



Zastosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych w praktyce pediatrycznej — obserwacje własne

Used of oral antidiabetic agents in pediatric patients — own observations

Joanna Stańczyk, Ewa Otto-Buczowska, Przemysław Jarosz-Chobot, Bożena Nowowiejska

Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Katowice

Streszczenie

Przedstawione przez autorów niniejszej pracy obserwacje wykazały, że u młodzieży z różnymi postaciami zaburzenia tolerancji glukozy w celu poprawy metabolizmu glukozy można zastosować doustne leki przeciwcukrzycowe. Metforminę szeroko stosuje się u pacjentów pediatrycznych i uważa się ją za najbardziej efektywny lek doustny. Metformina poprawia tolerancję glukozy i insulinowrażliwość, obniża hiperinsulinemię i redukuje zwiększone stężenie androgenów. Dodanie metforminy do terapii insulinowej u pediatrycznych pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 poprawia kontrolę metaboliczną. Metformina działa poprzez poprawę zużycia glukozy i redukcję wątrobowej produkcji glukozy. U wielu osób chorych na cukrzycę typu 2 hiperglikemia może być zredukowana poprzez zmianę diety i aktywności fizycznej, jakkolwiek niektórzy chorzy na cukrzycę typu 2 i ze stanami insulinoooporności wymagają farmakoterapii dla poprawy kontroli metabolicznej. Pierwszym stosowanym lekiem doustnym powinna być metformina. Dzieci z bardziej zaawansowaną dysfunkcją komórek β wymagają insulinoterapii. Niektóre monogenowe formy cukrzycy można efektywnie leczyć preparatami sulfonylomocznika. Metformina powinna być lekiem pierwszego rzutu u dziewcząt z zespołem policystycznych jajników (PCOS).

(Endokrynol Pol 2008; 59 (5): 434–443)

Słowa kluczowe: zaburzenia tolerancji glukozy, cukrzyca, insulinoooporność, doustne leki przeciwcukrzycowe, kontrola metaboliczna

Abstract

Our present investigation demonstrates that in adolescents with various impaired glucose homeostasis oral antidiabetic agents can be used to improve glucose metabolism. Metformin is widely used in pediatric patients and is considered to be the most effective oral agent. Metformin is beneficial in improving glucose tolerance and insulin sensitivity, in lowering insulinemia, and in reducing elevated androgen levels. Addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus improves metabolic control. Metformin acts by promoting glucose utilization and reducing hepatic glucose production. In many patients with type 2 diabetes, hyperglycemia can be reduced with appropriate changes in diet and exercise, however, some patients with type 2 diabetes and insulin resistance syndromes need pharmacological therapy to improve their metabolic control. The first oral agent concerned to use should be metformin. More severe pancreatic β -cell dysfunction in the group of children requires insulin therapy. Some forms of monogenic diabetes can be successfully managed by sulphonylurea agents. Metformin should be considered a first-line agent in girls with PCOS.

(Pol J Endocrinol 2008; 59 (5): 434–443)

Key words: impaired glucose tolerance, diabetes, insulin resistance, oral antidiabetic agents, metabolic control

W populacji rozwojowej najczęstszym schorzeniem wynikającym z nieprawidłowej sekrecji i działania insuliny jest autoimmunologiczna cukrzyca typu 1. Obecnie wiadomo jednak, że u młodych pacjentów może występować wiele innych postaci cukrzycy, a także stanów insulinoooporności [1–7]. Częstość występowania poszczególnych zaburzeń sprawia, że lekiem najczęściej stosowanym u młodych chorych jest insulina. Coraz szersze zastosowanie znajdują jednak doustne leki wpływające na sekrecję insuliny, a także na wrażliwość tkanek na jej działanie. Ich stosowanie u młodych pacjentów jest ograniczone warunkami rejestracji leków.

U młodych osób, obok najczęściej występującej postaci cukrzycy, jaką jest cukrzyca typu 1 o podłożu autoimmunologicznym, coraz częściej rozpoznaje się inne postaci cukrzycy. Wiąże się to nie tylko z częstszym ich występowaniem, ale także z doskonaleniem bazy diagnostycznej. Oprócz klinicznie jawnych postaci cukrzycy spotyka się bardzo wiele różnego stopnia zaburzeń tolerancji glukozy o różnym podłożu. Coraz częściej również rozpoznaje się zespoły insulinoooporności. Wszystko to sprawia, że terapia insuliną, która jest lekiem z wyboru w cukrzycy typu 1, jest niewystarczająca, a nawet właściwa dla leczenia innych zaburzeń



Prof. Ewa Otto-Buczowska, ul. Jasnogórska 16/21, 44-100 Gliwice, e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

metabolicznych. Pewien problem stanowią warunki rejestracji doustnych leków przeciwcukrzycowych, obejmujące osoby dorosłe. Wyjściem z sytuacji jest wykorzystanie dyrektywy europejskiej, zgodnie z którą w uzasadnionych przypadkach lekarz może zastosować u dzieci lek stosowany u osób dorosłych, ważne jest jednak wyraźne udokumentowanie zasadności jego zastosowania w dokumentacji chorego.

W zasadzie wszystkie postaci cukrzycy mogą wymagać zastosowania leków doustnych, z tym że w niektórych są one lekiem wspomagającym (np. w cukrzycy typu 1) [8–10], w innych natomiast stanowią podstawę leczenia [1, 6, 7, 11–15].

Cukrzyca typu 1 o podłożu autoimmunologicznym

Istotą tej choroby jest destrukcja komórek β wysp trzustki i postępujące za tym zmniejszanie się sekrecji insuliny. Aby osiągnąć możliwie najlepsze wyrównanie metaboliczne w cukrzycy typu 1, stosuje się zwykle intensywną funkcjonalną insulinoterapię, przy czym u młodych chorych jest ona regułą. Trudności w osiągnięciu pożądanego celu w leczeniu — występujące pomimo maksymalizacji edukacji pacjenta i/lub jego opiekunów, stosowaniu prawidłowego żywienia, a także aktywności fizycznej — skłaniają do poszukiwania leków wspomagających osiągnięcie tych celów. Podejmuje się więc próby zastosowania leków doustnych jako leczenia wspomagającego. W cukrzycy typu 1 najczęściej stosuje się metforminę. Dotyczy to dorosłych pacjentów, ale także młodych chorych [6, 8–10]. Ostatnio opublikowano również badania nad zastosowaniem leków z grupy tiazolidinedionów jako leczenia wspomagającego u chorych na cukrzycę typu 1. Leki z tej grupy zwiększają komórkowe działanie insuliny, nie wpływając na jej sekrecję. Stosowane są one jako „uwrażliwiacze” na jej działanie. Leki te znajdują zastosowanie głównie w leczeniu cukrzycy typu 2, ale coraz więcej jest doniesień o ich zastosowaniu również w terapii cukrzycy typu 1.

