

**GYERMEKKORI 1-ES TÍPUSÚ DIABETES MELLITUS EPIDEMIOLÓGIÁJA
MAGYARORSZÁGON**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Gyürüs Éva

**Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ
Gyermekegyógyászati Klinika**

Programvezető: Prof. Dr. Soltész Gyula

2012

BEVEZETÉS

Az 1-es típusú gyermekkori diabétesz az egyik leggyakoribb krónikus gyermekbetegség. Jelenlegi tudásunk szerint a betegség életreszóló, inzulin-dependens, a kezelés költséges, önfegyelmet és önkontrollt igényel, pszicho-szociálisan és familiárisan is megterhelő, valamint a kezelés acut és késői szövődmények veszélyével jár.

2010-ben közel 480000-re becsülték a világon élő 1-es típusú diabéteszes gyermekek számát, akiknek mintegy 23%-a Európában él. Az évente újonnan diagnosztizált, 0-14 éves 1-es típusú diabéteszes gyermekek száma körülbelül 76000-el nő. Az egyes külföldi (regionális és nemzeti) regiszterek az elmúlt évtizedekben egyrészt az incidencia folyamatos növekedését jelezték, másrészt arról számoltak be, hogy a betegség egyre fiatalabb életkorban manifesztálódik.

Sajnos, az újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabéteszes gyermekek jelentős hányada még ma is későn, súlyos, életveszélyes állapotban, diabéteszes ketoacidózissal (DKA) kerül felismerésre. A DKA továbbra is a halálozás, valamint a hospitalizáció leggyakoribb oka az 1-es típusú diabéteszes gyermekekben, továbbá kedvezőtlenül befolyásolja hosszútávú anyagcsere helyzetet is. Jóllehet, néhány közlemény arról számolt be, hogy az elmúlt években javult az 1-es típusú diabétesz prezentációs tüneteinek felismerése, továbbra sincs elegendő bizonyíték arra, hogy az évek folyamán a DKA prevalenciája csökkent, sőt az incidencia folyamatos emelkedése és a betegség fiatalabb életkor felé tolódása a ketoacidozissal szövődött esetek számának növekedését feltételezi.

CÉLKITŰZÉS

Jelen vizsgálatunk fő célja, egyrészt a gyermekkori 1-es típusú diabétesz mellitusz incidenciájának vizsgálata Magyarországon 1989-2009 között, másrészt a betegség klinikai tüneteinek, súlyosságának felmérése a diabétesz diagnózisának időpontjában és a DKA rizikótényezőinek meghatározása.

I. A GYERMEKKORI 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ INCIDENCIÁJA HAZÁNKBAN

1. Az incidencia trend vizsgálata 1989-2009 között

Az incidencia trend változásának vizsgálata az elkövetkező 20 évben (trendbecslés).

2. Nem- és korcsoport specifikus incidencia vizsgálata.

3. Szezonális ingadozás vizsgálata a diagnózis időpontjában

Nem-és korcsoport specifikus jellemzők feltárása.

4. Az incidencia regionális (megyék szerinti) különbségének vizsgálata

II. A GYERMEKKORI 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ KLINIKAI JELLEMZŐINEK VIZSGÁLATA (2002-2009)

1. Klinikai és laboratóriumi jellemzők a diagnózis időpontjában

Nem- és korcsoport specifikus jellemzők vizsgálata.

2. Diabéteszes ketoacidózis

DKA gyakorisága, időbeni trend változásának elemzése.

A ketoacidózissal szövődött- és nem szövődött gyermekek adatainak összehasonlítása.

A diagnózis időpontjában előforduló DKA rizikófaktorainak meghatározása.

Beteganyag, módszerek

Hazánkban 1989 óta a Magyar Gyermekegyesület Szekció égisze alatt, a nemzetközi EURODIAB hálózat részeként Gyermekegyesület Epidemiológia Munkacsoport működik, amelynek munkájában minden gyermekegyesület gondozó részt vesz. Jelen vizsgálatunkban az elmúlt két évtized adatait dolgoztuk fel, 1989-től egészen 2009-ig bezáróan.

