

Rimei Nishimura, Ronald E. LaPorte, Janice S. Dorman, Naoko Tajima, Dorothy Becker, Trevor J. Orchard

Śmiertelność u chorych na cukrzycę typu 1

Mortality trends in type 1 diabetes

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem pracy była długoterminowa ocena śmiertelności oraz jej zmian w czasie wśród 1075 pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 (początek choroby < 18 rż., chorzy zdiagnozowani w latach 1965–1979), którzy znajdują się w rejestrze obejmującym populację *Allegheny County*. Ocenę przeprowadzono dnia 1 stycznia 1999 roku.

MATERIAŁ I METODY. W badaniu określano śmiertelność w zależności od płci i rasy na osoborok obserwacji. Obliczono również standaryzowane wskaźniki śmiertelności. Stosowano analizę przeżycia oraz model ryzyka proporcjonalnego Coxa. Trendy czasowe oceniono, dzieląc badaną populację na 3 grupy w zależności od roku, w którym postawiono diagnozę cukrzycy (1965–1969, 1970–1974, 1975–1979).

WYNIKI. Oceniano przeżycie w 972 przypadkach do dnia 1 stycznia 1999 roku (stopień potwierdzenia 90,4%). Średni czas trwania cukrzycy wynosił $25,2 \pm 5,8$ (SD) roku. W całej grupie badanej zmarło 170 osób. Wskaźnik śmiertelności wynosił 627 na 100 000 osobolat (95% CI: 532–728), a standaryzowany wskaźnik śmiertelności — 519 (440–602). Analiza czasu przeżycia metodą Kaplana-Meiera wykazała następujące kumulacyjne wskaźniki przeżycia: 98% po 10 latach, 92,1% po 20 latach i 79,6% po 30 latach trwania cukrzycy. Stwierdzono istotną poprawę wskaźnika przeżycia (za pomocą testu *log-rank*) w grupie chorych, u których cukrzycę rozpoznano

w latach 1965–1969 w porównaniu z grupą chorych zdiagnozowanych pomiędzy rokiem 1975 a 1979 ($p = 0,03$). Śmiertelność była wyższa u pacjentów pochodzenia afrykańskiego niż u chorych rasy białej, nie obserwowano natomiast różnic między płciami. Poprawa stwierdzana w ostatnich latach dotyczyła obu grup etnicznych i obu płci.

WNIOSKI. Obserwowano poprawę długoterminowego przeżycia w grupie, w której diagnozę postawiono w ostatnich latach. Poprawa ta wiąże się z wprowadzeniem oznaczania HbA_{1c}, domowych pomiarów glikemii oraz z poprawą leczenia nadciśnienia tętniczego w latach 80.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, wskaźniki śmiertelności, kontrola glikemii i ciśnienia tętniczego

ABSTRACT

OBJECTIVES. To investigate long-term mortality and its temporal trends as of 1 January 1999 among the 1,075 patients with type 1 diabetes (onset age < 18 years, diagnosed between 1965 and 1979) who comprise the Allegheny County population-based registry.

RESEARCH DESIGN AND METHODS. Overall, sex- and race-specific mortality rates per person-year of follow-up were determined. Standardized mortality ratios were also calculated. Survival analyses and Cox proportional hazard model were also used. Temporal trends were examined by dividing the cohort into three groups by year of diagnosis (1965–1969, 1970–1974, and 1975–1979).

RESULTS. Living status of 972 cases was ascertained as of January 1, 1999 (ascertainment rate 90.4%). The mean duration of diabetes was 25.2 65.8 (SD) years. Overall, 170 deaths were observed.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 5, 823–827
Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.
American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 3, 229–236
Tłumaczenie: dr med. Anna Korzon-Burakowska
Wydanie polskie: Via Medica

The crude mortality rate was 627 per 100,000 person-years (95% CI 532–728) and standardized mortality ratio was 519 (440–602). Life-table analyses by the Kaplan-Meier method indicated cumulative survival rates of 98.0% at 10 years, 92.1% at 20 years, and 79.6% at 30 years duration of diabetes. There was a significant improvement in the survival rate between the cohort diagnosed during 1965–1969 and that diagnosed during 1975–1979 by the log-rank test ($P = 0.03$). Mortality was higher in African-Americans than in Caucasians, but there were no differences seen by sex. The improvement in recent years was seen in both ethnic groups and sexes.

CONCLUSIONS. An improvement in long-term survival was observed in the more recently diagnosed cohort. This improvement is consistent with the introduction of Hb_{A1c} testing, home blood glucose monitoring, and improved blood pressure therapy in the 1980s.

