

Batnandi meðferðarárangur barna og unglunga með sykursýki af gerð 1 á Íslandi árin 2008-2022

Jakob Þórir Hansen¹ læknanemi

Elísabet Konráðsdóttir² hjúkrunarfræðingur

Berglind Jónsdóttir² læknir

Ragnar Bjarnason^{1,2} læknir

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Barnaspítala Hringins Landspítala

Fyrirspurnum svarar Ragnar Bjarnason, ragnarb@landspitali.is

Greinin barst til blaðsins 10. september 2024,
samþykkt til birtingar 11. febrúar 2025

Inngangur

Sykursýki af gerð 1 orsakast af eyðingu ónæmiskerfisins á betafrumum brissins og veldur hækkuðum blóðsykri með bráðum og langvinnum afleiðingum.¹ Tímamótarannsókn frá 9. áratugnum sýndi með afgerandi hætti að meðferð, þar sem blóðsykri var haldið sem næst eðlilegum mörkum, frestaði og hægði á framþróun fylgikvilla sykursýki, það er sykursýkisnýrnakvilla, sjónukvilla, taugaskaða auk hjarta- og æðasjúkdóma.² Markmið meðferðar við sykursýki er því að koma í veg fyrir eða seinka fylgikvillum eins og hægt er, án þess að auka um of áhættuna á blóðsykursföllum sem fylgja óhjákvæmilega insúlínmeðferð auk þess að lágmarka áhrif sykursýki á lífsgæði og þroska.³ Í meðferð er stefnt að því að halda blóðsykri á milli 4-10 mmól/L eins og hægt er en erfitt er að meta meðferðarárangur til lengri tíma með blóðsykursmælingum. Ein leið til að meta árangur blóðsykursstjórnar er að mæla magn sykraðs hemóglóbíns, sem er betur þekkt sem HbA1c. Markmið meðferðar við sykursýki af gerð 1 hefur á síðastliðnum árum verið að halda HbA1c undir 53 mmól/mól en í byrjun árs 2024 var meðferðarmarkmiðum breytt í 48 mmól/

ÁGRIP

Inngangur

Sykursýki af gerð 1 einkennist af eyðingu insúlín-framleiðandi betafrumna sem veldur hækkuðum blóðsykri og fylgikvillum sem unnt er að seinka með insúlínmeðferð sem heldur blóðsykri því sem næst lífeðlisfræðilegum gildum. Markmið rannsóknarinnar er að gera grein fyrir meðferðarárangri hérlendis síðastliðin 14 ár auk þess að rannsaka áhrif hálfjálfráttar insúlíndælu.

Aðferðir

Rannsóknarþýðið eru börn og unglunga með sykursýki af gerð 1 á síðustu 14 árum. Gögn um HbA1c, greiningardagsetningu, fylgigreiningar, kyn, aldur, fjölda ketónablóðsýringa og upphaf meðferðar með hálfjálfráttar insúlíndælu voru sótt úr sjúkraskrárkerfum. Gögnum var safnað í Excel og tölfraði unnin í RStudio.

Niðurstöður

Meðaltal meðalgilda HbA1c var hæst 2012 þegar það var 70,4±11,3 mmól/mól og lægst 2022 þegar það var 59,5±11,2 mmól/mól. Hlutfall barna með meðaltal HbA1c yfir 70 var hæst 2011 (51,8%) og lægst 2022 (10,2%). Stúlkur höfðu herra HbA1c en sá munur minnkaði í lok rannsóknartímabilsins. Meðaltal HbA1c lækkaði um 6,4 mmól/mól 18 mánuðum eftir upphaf meðferðar með hálfjálfráttar insúlíndælu. Ekki fannst munur á meðaltali HbA1c við samanburð á 18 mánuðum fyrir og eftir uppsetningu. Ekki varð marktæk aukning á nýgengi á rannsóknartímabilinu. Á árunum 2018-2023 hafði 11,2% þýðisins vanvirkan skjaldkirtil og 2,2% seliák-sjúkdóm. Ketónablóðsýring greindist í 29 skipti á árunum 2018-2022.

Umræður

Mikið hefur áunnist í meðferð sykursýki barna á Íslandi á síðustu árum. Ekki var munur á nýgengi hérlendis, sem er ólíkt því sem sést hefur erlendis. Meðferðaráhrif hálfjálfráttar insúlíndælu voru minni en hefur sést í sambærilegum rannsóknum en þessi rannsókn hefur lengsta eftirfylgni.

mól fyrir börn á Íslandi að fordæmi Svía,³ til samanburðar eru viðmiðunargildi í börnum 28–39 mmól/mól.⁴

Meðferð sykursýki 1 grundvallast á insúlíngjöf og notkun hennar til að halda blóðsykri eins nálægt eðlilegum mörkum og hægt er, eins og lýst er að ofan.³ Ekki hefur verið gerð grein fyrir meðferðarárangri meðal barna á Íslandi síðan á árunum 2006–2009 en á síðustu árum hafa komið fram tækninýjungar sem hafa gagnast í meðferð við sykursýki, þar með talið betri insúlínafleiður, insúlíndælur og blóðsykursnemar.^{5–8} Mestu framfarirnar undanfarin ár hafa verið blóðsykursnemar með bættum endingartíma sem hægt er að lesa af í rauntíma, auk nýrra hálfsvirkra dæla sem auka eða minnka insúlíngjöf sjálfvirkt í samræmi við blóðsykur lesinn af blóðsykursnema. Einstaklingar þurfa að átæla kolvetnamagn fyrir máltíðir og algrím insúlíndællunar getur reiknað út viðeigandi skammt miðað við blóðsykur, kolvetnamagn, tíma dags og insúlínþörf síðustu daga.^{5,7}

