

Elżbieta Niechciał¹, Bogda Skowrońska¹, Michał Michalak², Piotr Fichna¹

¹Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kwasica ketonowa w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 u dzieci i nastolatków z województwa wielkopolskiego — częstość występowania, czynniki ryzyka i obraz kliniczny

Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents from Wielkopolska province in Poland: prevalence, risk factors and clinical presentation

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Niechciał E, Skowrońska B, Michalak M, Fichna P. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents from Wielkopolska province in Poland: prevalence, risk factors and clinical presentation. Clin Diabetol 2018; 7, 6: 272–278. DOI: 10.5603/DK.2018.0029.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Wstęp. Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA) jest stanem zagrażającym życiu, często występującym w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 (T1DM). Młodsze dzieci są bardziej narażone na wystąpienie tego ostrego powikłania. Jest to niepokojące ze względu na zwiększenie częstości występowania T1DM na świecie, przy czym największy wzrost częstości zachorowań obserwuje się u dzieci do 5. roku życia. Celem pracy było określenie częstości DKA i czynników związanych z jej występowaniem u dzieci z nowo rozpoznaną T1DM z województwa wielkopolskiego.

Materiał i metody. Badana kohorta obejmowała 735 dzieci (329 dziewcząt i 406 chłopców) w wieku 0–18 lat z nowo rozpoznaną T1DM, przyjętych do jednego szpitala w latach 2009–2014. Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 9,3 roku. Cukrzycową kwasicę ketonową definiowano jako pH krwi < 7,30. W celu

potwierdzenia autoimmunizacyjnego podłoża cukrzycy wykonywano badania w kierunku obecności typowych autoprzeciwciał.

Wyniki. Cukrzycową kwasicę ketonową zdiagnozowano u 36% chorych z nowo zdiagnozowaną T1DM. Powikłanie to występowało istotnie częściej u dzieci poniżej 4 lat ($p = 0,001$). Najwyższa częstość występowania DKA była związana z czasem trwania objawów (> 28 dni) ($p = 0,014$) i błędnym rozpoznaniem ($p = 0,001$). Autoprzeciwciała przeciw transporterowi cynku 8 wykrywano istotnie częściej u dzieci z DKA ($p = 0,044$). W grupie z DKA odsetek hemoglobiny glikowanej był istotnie wyższy ($p = 0,0004$), natomiast stężenia insuliny i peptydu C były niższe (odpowiednio $p = 0,0001$ i $p = 0,0001$).

Wnioski. U dzieci z nowo rozpoznaną T1DM z województwa wielkopolskiego cukrzycowa kwasica ketonowa DKA występuje często i jest mocno nasiloną. Najczęstszymi czynnikami ryzyka rozwoju DKA w początkowym okresie T1DM są błędna diagnoza, czas trwania objawów i wiek poniżej 4 lat. Obecność autoprzeciwciał przeciw transporterowi cynku 8 wiąże się z ostrym początkiem T1DM.

Słowa kluczowe: dzieci, cukrzycowa kwasica ketonowa, początek cukrzycy typu 1, autoagresja, przeciwciała przeciw transporterowi cynku 8

Adres do korespondencji:

dr n. med. Elżbieta Niechciał

Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

Tel.: +48 618 491 420; tel. kom.: +48 606 940 149

Faks: +48 618 491 492

e-mail: e.niechcial@gmail.com

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 24.09.2018

Przyjęto do druku: 05.12.2018

ABSTRACT

Background. Diabetic ketoacidosis (DKA) is a life-threatening condition frequently present at type 1 diabetes diagnosis (T1D). Younger children are at greater risk of developing this acute complication. It is alarming due to worldwide rise in T1D incidence with the greatest increase in children aged < 5 years. The aim of this study was to identify the prevalence of DKA and factors related to its occurrence in children at T1D diagnosis from Wielkopolska province in Poland. **Methods.** The study cohort comprised 735 children (girls: 329; boys: 406) aged 0–18 years with new onset T1D admitted to one hospital between 2009 and 2014. The mean age at diagnosis was 9.3 years. DKA was defined as blood pH < 7.30. To confirm autoimmune diabetes origin typical autoantibodies were tested.

Results. DKA was diagnosed in 36% of patients with newly diagnosed T1D. DKA occurred significantly more often in children aged < 4 years ($p = 0.001$). The highest prevalence of DKA was associated with symptoms' duration (> 28 days) ($p = 0.014$) and diabetes misdiagnosis ($p = 0.001$). Autoantibody against zinc transporter 8 was detected significantly more often in children with DKA ($p = 0.044$). In the group with DKA, glycated hemoglobin level was significantly higher ($p = 0.0004$), while insulin and C-peptide levels were lower ($p = 0.0001$ and $p = 0.0001$, respectively).

Conclusions. The prevalence of DKA is high and its severity is substantial in children with newly diagnosed T1D from Wielkopolska province. Diabetes misdiagnosis, symptoms' duration and age under 4 years are the most common risk factors of DKA development at T1D onset. Autoantibody against zinc transporter 8 is associated with acute T1D onset.