Key words: type 1 diabetes, mortality rates, blood glucose monitoring, blood pressure control

Wstęp

Wprowadzenie insuliny do praktyki klinicznej w latach 20. w istotny sposób zmieniło życie dzieci chorych na cukrzycę typu 1. Przedtem rozpoznanie cukrzycy wiązało się z dużym prawdopodobieństwem śmierci. Wyniki pochodzące z *Joslin Clinic* wykazały, że 10-letnie przeżycie pacjentów zdiagnozowanych w latach 30. było wyższe niż 90% [1]. Na podstawie niedawno opublikowanych wyników badań przeprowadzonych w *Children's Hospital of Pittsburgh* stwierdzono, że śmiertelność osób, u których cukrzycę rozpoznano w latach 1950–1981, była 7-krotnie wyższa w porównaniu z ogólną populacją (dane na rok 1982) [2]. W badaniu wykazano również, że 10-letnia śmiertelność w tym okresie zmniejszyła się z 4,1 do 1,4%. Jednak wyniki mogą nie odzwierciedlać śmiertelności w całej populacji chorych na cukrzycę, ponieważ w badaniu uwzględniono populację szpitalną.

Diabetes Epidemiology Research International (DERI) przeprowadziła badanie, w którym porównano śmiertelność chorych (ocena 1 stycznia 1990 r.), u których cukrzycę rozpoznano w latach 1965–1979. Badanie prowadzono na podstawie rejestru obejmującego populację z czterech krajów: Stanów Zjednoczonych (*Allegheny County, PA*), Finlandii, Japonii oraz Izraela. W *Allegheny County* stwierdzono 5-krot-

nie wyższą śmiertelność niż w populacji ogólnej [3–5]. Europejskie doniesienia z badań populacyjnych z Norwegii [6] i Wielkiej Brytanii [7, 8] sugerują, że śmiertelność dzieci chorych na cukrzycę typu 1 była 2–3 razy wyższa. Podczas badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii zauważono również, że standaryzowane wskaźniki śmiertelności (SMR, *standardized mortality ratios*) zmniejszyły się z 981 do 238 w latach 1940–1989 [8]. Nie ma jednak wielu danych ze Stanów Zjednoczonych dotyczących śmiertelności u osób chorujących na cukrzycę dłużej niż 10 lat, u których chorobę rozpoznano w ostatnich latach [9]. Jest to zagadnienie szczególnie ważne, ponieważ opieka medyczna znacznie się poprawiła wraz z wprowadzeniem samokontroli, domowych pomiarów glikemii [10] i stężenia Hb_{A1c} [11] oraz stosowaniem leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny [12]. Dlatego w przedstawianym poniżej badaniu oceniono długoterminową śmiertelność oraz rokowanie u chorych zdiagnozowanych w latach 1965–1979, u których okres obserwacji wynosił co najmniej 19 lat. Ocenie poddano także różnice pomiędzy grupami etnicznymi (Amerykanie pochodzenia afrykańskiego i osoby rasy białej) oraz płciami.

Materiał i metody

Chorych rekrutowano do badania, korzystając z rejestru zachorowalności na cukrzycę typu 1 w *Allegheny County, PA*, który stworzono na podstawie okresowego przeglądu danych ze szpitali oraz potwierdzenia przez pediatrów podstawowej opieki zdrowotnej [13]. Analizowano populację, opisaną już wcześniej [3–5, 13], uczestniczącą w badaniu DERI [3–5]. Stopień potwierdzenia oceniono na ponad 95% [13]. Kryteria włączenia do badania obejmowały rozpoznanie cukrzycy przed ukończeniem 18. roku życia pomiędzy 1 stycznia 1965 roku a 31 grudnia 1979 roku, zamieszkiwanie w *Allegheny County, PA* w chwili rozpoznania cukrzycy oraz leczenie insuliną od początku choroby. Z badania wykluczono chorych, u których rozpoznano cukrzycę wtórną, na przykład w przebiegu mukowiscydozy lub zespołu Downa lub też cukrzycę w przebiegu steroidoterapii. W dniu 1 stycznia 1980 roku na podstawie rejestru *Allegheny County* wybrano 1075 pacjentów spełniających kryteria włączenia.

Najpierw ze szpitala, w którym postawiono diagnozę, uzyskano pozwolenie na nawiązanie kontaktu z lekarzami kierującymi lub opiekującymi się chorymi zakwalifikowanymi do badania, których poproszono o pisemne wyrażenie zgody lub o telefoniczne skontaktowanie się z pacjentami w celu przeprowadzenia wstępnej oceny (której dokonano w 1985 r.).

Aby ustalić losy chorych, 1 stycznia 1999 roku ponownie skontaktowano się z uczestnikami badania, najpierw listownie, wysyłając kwestionariusz i formularz zgody. Jeżeli chory nie odpowiadał na list, próbowano skontaktować się telefonicznie, a jeżeli jego los nadal pozostawał nieznan, sprawdzano rejestry zgonów (*Social Security Death Index*, www.ancestry.com oraz *National Death Index*) [14]. Powyższe procedury zaakceptował *Institutional Review Board* Uniwersytetu w Pittsburgu.