Nýgengi sykursýki af gerð 1 er hæst í börnum af evrópskum uppruna og er hæst í Evrópu og Norður-Ameríku.⁹ Hæst er Finnland með nýgengið 60,9 á 100.000 persónuár.¹⁰ Stórar fjölpjóðlegar rannsóknir hafa sýnt fram á aukningu á nýgengi á síðustu áratugum um 2,8–3,4% á ári og aukinn hraða á vexti nýgengisins.^{9,10} Nýgengið á Íslandi var síðast kannað á árunum 2006–2011 og var þá 18,2 á 100.000 persónuár.¹¹

Einstaklingar með sykursýki af gerð 1 eru í aukinni áhættu á að þróa með sér bæði Hashimotos og Graves skjaldkirtilsjúkdóma.¹² Sjálfsofnæmi gegn skjaldkirtli var algengasta gerð sjálfsofnæmissjúkdóma sem fundust í þýði barna og fullorðinna með sykursýki í Bandaríkjunum en algengið í hópnum var yfir heildina 20%.¹² Til samanburðar var algengið 1,9% í bandarísku þýði heilbrigðra barna undir 18 ára.¹³ Selíak-sjúkdómur er einnig vel þekkt fylgigreining sykursýki og var algengi hennar í börnum og unglingum með sykursýki 5,3% í samantektarrannsókn, eða frá 1,7–9,6% eftir því landi sem rannsað var.^{14–16} Til samanburðar er algengi selíak-sjúkdóms 1,4% í almennu þýði í heiminum.¹⁷

Markmið þessarar rannsóknar er að gera grein fyrir þróun meðferðarárangurs á Íslandi 2008–2022 auk þess að skoða nánar áhrif nýrrar hálfsvirkra insúlíndælu á langtímablóðsykur barna. Einnig er nýgengi sykursýki á Íslandi rannsað, fjöldi ketónablóðsýringa og algengi fylgigreininga í þýðinu.

Aðferðir

Rannsóknarþýðið er sótt úr sjúkraskrárkerfi Landspítala og sjúkrahússins á Akureyri og Swediabkíds-gagnagrunninum. Swediabkíds hélt utan um skráningu koma á göngudeildir barna á Barnaspítala Hringins og á Sjúkrahúsinu á Akureyri frá 1. janúar 2008 til 31. desember 2018 og inniheldur allar komur á göngudeild þar sem ástæða komu er skráð sem insúlínháð sykursýki. Komur á Barnaspítala Hringins frá 1. janúar 2018 til 28. febrúar 2023 voru sóttar í sjúkraskrárkerfi. Gagnagrunnarnir voru samkeyrðir til að fjarlægja tvöfaldanir. Öllum komum á göngudeild, dagsetningu greiningar, aldri, kyni, hæð, þyngd og HbA1c var safnað fyrir allt tímabilið, 1. janúar 2008 til 28. febrúar 2023. Gögnum um fylgigreiningar og tíðni ketónablóðsýringa var einnig safnað frá 1. janúar 2018 til

28. febrúar 2023, sem og gögnum um meðferðarform (penna-meðferð, insúlíndælumeðferð eða meðferð með hálfsvirkri insúlíndælu). Gögn um upphaf meðferðar með hálfsvirkri dælu fengust úr sjúkraskrá. HbA1c er mælt með Afinion™ HbA1c (Abbott Point of Care, Princeton, NJ, Bandaríkin) á göngudeild Barnaspítala Hringins eða á rannsóknarstofum, gildin voru sótt úr sjúkraskrárkerfum.

Gervikennitölum, tvöföldunum, tilfellum þar sem insúlínháð sykursýki orsakaðist ekki af sjálfsofnæmi og komum eftir að einstaklingar höfðu náð 18 ára aldri var eytt úr gagnasafninu ásamt komum innan þriggja mánaða frá greiningu.

Rannsóknargögn voru sett saman og geymd í Microsoft Excel 2018 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Bandaríkin) á öruggum vef Landspítala, engin persónugreinanleg gögn voru notuð við úrvinnslu gagna sem gerð var í RStudio (útgáfa 2022.12.0+353 Posit PBC, Boston, MA, Bandaríkin).

Notuð var lýsandi tölfraði og parað og óparað t-tölfraði-próf til að meta breytingu á og áhrif meðferðar á HbA1c-gildi. Notað var óparað t-tölfraði-próf til að kanna mun á meðal HbA1c milli drengja og stúlkna. Quasi-Poisson línulegt aðhvarf var notað til að meta breytingu á nýgengi með tilliti til tíma. Marktækar niðurstöður voru skilgreindar sem $p < 0,05$. Fjöldi barna undir 15 ára aldri hverju sinni var sóttur í gögn Hagstofu Íslands. Leyfi frá Vísindasiðanefnd (VSN-22-198), vísindaráði Landspítala og forstjóra lækninga á Sjúkrahúsinu á Akureyri lágu fyrir við upphaf rannsóknar.