Magyarországon hagyományosan minden újonnan felismert diabéteszes gyermek kezelése kórházi gyermekosztályon kezdődik. Primer adatforrásunk az első hospitalizáció kórházi dokumentációja során kitöltött és prospektíve a koordináló központba küldött adatlap volt, ami tartalmazza a legfontosabb demográfiai és klinikai adatokat. Másodlagos adatforrásként a gyermekegyesület táborozások és kórházon kívüli rendezvények (nyári edukációs táborok, téli sítáborok, Bátor Tábor, Országos Törp Hétvége stb.) dokumentációit használtuk fel. A két adatforrás összevetésével az ún. „capture-recapture” statisztikai módszert alkalmazva, az adatgyűjtést közel teljesnek (>96%) mondhatjuk.

A budapesti és pest-megyei adatgyűjtés bizonyos problémái miatt (számos, heterogén ellátóhely, egyes gondozókból a periódus első részében hiányos adatok, kezdetben felnőtt osztályok egy részének is részvétele a gyermekellátásban stb.) az analízisben 18 megye adatait dolgoztuk fel. Az incidencia számításához szükséges populációs adatokat évente a KSH biztosította számunkra.

I. A GYERMEKKORI 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ INCIDENCIÁJA HAZÁNKBAN

Statisztikai módszer

A nem és korcsoport (0-4 éves; 5-9 éves; 10-14 éves) specifikus standardizált incidencia számolásához direkt standardizálás módszerét használtuk, mely mindkét nem három-három korcsoportjában azonos számú gyermeket feltételez. Az incidencia trendek időbeni változását Poisson regressziós analízissel vizsgáltuk. Az elemzést korcsoportra, nemre és naptári évre korrigálva végeztük el. Az incidencia trend előrejelzését az évenkénti incidencia értékek extrapolációjával és a Poisson modell alapján számított évenkénti átlagos incidencia növekedés figyelembe vételével végeztük.

Eredmények

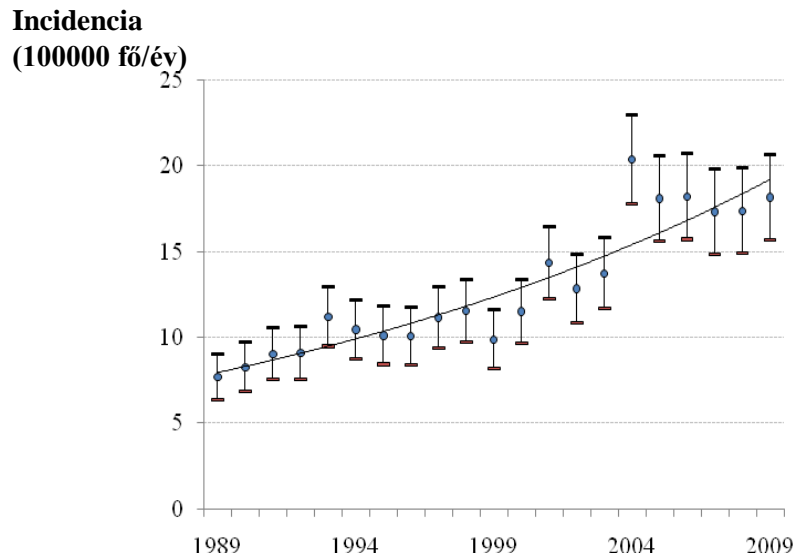
A 21 éves periódus alatt összesen 3432 15 év alatti gyermek (1777 fiú és 1655 leány) került felismerésre. Az átlagos incidencia ebből adódóan 12.5 eset/100000 fő/év (95% CI 12.1-12.9) volt, fiúkban 12.6 (95% CI 12.0-13.2), leányokban 12.3/100000 fő/év (95% CI 11.72-12.9).