Key words: children, diabetic ketoacidosis, type 1 diabetes onset, autoimmunity, autoantibody against zinc transporter 8

Wstęp

Cukrzyca typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*) u dzieci stanowi rosnący globalny problem zdrowia publicznego, zarówno w krajach rozwijających się, jak i rozwiniętych gospodarczo. Obecnie na całym świecie żyje 1,94 miliarda dzieci, z czego, według danych szacunkowych, 511 000 dzieci i młodzieży poniżej 15 lat choruje na T1DM. Ponadto co roku diagnozuje się około 96 000 nowych przypadków T1DM u dzieci w wieku 0–14 lat [1]. Dane epidemiologiczne dotyczące częstości występowania T1DM u dzieci pokazują, że na całym świecie obserwuje się ogólną tendencję wzrostową, przy czym największy wzrost zachorowań dotyczy

najmłodszej grupy wiekowej [2–5]. Również w Polsce stwierdza się ten niepokojący trend epidemiologiczny. Jak wskazują wcześniejsze dane epidemiologiczne z województwa wielkopolskiego, zapadalność na T1DM u dzieci w wieku 0–14 lat wzrosła niemal 6-krotnie z 4,2/10⁵/rok na początku lat 70. XX wieku do 24,3/10⁵/rok w 2013 roku [6]. Obecna sytuacja ma ogromny wpływ na zdrowie dzieci, ponieważ T1DM jest związana nie tylko z powikłaniami przewlekłymi, ale także z konsekwencjami występującymi we wczesnym okresie, na przykład w momencie rozpoznania choroby. Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA, *diabetic ketoacidosis*), jedno z najbardziej zagrażających życiu ciężkich powikłań T1DM występującym powszechnie u nowo zdiagnozowanych pacjentów pediatrycznych, a częstość jej występowania w momencie rozpoznania wynosi od 12,8% do 80% w zależności od położenia geograficznego [7]. Ponadto młodsze dzieci w wieku poniżej 5 lat są bardziej narażone na rozwój DKA [8–11].

Obrzęk mózgu jest najczęstszym z rzadkich powikłań DKA. Powikłanie to, powodujące bezpośrednie zagrożenie życia, występuje u 0,3–1% pacjentów w momencie rozpoznania choroby. Z tego powodu DKA jest uważana za główną przyczynę zgonów związanych z cukrzycą u dzieci i szacuje się, że śmiertelność wynosi około 0,15–0,3% [12–14]. Ponadto DKA ma negatywny wpływ na resztkową czynność wydzielniczą komórek beta, dlatego chorzy, u których stwierdzono DKA na początku T1DM, charakteryzują się rzadszym występowaniem częściowej remisji w pierwszych 6 miesiącach po rozpoznaniu [15], słabszą resztkową czynnością komórek beta i gorszą kontrolą metaboliczną [16]. U osób, u których nastąpiła częściowa remisja zaobserwowano znacznie niższe stężenie lipoprotein o małej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) 5 lat po rozpoznaniu T1DM [17].

Do czynników ryzyka DKA u dzieci z nowo rozpoznaną T1DM zalicza się młody wiek (< 5 lat), nieprawidłową diagnozę i opóźnione wdrożenie leczenia, brak ubezpieczenia zdrowotnego (w Stanach Zjednoczonych), niższy status społeczno-ekonomiczny i zakażenie, natomiast czynniki takie jak pokrewieństwo pierwszego stopnia z chorym na T1DM, wyższe wykształcenie rodziców i większa zapadalność na T1DM w populacji uważa się za ochronne w stosunku do wystąpienia DKA [8–10, 14].

Mimo tego, że zarówno początkowe objawy T1DM, jak i kryteria diagnostyczne są dobrze określone, dzieci są często błędnie diagnozowane w początkowym stadium cukrzycy. Dotyczy to szczególnie niemowląt i małych dzieci, u których trudniej niż w przypadku nastolatków czy młodych dorosłych uzyskać informacje w ramach wywiadu medycznego na temat klasycznej

triady objawów obejmującej poliurię, polidypsję i utratę masy ciała. W populacji najmłodszych dzieci pierwsze objawy kliniczne są często nieswoiste, dlatego cukrzyca jest najczęściej błędnie rozpoznawana jako choroba dróg oddechowych (46,3%), kandydoza pochwy (16,6%), zapalenie żołądka i jelit (16,6%), zakażenie dróg moczowych (11,1%), zapalenie żołądka (11,1%) i zapalenie wyrostka robaczkowego (3,7%) [11]. W konsekwencji, z powodu opóźnionego lub niewłaściwego rozpoznania połączonego z niewłaściwym leczeniem dzieci są bardziej narażone na rozwój ciężkiego odwodnienia i kwasicy, co ostatecznie może prowadzić do obrzęku mózgu [4].

Biorąc pod uwagę przyspieszenie trendu epidemiologicznego z przesunięciem szczytu zachorowań na T1DM w kierunku młodszych grup wiekowych, wydaje się uzasadnione, aby ocenić aktualną częstość DKA i zbadać czynniki związane z jej występowaniem w początkowej fazie T1DM u dzieci. Zrozumienie czynników związanych z występowaniem DKA w momencie rozpoznania T1DM może pomóc w zmniejszeniu liczby dzieci z ciężką DKA, co może przyczynić się do ograniczenia ostrych powikłań i zmniejszenia ryzyka zgonu we wczesnej fazie T1DM.

Celem badania było określenie częstości DKA i czynników związanych z jej występowaniem w momencie rozpoznania T1DM u dzieci i młodzieży z województwa wielkopolskiego.

Materiał i metody

Zbieranie danych

Badana grupa składała się z 735 dzieci rasy białej (329 dziewcząt i 406 chłopców) w wieku 0–18 lat z nowo rozpoznaną T1DM, przyjętych do Kliniki Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie 6 lat — od 1 stycznia 2009 roku do 31 grudnia 2014 roku. Badanie zostało zaaprobowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Poznańskiego (decyzja nr 960/12). Uzyskano świadomą zgodę wszystkich osób biorących udział w badaniu.

Rozpoznanie cukrzycy

Cukrzycę rozpoznano na podstawie kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), w tym: stężenie glukozy w osoczu na czczo wynoszące ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), stężenie glukozy w osoczu 2 godziny po obciążeniu glukozą w doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) wynoszące ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l), klasyczne objawy hiperglikemii lub kryzysu hiperglikemicznego, a także przygodne stężenie glukozy w osoczu wynoszące ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Podawanie insuliny rozpoczynano w dniu rozpoznania T1DM.