Niðurstöður

Á rannsóknartímabilinu voru 7724 komur á göngudeildir Barnaspítala Hringins og Sjúkrahússins á Akureyri vegna sykursýki af tegund 1. Þar af höfðu 6936 gildi á HbA1c verið skráð, eða 89,8%. Meðalfjöldi koma á ári var 514,9±36,3 og spönnin 451–607 komur. Meðalfjöldi barna í eftirliti á gefnum tíma frá 2008–2022 var 118,5±9,5 og var spönnin 99–135. Á tímabilinu kom 341 barn að minnsta kosti einu sinni á göngudeild, af þeim voru 246 sem greindust á tímabilinu 1. janúar 2008 til 31. desember 2022 og voru 139 drengir (56,5%) og 107 stúlkur (43,5%). Meðalaldur við greiningu var 10,0±4,2 ár og var hærri meðal drengja en stúlkna (10,1±4,5 á móti 9,9±4,0 ár). Miðgildi aldurs við greiningu var 10,5 ár og spönnin var 0,63–17,9 ár. Nýgengi sykursýki af tegund 1 fyrir börn undir 15 ára var 22,8±5,2 á 100.000 persónuár fyrir 2012–2022. Spönnin var 10,6 til 33,1 á 100.000 persónuár yfir rannsóknartímabilið en vegna smæðar þýðis þarf að reikna nýgengi yfir 10 ár. Aukning á nýgengi var ekki marktæk yfir rannsóknartímabilið. Meðalaldur barna í eftirliti á göngudeild var 13,0±3,7 ár, meðal tími frá greiningu var 4,5±3,1 ár og meðal staðalfrávik líkamspýngdarstuðuls var 0,64±1,0 hjá þýðinu. Algengasta meðferðarformið var insúlíndæla, 37%, þar á eftir kom hálfsvirkri insúlíndæla, 32,3%, og loks meðferð með insúlínpennum, eða 30,8%

Meðferðarárangur

Meðaltal HbA1c var hæst 2012 þar sem meðaltal meðalgilda barna yfir árið var 70,4±11,3 mmól/mól og lægst árið 2022 eða

Tafla I. Yfirlit yfir rannsóknarþýðið, aldur við greiningu, aldur barna í eftirliti, tíma frá greiningu, staðalfrávik líkamspýngdarstuðuls og meðferðarform.

	Öll	Drengir	Stúlkur
Fjöldi greininga á rannsóknartímabilinu	246	139	107
Fjöldi barna í eftirliti á rannsóknartímabilinu	341	186	155
Aldur við greiningu, meðaltal (staðalfrávik)	10,0 (4,24)	10,1 (4,46)	9,86 (3,95)
Aldur við greiningu, miðgildi [spönn]	10,5 [0,627- 17,9]	10,6 [1,34- 17,9]	9,96 [0,627-17,9]
Aldur, meðalaldur (staðalfrávik)	13,0 (3,7)	13,2 (3,7)	12,8 (3,6)
Aldur, miðgildi [spönn]	13,8 [0,9-18,0]	14,2 [1,6-18,0]	13,5 [0,9-18,0]
Tími frá greiningu (ár), meðaltal (staðalfrávik)	4,5 (3,1)	4,2 (3,1)	4,66 (3,1)
Tími frá greiningu (ár), meðaltal (staðalfrávik)	3,84 [0,3-16,1]	3,5 [0,3-14,8]	4,1 [0,3-16,1]
Staðalfrávik líkamspýngdarstuðuls, meðaltal (staðalfrávik)	0,64 (1,0)	0,65 (1,1)	0,62 (1,0)
Staðalfrávik líkamspýngdarstuðuls, miðgildi [spönn]	0,59 [-2,8-3,4]	0,6 [-2,8-3,2]	0,6 [-2,8-3,4]
Meðferðarform (hlutfall einstaklinga)			
Hálfsjálfvirk insúlíndæla	110 (32.3%)	62 (33.3%)	48 (31.0%)
Insúlíndæla	126 (37.0%)	63 (33.9%)	63 (40.6%)
Insúlínþennar	105 (30.8%)	61 (32.8%)	44 (28.4%)

59,5±11,2 mmól/mól, p<0,001. Meðaltal HbA1c hefur því lækkað um 1,1 mmól/mól á ári síðustu 10 ár. Marktækur munur á HbA1c-gildum drengja og stúlkna var til staðar þar sem stúlkur höfðu að meðaltali 71,1±15,1 mmól/mól og drengir meðaltalið 67,6±13,5 mmól/mól yfir allt tímabilið, p<0,001, sjá mynd 1.

Hlutfall barna sem hafði meðalgildi yfir 70 mmól/mól var hæst 2011, eða 51,8%, og var það lægst 2022, eða 10,2%, og er það lækking um 80,3%. Hlutfall barna sem hafði meðalgildi undir 57 mmól/mól var lægst 2012 og var það 6,2%, hæst var það 39,2% 2022 og hefur því hækkað um 84,2%. Hlutfall þeirra barna sem hafði meðalgildi undir 48 mmól/mól var lægst 1,8% árið 2012 og hæst 2019 og var þá 9,6%, er það hækking um 81,3%, sjá mynd 2.