Analizy

W badanej populacji określono śmiertelność związaną z płcią i pochodzeniem etnicznym na każdy osoborok obserwacji. Aby ocenić okresowe trendy badaną grupę podzielono na trzy podgrupy w zależności od roku, w którym postawiono diagnozę (1965–1969, 1970–1974, 1975–1979). Ocenę przeprowadzono również dla płci oraz ras. Aby ocenić okresowe trendy śmiertelności, stosowano test χ^2 dla trendów. Przeprowadzono analizę czasu przeżycia metodą Kaplana-Meiera. Na podstawie testu *log-rank* określono różnice statystyczne pomiędzy krzywymi przeżycia zarówno dla całej grupy, jak i dla płci, rasy oraz grup utworzonych w zależności od roku, w którym postawiono diagnozę. Przeprowadzono również analizę szczegółową (np. w obrębie danej grupy etnicznej dla poszczególnych grup diagnostycznych), ale jest ona ograniczona małą liczebnością grup. Obliczono SMR, biorąc pod uwagę zmieniającą się datę i wiek w odniesieniu do *National Vital Statistics Report* [15]. Osobolata

bolata podzielono, uwzględniając dekady i wiek, płeć, rasę oraz rok kalendarzowy. Podobne swoiste wskaźniki podstawowej śmiertelności stosowano do obliczenia SMR. Aby zbadać wpływ płci, wieku w chwili rozpoznania, rasy oraz roku, w którym postawiono diagnozę (1965–1969, 1970–1974, 1975–1979), stosowano model proporcjonalny Coxa. Na podstawie rozkładu *Poissona* określono 95-procentowy przedział ufności [16]. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą oprogramowania SAS [17].

Wyniki

Ustalono losy 972 z 1075 wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania (90,4%) na dzień 1 stycznia 1999 roku. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy osobami, u których udało się ustalić wiek w momencie rozpoznania cukrzycy a chorymi, u których takich informacji nie uzyskano (średnia + SD odpowiednio 10,6 + 4,0 vs 10,7 + 3,7 roku; i średnio rok rozpoznania 1971 + 4,1 vs 1972,1 + 4,0) oraz płci (odpowiednio mężczyźni 51,6 vs. 55,7%). Zaobserwowano jednak, że losy chorych pochodzenia afrykańskiego były trudniejsze do ustalenia (prześledzono los 93,3% chorych rasy białej i 86,8% chorych pochodzenia afrykańskiego). Dane demograficzne z podziałem na płeć oraz rasę przedstawiono w tabeli 1. Wiek w chwili rozpoznania u chorych zdiagnozowanych w latach 1975–1979 był istotnie wyższy niż u osób, u których cukrzycę rozpoznano w latach 1965–1969 i 1970–1974 ($p = 0,01$). W całej badanej populacji stwierdzono 170 zgonów (17,5%) (tab. 2). Średni czas trwania cukrzycy

Tabela 1. Dane demograficzne badanej populacji (*Allegheny County Registry*, Stany Zjednoczone, 1965–1979)

	Płeć		Rasa		Rok rozpoznania			Razem
	Mężczyźni	Kobiety	Biała	Afrykańska	1965–1969	1970–1974	1975–1979	
n	558	517	995	79	353	391	331	1,075
Los znany (%)	502 (90,0)	470 (90,9)	906 (91,1)	65 (82,3)	320 (90,7)	355 (90,8)	297 (89,7)	972 (90,4)
Mężczyźni (%)	558 (100,0)	—	524 (52,7)	34 (43,0)	178 (50,4)	213 (54,5)	167 (50,4)	559 (52,0)
Rasa biała (%)	524 (93,9)	471 (91,1)	955 (100)	—	326 (92,4)	366 (92,4)	303 (91,5)	996 (92,7)
Rok rozpoznania	1971,9 ± 4,1	1971,8 ± 4,1	1971,9 ± 4,1	1971,8 ± 4,4	1967,2 ± 1,4	1972,0 ± 1,4	1976,8 ± 1,5	1971,9 ± 4,1
Wiek w chwili rozpoznania	11,0 ± 4,3	10,8 ± 4,0	10,9 ± 4,2	11,4 ± 4,3	10,6 ± 4,4	10,7 ± 4,1	11,5 ± 4,0	10,8 ± 4,2
Średni czas trwania cukrzycy	25,5 ± 5,0	24,9 ± 6,2	25,3 ± 5,6	23,6 ± 6,4	28,7 ± 6,2	25,2 ± 4,9	21,3 ± 2,6	25,2 ± 5,8
Osobolata obserwacji	14, 188,25	12, 904,7	25, 199,84	1, 872,6	10, 184,9	9, 878,2	7, 029,8	27, 092,9

Dane stanowią średnie ± SD, chyba że zaznaczono inaczej. Wiek w chwili rozpoznania u osób, u których diagnozę postawiono w latach 1975–1979, był istotnie wyższy niż u osób zdiagnozowanych w latach 1965–1969 i 1970–1974 (*Tukey MULTIPLE COMPARISONS OF ANALYSIS OF VARIANCE*, $p = 0,01$)