Dane kliniczne i laboratoryjne

U wszystkich chorych wykonywano standardowe badania laboratoryjne, w tym pomiar stężenia glukozy we krwi, gazometrię z krwi tętniczkowej oraz stężenie ketonów we krwi i w moczu. Cukrzycową kwasicę ketonową definiowano jako: stężenie glukozy we krwi wynoszące > 250 mg/dl (13,9 mmol/l), pH krwi $< 7,30$, stężenie $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/l, wykrycie ketonów w moczu lub podwyższone stężenia ketonów w surowicy, luka anionowa > 12 . Kwasicę ketonową klasyfikowano jako łagodną, umiarkowaną lub ciężką, jeśli pH wynosiło odpowiednio: $< 7,3$ i $\geq 7,2$; $< 7,2$ i $\geq 7,1$ i $< 7,1$. W zależności od uzyskanych wyników dzieci podzielono na dwie grupy: grupa bez DKA i grupa z DKA. Stężenia C-peptydu oraz insuliny na czczo służyły ocenie resztkowej funkcji komórek beta trzustki. Próbkę krwi pobierano przed rozpoczęciem insulinoterapii i niezwłocznie badano je w laboratorium klinicznym. Stężenie peptydu C zanalizowano za pomocą testu radioimmunologicznego (C-PEP II-RIA-CT, DIASource Immunoassay, S.A., Louvain-la-Neuve, Belgia) z zakresem wartości prawidłowych 0,59–1,54 pmol/ml, natomiast do określenia stężenia insuliny stosowano metodę immunochemiluminescencji (Insulin ARCHITECT System, Abbott Laboratories, Illinois, Stany Zjednoczone), przyjmując, że prawidłowe wartości na czczo wynoszą < 15 $\mu\text{J}/\text{ml}$. Hemoglobinę glikowaną (HbA_{1c}) mierzono przy użyciu metody z certyfikatem NGSP (HbA_{1c} ARCHITECT System, Abbott Laboratories, Illinois, Stany Zjednoczone), w której odsetek HbA_{1c} u osób bez cukrzycy wynosi $< 5,7\%$. W celu potwierdzenia autoagresyjnego podłoża cukrzycy wykonano badania w kierunku obecności typowych autoprzeciwciał. Autoprzeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA, *glutamic acid decarboxylase*) i przeciwciała przeciw fosfatazie tyrozynowej (IA-2, *insulinoma-associated antigen*) mierzono za pomocą zestawów ELISA. Prawidłowy zakres referencyjny dla przeciwciał GAD-ab i IA2-ab wynosi ≤ 1 j./ml (RIA EUROIMMUN, Lubeka, Niemcy). Stężenie autoprzeciwciał przeciw insulinie (IAA, *insulin autoantibodies*) mierzono za pomocą testów immunologicznych z prawidłowym zakresem referencyjnym wynoszącym $< 5,5\%$ (AIA-100, DIASource Immunoassay, S.A., Louvain-la-Neuve, Belgia). Ponadto u 219 pacjentów oznaczono miano autoprzeciwciał przeciw transporterowi cynku-8 (ZnT8-ab, *autoantibodies to zinc transporter-8*) przy użyciu testu immunoenzymatycznego. Górna granica zakresu wartości prawidłowych w tym teście wynosi 15 j./ml (ELISA ZnT8 AbTM, RSR, Cardiff, Wielka Brytania).

Wszyscy opiekunowie dzieci wypełnili kwestionariusz dotyczący cukrzycy od pierwszych objawów do postawienia diagnozy. W całej badanej populacji

oceniano czynniki wpływające na ryzyko rozwoju DKA, takie jak: wiek, płeć, miejsce zamieszkania (miasto lub wieś), czas trwania objawów, wstępna diagnoza, status społeczno-ekonomiczny, wykształcenie rodziców oraz pokrewieństwo pierwszego stopnia z chorym na T1DM. Brak ubezpieczenia zdrowotnego nie był uważany za czynnik ryzyka, ponieważ dzieci ubezpieczone i nieubezpieczone mają w Polsce taki sam dostęp do opieki medycznej.

Chorych podzielono na cztery grupy wiekowe: 0–4, 5–9, 10–14 i 14–18 lat. Czterech chorych wykluczono z badania: dwóch z cukrzycą noworodkową, jeden z cukrzycą MODY 2 i jeden z cukrzycą typu 2.

Analiza statystyczna

Wszystkie dane wyrażono jako średnie \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*), o ile nie podano inaczej. Analizowane dane pochodziły z dwóch skal pomiarowych: interwałowej i nominalnej. Do porównania dwóch grup stosowano test *t*-Studenta, a w przypadku gdy rozkład danych nie był zgodny z rozkładem normalnym — test Manna-Whitneya. Normalność rozkładu sprawdzano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Dane nominalne analizowano za pomocą testu χ^2 lub dokładnego testu Fishera. Gdy porównywano więcej niż dwie grupy, przeprowadzono jednoczynnikową analizę wariancji z testem *post-hoc* Tukeya. Dla wszystkich testów przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Statistica 10.0 (Stat Soft Inc, Tulsa, Stany Zjednoczone).