Tækninýjungar

Mæling var til bæði fyrir og eftir uppsetningu hálfsvirkar insúlíndælu hjá 63 börnum eftir að insúlíndælan kom á markað í Evrópu 11. júní 2020 og til 28. febrúar 2023, á mynd 3 má sjá dreifingu og miðgildi mælinga. Mælingar sem áttu sér stað innan þriggja mánaða frá greiningu voru ekki notaðar í gagnárvinnslu og því eru gögn frá þeim sem fengu hálf-

sjálfvirka insúlíndælu við greiningu ekki skoðuð hér. Munur á meðaltali HbA1c hvers einstaklings fyrir og eftir uppsetningu á insúlíndælu var ekki marktækur þegar hann var reiknaður 18 mánuðina fyrir og eftir. Þegar aðeins eru skoðaðir 12 mánuðir fyrir og eftir uppsetningu dælu finnst marktækur munur á meðaltali HbA1c og var mismunurinn 2,0 mmól/mól. Marktækur munur finnst á mælingunum sjálfum þegar allar mælingar einstaklinganna eru skoðaðar fyrir og eftir uppsetningu án þess að tekið sé meðaltal af þeim fyrir hvern einstakling. Þar voru 334 mælingar fyrir uppsetningu hálfsvirkar insúlíndælu og 288 mælingar eftir og var meðaltal HbA1c 4,66 mmól/mól lægra. Einnig var gerður samanburður á HbA1cmælingu rétt fyrir uppsetningu insúlíndælu við hvert þriggja mánaða tímabil eftir það og var marktækur munur á fjórum tímapunktum af sex í heild, mest lækking á HbA1c var 18 mánuðum eftir uppsetningu, 6,4 mmól/mól, sjá töflu II.

Fylgigreiningar og ketónablóðsýring

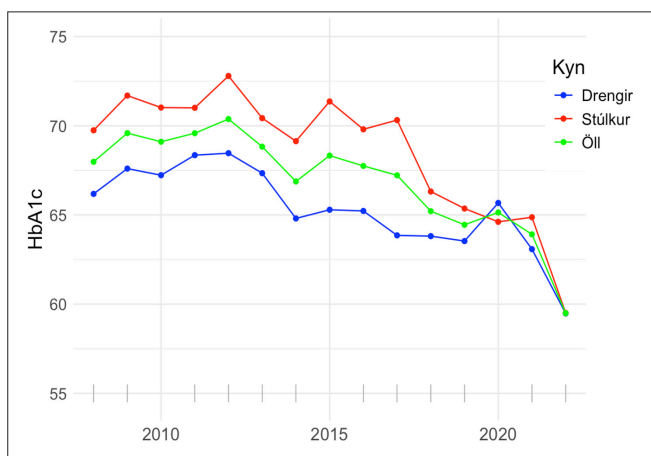
Gögnum um fylgigreiningar sykursýki var safnað frá 1. janúar 2018 til 28. febrúar 2023, þá voru 224 börn í eftirliti á göngudeild. Af þeim höfðu 11,2% vanvirkan skjaldkirtil og var það algengara meðal drengja en stúlkna (16,4% á móti 5,6%). Af þýðinu höfðu 2,2% seliák-sjúkdóm og voru það aðeins stúlkur, eða 4,6% þeirra. Á rannsóknartímabilinu greindist ketónablóðsýring í 29 skipti, 18 við nýgreiningu og 11 á meðferð. Ketónablóðsýring var til staðar í 23,4% nýgreininga á sykursýki yfir tímabilið.

Umræða

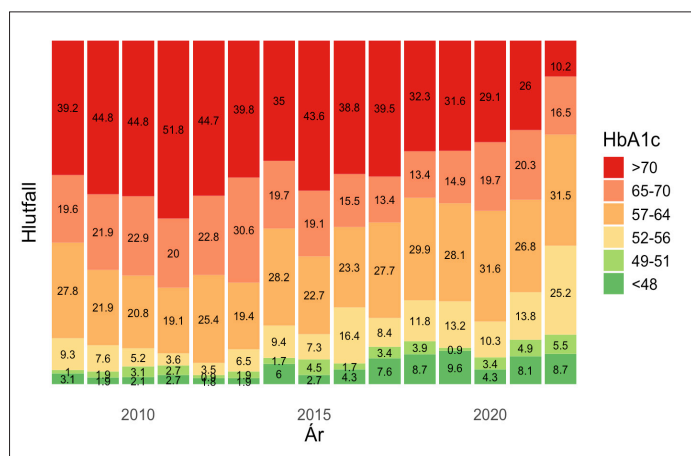
Langtímablóðsykur barna hefur lækkað mikið á síðastliðnum árum sem stafar líklega af bættri meðferð með betri og hraðvirkari insúlínafleiðum, betra og tíðara eftirliti blóðsykurs og nýjum insúlíndælum sem samþætta þessar nýjungar.⁵⁻⁷ Á rannsóknartímabilinu hefur þverfaglegt samstarf verfið eftir á göngudeild barna og unglunga. Teymið hefur nú á að skipa læknum, hjúkrunarfræðingum, næringarráðgjafa, sálfræðingi og félagsráðgjafa ásamt ritara. Þá hafa meðferðarmarkmið verið endurskoðuð reglulega og hert, sem gæti átt þátt í lækking meðaltals HbA1c á landsvísi.³ Hálfsvirk insúlíndæla virðist lækka meðaltal HbA1c allt að 18 mánuðum eftir upphaf meðferðar um 6,6 mmól/mól HbA1c.

