemii u chorego K. K. w postaci tabeli zawierającej między innymi: średnią wartość glikemii obliczoną na podstawie pomiarów ciągłego monitorowania oraz pomiarów klasycznych, współczynnik korelacji pomiędzy wynikami obu metod, liczbę i czas trwania incydentów hipoglikemii oraz hiperglikemii

Aneks 4. Przykładowe zapisy dobowych profili ciągłego monitorowania glikemii z kilku kolejnych dni u chorego D. J. Widoczne znacznego stopnia wahania glikemii

Aneks 5. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorej Z. T. Wartości glikemii w okresie całej doby spełniają kryteria normoglikemii

Aneks 6. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego D. J. Widoczny epizod długotrwałej nocnej nieświadomionej hipoglikemii oraz dwa epizody hiperglikemii z odbicia

Aneks 7. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego J. K. Widoczny epizod nocnej nieświadomionej hipoglikemii z następującą po nim hiperglikemią z odbicia

Aneks 8. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego J. M. Widoczny epizod hipoglikemii powysiłkowej, z następującą po nim hiperglikemią z odbicia

Aneks 9. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorej Z. T. Widoczny epizod hiperglikemii poposiłkowej (po obiedzie)

Aneks 10. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego S. W. Widoczna hiperglikemia poranna wywołana objawem brzasku

Aneks 11. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorej R. P. Przykład zapobiegania hiperglikemii porannej wywołanej objawem brzasku poprzez iniekcję insuliny krótko działającej o godz. 3.00 nad ranem

Aneks 12. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego P. L. Widoczny epizod długotrwałej hiperglikemii, o czasie trwania około 13 godzin

Aneks 1. Indywidualne dane uczestników badania

No	Inicjały pacjenta	Płeć	wrb [lata]	wrc [lata]	CTC [lata]	Stopień wyrównania cukrzycy	HbA _{1c} -1 [%]	Model terapii
1	G.Z.	♀	5.1	1.9	3.2	dobry	7.0	CSII
2	D.J.	♂	5.3	2.2	3.1	dobry	6.0	CSII
3	K.K.	♂	5.5	4.4	1.1	zadowolający	7.8	KIT
4	K.L.	♀	6	4.8	1.2	dobry	6.6	KIT
5	T.K.	♂	6.3	4.1	2.2	zadowolający	7.9	CSII
6	A.T.	♀	6.6	5.5	1.1	zadowolający	7.7	KIT
7	K.L.	♀	7.9	3.2	4.8	zadowolający	8.4	CSII
8	M.C.	♀	8.3	3.6	4.8	zadowolający	7.9	KIT
9	J.P.	♂	8.8	1.8	6.9	dobry	6.1	KIT
10	M.M.	♂	9.3	5.2	4.1	zadowolający	7.8	CSII
11	M.K.	♀	9.3	7.8	1.4	dobry	6.1	IIT
12	K.K.	♀	9.4	5.6	3.8	dobry	6.9	CSII
13	K.K.	♂	9.9	7.2	2.8	zły	8.0	KIT
14	K.M.	♂	9.9	3.1	6.8	zadowolający	6.4	CSII
15	P.M.	♂	10.3	4.3	6.1	zadowolający	7.5	KIT
16	A.J.	♀	10.5	2.3	8.3	zadowolający	8.0	CSII
17	K.P.	♀	10.7	6.9	3.8	dobry	6.8	CSII
18	M.M.	♀	11	9.4	1.5	dobry	6.6	KIT
19	M.S.	♀	11	5.6	5.4	zły	9.9	CSII
20	S.U.	♀	11.2	10	1.2	dobry	6.7	KIT
21	B.M.	♀	11.3	5.2	6.2	zły	10.6	IIT
22	M.Z.	♂	11.5	4.1	7.4	zły	8.6	KIT
23	J.M.	♂	11.6	5.6	6	dobry	6.1	CSII
24	K.S.	♂	11.7	5.1	6.6	zadowolający	7.5	IIT
25	D.G.	♀	11.7	6.8	4.9	zły	8.1	KIT
26	P.S.	♀	11.7	2.4	9.3	zły	8.8	KIT
27	T.M.	♂	11.8	6.2	5.7	dobry	6.7	KIT
28	M.Ć.	♀	12.1	8.1	4	zadowolający	7.7	IIT
29	A.R.	♀	12.3	3.9	8.4	zły	8.9	KIT
30	K.S.	♂	12.4	9.4	3	zadowolający	8.3	KIT
31	J.S.	♀	13.1	5.1	8	zadowolający	7.4	IIT
32	A.S.	♀	13.2	6.5	6.7	zadowolający	6.6	CSII
33	K.S.	♀	13.2	7.7	5.5	zły	9.7	IIT
34	K.T.	♂	13.4	11.3	2.1	zadowolający	7.7	IIT
35	M.R.	♀	13.5	7.8	5.7	dobry	5.8	CSII
36	J.K.	♂	13.6	7.4	6.2	dobry	6.7	KIT
37	R.M.	♂	13.7	5.3	8.3	zadowolający	7.4	IIT
38	B.Z.	♂	13.8	12.3	1.5	zadowolający	6.9	IIT
39	K.K.	♀	13.9	12	1.9	zły	11.9	CSII
40	M.D.	♂	14	4.3	9.8	dobry	6.2	IIT
41	Z.T.	♀	14.3	13.3	1	dobry	5.7	IIT
42	M.M.	♂	14.3	3.4	10.8	zadowolający	7.4	IIT

No	Inicjały pacjenta	Płeć	wrb [lata]	wrc [lata]	CTC [lata]	Stopień wyrównania cukrzycy	HbA _{1c} -1 [%]	Model terapii
43	S.P.	♂	14.6	11.8	2.8	dobry	6.6	CSII
44	P.L.	♂	14.8	3.8	11.1	zły	9.8	IIT
45	B.P.	♀	15	11.6	3.3	dobry	6.4	CSII
46	S.W.	♂	15.2	5.8	9.4	dobry	6.4	IIT
47	T.Ł.	♂	15.3	7.3	7.9	dobry	6.7	IIT
48	R.P.	♀	15.3	8	7.3	zadowolający	7.1	KIT
49	M.S.	♂	15.4	12.6	2.8	dobry	7.3	IIT
50	M.H.	♂	15.4	7.1	8.3	zadowolający	8.6	IIT
51	M.B.	♂	15.5	9.7	5.8	zadowolający	6.6	IIT
52	R.R.	♂	15.7	3.4	12.3	zły	8.6	IIT
53	J.M.	♀	15.8	11.8	4	zły	9.8	KIT
54	K.S.	♀	15.8	9.3	6.5	zły	10.2	CSII
55	D.K.	♂	16.3	11.8	4	zły	8.9	IIT
56	M.G.	♀	16.4	15.7	0.8	zły	9.2	IIT
57	K.C.	♀	16.8	10.4	6.4	zły	9.2	KIT
58	G.O.	♂	17.5	12.7	4.8	zadowolający	7.8	IIT
59	A.N.	♀	17.6	3.4	14.2	zadowolający	7.2	CSII
60	K.P.	♂	17.7	10.2	7.5	zadowolający	7.3	CSII
61	B.M.	♂	17.7	12.6	5.1	dobry	6.5	CSII