Wyniki

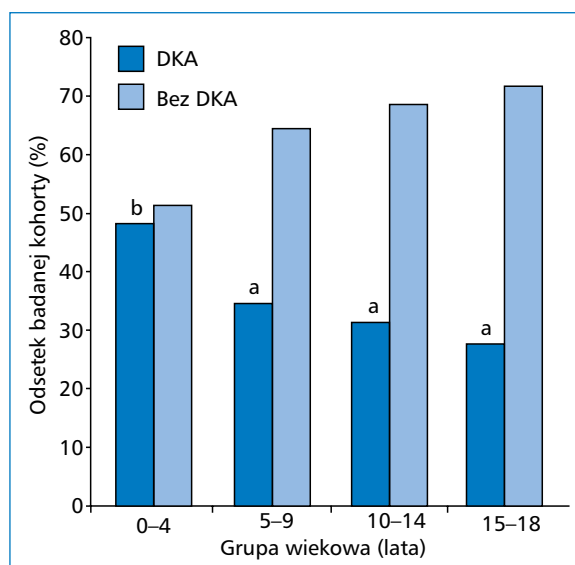
W ciągu 6 lat badania zidentyfikowano 735 nowych przypadków T1DM u dzieci w wieku 0–18 lat z województwa wielkopolskiego. Częstość diagnozy T1DM u obu płci była porównywalna; chorobę rozpoznano u 329 dziewcząt (44,7%) i 406 chłopców (55,3%). Średni wiek w chwili rozpoznania wynosił 9,3 roku (SD \pm 4,5). Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Cukrzycową kwasicę ketonową zdiagnozowano u 36% chorych z nowo rozpoznaną T1DM ($n = 267$), z których u 12,9% ($n = 95$) stwierdzono łagodną, u 14,5% — umiarkowaną, a u 8,6% — ciężką DKA (tab. 1). Nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania DKA u dziewcząt i chłopców (49,3% vs. 50,7%). Porównując badane grupy wiekowe, stwierdzono, że DKA występowała częściej u młodszych osób. Cukrzycowa kwasica ketonowa występowała odpowiednio u 82 (48,5%), 90 (34,7%), 72 (31,4%) i 22 (28,2%) dzieci z grup wiekowych 0–4, 5–9, 10–14 i 15–18 lat. W grupie najmłodszych dzieci w wieku poniżej 4 lat DKA

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna dzieci w momencie rozpoznania T1DM

Zmienna	n = 735
Płeć (M : K)	329 : 406
Wiek (lata)	9,3 \pm 4,5
Stężenie glukozy we krwi [mg/dl]	432 \pm 196
Stężenie ketonów we krwi [mmol/l]	3,5 \pm 1,9
pH	7,35 \pm 0,15
HbA _{1c} (%)	11,3 \pm 2,0
Insulina [μ j./ml]	2,5 \pm 1,7
C-peptyd [pmol/ml]	0,4 \pm 0,24
DKA ogółem, % (n)	36 (265)
Łagodna DKA ogółem, % (n)	12,9 (95)
Umiarkowana DKA ogółem, % (n)	14,5 (107)
Ciężka DKA ogółem, % (n)	8,6 (63)

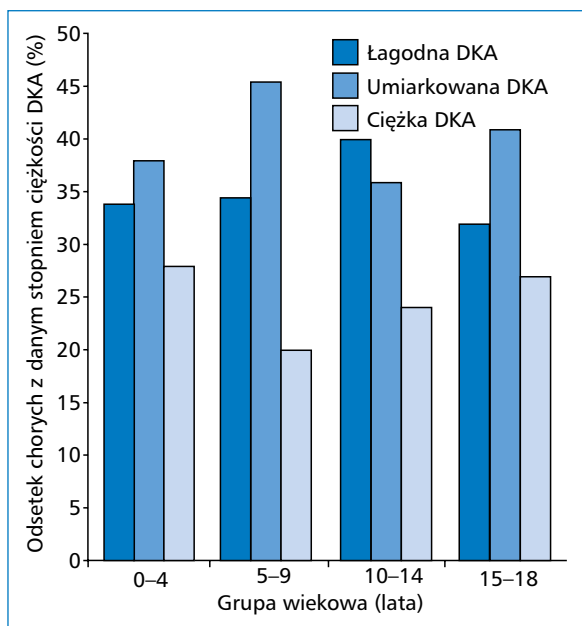
HbA_{1c} (*glycated hemoglobin*) — hemoglobina glikowana; DKA (*diabetic ketoacidosis*) — cukrzycowa kwasica ketonowa; T1DM (*type 1 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 1



Rycina 1. Odsetek dzieci z DKA i bez DKA w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 w zależności od wieku. a, b — grupy oznaczone tą samą literą nie różnią się istotnie; DKA (*diabetic ketoacidosis*) — cukrzycowa kwasica ketonowa

występowała istotnie częściej ($p = 0,001$). Nasilenie DKA było podobne we wszystkich grupach wiekowych. U większości chorych stwierdzono łagodną lub umiarkowaną postać DKA (ryc. 1, 2).

Stężenie ketonów we krwi, glikemia i odsetek HbA_{1c} były istotnie wyższe u dzieci z DKA w porównaniu z dziećmi bez tego powikłania w momencie rozpoznania T1DM (odpowiednio: $p = 0,0001$; $p = 0,00001$; $p = 0,0004$), natomiast stężenia insuliny i peptydu C



Rycina 2. Rozkład stopni ciężkości DKA w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 w zależności od wieku. DKA (*diabetic ketoacidosis*) — cukrzycowa kwasica ketonowa

były niższe w grupie z DKA (odpowiednio: $p = 0,0001$ i $p = 0,0001$) (tab. 2).

U dzieci z nowo rozpoznaną T1DM odnotowano dwa główne czynniki ryzyka odpowiedzialne za częstsze występowanie DKA. Najwyższa częstość występowania DKA wiązała się z dłuższym czasem trwania objawów (> 28 dni) ($p = 0,014$) i początkowo błędną diagnozą ($p = 0,001$) (tab. 2). Natomiast czynniki, takie jak: miejsce zamieszkania na wsi lub w mieście, płeć, wcześniejsza hospitalizacja, wykształcenie rodziców, niższy status społeczno-ekonomiczny lub krewni pierwszego stopnia z T1DM nie miały wpływu na występowanie DKA w prezentowanym badaniu.