Faraldsfræði

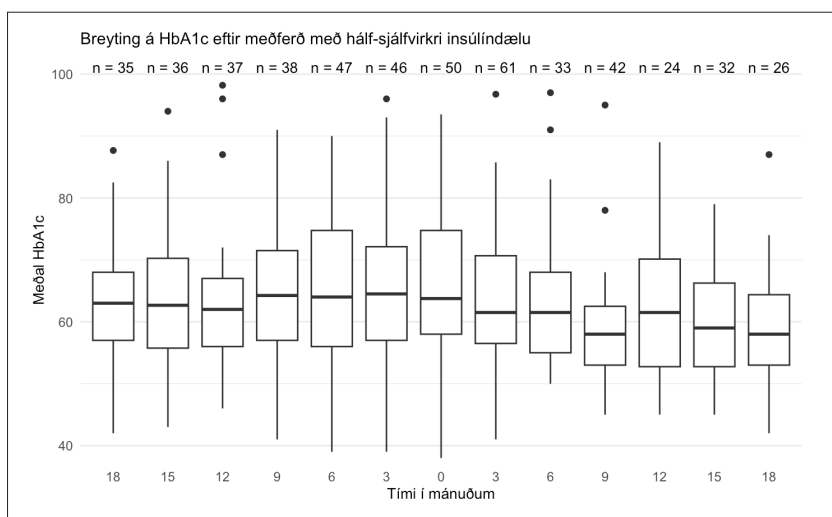
Nýgengi sykursýki af gerð 1 meðal barna var rannsakað í samnorrænni rannsókn árin 2006 til 2011 og var þá 18,2 á 100.000 persónuár á Íslandi, sem er lægra en sést hér. Í samanburði við Norðurlöndin hefur Ísland lægsta nýgengi en það er hæst í Finnlandi, 57,6 á 100.000 persónuár.¹¹ Ekki varð marktæk aukning á nýgengi hér á landi, ólíkt því sem hefur sést erlendis, en þar hefur verið nokkuð stöðug aukning um 2,8-3,4% á ári síðustu ár.^{9,10} Smæð þjóðarinnar gæti átt þátt í því, þar sem nýgengið er hærra á seinni hluta rannsóknartímabilsins án þess þó að munurinn sé marktækur.



Mynd 1. Meðaltal HbA1c eftir kyni frá 2008 til 2022.



Mynd 2. Hlutfall meðaltala HbA1c hjá börnum á ári sem falla á gefið bil frá 2008-2022.



Mynd 3. Kassarit yfir miðgildi og fjórðungavik HbA1c, skipt á þriggja mánaða bil. Ef einstaklingur átti fleiri en eina mælingu á hverju þriggja mánaða bili var tekið meðaltal þeirra mælinga og notað til framsetningar. N er því fjöldi einstaklinga á bak við hvert miðgildi. Núllpunktur á myndinni er dagsetning þegar uppsetning á hálf-sjálfvirkri insúlíndælu fer fram fyrir hvert barn.

Tafla II. Yfirlit yfir tölfræðiþróf sem voru skoðuð á mismunandi tímabilum. N er fjöldi einstaklinga sem hafa mælingar á báðum tímabilum sem eru skoðuð. Tekið er meðaltal mælinga fyrir hvern einstakling og tölfræðiþróf framkvæmt með meðaltali einstaklingsins.

Samanburðartímabil	Meðalmunur HbA1c (mmól/mól)	p-gildi úr póruðu t-prófi	N
-18-0 og 0-18 mánuðir	1,7	<0,05	63
-12-0 og 0-12 mánuðir	2,0	>0,05	63
-3-0 og 0-3 mánuðir	2,2	>0,05	48
-3-0 og 3-6 mánuðir	1,5	<0,05	26
-3-0 og 6-9 mánuðir	4,7	>0,01	33
-3-0 og 9-12 mánuðir	3,4	<0,05	18
-3-0 og 12-15 mánuðir	5,1	>0,01	25
-3-0 og 15-18 mánuðir	6,4	>0,01	20

Tafla III. Yfirlit yfir rannsóknir á meðferðarárangri erlendis.

Rannsókn	Gildi HbA1c (mmól/mól)	Ár sem var rannsakað	Lönd (gagnagrunnur)
Lal o.fl. 2022 ²¹	60	2018	Þýskaland og Austurríki (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation)
Lal o.fl. 2022 ²¹	63	2018	Bretland (National Pediatric Diabetes Audit)
Lal o.fl. 2022 ²¹	69	2018	Bandaríkin (Type 1 Diabetes Exchange)
James o.fl. 2022 ²²	70,2	2016-2020*	Nýja-Sjáland og Ástralía (Australasian Diabetes Data Network Registry)
Katarína o.fl. 2023 ²⁰	51,6	2022	Svíþjóð (Nationella Diabetesregistret)

*tekið var meðaltal mælinga úr síðustu komu barna og unglunga á göngudeildir.