Objaśnienia użytych w tabeli skrótów znajdują się w podrozdziale „Wykaz skrótów zastosowanych w tabelach oraz w rycinach”

Aneks 2. Stężenia HbA_{1c} u poszczególnych pacjentów na początku (HbA_{1c}-1) oraz na końcu badania (HbA_{1c}-2)

No	Inicjały pacjenta	HbA _{1c} -1 [%]	HbA _{1c} -2 [%]
1	G.Z.	7.0	6.8
2	D.J.	6.0	6.2
3	K.K.	7.8	7.1
4	K.L.	6.6	6.5
5	T.K.	7.9	7.3
6	A.T.	7.7	7.4
7	K.L.	8.4	8.4
8	M.C.	7.9	6.5
9	J.P.	6.1	5.8
10	M.M.	7.8	5.9
11	M.K.	6.1	6.1
12	K.K.	6.9	6.7
13	K.K.	8.0	7.2
14	K.M.	6.4	6.4
15	P.M.	7.5	7.2
16	A.J.	8.0	7.1
17	K.P.	6.8	6.6
18	M.M.	6.6	6.6
19	M.S.	9.9	7.5
20	S.U.	6.7	6.9
21	B.M.	10.6	6.5
22	M.Z.	8.6	11.2
23	J.M.	6.1	5.9
24	K.S.	7.5	7.4
25	D.G.	8.1	7.4
26	P.S.	8.8	9.4
27	T.M.	6.7	6.2
28	M.Ć.	7.7	7.0
29	A.R.	8.9	8.0
30	K.S.	8.3	6.9
31	J.S.	7.4	7.0

No	Inicjały pacjenta	HbA _{1c} -1 [%]	HbA _{1c} -2 [%]
32	A.S.	6.6	6.7
33	K.S.	9.7	10.1
34	K.T.	7.7	6.8
35	M.R.	5.8	6.8
36	J.K.	6.7	6.9
37	R.M.	7.4	6.3
38	B.Z.	6.9	6.7
39	K.K.	11.9	12.1
40	M.D.	6.2	6.8
41	Z.T.	5.7	5.3
42	M.M.	7.4	8.4
43	S.P.	6.6	6.4
44	P.L.	9.8	9.6
45	B.P.	6.4	6.0
46	S.W.	6.4	7.0
47	T.Ł.	6.7	6.5
48	R.P.	7.1	6.2
49	M.S.	7.3	6.9
50	M.H.	8.6	8.2
51	M.B.	6.6	7.8
52	R.R.	8.6	8.0
53	J.M.	9.8	9.1
54	K.S.	10.2	8.0
55	D.K.	8.9	6.7
56	M.G.	9.2	7.9
57	K.C.	9.2	8.8
58	G.O.	7.8	6.8
59	A.N.	7.2	8.6
60	K.P.	7.3	6.5
61	B.M.	6.5	5.5