U wszystkich badanych w początkowym okresie T1DM zbadano spektrum przeciwciał i ich korelację z obecnością DKA. Przeciwciała ZnT8-ab znacznie

częściej wykrywano u dzieci z DKA niż u dzieci bez DKA ($p = 0,044$). Ponadto u dzieci z DKA stwierdzono istotnie wyższe miana przeciwciał ZnT8-ab [448,0 (25,7–524,5) vs. 284,3 (49,5–524,5) j./ml; $p < 0,039$]. Nie wykazano związku między obecnością lub ciężkością DKA a innymi typowymi autoprzeciwciałami (tab. 3).

Dyskusja

Niewątpliwie częstość DKA w początkowym okresie T1DM jest w Polsce niedopuszczalnie wysoka. Znajduje to odzwierciedlenie nie tylko w przedstawionym badaniu, w którym wykazano, że DKA występowała u 36% dzieci w momencie rozpoznania cukrzycy, ale także w innych doniesieniach polskich autorów [18, 19]. Istnieje wiele możliwych przyczyn takiej sytuacji.

Po pierwsze, w ostatnim czasie obserwuje się w Polsce dynamiczne zmiany częstości występowania T1DM u dzieci. Zapadalność na T1DM wzrosła prawie 6-krotnie od czasu pierwszych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Wielkopolsce na początku lat 70. XX wieku, a obecny wskaźnik zapadalności u dzieci w wieku poniżej 15 lat jest szacowany na około $24,3/10^5/\text{rok}$ [6]. Wzrost liczby dzieci z nowo zdiagnozowaną T1DM odnotowano również w innych regionach Polski [20–22]. Wykazano, że mimo tego, iż T1DM jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych występujących u dzieci, to czynnik taki jak błędna diagnoza podczas pierwszej konsultacji lekarskiej może odgrywać kluczową rolę w rozwoju DKA u dzieci w początkowym okresie T1DM. We wcześniejszych doniesieniach wskazywano, że błąd diagnostyczny to czynnik mający negatywny wpływ na występowanie DKA. W kilku badaniach wykazano, że u dzieci, u których nie rozpoznano początkowej fazy T1DM podczas pierwszych wizyt lekarskich, ryzyko wystąpienia DKA było zwiększone 3-krotnie. Ryzyko to było niezależne od obecności lub braku zakażenia w okresie poprzedzającym diagnozę, wiązało się natomiast z wiekiem — błędne rozpoznanie stawiano częściej u młodszych dzieci [8]. Także w przedstawio-

Tabela 2. Cechy kliniczne dzieci z DKA i bez DKA w momencie rozpoznania T1DM

Zmienna	Dzieci z DKA (n = 470)	Dzieci bez DKA (n = 265)	p
Stężenie glukozy we krwi [mg/dl]	407 ± 178	474 ± 218	0,00001
Stężenie ketonów we krwi [mmol/l]	2,3 ± 1,7	4,8 ± 1,3	0,0001
HbA _{1c} (%)	11,1 ± 2,2	11,6 ± 1,8	0,0004
Insulina [$\mu\text{j./ml}$]	2,8 ± 1,8	1,8 ± 1,4	0,0001
C-peptyd [pmol/ml]	0,57 ± 2,3	0,3 ± 0,16	0,0001
Czas od pojawienia się objawów (dni)	< 28	> 28	0,014
Błędne rozpoznanie cukrzycy*	Wizyty u lekarza POZ < 3	Wizyty u lekarza POZ > 3	0,001

*Liczba wizyt u lekarza POZ; DKA (*diabetic ketoacidosis*) — cukrzycowa kwasica ketonowa; T1DM (*type 1 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 1

Tabela 3. Markery autoimmunologiczne u chorych z DKA i bez DKA w momencie rozpoznania T1DM

Zmienna	Dzieci z DKA (n = 265)	Dzieci bez DKA (n = 470)	p
Autoprzeciwiata			
Dodatnie GAD-ab, % (n)	70,0 (186)	72,0 (338)	NS
Miano GAD-ab [j./ml], (IQR)	3,2 (0,7–18,6)	3,8 (0,7–17,7)	NS
Dodatnie IAA, % (n)	52,0 (138)	51,0 (240)	NS
Miano IAA [j./ml]	5,6 (4,8–7,5)	5,5 (4,8–7,2)	NS
Dodatnie IA2-ab, % (n)	79,0 (209)	78,0 (368)	NS
Miano IA2-ab [j./ml]	6,2 (1,4–18,9)	7,4 (1,3–20,5)	NS
Dodatnie ZnT8-ab, % (n)	93,0 (138)	79,0 (55)	0,044
MianoT8-ab [j./ml]	448,0 (25,7–524,5)	284,3 (49,5–524,5)	0,039
Kombinacje dodatknych wyników oznaczeń przeciwciał			
IAA + GAD-ab, % (n)	6,4 (17)	6,2 (29)	NS
IAA + IA2-ab, % (n)	7,2 (19)	8,1 (38)	NS
GAD-ab + IA2-ab, % (n)	25,0 (67)	24,8 (117)	NS
IAA + ZnT8, % (n)	0,3 (1)	0,0 (0)	NS
IA2-ab + ZnT8, % (n)	25,2 (67)	27,5 (129)	NS
GAD-ab + ZnT8, % (n)	24,7 (65)	24,5 (116)	NS
IAA + GAD-ab + IA2-ab, % (n)	22,6 (60)	23,2 (109)	NS
IAA + GAD-ab + ZnT8, % (n)	4,5 (12)	4,4 (21)	NS
IAA + IA2-ab + ZnT8, % (n)	14,3 (45)	16,6 (83)	NS
GAD-ab + IA2-ab + ZnT8, % (n)	22,6 (60)	21,0 (98)	NS
GAD-ab + IAA + IA2-ab + ZnT8, % (n)	39,2 (104)	39,6 (186)	NS