Wcześnie ujawniająca się cukrzyca typu 2

Drugą postacią cukrzycy, coraz częściej rozpoznawaną u młodych pacjentów, jest wieloczynnikowa wcześnie ujawniająca się cukrzyca typu 2. W leczeniu cukrzycy typu 2, podobnie jak u osób dorosłych, podstawą jest dieta oraz zwiększenie aktywności fizycznej. Jeśli pomimo zastosowania zmiany stylu życia objawy się utrzymują, co występuje często u młodzieży w okresie pokwitania, kiedy insulinooporność związana z chorobą sumuje się z insulinoopornością fizjologiczną, konieczne może być włączenie farmakoterapii. Lekiem z wyboru jest metformina, którą uważa się za lek bezpieczny

u dzieci i młodzieży. Obecnie pojawiają się doniesienia o stosowaniu u młodych pacjentów także innych leków doustnych [6, 7, 11–17]. Ostatnio podjęto również wieloośrodkowe badania nad zastosowaniem rozyglitazonu u młodych chorych w celu optymalizacji leczenia cukrzycy typu 2 [15]. Czasem konieczne jest zastosowanie, zwykle krótkotrwałej, insulinoterapii [18, 19].

Grupy wysokiego ryzyka diabetologicznego

Zalicza się do nich pacjentów z otyłością, rodzinnym obciążeniem cukrzycą i cechami insulinooporności [14, 20, 21]. U pacjentów tych obserwowano korzystny wpływ terapii metforminą na zmniejszenie masy ciała i zwiększenie wrażliwości na działanie insuliny. W tych przypadkach stosowanie metforminy może być efektywnym uzupełnieniem diety i zwiększonej aktywności fizycznej.

Cukrzyce monogenowe

Cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes of the young*) jest najlepiej poznaną i najczęstszą z form monogenowych. Jest to postać charakteryzująca się znacznymi zaburzeniami w zakresie sekrecji insuliny. Obecnie wiadomo, że cukrzyca typu MODY, mimo pozornie łagodnego przebiegu, również prowadzi do występowania powikłań — dotyczy to zwłaszcza MODY1 i MODY3. Leczenie cukrzycy typu MODY zależy od rodzaju zaburzenia genetycznego. W niektórych postaciach początkowo wystarczająca jest modyfikacja diety oraz aktywność fizyczna. Jeśli takie postępowanie nie powoduje uzyskania zadowalającej kontroli metabolicznej, skuteczne mogą się okazać doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak pochodne sulfonilomocznika i metformina. Można także rozważyć zastosowanie tiazolidinedionów i inhibitorów α -glukozydazy. W niektórych postaciach od początku konieczne jest leczenie farmakologiczne.

Przetrwiała cukrzyca noworodkowa

Przypadki cukrzycy przed ukończeniem 6. miesiąca życia wymagają weryfikacji rozpoznania w kierunku przetrwiałej cukrzycy noworodkowej (PNDM, *permanent neonatal diabetes mellitus*). Ma ona związek z genetycznym defektem komórki β , w pierwszej kolejności dotyczy to genu *KCNJ11*, który koduje wrażliwą na ATP podjednostkę Kir6.2 kanału potasowego komórek β wysp trzustkowych. Leczeniem z wyboru w cukrzycy związanej z mutacją podjednostki Kir6.2 jest zastosowanie pochodnych sulfonilomocznika [1].

Inna forma utrwalonej cukrzycy noworodków wiąże się z nosicielstwem podwójnej mutacji w genie glukokinazy. Ta postać wymaga stosowania insulinoterapii.

Zespoły przebiegające z insulinopornością

Jednym z takich zespołów jest zespół policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*), w którym insulinoporności towarzyszy hiperinsulinemia [22–24]. W zespole tym, podobnie jak w innych stanach przebiegających z towarzyszącą insulinopornością, bardzo ważną rolę odgrywa zmiana trybu życia — zwiększenie aktywności fizycznej, zmiana nawyków żywieniowych i redukcja ewentualnej nadwagi. W razie niedostatecznej skuteczności takiego leczenia konieczne może być wdrożenie farmakoterapii. U młodych pacjentów, ze względu na warunki rejestracji, lekiem z wyboru jest metformina [25].

Insulinoporność może być także skojarzona z zespołami genetycznymi [26]. Do takich należy między innymi zespół Alströma (ALMS, *Alström syndrome*) — choroba genetyczna o sposobie dziedziczenia autosomalnym recesywnym, charakteryzująca się cukrzycą, retinopatią barwnikową, głuchotą, otyłością i hipogonadyzmem. Jej przyczyną jest mutacja w genie *ALMS1* w locus 2p13. W zespołach tych zastosowanie znajdują doustne leki przeciwcukrzycowe, takie jak metformina i leki z grupy tiazolidinedionów [27].

Dziewczynki z małą masą urodzeniową i przyspieszonym dojrzewaniem

U dziewczynek tych stwierdza się oporność na działanie insuliny, co może sprzyjać przyspieszeniu procesu pokwitania i w konsekwencji powodować niedobór wzrostu w okresie dorosłości. Podejmowane są próby zwiększenia insulinowrażliwości poprzez zastosowanie metforminy. Zaobserwowano, że zastosowanie metforminy redukuje hiperinsulinemię, hirsutyzm i hiperandrogenizm, a także poprawia profil lipidów [28–30]. Podejmowano także próby spowolnienia procesu pokwitania przez zastosowanie metforminy u dziewczynek z przedwcześnie rozpoczętym pokwitaniem [31].

Schorzenia psychiatryczne

Ostatnio pojawiły się doniesienia o zastosowaniu doustnych leków przeciwcukrzycowych u dzieci z zaburzeniami psychiatrycznymi [32].

Większość autorów w badaniach dotyczących insulinoporności u młodych chorych za przydatną uznaje ocenę wskaźnika insulinoporności (HOMA-IR, *insulin resistance*) oraz wskaźnika insulinowrażliwości (QUICKI, *quantitative insulin-sensitivity check index*) [33].

Opis przypadków

Przypadek 1.