Sensor Summary

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B

Page 1

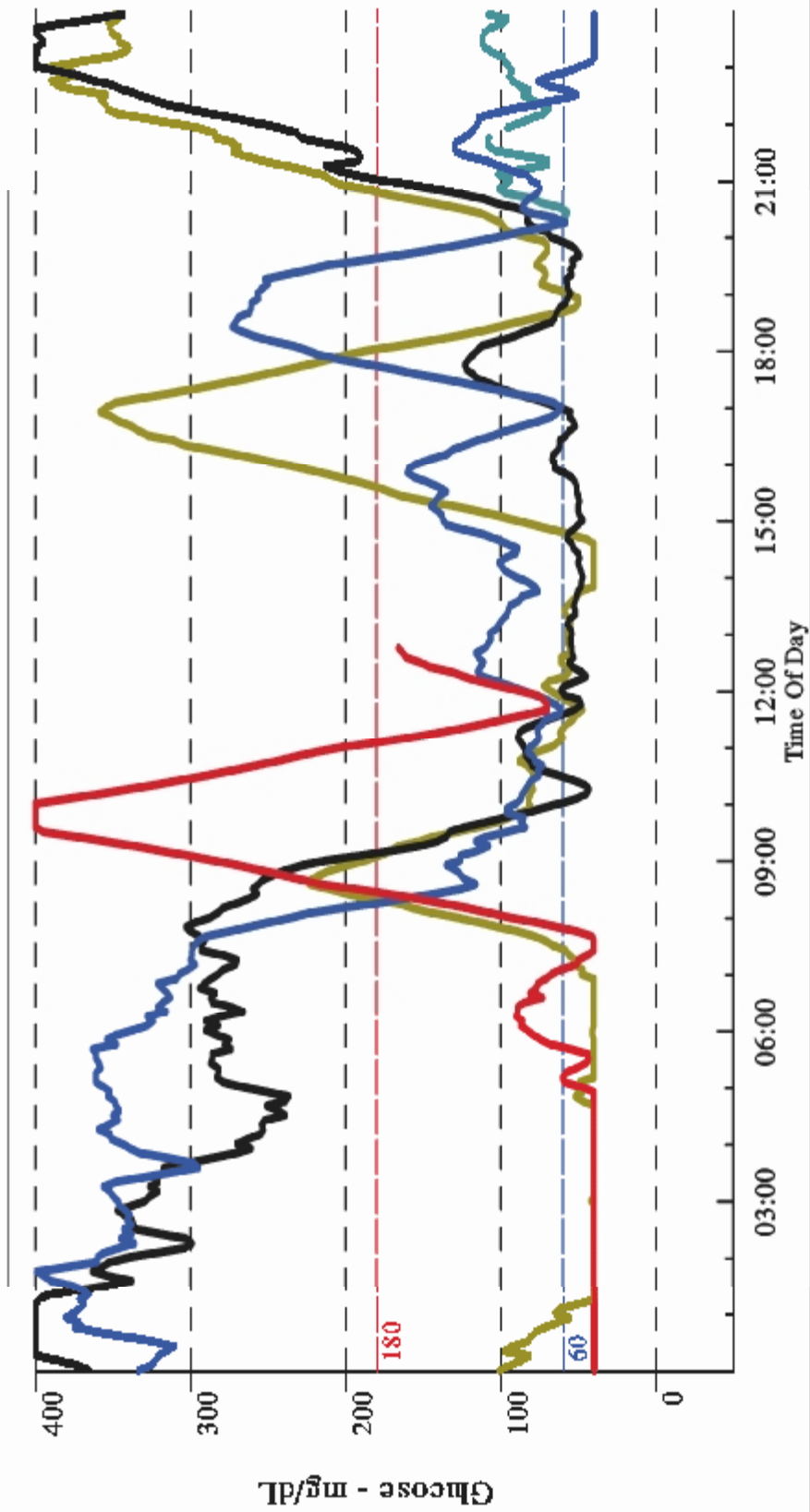
Date		2004-03-08	2004-03-09	2004-03-10	2004-03-11	2004-03-12	Totals
Sensor	# of Sensor Values	102	288	288	288	170	1136
	Average (mg/dL)	123	158	155	126	97	137
	Min - Max (mg/dL)	47-206	53-279	87-263	58-206	52-195	47-279
	STDev (mg/dL)	49	55	41	36	39	49
Meter	# of Meter Values	4	7	8	7	3	29
	Average (mg/dL)	129	176	143	123	137	144
	Min - Max (mg/dL)	89-184	88-265	85-188	84-186	105-170	84-265
Optimal Accuracy Criteria	Designation						
	# of Paired Readings	3	7	8	7	3	28
	Mean Abs. Diff. [MAD%]	7.4	8.3	13.9	8.4	0.5	9.0
	Correlation Coeff. [R]	n/a	0.93	0.87	0.94	n/a	0.93
Excursions High > 180mg/dL Low < 60mg/dL	# of Excursions*	2	4	4	4	4	18
	# of High Excursions*	1	4	4	3	1	13
	# of Low Excursions*	1	0	0	1	3	5
	Duration Above High Limit	01:20 (16%)	11:15 (47%)	05:30 (23%)	02:30 (10%)	00:25 (3%)	21:00 (22%)
	Duration Within Limits	05:15 (61%)	12:30 (52%)	18:30 (77%)	21:20 (89%)	12:15 (86%)	69:50 (74%)
	Duration Below Low Limit	01:55 (23%)	00:15 (1%)	00:00 (0%)	00:10 (1%)	01:30 (11%)	03:50 (4%)
	Pie Chart Red: Above Limits Green: Within Limits Blue: Below Limits						
	Glucose Area Above High Limit (mg/dL*Day)	2	12	8	1	0	6
	Glucose Area Below Low Limit (mg/dL*Day)	2	0	0	0	0	0
	Breakfast	Pre-Meal (mg/dL) Avg (1 hour) Min/Max		106 101-110	150 126-164	100 89-114	78 70-84
Post-Meal (mg/dL) Avg (3 hour) Min/Max			205 109-279	205 149-251	150 101-206	149 84-195	177 84-279
Pre-Meal (mg/dL) Avg (1 hour) Min/Max		87 85-90	210 174-232	210 180-239	91 82-95	79 65-92	144 65-239
Lunch	Post-Meal (mg/dL) Avg (3 hour) Min/Max	136 104-165	181 153-209	146 103-187	132 74-181	129 93-155	147 74-209
	Pre-Meal (mg/dL) Avg (1 hour) Min/Max	166 143-190	194 190-197	178 173-188	167 154-175		176 143-197
	Post-Meal (mg/dL) Avg (3 hour) Min/Max	164 102-206	208 176-232	139 99-193	151 110-182		165 99-232
Time Period 00:00-00:00	A (mg/dL) Avg Min/Max						
	B (mg/dL) Avg Min/Max						
	C (mg/dL) Avg Min/Max						

X: Please use your clinical judgment - this day does not satisfy the optimal accuracy criteria according to set thresholds:
 N=>3, R=>0.79 and MAD<=28% for <=18% if the range (Min-Max) of meter values is less than 100mg/dL (5.6 mmol/L) - see Criteria Note below.
 C: This day does not have any paired sensor/meter data and no sensor plot is provided. As a result, 'Meter Only' data is available.
 S: Please use your clinical judgment - this day does not have any meter data. As a result, 'Sensor Only' data is available.
 Criteria Note: If the range (Min-Max) of Meter Values is less than 100 mg/dL (5.6 mmol/L) then 'R' will be reported as 'N/A'.
 In this case the optimal accuracy threshold set for MAD is <=18%.
 Excursion Note: Excursions are counted in the day that the excursion event started.

Aneks 3. Przykładowy wydruk statystycznie opracowanych danych uzyskanych z ciągłego monitorowania glikemii u chorego K. K. w postaci tabeli zawierającej między innymi: średnią wartość glikemii obliczoną na podstawie pomiarów ciągłego monitorowania oraz pomiarów klasycznych, współczynnik korelacji pomiędzy wynikami obu metod, liczbę i czas trwania incydentów hipoglikemii oraz hiperglikemii