Az egyes korcsoportokban az incidencia az alábbi volt: 0-4 év 8.85/100000 fő/év (95% CI 8.2-9.5), 5-9 év 13.5/100000 fő/év (95% CI 12.6-14.), 10-14 év 15.1/100000 fő/év (95% CI 13.5-15.6).

Az incidencia az 1989-es 7.6 eset/100000 fő/év-ről (95% CI 6.4-9.1) 2009-re 18.2/100000 fő/év-re (95% CI 15.7-20.7) növekedett (1. ábra).

A Poisson-regressziós analízis eredményét a 1. táblázat mutatja be. A vizsgált 21 éves periódusban az 1-es típusú diabetes mellitus incidenciája természetes fluktuációtól eltekintve lineáris növekedést mutatott (1. sor, 1. Táblázat). Érdekes módon, 2004-ben a diabetes incidencia kiugróan magas értéket ért el (20.4/100000 fő/év), felülmúlva a Poisson modell alapján becsült lineáris trend incidenciáértékét (1. Ábra). Az incidencia trend szignifikánsan

különbözött az egyes korcsoportok- (3. sor, 1. Táblázat), valamint fiúk és lányok között (4. sor, 1. Táblázat).



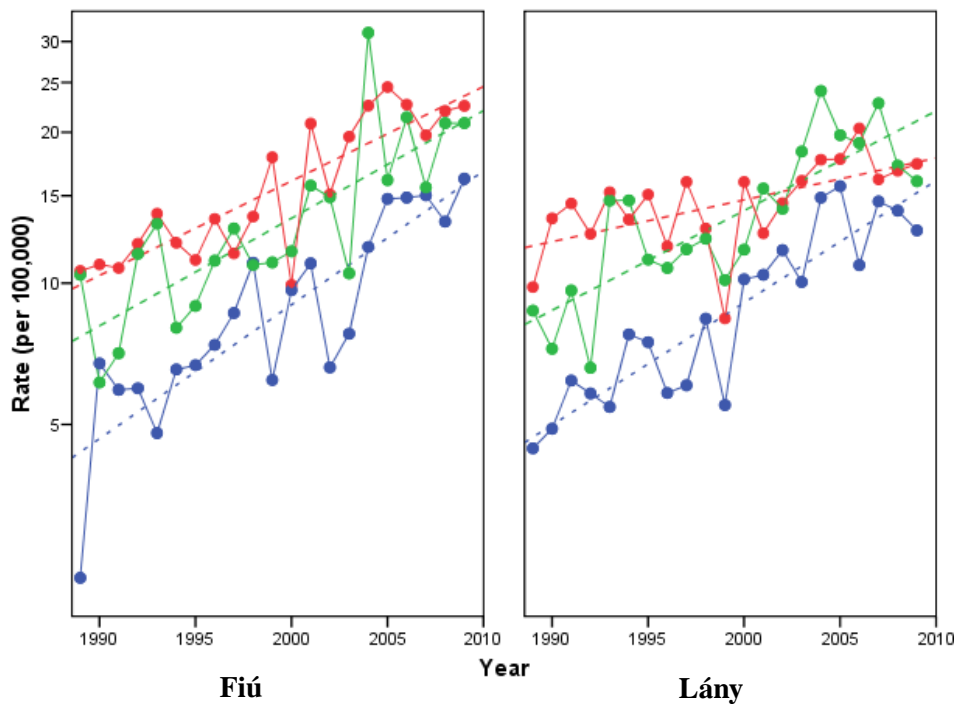
1 Ábra Standardizált incidencia változása 1989-2009 (95% CI)

1. Táblázat A Poisson regressziós analízis eredményének összefoglalása (korcsoport, nem és naptári év szerint korrigálva)