Tabela 2. Współczynniki śmiertelności oraz standaryzowane wskaźniki śmiertelności w zależności od płci, rasy oraz wieku w chwili rozpoznania cukrzycy (*Allegheny County Registry*, Stany Zjednoczone, 1965–1979, 20 + lata obserwacji)

	Płeć		Rasa		Rok rozpoznania			Razem
	Mężczyźni	Kobiety	Biała	Afrykańska	1965–1969	1970–1974	1975–1979	
Zgony (n)	81	89	144	26	92	57	21	170
Współczynnik śmiertelności	571	690	571	1,388	903	577	299	627
(95%CI)	(447–670)	(551–846)	(478–672)	(895–2,012)	(729–1,094)	(440–736)	(182–451)	(532–728)
SMR	325	1,041	530	645	677	488	281	519
(95%CI)	(255–398)	(832–1,277)	(443–623)	(416–934)	(546–821)	(372–622)	(171–424)	(440–602)
Zgony (n) w 20. roku trwania cukrzycy	35	40	67	8	33	27	15	75
Wskaźnik śmiertelności w 20. roku trwania cukrzycy	310	389	335	508	457	345	229	347
(95% CI)	(210–422)	(282–522)	(217–360)	(207–948)	(318–627)	(225–487)	(124–363)	(253–459)
SMR w 20. roku trwania cukrzycy	222	776	387	327	492	367	235	367,0
(95% CI)	(151–303)	(562–1,042)	(251–416)	(133–610)	(342–676)	(239–519)	(127–372)	(267–484)

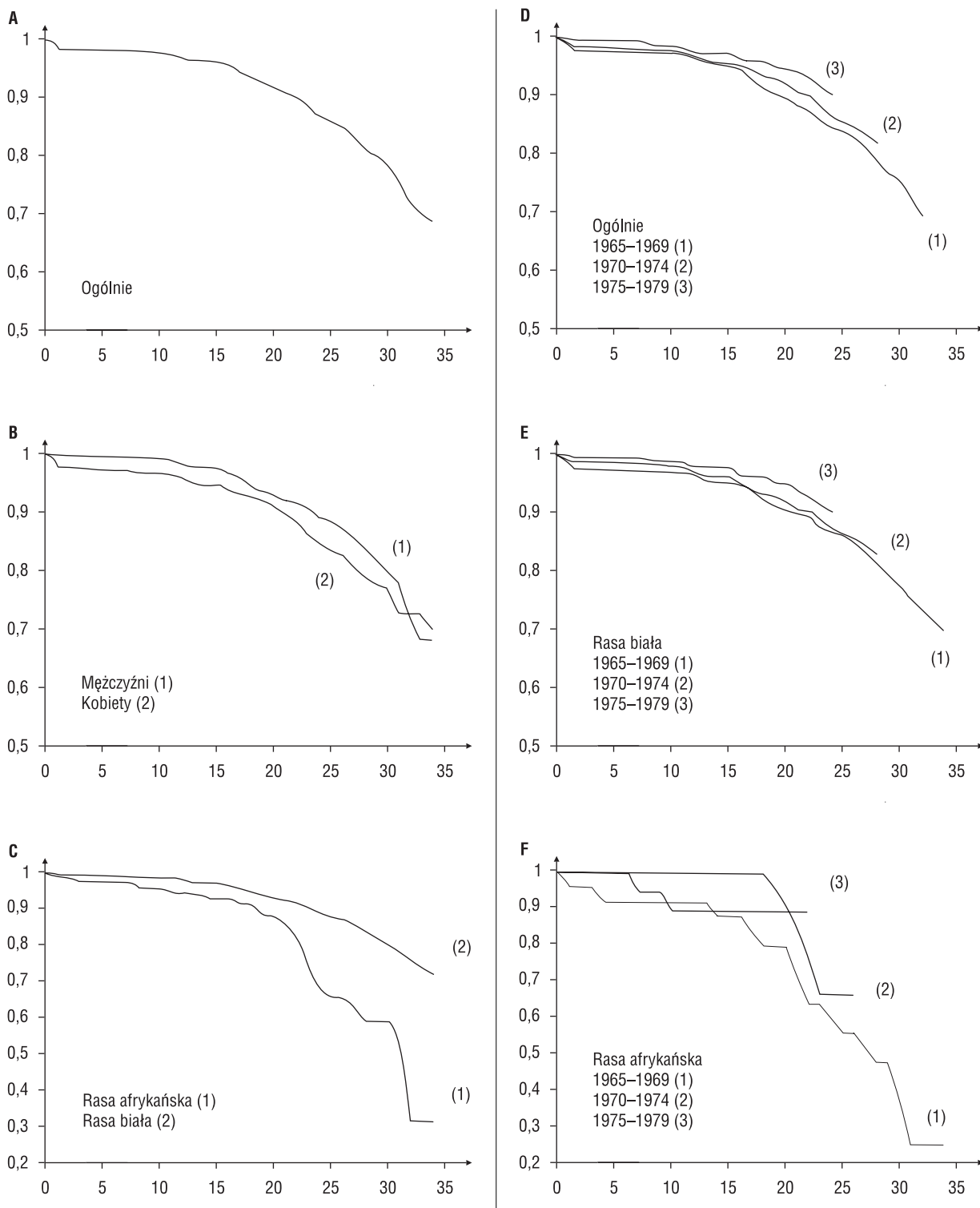
95% CI zgodnie z rozkładem *Poissona* podano w nawiasach. Wskaźnik śmiertelności pacjentów pochodzenia afrykańskiego jest istotnie wyższy niż chorych rasy białej ($p < 0,05$). W 20. roku trwania cukrzycy trend współczynników śmiertelności był istotny ($p = 0,01$)