Sensor Modal Day

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B



Legend |

Sunday Tuesday Thursday Saturday

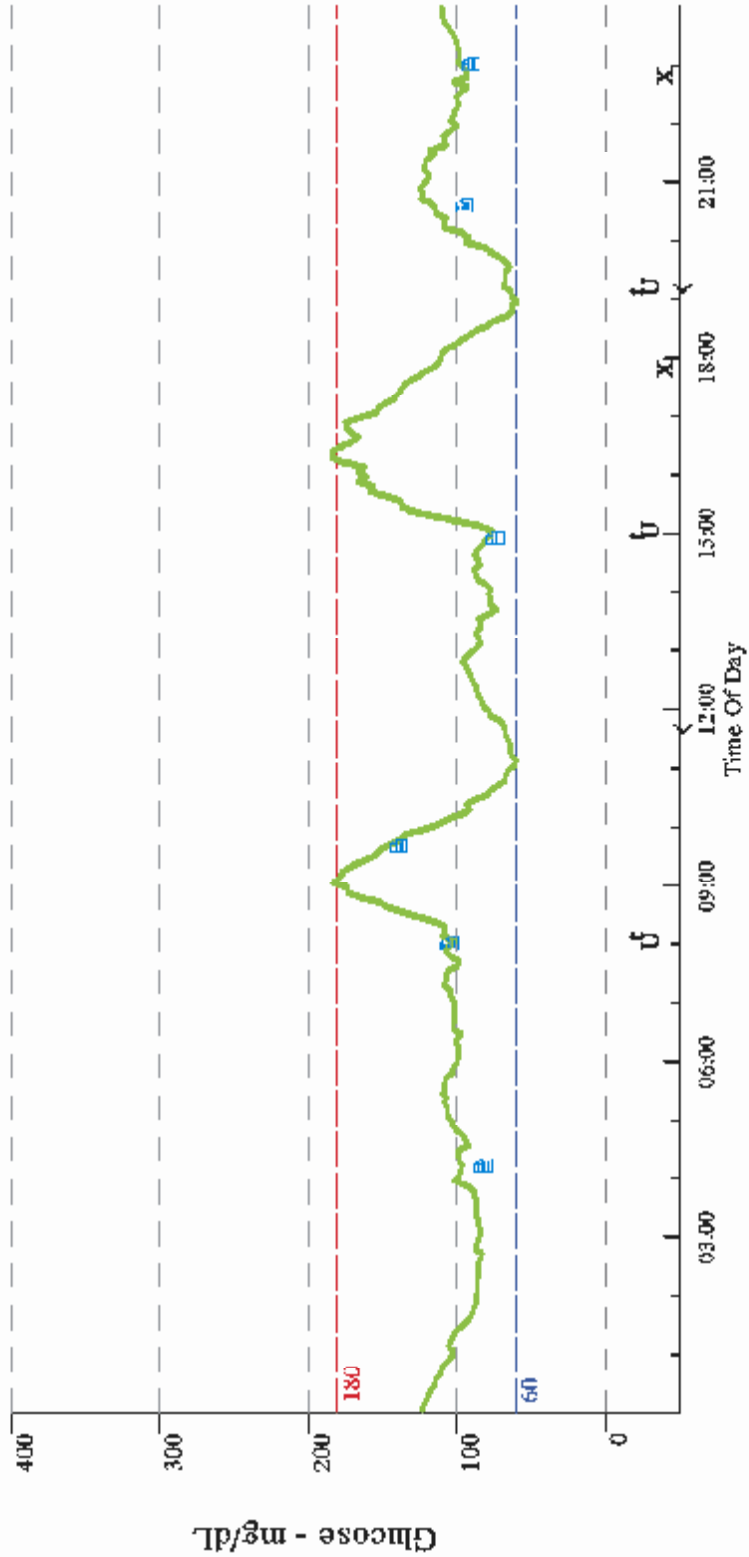
Monday Wednesday Friday

Aneks 4. Przykładowe zapisy dobowych profili ciągłego monitorowania glikemii z kilku kolejnych dni u chorego D. J.
Widoczne znaczne stopnia wahania glikemii

Sensor Daily Details

2004-02-11 (Czw)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B



Legend

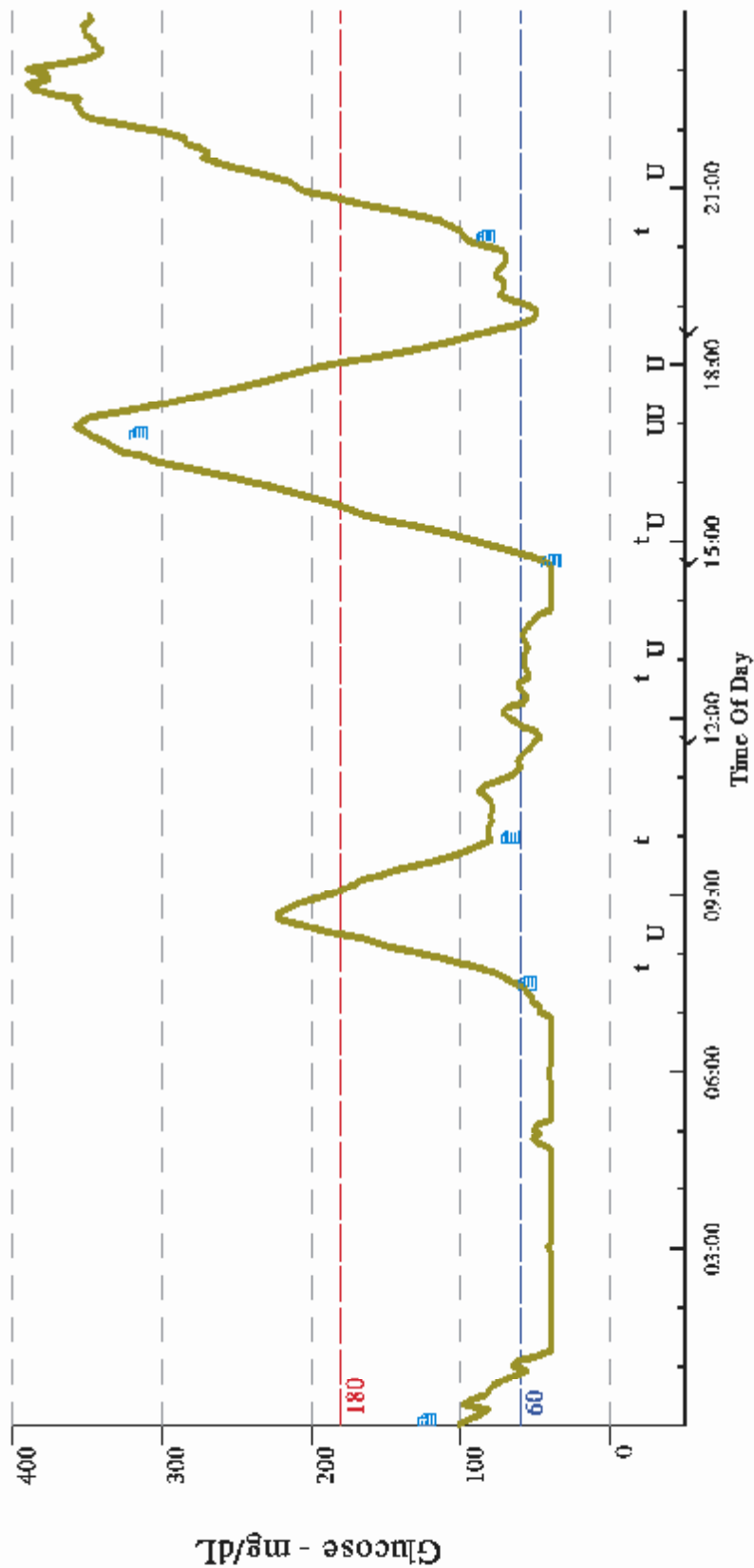
- B Paired Meter Value
- X Unpaired Meter Value
- u Sensor Value
- x Meal
- U Insulin
- X Exercise
- < Other Time Change (From)
- > Other Time Change (To)
- o Time Change (To)