Dziewczynkę (J.M., ur. w 1994 r.) przyjęto do kliniki w 12. roku życia z powodu ujawnienia się cukrzycy, zakwalifikowanej jako cukrzyca typu 2. Występowało u niej rodzinne obciążenie cukrzycą typu 2 (obie babcie chorują na cukrzycę typu 2). Przy przyjęciu pacjentki w badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 100,9 kg (> 97 pc), wzrost — 155 cm (50–75 pc), wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) — 42 kg/m² (> 97 pc), ciśnienie tętnicze — 120/70 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: glikemię — 347 mg/dl, HbA_{1c} — 9,9%, peptyd C powyżej 7 ng/ml, prawidłowe parametry gazometryczne, bez cech kwasicy ketonowej, w badaniu moczu nie stwierdzono ketonurii; odnotowano wysokie stężenie triglicerydów (TG, *triglycerides*) — 1401 mg/dl, stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 289 mg/dl, a cholesterolu frakcji HDL — 28 mg/dl. W badaniu okulistycznym stwierdzono prawidłowe dno oczu oraz astygmatyzm obu oczu. Badanie USG jamy brzusznej wykazało, że wątroba jest powiększona, o wzmożonej echogeniczności, jak w przypadku stłuszczenia. Wartości aminotransferaz wynosiły: ALAT — 78 U/l, AspAT — 88 U/l. Wykonano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego, na podstawie którego stwierdzono prawidłowe wartości, ale brak fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia tętniczego (*non-dipper*).

U pacjentki zastosowano nawodnienie z uzupełnieniem elektrolitów, włączono intensywną insulinoterapię (0,3 j./kg/d.): insulina krótkodziałająca (Actrapid) 3 razy dziennie, analog długodziałający (Levemir) 2 razy dziennie, uzyskując normalizację glikemii. Do leczenia dołączono metforminę (3 × 850 mg).

Po dwóch miesiącach nastąpiła ponowna hospitalizacja w klinice z powodu utrzymujących się od 3 tygodni zaburzeń jelitowych pod postacią bólów brzucha i biegunki. Przy przyjęciu stan ogólny dziewczynki był dobry. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: bolesność palpacyjną w śródbrzuszu, masę ciała — 91,6 kg (> 97 pc), wzrost — 155 cm (50–75 pc), BMI — 38 kg/m² (> 97 pc), ciśnienie tętnicze — 110/80 mm Hg. Po odstawieniu metforminy dolegliwości bólowe ustąpiły. W stosunku do poprzedniego badania stwierdzono poprawę parametrów gospodarki lipidowej: cholesterol całkowity — 161 mg/dl, TG — 254 mg/dl. W czasie pobytu pacjentki w klinice obserwowano prawidłowe stężenia glikemii. Wartości transaminaz wynosiły: AspAT — 46 U/l, ALAT — 41 U/l. Zmodyfikowano insulinoterapię, zmniejszając dawki analogu Levemir (0,2 j./kg/d.). Po kilku dniach ponownie wprowadzono metforminę w mniejszych dawkach (4 × 250 mg), tole-

rancja leku była dobra. Dziewczynka po roku od momentu zachorowania przyjmowała Levemir (16 j./d.) oraz metforminę 1500 mg/d. Wyrównanie glikemii było prawidłowe (HbA_{1c} — 6,1%), natomiast masa ciała wynosiła 83 kg (> 90 pc), przy wzroście 156 cm (50–75 pc), a BMI 31,6 kg/m² (> 97 pc).

Ponowna hospitalizacja nastąpiła po 13 miesiącach od momentu rozpoznania cukrzycy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 84 kg (> 90 pc), wzrost — 158,5 cm (50 pc), ciśnienie tętnicze — 110/70 mm Hg. W badaniu laboratoryjnym stwierdzono: prawidłowe stężenia glikemii, HbA_{1c} — 5,9%, peptyd C na czczo — 2,59 ng/ml, peptyd C po stymulacji w 6' — 7,4 ng/ml, cholesterol całkowity — 190 mg/dl, TG — 171 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 115 mg/dl, AIAT — 12 U/l, AspAT — 20 U/l, mikroalbuminurię — 2,4 mg/l. Wykonano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego, którego wynik był prawidłowy. Odstawiono leczenie insuliną, utrzymując leczenie metforminą w dawce 1500 mg/d.

Przypadek 2.

Chłopiec (G.D., ur. w 1997 r.) był diagnozowany w 10. roku życia w klinice, ponieważ w przygodnym badaniu glikemii stwierdzono u niego jej podwyższoną wartość, ale bez typowych objawów cukrzycy. U chłopca istniało rodzinne obciążenie cukrzycą typu 2 (matka choruje na cukrzycę od 36. rż., leczona lekami doustnymi). Wykonany w poradni diabetologicznej doustny test tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) pozwolił na rozpoznanie cukrzycy (wartości glikemii: 0' — 112 mg/dl, 120' — 265 mg/dl). Przy przyjęciu do kliniki w badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 51,6 kg (> 97 pc), wzrost — 144 cm (50–75 pc), BMI — 24,88 kg/m² (> 97 pc), ciśnienie tętnicze — 110/70 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: HbA_{1c} — 5,8%, stężenie peptydu C — 1,48 ng/ml, wskaźnik HOMA-IR równy 1,4. Stężenie glukozy na czczo było prawidłowe, natomiast po obciążeniu wysokie, a sekrecja insuliny zachowana (badanie I).

Badanie I	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	110	249
Insulina [μ IU/ml]	4,96	36,7

Przeciwciała: ICA — nie stwierdzono; anty-GAD — 0,762 IU/ml; IAA — 4,67%.

Wartości lipidogramu były następujące: cholesterol całkowity — 219 mg/dl, cholesterol frakcji LDL — 148 mg/dl, cholesterol frakcji HDL — 60 mg/dl, TG — 55 mg/dl. Wartości hormonów tarczycy były prawidłowe: wolna tyroksyna (fT_4 , *free thyroxine*) — 1,43 ng/dl, tyreotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) — 3,35 mIU/l.

W leczeniu zastosowano metforminę (3 × 250 mg, stopniowo zwiększając do 1500 mg/d.). U pacjenta uzyskano normalizację glikemii oraz redukcję masy ciała o 3,5 kg w ciągu miesiąca od początku leczenia.

Całość obrazu przemawia za cukrzycą typu 2 lub typu MODY. Obecnie trwają badania, które mają potwierdzić to rozpoznanie.

Przypadek 3.

Dziewczynkę (G.M., ur. w 1994 r.) przyjęto do kliniki w wieku 11 lat z powodu podwyższonych wartości glikemii stwierdzonych w warunkach ambulatoryjnych.