Árangur meðferðar

Meðferðarárangur hefur batnað mikið á síðastliðnum árum og eru mögulegar ástæður fyrir því reifaðar hér að ofan. Einnig er vel þekkt að stór hluti barna með sykursýki af gerð 1 fer í svo-kallað hveitibrauðstímabil (*honeymoon phase*) þar sem insúlínþörf er lítil, en HbA1c þeirra sem fara í hveitibrauðstímabil er allt að 20 mmól/mól lægra en þeirra sem ekki gera það ári eftir greiningu.¹⁸ Hæsta nýgengi á tímabilinu var 2021, sem gæti verið þáttur í lækkun meðaltalsins árin 2021-2022.

Árangur Íslands er ágætur í alþjóðlegum samanburði og er á pari við árangur í Bretlandi, Þýskalandi og Austurríki, sjá töflu II. Svíþjóð er það land sem hefur náð bestum árangri í meðhöndlun sykursýki af gerð 1 og er talsverður munur á meðaltali þar og í öðrum vestrænum löndum. Óljóst er hvað veldur því en heilbrigðiskerfi landanna eru af svipuðum gæðum og ólíklegt er að gæði séu orsök lakari árangurs hér á landi.^{19,20} Helsta kenningin væri að nýgengi í Svíþjóð er með því hæsta sem gerist í heiminum^{9,11} og er því mögulega betri stöðun hjá heilbrigðisstarfsfólki og betri þekking í samfélaginu. Einnig gæti verið að stöðugt eftirlit með árangri mismunandi spítala í höndum miðlægs gagnagrunns líkt og í sænsku Sykursýkisskránni (*Nationella Diabetesregistret*) hafi áhrif á árangur, auk þess sem líklegt er að jákvæð og hvetjandi samkeppni myndist á milli spítala sem bætir frekari árangur.

Marktækur munur reyndist vera á HbA1c drengja og stúlkna yfir tímabilið og er það einnig þekkt úr erlendum rannsóknum.^{20,22} Jákvætt er að mismunurinn milli kynja virðist fara minnkandi frá 2020 og ekki sést mælanlegur munur 2022.

Tækninýjungar

Ekki var hægt að sýna fram á að hálfsvjálfrir insúlíndæla hafi lækkað HbA1c þegar 18 mánuðir fyrir og eftir uppsetningu hennar voru bornir saman. Þegar samanburðartímabilinu er breytt yfir í eitt ár fyrir og eftir uppsetninguna fást marktækar niðurstöður. Einnig fæst munur á tímabilinu þegar einungis eru athugaðar mælingarnar á HbA1c í stað meðaltala einstak-

linga. Mögulega er ekki afl til að greina mun á meðaltölum einstaklinga yfir langt tímabil í þessari rannsókn, þar sem aðeins 63 börn höfðu mælingar fyrir og eftir uppsetningu. Einnig gæti verið að meðferðaráhrifin endist ekki svo lengi eða þá að gruggarar valdi þessum áhrifum með tilliti til aldurs, kyns og kynþroska. Sýnt hefur verið fram á lækkun á HbA1c, sem og aukinn tíma blóðsykursgildis innan marka, með notkun á hálfsvjálfrir insúlíndælunum sem hér voru rannsakaðar.^{23,24} Rannsókn á HbA1c-mælingum hjá unglungum og ungmennum með sykursýki af gerð 1 sýndi fram á lækkun um 6 mmól/mól á þremur mánuðum sem er meiri lækkun en hér.²³ Þó eru rannsóknir sem sýnt hafa fram á lækkun á HbA1c með talsvert styttri eftirfylgni, sú sem er með lengstu eftirfylgnina fylgdist með þátttakendum í sex mánuði og sýnir fram á lækkun úr 75 í 56 mmól/mól í fullorðnum.²⁵ Rannsóknirnar hafa ekki heldur borið saman langt tímabil fyrir upphaf meðferðar eins og gert er hér.²³⁻²⁵ Að auki hefur verið sýnt fram á að bæting á HbA1c er háð því að meðferð fyrir dæluuppsetningu hafi verið penna-meðferð eða meðferð með insúlíndælu án sjálfvirkni.²³ Gögn um um meðferð fyrir dæluuppsetningu var ekki safnað hér og því ekki hægt að draga ályktanir um hvort hún hafi áhrif.

Fylgigreiningar

Fleiri börn höfðu vanvirkan skjaldkirtil en sést í öðrum rannsóknum, þar sem algengi klínísks sjúkdóms í börnum er um 3-7%.^{26,27} Athyglisvert er þó að fleiri drengir voru með vanvirkan skjaldkirtil en stúlkur en almennt er skjaldvakavansæti algengara meðal kvenna¹². Algengi mótefna gegn skjaldkirtli er einnig meira meðal stúlkna en séu börn með mótefni gegn brisi skoðuð sérstaklega, eru drengir þá líklegri til að hafa mótefni gegn skjaldkirtli að auki.²⁸ Nýlega var gerð rannsókn á Graves-sjúkdómi á meðal barna á Íslandi og sást þar kynjahlutfall sem var lægra en finnst erlendis.²⁹ Mögulega er einhver munur á íslensku þýði til staðar sem útsetur karlmenn og drengi meira fyrir skjaldkirtilssjúkdómum frekar en erlendis.