Annex 5. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorej Z. T.
Wartości glikemii w okresie całej doby spełniają kryteria normoglikemii

Sensor Daily Details

2004-06-05 (Sat)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT 7310 3 0B



Legend

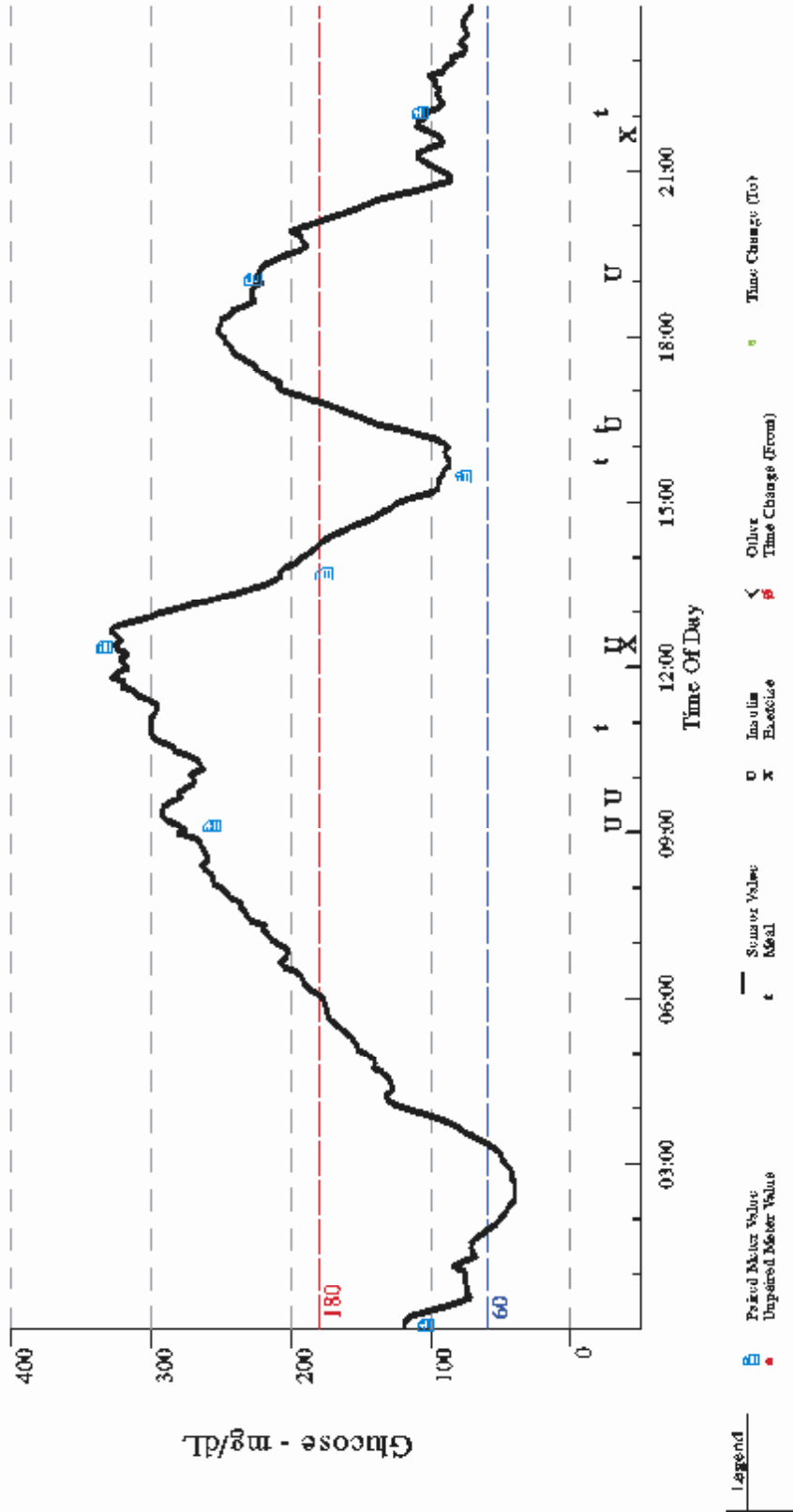
- Paired Meter Value
- Unpaired Meter Value
- Sensor Value
- | Meal
- | Insulin
- | Exercise
- Observed Time Change (To)
- Time Change (From)

Aneks 6. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego D. J.
Widoczny epizod długotrwałej nocnej nieświadomionej hipoglikemii oraz dwa epizody hiperglikemii z odbicia