W wywiadzie stwierdzono padaczkę oraz wodogłowie wewnętrzne na tle wrodzonej toksoplazmozy. Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy był dodatni (dziadkowie — cukrzyca typu 2). Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono: rogowacenie ciemne w okolicy karku oraz okolicy pachowej, masę ciała — 69 kg (> 97 pc), wzrost — 158 cm (90–97 pc), BMI — 28 kg/m² (> 97 pc). Wartości ciśnienia tętniczego były prawidłowe (100/70 mm Hg). W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: prawidłowe parametry gazometryczne, bez cech kwasicy ketonowej, natomiast w badaniu moczu nie stwierdzono ketonurii. Krzywa po doustnym obciążeniu glukozą wykazała hiperglikemię i hiperinsulinemię (badanie I), wskaźnik HOMA-IR wynosił 7,3, a stężenie HbA_{1c} — 5,5%. Przeciwciała: IA2 — 0,29 U/ml; IAA — 5,1%; anty-GAD — 0,85 U/ml.

Badanie I	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	109	205
Insulina [μ IU/ml]	27	217

Stwierdzono podwyższone stężenie przeciwciał przeciwtarczycowych ATA (> 1000 IU/ml), stężenia hormonów tarczycy były prawidłowe. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 276 mg/dl, a TG — 205 mg/dl.

Włączono metforminę 3 × 1/2 tabletki po 850 mg oraz leczenie lewotyrosyną (Euthyrox).

Po roku nastąpiła ponowna hospitalizacja w klinice w celu oceny wyrównania metabolicznego. Masa ciała pacjentki wynosiła 63 kg (90–97 pc), wzrost — 166,5 cm (90–97 pc), BMI — 23 kg/m² (90–97 pc). Wartości ciśnienia tętniczego były prawidłowe. Stwierdzono normalizację glikemii na czczo i po posiłkach, stężenie HbA_{1c} wynosiło 5,0%. Krzywa po doustnym obciążeniu glukozą oraz stężenie insuliny na czczo były prawidłowe (badanie II), a wskaźnik HOMA-IR wynosił 2,37.

Badanie II	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	76	108
Insulina [μ IU/ml]	12,7	—

Nadal utrzymywało się podwyższone stężenie przeciwciała ATA (366 IU/ml). W związku z tym podtrzymano leczenie lewotyrosyną. Efekt normalizacji parametrów gospodarki węglowodanowej uzyskano po leczeniu metforminą. Wobec prawidłowych wartości glikemii odstawiono leczenie metforminą, utrzymując jedynie dietę redukcyjną i wymiennikową.

Po roku w wykonanym OGTT stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy (badanie III). Wskaźnik HOMA-IR wynosił 4,6.

Badanie III	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	91	162
Insulina [μ IU/ml]	20,8	124

Masa ciała pacjentki wynosiła 69 kg (> 97 pc), wzrost — 169,5 cm (> 97 pc), BMI — 24 kg/m² (90–97 pc). Ponownie włączono leczenie metforminą.

Przypadek 4.

Chłopca (K.K., ur. w 1991 r.) przyjęto do kliniki w 14. roku życia z powodu rozpoznania cukrzycy. Stwierdzono rodzinne obciążenie cukrzycą typu 2 (ojciec chłopca — cukrzyca typu 2 od 2005 r., w rodzinie ojca kilka osób choruje na cukrzycę oraz babcia ze strony matki). Przy przyjęciu stwierdzono u pacjenta niewielkie objawy odwodnienia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 90,7 kg (> 97 pc), wzrost — 174 cm (75 pc), BMI — 29 kg/m² (> 97 pc), ciśnienie tętnicze — 110/70 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: glikemię — 448 mg/dl, HbA_{1c} — 10,1%, peptyd C — 2,05 ng/ml, parametry gazometryczne prawidłowe, bez cech kwasicy ketonowej, w badaniu moczu nie stwierdzono ketonurii, natomiast stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 137 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 83 mg/dl, TG — 94 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 34,5 mg/dl, AlAT — 38 U/l, AspAT — 32 U/l. Badanie okulistyczne wykazało prawidłowe dno oczu. W USG jamy brzusznej nie stwierdzono żadnych odchyleń.

Oznaczono przeciwciała: IAA — 5,4%; anty-GAD — 32,15 IU/ml; IA2 — 4,44 U/ml.

U pacjenta zastosowano czynnościową insulinoterapię (0,6 j./kg/d.): analog szybkodziałający (Novo Rapid), insulinę bazalną (Insulatard) oraz włączono metforminę (4 × 500 mg), uzyskując normoglikemię. Po 4 miesiącach od momentu zachorowania masa ciała obniżyła się o 87 kg (> 97 pc), wzrost wynosił 178,5 cm (75–90 pc), a BMI — 27,3 kg/m² (> 97 pc). Zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 0,3 j./kg/d., a na metforminę — 1500 mg/d.

Chłopca ponownie hospitalizowano w klinice w 15. roku życia. Stężenie HbA_{1c} wynosiło wówczas 5,8%, pep-

tyd C na czczo — 1,39 ng/ml, a po stymulacji w 6' — 3,04 ng/ml. Zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 0,3 j./kg/d. W badaniu mikroalbuminurii otrzymano prawidłowy wynik (7,7 μ g/ml). Przeciwciała: anty-GAD — 21,46 IU/ml.

Wykonano 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego i stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia skurczowego w ciągu dnia oraz obecność fizjologicznego nocnego spadku ciśnienia tętniczego (*dipper*). Włączono lek z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (chinapril w dawce 10 mg/d.).

Półtora roku od momentu zachorowania masa ciała chłopca wynosiła 82,7 kg (90–97 pc), wzrost — 185,5 cm (90 pc), BMI — 24 kg/m² (90 pc). Chłopiec stosuje intensywną insulinoterapię (0,3 j./kg/d.), metforminę w dawce 1500 mg/d. oraz inhibitor konwertazy angiotensyny (chinapril).

U pacjenta uzyskano dobre wyrównanie glikemii (HbA_{1c} — 5,9%) oraz normalizację ciśnienia tętniczego.

Przypadek 5.

Dziewczynkę (J.M., ur. w 1991 r.) w wieku 15 lat diagnozowano i leczono w poradni diabetologicznej z powodu zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W wywiadzie rodzinnym nie stwierdzono u pacjentki obciążenia. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 90 kg (> 97 pc), wzrost — 164,5 cm (50–75 pc), BMI — 33,5 kg/m² (> 97 pc), ciśnienie tętnicze — 110/70 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: stężenie cholesterolu całkowitego — 116 mg/dl, TG — 53 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 42 mg/dl. Krzywa po doustnym obciążeniu glukozą z pomiarem stężenia insuliny wykazała hiperinsulinemię oraz nieprawidłową tolerancję glukozy (badanie I). Wskaźnik HOMA-IR wynosił 5.