Einnig er athyglisvert hve fá börn í þessu þýði höfðu seliák-sjúkdóm. Til samanburðar er algengi seliák-sjúkdóms í

börnum með sykursýki 9,7% í Svíþjóð og 5,3% á heimsvísu.¹⁴ Algengi í heilbrigðum á Íslandi var síðast kannað 1995 og var þá 0,01%³⁰ og er því möguleiki að selíak-sjúkdómur sé einfaldlega óalgengur í íslensku þýði. Í Evrópu er algengið hærra, eða 0,8%.¹⁷ Gögnin í þessari rannsókn byggjast á greiningarkóðum í sjúkraskrárkerfum og getur verið að ekki sé staðið nægilega vel að skráningu eða þá að skimun fyrir selíak-sjúkdómi sé ábótavant en það var ekki kannað sérstaklega í þessari rannsókn. Rétt er þó að nefna að aðeins var unnt að safna gögnunum um fylgigreiningar hjá um 65% rannsóknarþýðisins og gæti það því skekk niðurstöðurnar, hvort sem að það er í átt að herra eða lægra algengi.

Ketónablóðsýring

Hlutfall barna með ketónablóðsýringu við greiningu var síðast kannað á Íslandi 2017, voru þá skoðuð árin 2006-2016 og var meðaltalið á þeim árum 33%, hæst 53% og lægst 11%.³¹ Líklega er ekki óeðlilegt að sveiflur komi fram í jafn litlu þýði og er á Íslandi en jákvætt er þó að meðaltalið hafi fallið um 9,6 prósentustig. Einnig er fjöldi barna sem greinist með sykursýki samhliða ketónablóðsýringu áþekkur og þekkist erlendis, í Svíþjóð var hlutfallið 21,5-27,5% yfir sama tímabil en 21,1% í fjölsetrarannsókn í Austurríki og Þýskalandi.^{20,32}

Mikið hefur áunnist í meðferð barna og unglunga með sykursýki af gerð 1 á síðastliðnum árum og mun sú þróun vonandi halda áfram með áframhaldandi tækniþróun og rannsóknum. En þrátt fyrir bættan meðferðarárangur eru enn minna en 10% barna sem ná því markmiði að hafa HbA1c undir 48 mmól/mól. Mögulegar leiðir til að bæta það væri aukinn sálfélaglegur stuðningur fyrir börn og fjölskyldur þeirra í daglegu lífi, aðgangur að sykursýkisteymi allan sólarhringinn og aukin fræðsla um sykursýki, næringu og lífstíl í samræmi við ráðleggingar ISPAD.³³

Styrkleikar þessarar rannsóknar eru hvað þekjun HbA1c-mælinga er há fyrir hverja komu, sem og að öll íslensk börn eru í eftirfylgd hjá þverfaglegu teymi fagaðila á Barnaspítala Hringins, auk þess að fyrir 2018 nær gagnasafnið yfir allar komur barna með sykursýki á Íslandi. Einnig er vert að nefna að ekki hefur verið birt rannsókn á hálfsvjálfrvirku dælnum sem hér eru rannsakaðar þar sem HbA1c er mælt með jafnlangri eftirfylgd.²⁴ Smæð þýðisins er þó takmarkandi varðandi hvaða ályktanir er hægt að draga af þessari rannsókn, auk þess sem komur barna á Sjúkrahúsið á Akureyri eru ekki skráðar á árunum 2018-2022, þar sem skráningu í gagnagrunn Svediabkíds var hætt. Mikilvægt er að búa til svipaðan gagnagrunn hér á landi til að skapa grunn fyrir frekari rannsóknir en ljóst er að með frekari tækniþróun og aukinni söfnun gagna aukast tækifæri til rannsókna og vísinda, þó aðeins ef gögnin eru skráð og geymd skipulega.

Rétt er að minna á að lokum að allt að fimmtungur nýgreindra barna með sykursýki hafa ketónablóðsýringu við greiningu, sem er lífshættulegt ástand og krefst bráðrar meðferðar og því er ótækt að bíða með rannsóknir sé grunur um sykursýki af gerð 1 og ketónablóðsýringu, en mikilvægt er að lækka þetta hlutfall enn meira. Hér skal einnig áréttáð að mæling á fastandi blóðsykri á ekkert erindi í nýgreiningum barna með sykursýki af tegund 1.

Meðferð sykursýki af gerð 1 hefur tekið miklum breytingum síðastliðin ár og hafa orðið miklar framfarir í tækni sem notuð er til meðferðar. Bættur meðferðarárangur og aukin notkun blóðsykursnema og insúlíndæla kemur vonandi til með að bæta horfur og lífsgæði þeirra sem á þeim þurfa að halda næstu áratugina. Það er von höfunda að áframhaldandi tækniþróun í stjórnun blóðsykurs muni bæta meðferðarárangur barna með sykursýki enn frekar, auk lífsgæða og líðanar þeirra.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/ibl.2025.03.830

Improved glycemic control of children and youth with type 1 diabetes in Iceland in 2008–2022

Jakob Thorir Hansen¹
Elisabet Konradsdóttir²
Ragnar Bjarnason^{1,2}
Berglind Jonsdóttir²

¹Faculty of Medicine, Department of Health Sciences, University of Iceland, Reykjavík, ²Department of Pediatrics, National University Hospital of Iceland, Reykjavík

Correspondence: Ragnar Bjarnason, ragnarb@landspitali.is

Key words: Pediatrics, Type 1 diabetes, Glycemic control, Semi-automatic insulin pump

Introduction: Type 1 diabetes is characterized by destruction of the insulin-producing beta cells causing hyperglycemia. Insulin treatment targeting euglycemia mitigates complications. This study aims to assess glycemic control in Icelandic children with diabetes over the past 14 years and examine the impact of a semi-automatic insulin pump.