Model	Likelihood ratio test on last model term				Goodness-of-fit test		
	-2log L	χ^2	df	P	χ^2	df	P
0 A+S+A•S	1020.37				381.97	120	<0.001
1 A+S+A•S+Y	784.34	236.04	1	<0.001	145.93	119	0.05
2 A+S+A•S+Y+Y ²	784.23	0.11	1	0.74	145.82	118	0.04
3 A+S+A•S+Y+Y•A	769.19	15.14	2	0.001	130.79	115	0.15
4 A+S+A•S+Y+Y•A+Y•S	763.37	5.82	1	0.016	124.97	116	0.27
5 A+S+A•S+Y+Y•A+Y•S+Y•A•S	760.36	3.01	2	0.22	121.96	114	0.29

A - Életkor, S - Nem,
 Y - lineáris hatás/ naptári év,
 Y² - quadratic hatás/ naptári év,
 Y•A – Interakció Y és A között

Az incidencia átlagosan 4.4%-al (95% CI 3.9-5.0) nőtt évente, fiúkban gyorsabban (5.1%), mint leányokban (3.7%), korcsoportot tekintve a növekedés a 0-4 éves gyermekekben volt a legkifejezettebb. Az egyes korcsoportok incidenciáinak növekedése közötti különbség csak a leányokban bizonyult szignifikánsnak.



2. *Ábra* – Korcsoport specifikus incidenciaváltozása fiúkban és lányokban 1989-2009. (0-4 év kék; 5-9 év zöld; 10-14 év piros)

II. A GYERMEKKORI 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ KLINIKAI JELLEMZŐINEK VIZSGÁLATA (2002-2009)

Beteganyag, módszer

A Magyar Gyermekegydiabetesz Regiszter részeként az 1-es típusú diabetes mellitusz diagnózis időpontjában észlelt klinikai és laboratóriumi adatok standard adatlapon történő prospektív gyűjtése 2002. január 1-én kezdődött. Vizsgálatunkba, a 2002 és 2009 között újonnan diagnosztizált 0-14 éves gyermekek adatait vontuk be. A diabeteszre jellemző tünetek fennállásának időtartama, a klinikai tünetek megléte a szülők megfigyelésén alapul. A

laboratóriumi adatok rögzítése a kezelés megkezdése (intravénás folyadék, inzulin) előtt történt. Diabéteszes ketoacidózist $\text{pH}<7.3$ esetén definiáltuk. Súlyos acidózisról $\text{pH}<7.1$ esetén határoztuk meg. Pozitív családi anamnézist a családban előforduló elsőfokú rokon 1-es típusú diabétesze esetén definiáltuk.

Statisztikai módszerek

Normális eloszlású változók eredményeit átlag \pm SD formában adtuk meg. Normálistól eltérő eloszlású változók statisztikai elemzését Kruskal-Wallis és Mann-Whitney U próbákkal végeztük, az eredményeket medián és IQR formában adtuk meg. Folyamatos változók összehasonlítását Student's t próba vagy ANOVA teszt segítségével végeztük. A DKA rizikótényezőinek vizsgálatát az univariáns analízisek elvégzését követően, multivariáns log regressziós analízissel végeztük. Az eredményt statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha $p<0,05$.

Eredmények

A vizsgált periódusban (2002-2009) összesen 1558 újonnan diagnosztizált 1-es típusú diabéteszes 0-14 éves gyermek (828 fiú és 730 leány) került felismerésre. Az átlagos életkor a diagnózis időpontjában 8.6 ± 3.9 év volt; a lányok fiatalabbak voltak a fiúknál (8.3 ± 3.8 év vs 8.8 ± 4.0 év; $p=0.02$). Az átlagos vércukor-koncentráció 26.5 ± 11.9 mmol/l, az átlagos HbA1c érték 11.9 ± 2.6 % volt.

Diabéteszes ketoacidózis 35.1%-ban fordult elő ($n=547$), súlyos acidózis a gyermekek 10.6%-ban volt jelen. A DKA-val szövődött esetekben a gyermekek átlagos életkora alacsonyabb volt a ketoacidózis nélküli társaiknál és negyedükben infekció is jelen volt a diagnózis körüli időpontban (2. Táblázat).