Dane przedstawiono jako średnie, o ile nie zaznaczono inaczej; IQR (*interquartile range*) — zakres międzykwartylowy; NS (*non-significant*) — nieistotne; DKA (*diabetic ketoacidosis*) — cukrzycowa kwasica ketonowa; T1DM (*type 1 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 1

nym badaniu wykazano, że opóźnione rozpoznanie i czas trwania objawów dłuższy niż 28 dni są dodatnio skorelowane z częstszym występowaniem DKA u dzieci w czasie ujawnienia się T1DM. Uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyniki sugerują, że wielu lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) i pediatrów może mieć trudności w rozpoznaniu tej choroby lub nie ma świadomości, że u dzieci może wystąpić cukrzyca, co w konsekwencji przyczynia się do opóźnienia wdrożenia leczenia. Prawdopodobnie lekarze nie mają wiedzy o T1DM z uwagi na to, że we wcześniejszych latach odnotowywano niskie wskaźniki zapadalności na T1DM wśród polskich dzieci i dlatego T1DM może nadal być uważana za chorobę rzadką w populacji pediatrycznej. Jak z tego wynika, zagrożone rozwojem DKA w momencie wystąpienia choroby są nie tylko dzieci żyjące w krajach, w których T1DM występuje rzadko, ale również te zamieszkujące kraje, w których nastąpiły gwałtowne zmiany zapadalności na T1DM.

Po drugie, w przedstawionym badaniu obserwowano zależne od wieku różnice w częstości występowania DKA w momencie ujawnienia się T1DM — DKA rozwinęła się u prawie połowy dzieci w wieku 0–4 lat, natomiast w starszych grupach wiekowych powikłanie to występowało rzadziej. Podobną częstość

występowania DKA u młodszych dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą odnotowano w innych badaniach na całym świecie [7, 9, 10, 12]. Warto o tym pamiętać, ponieważ objawy T1DM często przypominają objawy innych chorób. W początkowym okresie T1DM może przebiegać bezobjawowo, zwłaszcza u najmłodszych dzieci, dlatego choroba ta może być błędnie diagnozowana jako zapalenie płuc, reaktywne choroby dróg oddechowych (astma) lub zapalenie oskrzelików [11]. W konsekwencji dzieci te otrzymują nieodpowiednie leczenie, na przykład glikokortykoidy i/lub leki sympatykomimetyczne, które nasilają zaburzenie metaboliczne. I ponownie — lekarze powinni być świadomi możliwości pojawienia się cukrzycy u małych dzieci, zwłaszcza że szczyt zapadalności wciąż przesuwana się w kierunku wcześniejszych lat życia [1, 2, 4, 5]. Z jednej strony, choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia, mogą powodować zwiększone zapotrzebowanie na insulinę, a tym samym prowadzić do szybszej dekomensacji uszkodzonych przez proces chorobowy komórek beta, a w efekcie — do przyspieszonej manifestacji choroby. W związku z tym konieczne jest zwiększenie działań edukacyjnych w środowisku medycznym, ponieważ lekarze POZ mogą się przyczynić do zmniejszenia liczby dzieci z DKA.

Z drugiej strony, pojawienie się DKA jest nie tylko związane z ostrymi powikłaniami w momencie wystąpienia choroby, ale może również wpływać na późniejszy przebieg kliniczny T1DM, w szczególności na fazę remisji. Istnieje kilka czynników klinicznych i metabolicznych, które zakłócają obecność i długość okresu remisji, co może wpływać na częstość występowania fazy remisji [23]. Neylon i wsp. wykazali, że u dzieci z umiarkowaną lub ciężką DKA w momencie rozpoznania T1DM prawdopodobieństwo wystąpienia częściowej remisji jest mniejsze, a czas tak zwanego miesiąca miodowego krótszy w porównaniu z osobami bez DKA w momencie ujawnienia się choroby [24]. Co więcej, młodszy wiek w chwili rozpoznania wiązał się z najbardziej upośledzoną czynnością komórek beta. W związku z tym dzieci poniżej 2 lat miały znikomą szansę na wystąpienie fazy „miesiąca miodowego”, a nawet jeśli ta faza występowała, to trwała krócej niż u dzieci powyżej 5. roku życia [15, 23]. Te obserwacje wskazują też, że wyższa częstość występowania DKA i młodszy wiek w chwili rozpoznania T1DM mogą być związane z bardziej agresywnym procesem niszczenia komórek beta i mniejszym resztkowym wydzielaniem insuliny w momencie rozpoznania. Istnieją również doniesienia, że u dzieci z DKA obserwowano większy spadek czynności komórek beta w porównaniu z osobami bez DKA. Mniejsze resztkowe wydzielanie insuliny może mieć negatywny wpływ na częstość częściowej remisji oraz kontrolę glikemii u osób z DKA, jednak ograniczeniem tego badania jest brak pomiaru stężenia stymulowanego peptydu C i dalszej obserwacji chorych.

W celu oceny markerów autoimmunologicznych autorzy niniejszej pracy zbadali korelację między obecnością autoprzeciwciał typowych dla T1DM a występowaniem DKA w momencie ujawnienia się cukrzycy u dzieci. Co ciekawe, u osób z DKA obserwowano częstsze występowanie i wyższe miana przeciwciał ZnT8-ab. Autorzy nie znaleźli żadnych powiązań między innymi markerami autoimmunologicznymi a DKA. Związek między obecnością przeciwciał ZnT8-ab a nasileniem objawów klinicznych cukrzycy jest nadal niejednoznaczny. Jednak przeciwciała ZnT8-ab są wysoce swoiste względem komórek beta w porównaniu z innymi markerami autoimmunologicznymi. Transporter ZnT8 jest autoantygenem, którego ekspresję stwierdza się wyłącznie w ziarnistościach wydzielniczych zawierających insulinę w komórkach beta trzustki [25]. Obserwacje poczynione przez autorów w przedstawionym badaniu mogą sugerować, że obecność przeciwciał ZnT8-ab jest związana z silną reakcją autoimmunologiczną i bardziej agresywnym autoimmunologicznym uszkodzeniem komórek beta.