w chwili zgonu lub w chwili dokonywania oceny wynosił $25,2 \pm 5,8$ (SD) roku. Wskaźnik śmiertelności wynosił 627 na 100 000 osobolat (95% CI: 532–728). Dane dotyczące płci, wieku oraz zachorowalności przedstawiono w tabeli 2. Śmiertelność chorych pochodzenia afrykańskiego była istotnie wyższa w porównaniu z grupą rasy białej ($p < 0,05$). Różnica ta była jednak mniej wyraźna, kiedy porównano SMR z uwzględnieniem rasy. Wskaźnik śmiertelności u kobiet był wyższy niż u mężczyzn; SMR w grupie kobiet (1,041) był wyższy niż w grupie mężczyzn (325).

Dwadzieścia lat po rozpoznaniu cukrzycy obserwowano znaczące zmniejszenie śmiertelności w grupach zależnie od roku rozpoznania ($p < 0,01$) (tab. 2). Jednak nie stwierdzono różnic w tym zakresie w zależności od płci oraz ras.

Analiza czasu przeżycia całej populacji metodą Kaplana-Meiera wskazywała, że kumulacyjne przeżycie wynosiło 98% po 10 latach, 92,1% po 20 latach i 79,6 po 30 latach (ryc. 1A). Obserwowano niewielką różnicę w zależności od płci (ryc. 1B), a krzywa przeżycia chorych pochodzenia afrykańskiego (ryc. 1C) była istotnie gorsza niż w przypadku rasy białej, zwłaszcza po 25 latach trwania cukrzycy ($p < 0,0001$). Wskaźnik przeżycia w grupie, w której rozpoznano cukrzycę w latach 1975–1979 (ryc. 1D) był istotnie wyższy niż wskaźnik w grupie, w której cukrzycę zdiagnozowano w latach 1965–

–1969 ($p = 0,03$). Między 10. a 20. rokiem trwania choroby w grupie chorych na cukrzycę rozpoznaną w latach 1965–1969, zmarło 8,4%, podczas gdy w grupie chorych na cukrzycę rozpoznaną w latach 1975–1979 zmarło 3,5% osób (ryc. 1D). Analiza wykazała tendencję do redukcji śmiertelności, zarówno w przypadku rasy białej, jak i u pacjentów pochodzenia afrykańskiego, nie była to jednak różnica znamienna. U chorych pochodzenia afrykańskiego w grupie z najwcześniej rozpoznaną cukrzycą (1965–1969) ponad 20% chorych zmarło w 20. roku po rozpoznaniu cukrzycy; w grupie z cukrzycą rozpoznaną najpóźniej (1975–1979) tylko 11% chorych zmarło 20 lat po rozpoznaniu cukrzycy. W grupie, w której cukrzycę rozpoznano w latach 1965–1969 ponad połowa chorych rasy afrykańskiej zmarła 30 lat po rozpoznaniu cukrzycy (ryc. 1E i F). Proporcjonalny model ryzyka Coxa wskazywał, że w grupie, w której diagnozowano cukrzycę w latach 1975–1979 stwierdzono istotnie niższe ryzyko zgonu niż w grupie zdiagnozowanej w latach 1965–1969 (stosunek ryzyka 0,51 [1975–1979/1965–1969], 95% CI: 0,30–0,85). Ryzyko w przypadku osób, u których diagnozę postawiono w latach 1970–1974, nie różniło się od ryzyka w grupie zdiagnozowanej w latach 1965–1969 (0,86 [1970–1974/1965–1969], 0,61–1,23]). Bardziej zaawansowany wiek w chwili rozpoznania (1,12/rok, 1,08–1,17) oraz rasa



Rycina 1. Analiza przeżycia z uwzględnieniem płci, rasy oraz trendy u osobników z cukrzycą typu 1 zdiagnozowanych w *Allegheny County*, PA w latach 1965–1979. Wartość p obliczono za pomocą testów *log-rank*. C: pacjenci rasy afrykańskiej w porównaniu z rasą białą, $p > 0,0001$; D: 1965–1969 w porównaniu z 1975–1979, $p = 0,03$. Nie było statystycznie istotnych różnic w B, E i F.

afrykańska (1,68 [rasa afrykańska/rasa biała], 1,35–2,10), ale nie płeć (1,20 [płeć żeńska/płeć męska], 0,88–1,62), wiązały się z wyższym ryzykiem zgonu.