Badanie I	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	78	157
Insulina [μ IU/ml]	29,7	271

W związku z brakiem miesiączki w 15. roku życia przeprowadzono u pacjentki badania hormonalne, oznaczając stężenia: hormonu folikulotropowego (FSH, *follicle-stimulating hormone*), hormonu luteinizującego (LH, *luteinizing hormone*), E2-estradolu, progesteronu, prolaktyny, siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-SO₄, *dehydro-epiandrosterone sulphate*) oraz testosteronu; uzyskano prawidłowe wyniki. Konsultacja ginekologiczna i USG miednicy małej wykazały cechy PCOS. W związku z tym zalecono leczenie progesteronem.

Zalecono również dietę redukcyjną. Po 3 miesiącach jej stosowania uzyskano niewielkie zmniejszenie masy ciała. Zastosowano leczenie metforminą (1500 mg/d.) oraz

utrzymano dietę redukcyjną (1200 kcal). Dziewczynka zaczęła miesiączkować.

Po 6 miesiącach od pierwszej wizyty miesiączki były regularne. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 84 kg (> 97 pc), wzrost — 164 cm (50–75 pc), BMI — 31 kg/m² (> 97 pc), natomiast stężenie HbA_{1c} wynosiło 4,9%.

Po 15 miesiącach od pierwszej wizyty dziewczynka nadal jest leczona metforminą. Obecnie masa ciała wynosi 82,7 kg (> 97 pc), wzrost — 166 cm (50–75 pc), BMI — 30 kg/m² (> 97 pc). Wykonano kolejny OGTT z pomiarem stężenia insuliny (badanie II). Wskaźnik HOMA-IR wynosił 3.

Badanie II	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	79	125
Insulina [μ IU/ml]	15,4	66,3

Przypadek 6.

Chłopca (P.M., ur. w 1993 r.) w wieku 9,5 roku przyjęto do kliniki w celu diagnostyki otyłości. W wywiadzie chorobowym stwierdzono opóźnienie rozwoju umysłowego (chłopiec jest pod stałą opieką neurologa i psychiatry), w wywiadzie rodzinnym natomiast lekkie upośledzenie umysłowe u ojca i siostry. Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono: cechy dysmorfii, masę ciała — 63 kg (> 97 pc), wzrost — 150,5 cm (97 pc), BMI — 28 kg/m² (> 97 pc), dojrzewanie według Tannera P2A1, jądra przy ujściu kanałów pachwinowych, zmiany na skórze o typie *acanthosis nigricans* oraz ciśnienie tętnicze — 100/60 mm Hg.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: prawidłowe parametry gazometryczne, bez cech kwasicy ketonowej, w badaniu moczu nie stwierdzono ketonurii. Stwierdzono natomiast nieprawidłową tolerancję glukozy oraz hiperinsulinemię (badanie I). Wskaźnik HOMA-IR wynosił 18,6, stężenie peptydu C — 5,1 ng/ml, HbA_{1c} — 5,8%, stężenie przeciwciał IA2 — 0,224 U/ml.

Badanie I	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	94	168
Insulina [μ IU/ml]	80	247

Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 171 mg/dl, TG — 92 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 29 mg/dl. Stężenia hormonów: TSH, fT₄, FSH, LH, testosteronu i prolaktyny były prawidłowe. Wartości transaminaz wynosiły: AspAT — 50 U/l, ALAT — 129 U/l. Badanie okulistyczne wykazało prawidłowe dno oczu. Analiza cytometryczna chromosomów wykazała prawidłowy kariotyp męski 46XY. Na podstawie badań

genetycznych rozpoznano u chłopca zespół Angelmana. Zalecono dietę redukcyjną.

W 11. roku życia w OGTT stwierdzono u pacjenta znaczny wzrost stężenia insuliny endogennej (badanie II).

Badanie II	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	81	132
Insulina [μ IU/ml]	69,2	394

Wskaźnik HOMA-IR wynosił 13,84, a stężenie HbA_{1c} — 5,2%. Włączono leczenie metforminą.

W wykonanym po 14 miesiącach badania stwierdzono nieco niższe stężenia insuliny (badanie III).

Badanie III	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	81	156
Insulina [μ IU/ml]	85,2	324

Utrzymano leczenie metforminą.

W wieku 12 lat chłopca przyjęto do kliniki z powodu podejrzenia uszkodzenia wątroby (nastąpił wzrost stężenia AlAT z 290 U/l do 555 U/l). Od kilku miesięcy chłopiec, na zlecenie psychiatry, był leczony pernazyną. Ustalono, że lek mógł być przyczyną wzrostu stężenia transaminaz. Przy przyjęciu stwierdzono: masę ciała — 73 kg (> 97 pc), wzrost — 160 cm (75–90 pc), BMI — 29 kg/m². W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: stężenie peptydu C powyżej 7 ng/ml, stężenie insuliny na czczo — 128 μ IU/ml. Podczas hospitalizacji zaprzestano leczenia zarówno metforminą, jak i pernazyną. Po zastosowaniu diety niskokalorycznej z ograniczeniem cukrów prostych uzyskano zadowalający profil glikemii. Zastosowano leczenie preparatami osłaniającymi komórkę wątrobową. Chłopca przekazano do dalszej diagnostyki w klinice gastroenterologicznej, gdzie obserwowano obniżenie stężenia transaminaz (ALAT — 202 U/l, AspAT — 88 U/l). Podczas hospitalizacji u pacjenta wykluczono wirusowe zapalenie wątroby oraz mukowiscydozę. Wykonano biopsję wątroby; w badaniu histopatologicznym stwierdzono zmiany odpowiadające przewlekłemu zapaleniu wątroby ze stłuszczeniem. Ze względu na obniżone stężenie ceruloplazminy w surowicy krwi, przy prawidłowych wartościach miedzi w surowicy i dobowej zbiórce moczu, zlecono ewentualną kontrolę w poradni chorób wątroby Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie. W leczeniu utrzymano stosowanie leków osłaniających komórkę wątrobową.

W wieku 14 lat u chłopca stwierdzono: masę ciała — 76 kg (90–97 pc), wzrost — 164,5 cm (25–50 pc), BMI

— 28 kg/m² (> 97 pc). Kolejny raz wykonano OGTT z pomiarem stężenia insuliny (badanie IV).

Badanie IV	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	77	161
Insulina [μ IU/ml]	53,8	244

Wskaźnik HOMA-IR wynosił 10,2. Włączono ponownie leczenie metforminą.