Ponadto wydaje się prawdopodobne, że istnieje korelacja między insulinoopornością a objawem kli-

nicznym T1DM. Zakładając, że oporność na insulinę zwiększa się wraz z wiekiem i fizjologicznym procesem wzrostu ciała, szczególnie w okresie dojrzewania, nastolatki i młode osoby dorosłe cechują się większą opornością na insulinę niż młodsze dzieci. W związku z tym, w momencie pojawienia się objawów T1DM u starszych dzieci proces destrukcji wysp trzustkowych nie jest jeszcze zaawansowany i nadal istnieją komórki beta z zachowaną funkcją. Dlatego w starszych grupach wiekowych początkowe objawy T1DM mogą pojawiać się wcześniej i narastać wolniej, dzięki czemu cukrzyca może być rozpoznana zanim dojdzie do rozwoju DKA. Hipoteza ta wydaje się zasadna, szczególnie jeśli weźmie się pod uwagę rosnącą liczbę dzieci z nadwagą i otyłością, u których trudno określić typ cukrzycy [26, 27]. Natomiast młodsze dzieci charakteryzują się wysoką wrażliwością na insulinę, co może opóźnić wystąpienie objawów T1DM do momentu, w którym odsetek zniszczonych komórek beta osiągnie poziom krytyczny. To może tłumaczyć dlaczego najmłodsze dzieci są grupą wiekową, w której stwierdza się najwyższą częstość występowania DKA w momencie rozpoznaniu T1DM.

Podsumowując, u dzieci z nowo zdiagnozowaną T1DM z województwa wielkopolskiego odnotowano znaczną częstość występowania DKA. U ponad 1/3 dzieci stwierdzono DKA w momencie rozpoznania T1DM. Zaobserwowano korelacje między błędnym zdiagnozowaniem objawów cukrzycy, czasem trwania objawów i wiekiem poniżej 4 lat a występowaniem DKA. Najcięższe postaci DKA występowały u najmłodszych dzieci. Obecność przeciwciał ZnT8-ab wiąże się z najgorszym stanem ogólnym w początkowym okresie T1DM. W obliczu coraz częstszego występowania T1DM, szczególnie u najmłodszych dzieci, potrzebna jest dalsza edukacja pediatrów i lekarzy rodzinnych na temat objawów cukrzycy u dzieci w różnym wieku i możliwych błędów diagnostycznych.

Ograniczenia badania

Przy interpretacji wyników tego badania należy wziąć pod uwagę pewne ograniczenia. Nie przeprowadzono oceny przeciwciał ZnT8-ab w całej badanej populacji, w związku z czym analiza ta może nie odzwierciedlać dokładnego klinicznego znaczenia tych autoprzeciwciał i ich roli w procesie autoimmunologicznym. Inną słabą stroną tego badania był fakt, że analizę przeprowadzono tylko wśród dzieci i młodzieży z województwa wielkopolskiego, zatem nie można przyjmować, że wyniki te odzwierciedlają częstość DKA w momencie rozpoznania T1DM w całej populacji polskich dzieci. Ponadto, w przedstawionym badaniu nie oceniono wpływu DKA na występowanie częściowej remisji, ponieważ nie zmierzono stymulo-

wanych stężeń peptydu C ani nie prowadzono dalszej obserwacji uczestników badania. Po za tym w badaniu nie oceniono niektórych dodatkowych czynników, które mogą wpływać na częstość DKA, takich jak: środowisko rodzinne, pory roku, charakter i częstość występowania objawów, wcześniejsze zakażenia lub choroby przebiegające z gorączką, których wpływ na występowanie DKA wykazano w niektórych, choć nie wszystkich, wcześniejszych badaniach u dzieci i młodzieży.

Oświadczenie

Część danych z tego badania przedstawiono w formie abstraktu na kongresie EASD (*52nd Annual Meeting of the European Associations for the Study of Diabetes*), który odbył się w dniach 13–16 września 2016 roku w Monachium.

Badanie nie otrzymało żadnej specjalnej dotacji od instytucji finansujących sektora publicznego, komercyjnego ani non-profit.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Wkład poszczególnych autorów w powstanie publikacji

EN, BS, MM, PF znacząco przyczynili się do koncepcji i projektu badania. EN, BS, PF byli odpowiedzialni za zbieranie i/lub analizę danych, natomiast MM przeprowadził analizę statystyczną. Wszyscy autorzy brali udział w pisaniu lub weryfikacji manuskryptu oraz zatwierdzili ostateczną wersję manuskryptu do publikacji. EN jest pierwszym autorem manuskryptu i ma pełny dostęp do wszystkich danych związanych z badaniem i odpowiada za integralność danych i dokładność analiz.