Wnioski

Przedstawione badanie określiło przeżycie oraz trendy czasowe w śmiertelności w grupie chorych z populacji *Allegheny County*, PA. Minimalny okres

obserwacji wynosił 19 lat, a maksymalny — 34 lata cukrzycy. Zgodnie z najnowszymi doniesieniami z krajów rozwiniętych śmiertelność w *Allegheny County*, PA była wyższa niż w ogólnej populacji, SMR wynosił 519 (95% CI: 440–672). Podobnie w badaniu z Leicestershire (Wielka Brytania), w którym obserwowano 845 chorych na cukrzycę typu 1 zdiagnozowanych w latach 1940–1989, stwierdzono obniżenie SMR z 938 w latach 40. do 238 w latach 80. [8], chociaż oczywiście obniżenie to należy wiązać z datą wcześniejszą. W nowszym badaniu (przypadki zdiagnozowane w latach 1973–1982 w porównaniu z danymi z 1988 roku), w Norwegii, obserwowano zmniejszenie SMR z 1908 do 207 [6]. Choć wyniki autorów są nieznacznie gorsze od rezultatów z doniesień europejskich, różnice w metodologii (łącznie z dłuższym czasem obserwacji w omawianym badaniu) oraz w badanych populacjach utrudniają porównanie. Niemniej jednak wcześniejsze doniesienia DERI wskazywały na większe o 61% względne ryzyko zgonu w *Allegheny County* w roku 1990 (SMR = 485, 95% CI: 368–627) niż w Finlandii [331, CI: 291–394].

Przyczyny większej śmiertelności w Stanach Zjednoczonych mogą się wiązać z kosztownym systemem opieki nad chorymi na cukrzycę [5]. Duże obciążenie finansowe może sprawiać, że pacjenci rzadziej kontaktują się z lekarzem. W Finlandii i w Norwegii, gdzie zaobserwowano niższą śmiertelność, opieka medyczna nad chorymi na cukrzycę typu 1 jest bezpłatna. Również w innym badaniu sugerowano, że w Pittsburgu bliższy kontakt chorych na cukrzycę z zespołem diabetologicznym wiązał się ze zmniejszeniem ryzyka zgonu [18]. Kolejnym czynnikiem przyczyniającym się do wyższej śmiertelności w Stanach Zjednoczonych jest zwiększona śmiertelność pacjentów rasy afrykańskiej, która, jak oceniono wcześniej, jest 2-krotnie wyższa w tej samej populacji [19]. Różnica w rokowaniu po 20 latach trwania cukrzycy była oczywista. Ponieważ śmiertelność w ogólnej populacji osób rasy afrykańskiej jest również wyższa, SMR dla cukrzycy są zbliżone w populacji chorych rasy afrykańskiej i białej. Zatem gorsze rokowanie w przypadku chorych na cukrzycę rasy afrykańskiej odzwierciedla raczej ogólne różnice etniczne, a nie cechę typową dla samej cukrzycy. W analizach nie stwierdzono różnicy pomiędzy śmiertelnością wśród osób płci męskiej i żeńskiej — obserwacja ta jest zgodna z wcześniejszymi doniesieniami [20]. Jednak SMR kobiet był istotnie wyższy niż mężczyzn, co odzwierciedla niższą podstawową śmiertelność kobiet.

Trendy okresowe śmiertelności związanej z cukrzycą typu 1 oceniano już w wielu pracach. W badaniu duńskim, obejmującym 2930 chorych na cukrzycę typu 1, u których postawiono diagnozę przed ukończeniem 31 roku życia, w latach 1933–1972 względna śmiertelność obniżała się wraz z zaawansowaniem wieku w chwili rozpoznania po roku 1950 w tym przedziale czasu [21]. Podczas badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii, w którym obserwowano 845 chorych na cukrzycę rozpoznaną w latach 1940–1989, stwierdzono znaczne zmniejszenie śmiertelności i SMR w zależności od dekady, w której postawiono diagnozę, zwłaszcza w przedziale lat 40. i 50. Nie było jednak ewidentnych różnic w krzywych przeżycia pomiędzy dekadami rozpoznania w latach 1950–1980. W badaniach dotyczących śmiertelności przeprowadzonych na Kubie wykazano, że śmiertelność chorych, u których cukrzycę rozpoznano pomiędzy 1965 a 1980 rokiem, nie uległa zmniejszeniu [22].

W przedstawionym badaniu stwierdzono redukcję śmiertelności podczas ostatnich 30 lat, zwłaszcza powyżej 15 lat trwania cukrzycy. Zjawisko to było wyraźniejsze w przypadku chorych, u których diagnozę postawiono w latach 1975–1979 niż u pacjentów, u których cukrzycę zdiagnozowano w latach 1965–1969. Po 20 latach trwania cukrzycy SMR miały tendencję do zmniejszania się (tab. 2), wskazując, że poprawa rokowania u dzieci chorych na cukrzycę była większa niż w ogólnej populacji. Rokowanie w grupie chorych pochodzenia afrykańskiego jest znacznie gorsze niż u chorych rasy białej po 25 latach trwania cukrzycy, jednak zmniejszenie śmiertelności wydaje się podobne zarówno w grupie osób rasy afrykańskiej, jak i białej.