Sensor Daily Details

2004-04-25 (N)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B

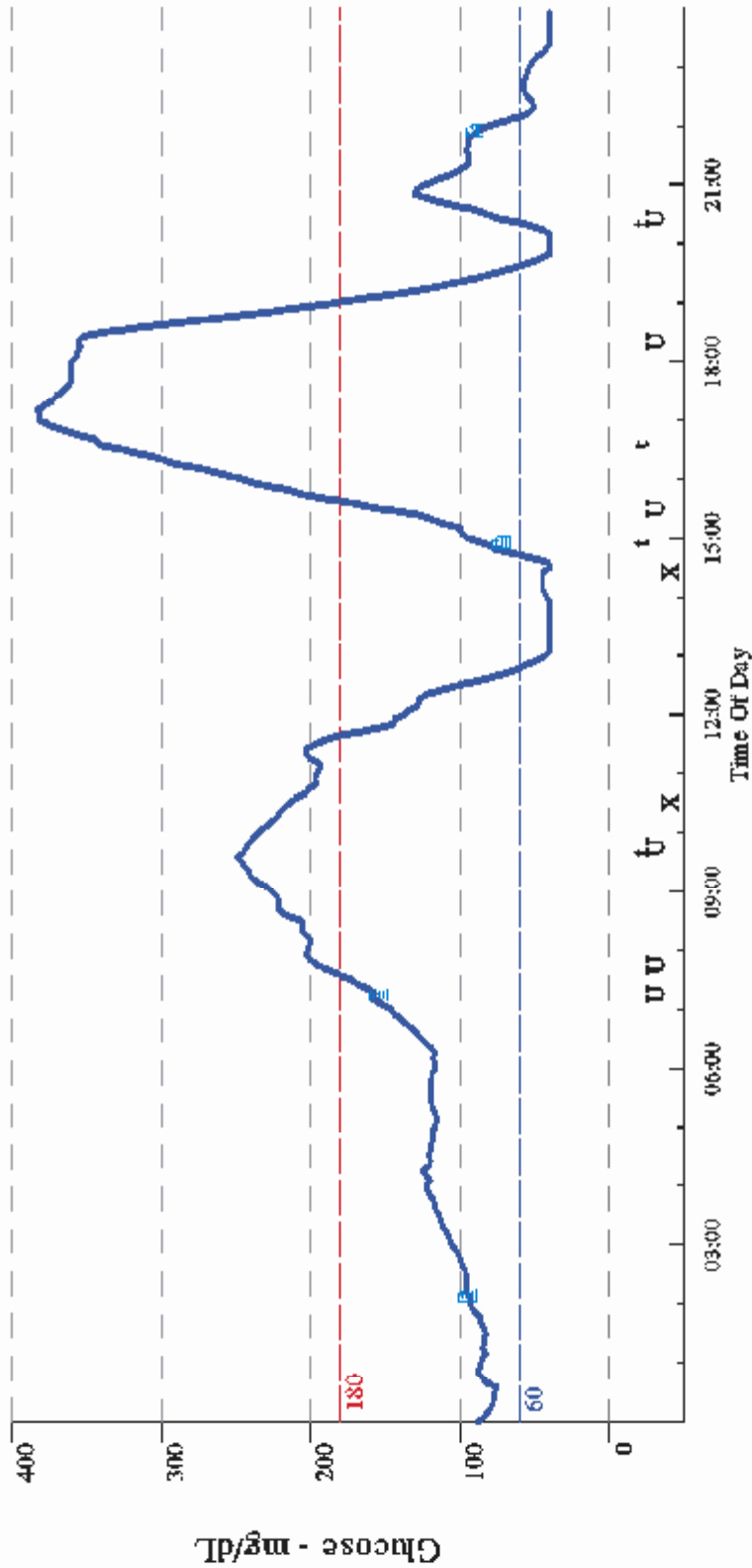


Aneks 7. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego J. K.
Widoczny spadek nocnej nieświadomości hipoglikemii z następującą po nim hiperglikemią z odbicia

Sensor Daily Details

2005-05-09 (Pn)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B



Legend

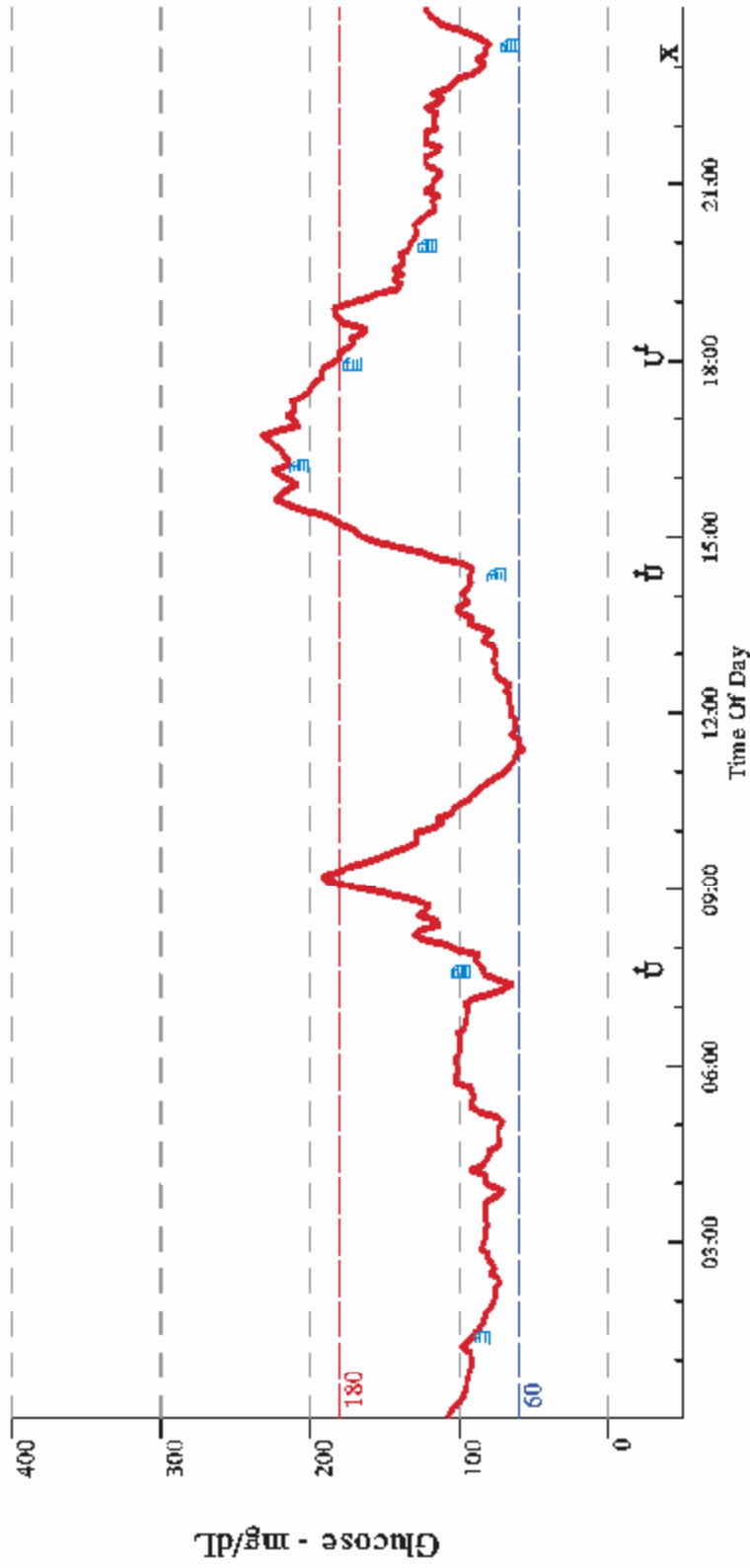
- Blue line: Sensor Value
- Red dashed line: Target Value
- Blue dashed line: Low Value
- Blue square: Patient Meter Value
- Red square: Ungated Meter Value
- Black arrow: Insulin Exercise
- Black arrow: Meal
- Black arrow: Sensor Value
- Black arrow: Time Change (From)
- Black arrow: Time Change (To)