Kontrolne badanie stężenia glukozy i insuliny wykonano po 6 miesiącach (badanie V).

Badanie V	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	96	153
Insulina [μ IU/ml]	33,5	207

Wskaźnik HOMA-IR wynosił 7,9, był znacznie niższy niż w poprzednich badaniach. Zalecono kontynuację leczenia metforminą.

Przypadek 7.

Dziewczynka (K.M., ur. w 1991 r.), u której w 12. roku życia rozpoznano cukrzycę typu 1 (glikemia przygodna — 256 mg/dl, w badaniu moczu obecny cukier, bez acetonurii). Wywiad rodzinny był obciążający (ojciec choruje na cukrzycę rozpoznaną jako cukrzyca typu 1, leczony insuliną, obecnie po przeszczepieniu nerki i trzustki, bez leków przeciwcukrzycowych).

W momencie rozpoznania cukrzycy w badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 39 kg (25–50 pc), wzrost — 144 cm (25 pc), BMI — 18,8 kg/m² (25–50 pc), ciśnienie tętnicze — 100/60 mm Hg.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: prawidłowe parametry gazometryczne, bez cech kwasicy ketonowej, w badaniu moczu nie stwierdzono ketonurii, glukozurii, natomiast stężenie HbA_{1c} wynosiło 6,7%, stężenie peptydu C — 1,5 ng/ml, stężenie cholesterolu całkowitego — 187 mg/dl, TG — 173 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 41 mg/dl, AspAT — 27 U/l, AlAT — 33 U/l. W badaniu USG jamy brzusznej nie stwierdzono odchyleń. U pacjentki włączono intensywną insulinoterapię. Zapotrzebowanie na insulinę wynosiło 0,1 j./kg/d. i szybko się obniżało, co wiązano z okresem częściowej remisji. Stężenie przeciwciał wynosiło: anty-GAD — 1,13 U/ml; IA2 — 0,395 U/ml, IAA — 5,8%.

Kiedy w trzecim roku od momentu rozpoznania zapotrzebowanie na insulinę utrzymywało się na poziomie 0,1 j./kg/d., mimo że dziewczynka weszła w okres pokwitania, podjęto próbę weryfikacji rozpoznania. Odstawiono insulinę, aby ocenić profil glikemii. Doszło do wzrostu glikemii (na czczo 225 mg/dl), wystąpił cukromocz bez acetonurii, a stężenie HbA_{1c} wynosiło 6,4%.

Ponownie włączono insulinę, zapotrzebowanie na nią znowu bardzo szybko się obniżyło — do około 0,06 j./kg/d. (1 × 2,5 j./d. mieszanki insulinowej).

Przeprowadzono staranną analizę wywiadu rodzinnego — dziadek ze strony ojca zmarł w wieku 42 lat z powodu zawału serca; u ojca dziewczynki już po 10 latach trwania cukrzycy doszło do bardzo poważnych powikłań (niewydolność nerek), co stało się przyczyną wdrożenia hemodializy, a następnie przeszczepienia nerki i trzustki. Uwagę zwraca fakt, że przebieg cukrzycy u ojca był oceniany jako wyrównany, nigdy nie występowały kwasice ketonowe, zapotrzebowanie na insulinę było stosunkowo niewielkie. Te dane, łącznie z przebiegiem cukrzycy u dziewczynki, skłoniły autorów niniejszej pracy do rozpoczęcia starań o przeprowadzenie diagnostyki genetycznej w kierunku cukrzycy typu MODY; badania są w toku. W 4. roku choroby zdecydowano się na odstawienie terapii insulinowej i włączenie pochodnej sulfonilomocznika nowej generacji (glimepiryd) w małej dawce 1–1½ mg/d., uzyskując bardzo dobre wyrównanie glikemii (HbA_{1c} — 5,2%). Te wyniki potwierdzają rozpoznanie cukrzycy typu MODY, jednak dokładne określenie jej podtypu wymaga przeprowadzenia badań genetycznych. Ten przykład potwierdza konieczność stałej, bardzo starannej analizy danych z wywiadu, a także przebiegu choroby we wszystkich nietypowych przypadkach.

Przypadek 8.

Dziewczynkę (A.W., ur. w 1989 r.) w wieku 14 lat przyjęto do kliniki w celu diagnostyki nadmiernego wzrostu i otyłości. W wywiadzie stwierdzono, że zawsze była wyższa od rówieśników, z wyraźnym przyrostem masy ciała od 11. roku życia. Występowało u niej rodzinne obciążenie cukrzycą typu 2 (cukrzyca typu 2 u babci dziewczynki).

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 101 kg (> 97 pc), wzrost — 180,5 cm (> 97 pc), BMI — 31 kg/m² (> 97 pc), ciśnienie tętnicze — 100/60 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono: nieprawidłową tolerancję glukozy (badanie I), wskaźnik HOMA-IR — 4,7, stężenie HbA_{1c} — 5,6%, stężenie peptydu C — 1,80 ng/ml. Stężenia przeciwciał wynosiły: IAA — 5,6%; anty-GAD — 0,34 U/ml; IA2 — 1,31 U/ml.

Badanie I	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	122	174
Insulina [μ IU/ml]	15,6	67,2

Stwierdzono prawidłowe parametry gazometryczne, bez cech kwasicy ketonowej, w badaniu moczu nie stwierdzono ketonurii. Stężenie cholesterolu całkowitego

tego wynosiło 162 mg/dl, TG — 122 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 71 mg/dl, ALAT — 42 U/l, AspAT — 21 U/l. Badanie okulistyczne wykazało prawidłowe dno oczu. W przypadku mikroalbuminurii wynik był ujemny, oznaczony metodą paskową. Dziewczynce zlecono dietę niskokaloryczną wymiennikową.

Po roku nastąpiła ponowna hospitalizacja w celu oceny wyrównania metabolicznego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zwiększenie masy ciała do 114 kg (> 97 pc), wzrost wynosił 183,5 cm (> 97 pc), a BMI — 34 kg/m² (> 97 pc). Wartości ciśnienia tętniczego były nieprawidłowe (145–150/95–100 mm Hg), a stężenie lipidów podwyższone: cholesterolu całkowitego — 204 mg/dl, cholesterolu frakcji HDL — 52 mg/dl, natomiast TG — 175 mg/dl. W wykonanym OGTT stwierdzono nieprawidłową tolerancję glukozy (badanie II). Wskaźnik HOMA-IR wynosił 5,9.