Czas, w jakim zaobserwowano tę poprawę, zbiega się z wprowadzeniem do praktyki klinicznej pomiarów HbA_{1c}, domowych pomiarów glikemii oraz poprawą kontroli ciśnienia tętniczego krwi w latach 80. Powodem poprawy stwierdzonej w przypadku chorych, u których cukrzycę rozpoznano w latach 1975–1979, może być skuteczniejsze zapobieganie odległym powikłaniami, takim jak schyłkowa niewydolność nerek. Aby potwierdzić tę hipotezę, obecnie weryfikuje się przyczyny zgonu każdego pacjenta. Dostępne są prawie wszystkie karty zgonu. Ponieważ jednak w tych dokumentach przyczyna nie zawsze jest dokładnie i w standardowy sposób określona, przegląda się również dane z historii choroby w okresie poprzedzającym zgon oraz przeprowadza rozmowy z bliskimi chorych, tak aby określić przyczynę zgonu zgodnie z procedurami DERI [4]. Te in-

formacje mogą pomóc w rozwijaniu metod postępowania, pozwalających zapobiegać przedwczesnym zgonom z powodu cukrzycy typu 1.

W 1995 roku przeprowadzono międzynarodowe porównanie śmiertelności w cukrzycy typu 1 rozpoznanej u dzieci w latach 1965–1979 pomiędzy Japonią (n = 1410) a Finlandią (n = 5148) [23]. Jak wykazano wcześniej, w latach 1985 i 1990 w Finlandii stwierdzano mniejszy wskaźnik śmiertelności niż w Japonii. Kiedy porównano śmiertelność chorych, u których cukrzycę rozpoznano w latach 1975–1979 i 1965–1969 w Finlandii, nie obserwowano tendencji do poprawy. Wskaźniki 15-letniego przeżycia wynosiły odpowiednio 96,3% (1965–1969) i 96,6% (1975–1979). W Japonii natomiast obserwowano znaczną poprawę w latach 1969–1979 — wskaźnik 15-letniego przeżycia poprawił się z 87,6% w latach 1965–1969 do 96,0% w latach 1975–1979. Wyniki niniejszego badania sugerują, że poprawa śmiertelności do 15 lat trwania cukrzycy osiągnęła fazę stabilizacji. Niezbędne są dalsze analizy uwzględniające przyczynę zgonów, które pozwolą określić, czy jest możliwa jakkolwiek dalsza poprawa przeżycia w ciągu pierwszych 15 lat trwania cukrzycy.

Jednym z ograniczeń przedstawianego badania jest brak informacji na temat losu 10% pacjentów. Jest to spowodowane częściowo brakiem rejestracji stałego pobytu w Stanach Zjednoczonych oraz faktem, że na początku nie zanotowano numerów ubezpieczenia społecznego chorych. Pomogłoby to zwłaszcza w prześledzeniu losów kobiet włączonych do obserwacji, które wyszły za mąż, zmieniając nazwisko. Ponieważ jednak autorzy korzystali z Narodowego Rejestru zgonów w latach 1980–1998, udało się ustalić w większości przypadków, którzy pacjenci zmarli, oczywiście pod warunkiem, że zgon nastąpił w Stanach Zjednoczonych. Dlatego prawdopodobnie wyniki autorów nie są obarczone błędem i przedstawiane wskaźniki śmiertelności mogą być nieco zawyżone; mianownik może być proporcjonalnie wyższy, ponieważ chorzy, co do których brakuje danych, mogą jeszcze żyć.

Przedstawione badanie wykazuje, że odległa śmiertelność u dzieci chorych na cukrzycę typu 1 uległa poprawie w ostatnich latach, odzwierciedlając prawdopodobnie lepsze wyrównanie glikemii oraz kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, która stała się możliwa od początku lat 80. Poprawę obserwuje się zarówno u pacjentów pochodzenia afrykańskiego, jak i rasy białej, chociaż przeżycie u tych pierwszych jest nadal gorsze. Dalsza obserwacja oraz analiza uwzględniająca przyczynę zgonu pomoże udoku-

mentować oraz wyjaśnić powód poprawy w śmiertelności, co pozwoli określić dalszą metodę postępowania, mającą na celu zmniejszenie śmiertelności do poziomu w ogólnej populacji.

Podziękowania

Fundusze na prowadzenie badania pochodziły (częściowo) z grantu *Imperial Boshi Aiikkukai Foundation and National Institutes of Health Grant DK-34818 (Epidemiology of Diabetes Complications)*. R.N. pobierał stypendium z *Imperial Boshi Aiikkukai* oraz *Uehara Memorial Foundation*.