Aneks 8. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego J. M. Widoczny epizod hipoglikemii powysyłkowej, z następującą po nim hiperglikemią z odbicia

Sensor Daily Details

2004-02-10 (Wed)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B



Legend

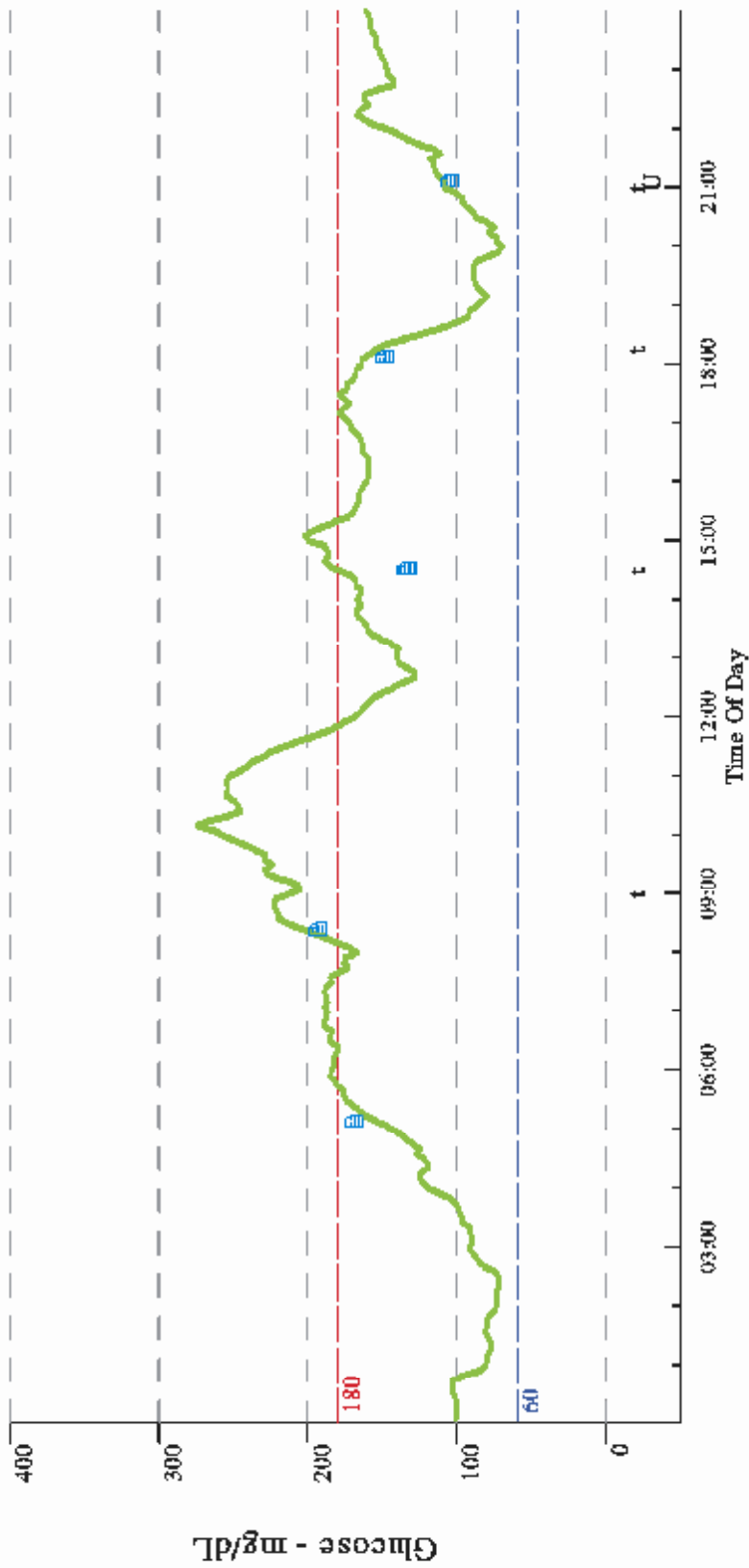
- E** Padded Meter Value
- E** Unpaired Meter Value
- U** Insulin
- X** Exercise
- M** Meal
- C** Other Time Change (From)
- C** Time Change (To)

Arneks 9. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorej Z. I.
Widoczny epizod hiperglikemii poposiłkowej (po obiedzie)