PIŚMIENNICTWO

- Aldworth J, Chris Pa, Jacobs E. IDF Diabetes Atlas Eighth Edition; 2017.
- Menke A, Orchard TJ, Imperatore G, et al. The prevalence of type 1 diabetes in the United States. *Epidemiology*. 2013; 24(5): 773–774, doi: [10.1097/EDE.0b013e31829ef01a](https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31829ef01a), indexed in Pubmed: [23903880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23903880/).
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014; 311(17): 1778–1786, doi: [10.1001/jama.2014.3201](https://doi.org/10.1001/jama.2014.3201), indexed in Pubmed: [24794371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794371/).
- Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence - What can we learn from epidemiology? *Pediatric Diabetes*. 2007; 8: 6, doi: [10.1111/j.1399-5448.2007.00324.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2007.00324.x).
- Stanescu DE, Lord K, Lipman TH. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(4): 679–694, doi: [10.1016/j.ecl.2012.08.001](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.08.001), indexed in Pubmed: [23099264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23099264/).
- Rewers M, Stone RA, LaPorte RE, et al. Poisson regression modeling of temporal variation in incidence of childhood insulin-dependent diabetes mellitus in Allegheny County, Pennsylvania, and Wielkopolska, Poland, 1970–1985. *Am J Epidemiol*. 1989; 129(3): 569–581, indexed in Pubmed: [2916550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2916550/).
- Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, et al. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012; 55(11): 2878–2894, doi: [10.1007/s00125-012-2690-2](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2690-2), indexed in Pubmed: [22933123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22933123/).
- Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, et al. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011; 343(jul07 1): d4092–d4092, doi: [10.1136/bmj.d4092](https://doi.org/10.1136/bmj.d4092).
- Lee HJ, Yu HW, Jung HW, et al. Factors Associated with the Presence and Severity of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Korean Children and Adolescents. *J Korean Med Sci*. 2017; 32(2): 303–309, doi: [10.3346/jkms.2017.32.2.303](https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.2.303), indexed in Pubmed: [28049242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049242/).
- Onyiriuka AN, Ifebi E. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical characteristics. *J Diabetes Metab Disord*. 2013; 12(1): 47, doi: [10.1186/2251-6581-12-47](https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-47), indexed in Pubmed: [24355514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24355514/).
- Pawłowicz M, Birkholz D, Niedźwiecki M et al. Difficulties or mistakes in diagnosing type 1 diabetes in children? — demographic factors influencing delayed diagnosis. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(8): 542–549. doi: [10.1111/j.1399-5448.2009.00516.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2009.00516.x).
- Neu A, Willasch A, Ehehalt S, et al. DIARY Group Baden-Wuerttemberg. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in children — frequency and clinical presentation. *Pediatr Diabetes*. 2003; 4(2): 77–81, indexed in Pubmed: [14655263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14655263/).
- Piva J, Czepielewski M, Garcia P, et al. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *Jornal de Pediatria*. 2007; 0(0), doi: [10.2223/jped.1707](https://doi.org/10.2223/jped.1707).
- Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19: 155–177, doi: [10.1111/pedi.12701](https://doi.org/10.1111/pedi.12701).
- Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006; 7(2): 101–107, doi: [10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-543X.2006.00155.x), indexed in Pubmed: [16629716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16629716/).
- Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, et al. Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA_{1c} levels. *Diabetologia*. 2013; 56(5): 995–1003, doi: [10.1007/s00125-013-2850-z](https://doi.org/10.1007/s00125-013-2850-z), indexed in Pubmed: [23389397](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23389397/).
- Nwosu BU, Zhang Bo, Ayyoub SS, et al. Children with type 1 diabetes who experienced a honeymoon phase had significantly lower LDL cholesterol 5 years after diagnosis. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0196912, doi: [10.1371/journal.pone.0196912](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196912), indexed in Pubmed: [29768449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768449/).
- Olak-Białoń B, Deja G, Jarosz-Chobot P, et al. The occurrence and analysis of chosen risk factors of DKA among children with new onset of DMT1. *Wieku Rozw*. 2007.
- Szypowska A, Ramotowska A, Grzechnik-Gryziak M, et al. High Frequency of Diabetic Ketoacidosis in Children with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*. 2016; 2016: 1–5, doi: [10.1155/2016/9582793](https://doi.org/10.1155/2016/9582793).
- Jarosz-Chobot P, Polanska J, Szadkowska A, et al. Rapid increase in the incidence of type 1 diabetes in Polish children from 1989 to 2004, and predictions for 2010 to 2025. *Diabetologia*. 2010; 54(3): 508–515, doi: [10.1007/s00125-010-1993-4](https://doi.org/10.1007/s00125-010-1993-4).
- Jarosz-Chobot P, Deja G, Polanska J. Epidemiology of type 1 diabetes among Silesian children aged 0–14 years, 1989–2005. *Acta Diabetol*. 2010; 47(1): 29–33, doi: [10.1007/s00592-009-0094-7](https://doi.org/10.1007/s00592-009-0094-7), indexed in Pubmed: [19183839](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19183839/).
- Szalecki M, Wysocka-Mincewicz M, Ramotowska A, et al. Epidemiology of type 1 diabetes in Polish children: A multicentre cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018. doi: [10.1002/dmrr.2962](https://doi.org/10.1002/dmrr.2962).

23. Lombardo F, Valenzise M, Wasniewska M, et al. Two-year prospective evaluation of the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus: the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab.* 2002; 15(4): 246–251, indexed in Pubmed: [12416662](#).
24. Neylon OM, White M, O'Connell MA, et al. Insulin-dose-adjusted HbA1c-defined partial remission phase in a paediatric population — when is the honeymoon over? *Diabetic Medicine.* 2013; 30(5): 627–628, doi: [10.1111/dme.12097](#).
25. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(43): 17040–17045, doi: [10.1073/pnas.0705894104](#), indexed in Pubmed: [17942684](#).
26. Cizza G, Brown RJ, Rother KI. Rising incidence and challenges of childhood diabetes. A mini review. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(5): 541–546, doi: [10.3275/8411](#), indexed in Pubmed: [22572768](#).
27. Gertig AM, Niechcial E, Skowrońska B, et al. New-Onset Diabetes in Obese Adolescents? Type 1 or Type 2 Diabetes? Comparative Cases Report. *J Diabetes Metab.* 2012: 1–5. doi: [10.4172/2155-6156.S11-006](#).