Badanie II	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	102	170
Insulina [μ IU/ml]	21,7	80

W leczeniu zastosowano dietę niskokaloryczną 1200 kcal oraz metforminę w dawce 1500 mg/d.

W wieku 16 lat dziewczynka była ponownie hospitalizowana w klinice z podejrzeniem cukrzycy. W badaniu przedmiotowym stwierdzono: masę ciała — 122,8 kg (> 97 pc), wzrost — 188 cm (> 97 pc), BMI — 35 kg/m² (> 97 pc). Wartości ciśnienia tętniczego były nieprawidłowe (150/100 mm Hg), dlatego włączono leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny. Na podstawie wykonanego OGTT oraz podwyższonych wartości glikemii w profilu dobowym rozpoznano cukrzycę (badanie III).

Stężenie peptydu C wynosiło powyżej 7 ng/ml, stężenie HbA_{1c} — 6,0%, a wskaźnik HOMA-IR — 6.

Badanie III	Czas pomiaru	
	— 0'	— 120'
Glukoza [mg/dl]	113	238
Insulina [μ IU/ml]	21,7	—

Przeciwciała przeciwtarczycowe i hormony tarczycy były w normie; sekrecja HGH — w normie. Badanie przesadki metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykazało prawidłowy obraz.

Ponadto pacjentka zgłosiła brak miesiączki od 6 miesięcy, natomiast wcześniejsze miesiączki występujące od 2 lat były skąpe i nieregularne. Podejrzewając PCOS, wykonano badanie USG miednicy małej, w którym w obu jajnikach stwierdzono liczne pęcherzyki zastoinowe o średnicy do 5 mm. Dalsza diagnostyka w kierunku PCOS nadal trwa.

W leczeniu kontynuowano podawanie metforminy, do której dołączono glimepiryd, uzyskując normalizację glikemii. Pacjentka pozostaje pod opieką poradni endokrynologicznej, ginekologicznej i diabetologicznej.

Omówienie przypadków

Przedstawione przypadki prezentują zróżnicowany obraz zaburzeń sekrecji i działania insuliny. Ukazują one jak trudne jest czasem ustalenie ostatecznego mechanizmu prowadzącego do nietolerancji glukozy.

W przypadkach 1., 2., 3. i 4. występuje wiele wskaźników przemawiających za rozpoznaniem cukrzycy typu 2 o podłożu wielogenowym. Czynniki ryzyka — takie jak rodzinne obciążenie cukrzycą typu 2, otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, a także wyniki badań laboratoryjnych: prawidłowe, a nawet wysokie stężenie peptydu C (przyp. 1. i 2.), prawidłowa insulinemia (przyp. 2.), a nawet wysoka insulinemia (przyp. 3.) — przemawiają za rozpoznaniem cukrzycy typu 2. Za takim rozpoznaniem przemawia również bardzo małe zapotrzebowanie na insulinę (przyp. 1.), a nawet możliwość całkowitej rezygnacji z insulinoterapii. We wszystkich omawianych przypadkach stwierdzono wyraźną skuteczność leczenia metforminą, co również może potwierdzać rozpoznanie.

Wątpliwości diagnostyczne rodzą się przy rozpatrzeniu przypadku 4. Obraz kliniczny: nadwaga, hiperglikemia bez towarzyszącej ketozy, bardzo małe (nie spotykane u młodzieży w okresie pokwitania w cukrzycy typu 1) zapotrzebowanie na insulinę, dobra reakcja na włączenie metforminy, stosunkowo wysokie stężenie peptydu C oraz bardzo obciążający wywiad rodzinny, sugerował rozpoznanie innego typu cukrzycy niż cukrzyca typu 1. Najbardziej uzasadnione wydawało się rozpoznanie wcześniej ujawniającej się cukrzycy typu 2. Mogło to sugerować również bardzo wczesne wystąpienie nadciśnienia tętniczego, co mogłoby wskazywać na dłuższy okres utrzymywania się zaburzeń metabolicznych przed rozpoznaniem cukrzycy. Wątpliwości pojawiły się po uzyskaniu wyników badań immunologicznych, które wykazały wysokie miano przeciwciał anty-GAD oraz IA2. Taki wynik nie wyklucza jednak rozpoznania cukrzycy typu 2. Jak wynika z przedstawionych w ostatnich latach badań [34, 35], obecność przeciwciał nie przesądza o rozpoznaniu typu cukrzycy. Hathout i wsp. [34] stwierdzali obecność przeciwciał w znacznym odsetku przypadków zakwalifikowanych na podstawie innych parametrów jako cukrzyca typu 2, chociaż miano przeciwciał jest zwykle wyraźnie niższe niż u chorych na cukrzycę typu 1. W badaniach tych 8,1% chorych na cukrzycę typu 2 wykazywało obecność przeciwciał ICA, 30,3% — obecność przeciwciał anty-GAD, a 34,8% miało dodatkowo przeciwciała IAA.

Reinehr i wsp. [35] stwierdzili natomiast obecność przeciwciał przeciw antygenom komórek β u 36% osób spośród badanej grupy 128 dzieci z rozpoznaną cukrzycą typu 2. Dzieci, u których stwierdzono obecność przeciwciał, nie różniły się innymi parametrami od dzieci chorych na cukrzycę typu 2 niewykazujących obecności przeciwciał. Interesujące jest, że w grupie 38 dzieci chorych na cukrzycę typu 2, które nie wymagały stosowania terapii insuliną, u 12 stwierdzono obecność przeciwciał. Autorzy niniejszej pracy wysuwają pogląd, że być może u dzieci tych należałoby rozpoznać cukrzycę LADY (*latent autoimmune diabetes in youth*), analogicznie do występującej u osób dorosłych cukrzycy LADA (*latent autoimmune diabetes in adulthood*). Zagadnienie to wymaga jednak dalszych badań.

Dalszej obserwacji dla sprecyzowanego ostatecznie rozpoznania wymaga wyżej omawiany pacjent (przyp. 2.).

Rozpoznanie podłoża stwierdzonych zaburzeń sekrecji i działania insuliny w przypadku 3. komplikuje fakt, że stwierdza się tu zestaw czynników upoważniających do rozpoznania cukrzycy typu 2 (rodzinne obciążenie cukrzycą typu 2, otyłość, rogowacenie ciemne skóry, hiperglikemię, hiperinsulinemię i dyslipidemię), ale równocześnie występuje bardzo wysokie miano przeciwciał anty-TPO, nie stwierdzono obecności przeciwciał: IA2; IAA; antyGAD. Przy tym dziewczynka ta ze wskazań neurologicznych od okresu niemowlęcego otrzymuje bardzo duże dawki leków przeciwpadaczkowych i psychotropowych, co może wpływać zarówno na sekrecję insuliny, jak i na wrażliwość tkanek obwodowych na jej działanie.