Sensor Daily Details

2004-05-12 (Śr)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B

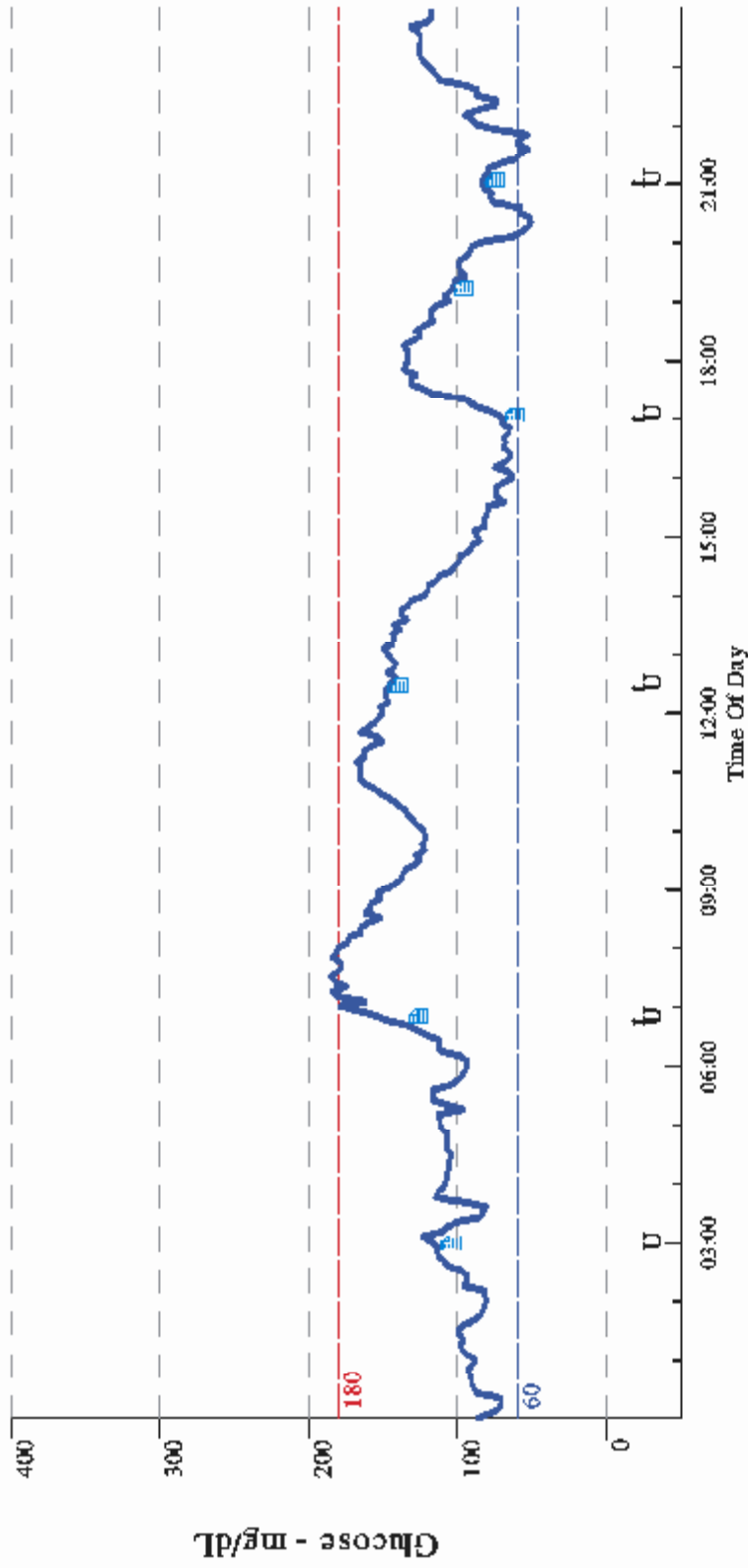


Aneks 10. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego S. W.
Widoczna hiperglikemia poranna wywołana objawem brzośku

Sensor Daily Details

2005-02-28 (Pn)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B



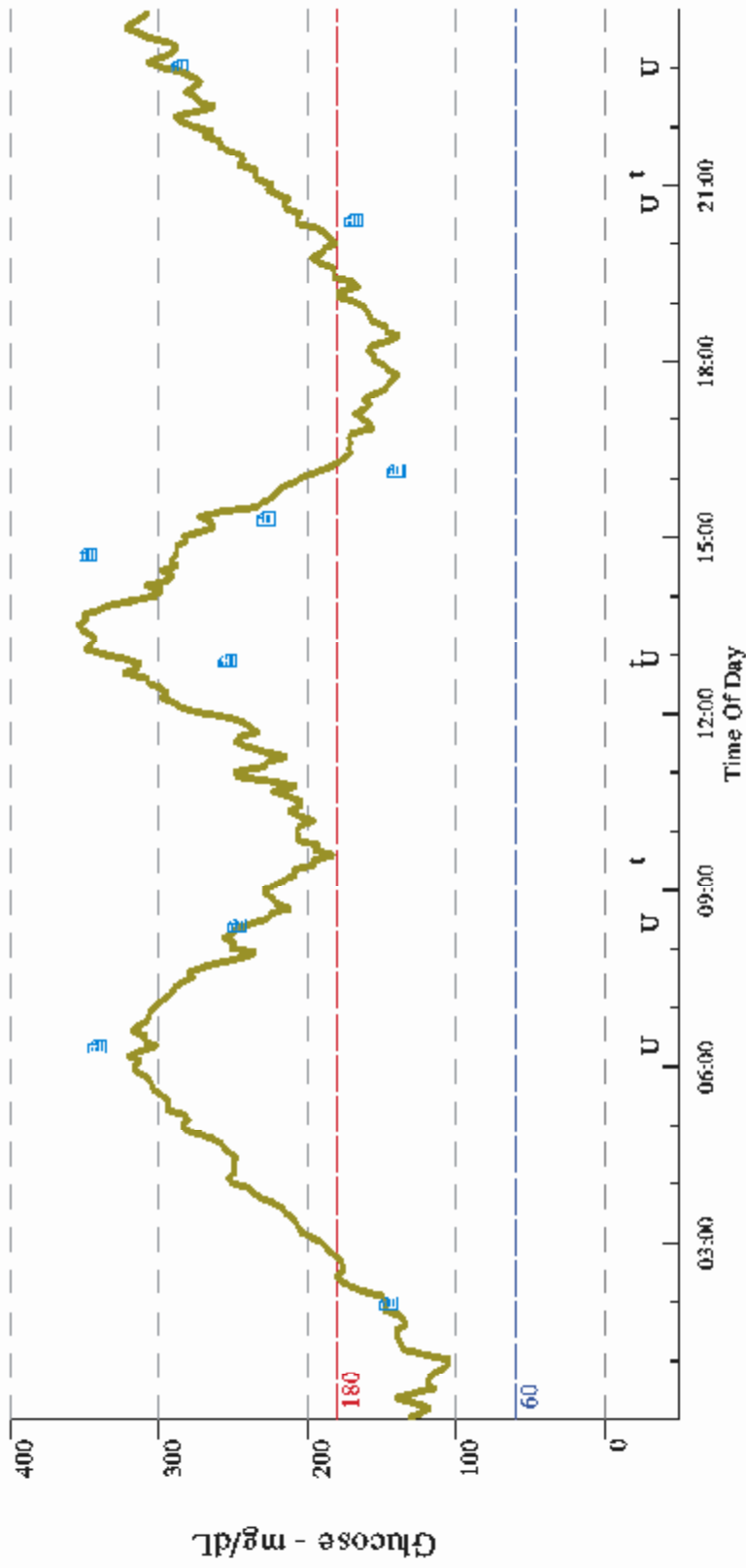
Aneks 11. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorej R. P.

Przykład zapobiegania hiperglikemii porannej wywołanej objawem brasku poprzez iniekcję insuliny krótkodziałającej o godz. 3.00 nad ranem

Sensor Daily Details

2004-10-09 (So)

MiniMed Solutions: CGMS Sensor
MMT-7310 3.0B



Legend | Paired Meter Value (U) Sensor Value (U) Insulin (X) Exercise (t) Other (t) Time Change (to) (t) Time Change (from) (t)

Aneks 12. Wybrany dobowy profil ciągłego monitorowania glikemii u chorego P. I.
Widoczny epizod długotrwałej hiperglikemii, o czasie trwania około 1,5 godz/in