Dziękujemy Georgii Pambianco, Lesie Tomas, Nancy Silvers oraz Cynthii Paoletti za ich pomoc przy nawiązywaniu kontaktów z pacjentami, Idamae Gover za liczne rady, Takashi Okumura za oprogramowanie komputerowe oraz Robb'owi Wilson'owi za opracowanie danych. Dziękujemy również uczestnikom badania i ich rodzinom za ich zaangażowanie i pomoc.

Część niniejszej pracy uprzednio opublikowano w formie streszczenia na 60. Sesji Naukowej Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego w San Antonio w Teksasie, która odbyła się w dniach 9–13 czerwca 2000 roku.

PIŚMIENICTWO

1. Marks H.H.: Longevity and mortality of diabetics: *Am. J. Public Health* 1964; 55: 416–423.
2. Dorman J.S., LaPorte R.E., Kuller L.H., Cruickshanks K.J., Orchard T.J., Wagener D.K., Becker D.J., Cavender D.E., Drash A.L.: The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. *Diabetes* 1984; 33: 271–276.
3. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group: Major cross-country differences in risk of dying for people with IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 49–54.
4. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group: International evaluation cause-specific mortality and IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 55–60.
5. The Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Study Group: International analysis of insulin-dependent diabetes mellitus mortality: a preventable mortality perspective. *Am. J. Public Health* 1995; 142: 612–618.
6. Joner G., Patrick S.: The mortality of children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973–1988. *Diabetologia* 1991; 34: 29–32.
7. Warner D.P., McKinney P.A., Law G.R., Bodansky H.J.: Mortality and diabetes from a population based register in Yorkshire 1978–93. *Arch. Dis. Child* 1998; 8: 435–438.
8. McNally P.G., Raymond N.T., Burden M.L., Burton P.R., Botha J.L., Swift P.G., Burden A.C., Hearnshaw J.R.: Trends in mortality of childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus in Leicestershire: 1940–1991. *Diabet. Med.* 1995; 12: 961–966.
9. Chang Y.F., LaPorte R.E.: Calendar time trends of the insulin-dependent diabetes mellitus mortality in Allegheny County, Pennsylvania. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996; 34 (supl.): S141–S146.

10. Consensus statement of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 95–99.
11. Goldstein D.E., Walker B., Rawlings S.S., Hess R.L., England J.D., Peth S.B., Hewett J.E.: Hemoglobin A1c levels in children and adolescents with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3: 503–507.
12. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D., The Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1456–1462.
13. LaPorte R.E., Fishbein H.A., Drash A.L., Kuller L.H., Schneider B.B., Orchard T.J., Wagener D.K.: The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) registry: the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania (1965–1976). *Diabetes* 1981; 30: 279–284.
14. Centers for Disease Control and Prevention: *National Death Index User's Manual*. Hyattsville, MD, Centers for Disease Control and Prevention/National Center of Health Statistics, 1997.
15. National Center for Health Statistics: *National Vital Statistics Report*. Vol. 47, nr 9. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 1996–1998.
16. Crow E.L., Gardner R.S.: Confidence intervals for the expectation of a Poisson variable. *Biometrika* 1959; 46: 441–453.
17. SAS Institute: *SAS/STAT User's Guide*. Version 6. Cary NC, SAS Institute, 1990.
18. Dorman J.S., Tajima N., LaPorte R.E., Becker D.J., Cruickshanks K.J., Wagener D.K., Orchard T.J., Drash A.L.: The Pittsburgh Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) Morbidity and Mortality Study: case-control analyses of risk factors for mortality. *Diabetes Care* 1985; 8 (supl. 1): 54–60.
19. Tull E.S., Barinas E., Pittsburgh DERI Mortality Study Group: A twofold excess mortality among black compared with white IDDM patients in Allegheny County, Pennsylvania. *Diabetes Care* 1996; 19:1344–1347.
20. The Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Study: Sex differences in the mortality associated with insulin-dependent diabetes mellitus in four countries. *Am. J. Epidemiol.* 1991; 133: 577–584.
21. Borch-Johnsen K., Kreiner S., Deckert T.: Mortality of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish type 1 diabetic patients diagnosed from 1933 to 1972. *Diabetologia* 1986; 29: 767–772.
22. Collado-Mesa F., Diaz-Diaz O., Melian-Torres R., Suarez-Perez R., Vera-Gonzalez M., Aldana-Padilla D.: Mortality of childhood-onset IDDM patients: a cohort study in Havana City Province, Cuba. *Diabetes Care* 1997; 20: 1237–1241.
23. Asao K., Sarti C., Matsushima M., Asao K., Sarti C., Matsushima M., Tajima N.: Mortality of patients with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan compared with those in Finland. *Diabetes* 1999; 48 (supl. 1): A43.
24. Nishimura R., Matsushima M., Tajima N., Agata T., Shimizu H., Diabetes Epidemiology Research International Study Group: A major improvement in the prognosis of individuals with IDDM in the past 30 years in Japan. *Diabetes Care* 1996; 19: 758–760.