Különösen magas volt a DKA aránya a legfiatalabb gyermekekben (2 év alatt 59.3% vs 41.2% 2-5 év; $p=0.003$). Súlyos acidózis a 2 évesnél fiatalabb gyermekek 25.3%-ban fordult elő.

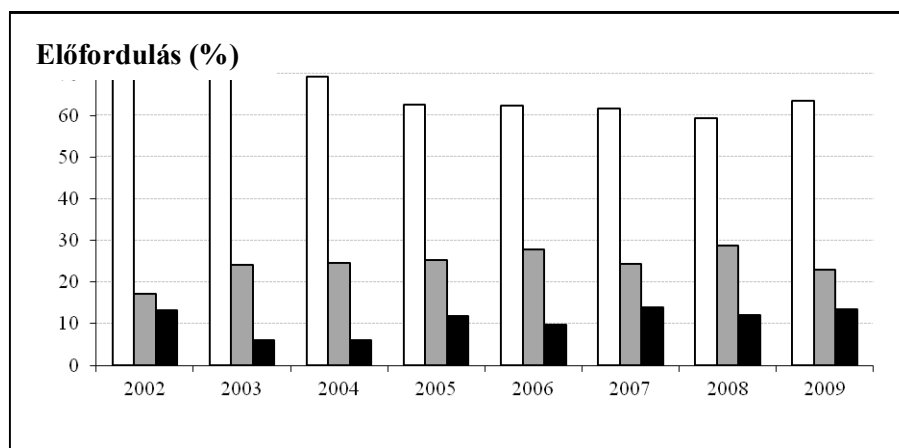
Évenkénti ingadozástól eltekintve, a ketoacidózis évenkénti előfordulása hasonló volt a vizsgált periódusban (3. Ábra)

2. Táblázat Klinikai és laboratóriumi jellemzők korcsoportok szerinti összehasonlítása

	0-4 years	5-9 years	10-14 years	p
n (%)	351 (22.5)	553 (35.5)	654 (42)	<0.001 ¹
Fiú (%)	176 (50)	283 (51)	369 (56)	NS
Tünetek fennállása (nap)	9 (7-19)	14 (7-21)	21 (7-28)	<0.001 ^{1,2} 0.02 ³
BMI-SDS	-1.04±1.3	-0.54±1.1	-0.51±1.0	<0.001 ^{1,2}
Vércukor (mmol/l)	29.4±13.1	26.0±11.0	25.4±11.6	<0.001 ^{1,2}
HbA1c (%)	10.9±2.2	12.0±2.6	12.3±2.6	<0.001 ^{1,2}
pH	7.26±0.16	7.31±0.13	7.31±0.13	<0.001 ^{1,2}
DKA, pH<7.30 (%)	46.4	33.2	30.7	<0.001 ^{1,2}
Súlyos DKA, pH<7.10(%)	17.2	9.8	7.9	<0.001 ^{1,2}

Adatok átlag±SD vagy median (IQR) vagy %-os előfordulásban vannak megadva

¹0-4yr vs 5-9 yr; ²0-4yr vs 10-14 yr; ³5-9yr vs 10-14 yr



3. Ábra – DKA évenkénti előfordulása a dg időpontjában a 0-14 éves gyermekekben

Fehér oszlop: nincs DKA; szürke oszlop: 7.1 ≤ pH < 7.3; fekete oszlop: pH < 7.1

A diabétesz diagnózis időpontjában előforduló ketoacidózis rizikótényezői közül a gyermek 2 évesnél fiatalabb életkora a 10-14 éves korcsoporttal (referencia populáció) összehasonlítva, mintegy kétszeresre növelte a ketoacidózis kockázatát. Multiregressziós vizsgálatunk eredménye szerint, alacsonyabb BMI-SDS, magasabb vércukor érték, valamint a diagnózis időpontjában észlelt társuló infekció voltak azon faktorok, melyek szignifikánsan növelték a ketoacidózis kialakulásának kockázatát.