Przypadek 5. to chłopiec z rozpoznanym zespołem Angelmana, z otyłością i bardzo wyraźnymi cechami insulinooporności, u którego podawanie metforminy zmniejszyło objawy insulinooporności.

Kolejny przypadek (6.) należy rozpatrywać w kategoriach cukrzyc monogenowych, mimo iż nie ma ostatecznego genetycznego potwierdzenia takiego rozpoznania. Wywiad rodzinny, szczupła budowa ciała i bardzo dobra reakcja na zastosowanie pochodnych sulfonylomocznika wydają się potwierdzać takie podejrzenie. Do diagnostyki postaci cukrzycy zaliczanych do tak zwanych cukrzyc monogenowych potrzeba bardzo dobrze zaplecza diagnostycznego. Badania prowadzone są tylko w nielicznych ośrodkach, są kosztowne i długotrwałe. Dlatego też leczenie dzieci z podejrzeniem tych postaci cukrzycy ciągle jeszcze w dużym stopniu musi się opierać na doświadczeniu zespołu terapeutycznego.

Przypadek 7. to dziewczynka z cechami PCOS, z otyłością i cechami insulinooporności (wskaźnik HOMA-R i hiperinsulinemia), u której zastosowanie metforminy pozwoliło na obniżenie insulinooporności oraz zmniejszenie masy ciała.

Ostatnia z omawianych chorych (przyp. 8.), to dziewczynka z rozpoznanym PCOS. Stwierdzono u niej bardzo znaczną otyłość, hiperglikemię i hiperinsulinemię oraz dyslipidemię. W leczeniu zastosowano metforminę, jednak wobec niedostatecznej kontroli metabolicznej dodatkowo włączono glimepiryd.

Omawiane przypadki ilustrują trudności w ustaleniu ostatecznego rozpoznania typu zaburzeń oraz fakt, że w wielu przypadkach ciągle jeszcze trzeba się opierać na doświadczeniu zespołu leczącego. Dlatego ważne jest, aby wszyscy młodzi chorzy z cechami wskazującymi na istnienie insulinooporności i zaburzeń metabolizmu glukozy trafiali możliwie szybko do specjalistycznych ośrodków diabetologicznych. Rozwój opieki diabetologicznej nad dziećmi i młodzieżą w Polsce pozwala na zapewnienie takiej opieki wszystkim młodym pacjentom.

Piśmiennictwo

1. Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 10: 607–616.
2. Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P, Benduch M. Cukrzyca wtórna. *Medycyna Metaboliczna* 2003; 7: 49–56.
3. Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P. Obrazy kliniczne insulinooporności u młodocianych pacjentów. *Lekarz* 2005; 3: 50–58.
4. Otto-Buczowska E. Insulinooporność i hiperinsulinemia — czynniki ryzyka zespołu metabolicznego w populacji rozwojowej. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2005; 11: 109–114.
5. Otto-Buczowska E, Jarosz-Chobot P, Deja G. Wczesne metaboliczne nieprawidłowości — insulinooporność, hiperinsulinemia, zaburzenia tolerancji glukozy i cukrzyca u dziewcząt z zespołem policystycznych jajników. *Przegl Lek* 2006; 63: 234–238.
6. Otto-Buczowska E, Nowowiejska B, Jarosz-Chobot P i wsp. Czy doustne leki przeciwcukrzycowe znajdują zastosowanie w leczeniu młodocianych chorych z różnymi postaciami cukrzycy i stanami insulinooporności? *Przegl Lek*. W druku.
7. Peterson K, Silverstein J, Kaufman F i wsp. Management of type 2 diabetes in youth: an update. *Am Fam Physician* 2007; 76: 658–664.
8. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V i wsp. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 138–143.
9. Sarnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 323–329.
10. Urakami T, Morimoto S, Owada M i wsp. Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 2005; 47: 430–433.
11. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A i wsp. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007; 30: 790–794.
12. Kapellen TM, Böttner A, Galler A i wsp. Treatment of adolescents with type 2 diabetes. *Klin Padiatr* 2004; 216: 57–61.
13. Metformin: new indication. Useful for some children with type 2 diabetes. *Prescrip Int* 2007; 16: 50–52.
14. Srinivasan S, Ambler GR, Baur LA i wsp. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2074–2080.
15. The TODAY Study Group. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007; 8: 74–87.
16. Castells S. Management of hyperglycemia in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002; 15 Suppl. 1: 531–540.
17. Urakami T. How should we treat type 2 diabetes in youth? *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 3: 33–39.

18. Kadmon PM, Gruppuso PA. Glycemic control with metformin or insulin therapy in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1185–1193.
19. Sellers EA, Dean HJ. Short-term insulin therapy in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 1561–1564.
20. Freemark M. Pharmacotherapy of childhood obesity: an evidence-based, conceptual approach. *Diabetes Care* 2007; 30: 395–402.
21. Freemark M. Liver dysfunction in paediatric obesity: a randomized, controlled trial of metformin. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1326–1332.
22. Ibáñez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1592–1597.
23. Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl. 1: S24–S25.
24. Palomba S, Falbo A, Russo T. i wsp. Insulin sensitivity after metformin suspension in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3128–3135.
25. Ong KK, de Zegher F, López-Bermejo A i wsp. Flutamide metformin for post-menarcheal girls with preclinical ovarian androgen excess: evidence for differential response by androgen receptor genotype. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 661–668.
26. Ziora KT, Kardas K, Kubica M, Ziora KN. Zespoły genetyczne u dzieci przebiegające z otyłością. *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii* 2007; 3: 19–28.
27. Sinha SK, Bhangoo A, Anhalt H i wsp. Effect of metformin and rosiglitazone in a prepubertal boy with Alström syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1045–1052.
28. Ibáñez L, Valls C, Ong K i wsp. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2068–2073.
29. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M i wsp. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1841–1845.
30. Ong K, de Zegher F, Valls C i wsp. Persisting benefits 12–18 months after discontinuation of pubertal metformin therapy in low birthweight girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 468–471.
31. Ibáñez L, Ong K, Valls C i wsp. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2888–2891.
32. Klein DJ, Cottingham EM, Sorter M i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2072–2079.
33. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M i wsp. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; 115: e500–e503.
34. Hathout EH, Thomas W, El-Shahawy M i wsp. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001; 107: E102.
35. Reinehr T, Schober E, Wiegand S i wsp. Beta-cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus: subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006; 91: 473–477.