Methods: The study included Icelandic pediatric patients with type 1 diabetes from the past 14 years. Data on HbA1c, date of diagnosis, co-occurring diagnoses, sex, age, number of ketoacidosis diagnoses, and the introduction of a semi-automatic insulin pump were gathered from medical records.

Results: The average of means HbA1c peaked in 2012 at 70,4±11,3 mmol/mol and had its nadir in 2022 at 59,5±11,2 mmol/mol. The proportion of children with HbA1c over 70 mmol/mol was highest in 2011 (51.8%) and lowest in 2022 (10.2%). Females had higher HbA1c levels, the difference decreased by the end of the study period. Mean HbA1c decreased by 6.4 mmol/mol 18 months after introduction of a semi-automatic insulin pump. There was no significant change in mean HbA1c when 18 months prior and post introduction were compared. No change in incidence was observed over the period. Between 2018–2023, 11.2% had hypothyroidism, 2.2% had celiac disease, and 29 cases of ketoacidosis were diagnosed.

Discussion: Significant progress has been made in treating Icelandic children with type 1 diabetes in recent years. There was no increase in incidence, contrary to other studies. The impact of the semi-automatic insulin pump was less pronounced than in other studies, possibly due to a longer follow-up period.

Heimildir

- DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet* 2018; 391(10138): 2449-62.
- Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. 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(14): 977-86.
- de Bock M, Codner E, Craig ME, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1270-6.
- Rödöö P, Ridefelt P, Aldrimer M, et al. Population-based pediatric reference intervals for HbA1c, bilirubin, albumin, CRP, myoglobin and serum enzymes. *Scand J Clin Lab Invest* 2013; 73(5): 361-7.
- Tauschmann M, Forlenza G, Hood K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Glucose monitoring. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1390-405.
- Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol* 2017; 13(7): 385-99.
- Sherr JL, Schoelwer M, Dos Santos TJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes technologies: Insulin delivery. *Pediatric Diabetes* 2022; 23(8): 1406-31.
- Fredheim S, Delli A, Rida H, et al. Equal access to health care may diminish the differences in outcome between native and immigrant patients with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15(7): 519-27.
- Group TDP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic Medicine* 2006; 23(8): 857-66.
- Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 2019; 62(3): 408-17.
- Samuelsson U, Westerberg L, Aakesson K, et al. Geographical variation in the incidence of type 1 diabetes in the Nordic countries: A study within NordicDiabKids. *Pediatric Diabetes* 2020; 21(2): 259-65.
- Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune Diseases in Children and Adults With Type 1 Diabetes From the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(12): 4931-7.
- Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91(4): 363-70.
- Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015; 136(1): e170-e6.
- Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(4 Pt 2): 354-9.
- Poulain C, Johanet C, Delcroix C, et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France. *Diabetes Metab* 2007; 33(6): 453-8.
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16(6): 823-36.e2.
- Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatric Diabetes* 2006; 7(2): 101-7.
- OECD. Health at a Glance 2023; 2023.
- Eeg-Olofsson K, Åkesson K, Nätman J, et al. Årsrapport NDR 2022: Nationella Diabetesregistret, 2023.
- Lal RA, Robinson H, Lanzinger S, et al. Temporal Changes in Hemoglobin A1c and Diabetes Technology Use in DPV, NPDA, and T1DX Pediatric Cohorts from 2010 to 2018. *Diabetes Technol Ther* 2022; 24(9): 628-34.
- James S, Perry L, Lowe J, et al. Suboptimal glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes from 2011 to 2020 across Australia and New Zealand: Data from the Australasian Diabetes Data Network registry. *Pediatric Diabetes* 2022; 23(6): 736-41.
- Bergental RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet* 2021; 397(10270): 208-19.
- Peacock S, Frizelle J, Hussain S. A Systematic Review of Commercial Hybrid Closed-Loop Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes Therapy* 2023; 14(5): 839-55.
- Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, et al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): a randomised controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10(10): 720-31.
- Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34(5): 1211-3.
- Araujo J, Brandão LA, Guimarães RL, et al. Prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction in young Brazilian patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008; 9(4 Pt 1): 272-6.
- Jonsdóttir B, Larsson C, Lundgren M, et al. Childhood thyroid autoimmunity and relation to islet autoantibodies in children at risk for type 1 diabetes in the diabetes prediction in skåne (DiPiS) study. *Autoimmunity* 2018; 51(5): 228-37.
- Thorsson TA, Bjarnason R, Jonasdóttir SG, et al. [Graves' disease in children and adolescents in Iceland]. *Laeknabladid* 2022; 108(3): 123-9.
- Sigmundsson J, Gudjonsson H, Björnsson J, et al. [A nationwide epidemiological study on celiac disease - the Icelandic picture.]. *Laeknabladid* 1995; 81(5): 393-400.
- Birgisdóttir SP. Helstu gæðavísar og árangur á göngudeild barna og unglunga með sykursýki á Íslandi. Reykjavík: Háskóli Íslands; 2017.
- Neu A, Hofer SE, Karges B, et al. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* 2009; 32(9): 1647-8.
- Limbert C, Tinti D, Malik F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The delivery of ambulatory diabetes care to children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2022; 23(8): 1243-69.