A MEGFIGYELÉSEK ÉS VIZSGÁLATOK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

I. A GYERMEKKORI 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ INCIDENCIÁJA HAZÁNKBAN

1. Incidencia trend

- A vizsgált periódusban (1989-2009) Magyarországon a gyermekkori 1-es típusú diabétesz mellitusz standardizált incidenciacímértéke 12.5/100000 fő/év volt. Ezen érték alapján hazánk, a környező országokhoz hasonlóan, Európa közepes incidenciájú régiói közé tartozik. Legfontosabb megállapításunk az, hogy az incidenciacím emelkedés üteme a korábbi (1979-1998) évi 3.6 %-ról 5.3 %-ra emelkedett. Volt ugyan két, látszólag stabil incidenciacím-periódus az elmúlt 30 esztendőben, ezeket azonban konzekvensen az incidenciacím ismételt növekedése követte. Minden okunk meg van tehát feltételezni, hogy az 1-es típusú diabétesz a jövőben sajnos egyre gyakoribb megbetegedés lesz hazánkban.
- Húsz éves előrejelzésünk becsmült adatai alapján, 2030-ra az évente újonnan diagnosztizált 15 év alatti 1-es típusú diabéteszes gyermekek száma a jelenlegi kb. 180-200 főről évi 2460 főre emelkedik. Az incidenciacím növekedés mértéke jelentősen különbözik az egyes korcsoportok között; legmagasabb, közel 3.5-szörös emelkedés, a legfiatalabb korcsoportban várható, szemben a 10-14 éves korcsoportban becsmült kétszeres értékkel.

2. Nem- és korcsoport specifikus incidenciacím

- Az incidenciacím növekedés mindkét nemben megfigyelhető. Fiúkban, mindhárom korcsoportban, az incidenciacím növekedés üteme felülmúlta a hasonló életkorú lányokban

észlelt növekedés mértékét, de a különbség csak a legidősebb korcsoportban volt szignifikáns.

- Az európai trendeknek megfelelően az incidencia emelkedés üteme relatíve a legfiatalabb korosztályban a leggyorsabb (6.2%; fiúkban 6.4%, leányokban 6%), szemben az 5-9 évesekben tapasztalt átlagos évi 4.9%-os és a 10-14 éves korcsoport 3.3%-os növekedésével. Ezen irányú változás a korcsoportok közti incidencia különbségek csökkenéséhez, idővel eltűnéséhez vezet, így a vizsgált periódus vége felé az 5-9 éves gyermekek incidenciája elérte a 10-14 éves korcsoport incidenciáéét.

3. Szezonális ingadozás

- A diabéteszes gyermekek száma szezonális ingadozást mutat; a legtöbb gyermeknél a téli (január) hónapokban manifesztálódik a betegség, legalacsonyabb a nyáron diagnosztizált új diabéteszesek száma. A jelenség mindkét idősebb korcsoportban megfigyelhető, de nem mutatható ki 4 év alatti gyermekekben, valószínűleg ebben az életkorban diagnosztizált gyermekek alacsonyabb száma szerint.

4. Regionális különbségek

- Az egyes megyék incidencia értékeit összehasonlítva azt találtuk, hogy a Dunántúlon fekvő számos megyében az országos átlagnál magasabb, az ország keleti részén fekvő megyékben pedig az országos átlag alatt van az 1-es típusú diabétesz mellitusz incidenciája. Az egyes megyék incidencia emelkedésében nincs szignifikáns különbség.

A nagyszámú esetet tartalmazó, prospektív, megbízható hazai Gyermeke diabétesz Regiszter lehetőséget adott arra, hogy modern biostatistikai módszerekkel elemezzük az incidencia alakulását az elmúlt két évtizedben. továbbá nélkülözhetetlen a hosszú távú trendek és a mögöttük rejtőzködő okok vizsgálatában. A regiszter adatai közegészségügyi szempontból is fontos információt szolgáltatnak, hiszen csak megbízható epidemiológiai adatok birtokában tervezhető a szükséges betegellátási hálózat. A gyermeke diabétesz regiszter eddigi minden adata alapján egyértelműen a gyermeke diabétesz gondozási hálózat bővítése és fejlesztése szükséges.

II. A GYERMEKKORI 1-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZ MELLITUSZ KLINIKAI JELLEMZŐINEK VIZSGÁLATA (2002-2009)

1. Klinikai és biokémiai jellemzők a diabétesz diagnózisának időpontjában

- A gyermekekben a diabétesz diagnózisát megelőzően, a szülők megfigyelése alapján, a a betegségre jellemző tünetek fennállásának időtartama rövid, átlagosan 14 nap. A diabétesz klasszikus tünetei, poliuria, polidipszia, a gyermekek 89%-ban megfigyelhetők. A gyermekek többségének családjában nem fordult elő 1-es típusú diabétesz.
- A klinikai tünetekben nincs különbség a nemek és az egyes korcsoportok között. A legfiatalabb gyermekek jelentős hiperglikémiával (átlagos vércukor 30mmol/l) kerültek felismerésre, ugyanakkor ezen korcsoport HbA1c értéke volt a legalacsonyabb.

2. Diabéteszes ketoacidózis

- Az elmúlt évtizedben észlelt incidencia növekedés ellenére a diabétesz diagnózisakor észlelt ketoacidózis aránya nem változott és a 15 év alatti diabéteszes gyermekek 32%-ban fordult elő. Életkori megoszlást tekintve, a ketoacidózis gyakorisága az életkor előrehaladásával fokozatosan csökken; a 0-4 éves gyermekek közel felében, a 10-14 éves korcsoport egyharmadában volt észlelhető. A legfiatalabb (2 év alatti) gyermekek súlyos dekompenzált állapotban, 60% ketoacidózissal, egynegyedük befolyásolt tudatállapotban került diagnosztizálásra. A ketoacidózissal szövődött gyermekekben, a DKA nélkül diagnosztizált társaikkal összehasonlítva, magasabb volt az átlagos vércukor- és HbA1c érték, alacsonyabb volt a BMI-SDS érték és közel 25%-ban fordult elő infekció a diagnózis körüli időpontban.
- Vizsgálati eredményeink alapján, a 2 év alatti gyermekekben (10-14 éves korcsoporttal összehasonlítva) 2-szer magasabb volt a DKA előfordulásának kockázata. Magyarországon, a diabétesz diagnózisakor észlelt alacsonyabb BMI-SDS, magasabb vércukor érték és az anamnézisben szereplő társuló infekció jelentősen fokozzák a DKA kialakulásának kockázatát.

Magyarországon, az egyre modernebbé váló inzulin kezelési módszerek ellenére sem csökkent a diabétesz diagnózisával szövődött ketoacidózis gyakorisága. Mindez jól bizonyítja, hogy a magyar lakosság továbbra sem ismeri a gyermekkori diabétesz mellitusz klasszikus tünetegyüttesét, a szülők csak későn kérnek orvosi segítséget, s ez

elsősorban fiatalabb gyermekekben súlyos metabolikus dekompenzáció kialakulásához vezethet. A diagnózis időpontjában, kifejezett hiperglikémiával, magas HbA1c értékkel, jelentős fokú dehidrációval és ketonuriával felismert gyermekek elfogadhatatlanul magas aránya súlyos anyagcserezavarra utal, és további lépéseket sürget a diagnosztikus eljárások javítása terén, elsősorban a gyermek közösségekben. Különösen a legfiatalabb gyermekek érzékenyek, akikben a diabétesz jellegzetes tünetei kevésbé kifejezett formában jelentkeznek, megnehezítve a betegség korai diagnózisát, és akikben a betegség rendszerint akut formában manifesztálódik.

Epidemiológiai szempontból további, a hiperglikémia tüneteinek korai felismerését célzó tájékoztató, oktató programok szükségesek, hogy a gyermekkori 1-es típusú diabétesz mellitusz minél szélesebb körben ismert legyen a szülők és gyermekközösségben dolgozók között.