

Aleksandra Antosz, Ewa Małecka-Tendera

Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
 Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach

Cukrzyca w populacji otyłych dzieci i młodzieży — problem diagnostyczno-terapeutyczny

Diabetes in obese children and adolescents — a diagnostic and therapeutic challenge

STRESZCZENIE

Cukrzycę typu 2 zwykle rozpoznawano w populacji osób dorosłych. W związku ze zwiększeniem występowania otyłości wśród dzieci i młodzieży coraz częściej choroba ta występuje w młodszym wieku, stwarzając pediatrom trudności diagnostyczne. Dokonanie rozpoznania wymaga przeprowadzenia wnikliwej diagnostyki różnicowej cukrzycy typu 1 i 2, opartej zarówno na adekwatnych testach biochemicznych oraz oznaczeniu przeciwciał i stężenia C-peptydu w surowicy krwi, jak i na obserwacji klinicznej. Należy pamiętać, że strategia leczenia dzieci z cukrzycą typu 2 nie może być prostym odzwierciedleniem terapii w populacji osób dorosłych. Wprowadzenie badań przesiewowych umożliwia wczesną identyfikację pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz prewencję ewentualnych powikłań.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, otyłość, populacja dzieci i młodzieży

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2012, tom 8, nr 2, 65–72

Adres do korespondencji: lek. Aleksandra Antosz
 Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej SUM
 Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka w Katowicach
 ul. Medyków 16, 40–752 Katowice
 tel. 32 207 16 54, faks: 32 207 16 53
 e-mail: ola_antosz@tlen.pl
 Copyright © 2012 Via Medica
 Nadesłano: 17.05.2012 Przyjęto do druku: 11.06.2012

ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 was historically a disease of adulthood. Increased prevalence of obesity in children and adolescents resulted in more common occurrence of this type of diabetes in youth, causing a diagnostic dilemma for the pediatricians. Thorough differential diagnosis between diabetes type 1 and 2 involves not only biochemical testing, C-peptide and appropriate antibodies estimation but also a clinical follow-up of the patient. It should be made clear that the treatment of the young patient with diabetes type 2 is not a simple extrapolation of the experience gained from the adults. Screening tests enable identification of the high risk group of adolescents and early prevention of the complications.

Key words: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, obesity, children and adolescents

Endocrinology, Obesity and Metabolic Disorders 2012, vol. 8, No 2, 65–72

Wstęp

W związku z narastającą epidemią otyłości wśród dzieci i młodzieży obserwuje się coraz większą liczbę zachorowań na cukrzycę typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*), którą do niedawna diagnozowano prawie wyłącznie w populacji osób dorosłych. Zwiększoną częstość występowania tej choroby u dzieci i młodzieży początkowo dostrzeżono w Stanach Zjednoczonych,

gdzie w latach 90. ubiegłego wieku wśród nowo ujawnionych przypadków cukrzycy rozpoznano około 3% cukrzycy typu 2 [1]. Poza otyłością, która jest głównym czynnikiem predysponującym do ujawnienia się T2DM, istotny jest również udział czynników genetycznych i środowiskowych, a także pochodzenia etnicznego lub obecności objawów zespołu policystycznych jajników (PCO, *polycystic ovary syndrome*). Jednocześnie, wraz ze wzrostem częstości występowania otyłości w całej populacji dzieci i młodzieży, proporcjonalnie zwiększa się liczba otyłych pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*), co może stanowić istotny problem diagnostyczny i terapeutyczny w praktyce pediatrycznej [2].

Cel pracy

Celem pracy jest przedstawienie aktualnych poglądów dotyczących epidemiologii, patogenezy, trudności diagnostycznych oraz wytycznych dotyczących leczenia i prewencji cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży.

Epidemiologia

Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA, *American Diabetes Association*) [3] cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną związaną z destrukcją komórek beta wysp trzustkowych, prowadzącą do niedoboru lub braku insuliny, której towarzyszy obecność przeciwciał przeciwwyspowych (ICA, *islet cell antibodies*), przeciw endogennej insulinie (IAA, *insulin autoantibody*), przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD 65, *glutamic acid decarboxylase 65*) oraz przeciwko fosfatazom tyrozyny (IA-2 i IA-2 β). Natomiast T2DM, do tej pory zwykle rozpoznawana w populacji osób dorosłych, jest w głównej mierze związana z otyłością, której towarzyszą insulinooporność i względny niedobór insuliny, zaś jej brakuje cech autoimmunizacji [2, 3]. W populacji dzieci i młodzieży rozpoznaje się ją najczęściej w okresie dojrzewania piciowego [2, 4].

W badaniu przeprowadzonym przez Copeland i wsp. [4] w grupie 704 młodocianych pacjentów w średnim wieku 14 lat ze zdiagnozowaną T2DM ponad 80% było w 4. lub 5. stadium dojrzewania według skali Tanera. W polskim badaniu ankietowym, w którym oceniano częstość występowania T2DM, u ponad 90% rozpoznano ustalono między 10. a 19. rokiem życia, przy czym najwięcej zachorowań, zarówno wśród chłopców, jak i dziewcząt, występowało w grupie wiekowej od 10. do 14. roku życia [5]. W wielośrodkowym badaniu SEARCH (*Statewide Education Activities*

For Rural Colorado'S Health) przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, w którym wzięło udział 2435 dzieci z rozpoznaną T1DM lub T2DM, T2DM również zdecydowanie częściej występowała u dzieci powyżej 10. roku życia. Należy dodać, że istotnie częściej stwierdzano ją u przedstawicieli mniejszości etnicznych (46,1% przypadków wśród Latynosów, 57,8% wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego, 69,7% wśród Azjatów i narodowości wysp Pacyfiku, 86,2% wśród Indian) niż u przedstawicieli rasy białej, w której odsetek ten wynosił niespełna 15% [6]. Wskaźniki te są zdecydowanie niższe w Europie i wynoszą 1–2% wszystkich zachorowań na cukrzycę wśród dzieci, natomiast na Tajwanie T2DM stanowi aż 54,2% zachorowań wśród młodzieży szkolnej [7, 8]. Tak zaznaczone różnice w poszczególnych grupach etnicznych determinują różny przebieg i progresję choroby [9].

Wśród czynników wpływających na ujawnienie się T2DM istotne są również uwarunkowania genetyczne. U Amerykanów pochodzenia afrykańskiego wystąpienie tej choroby w rodzinie w okresie przedpokwitaniowym jest związane z mniejszą o 25% insulinoopornością w porównaniu z rówieśnikami z nieobciążonym wywiadem rodzinnym [10]. Wśród dzieci rasy białej z obciążonym wywiadem rodzinnym również zaobserwowano mniejszą wrażliwość na insulinę [11]. W polskim badaniu ankietowym 86,9% dzieci miało krewnych pierwszego i/lub drugiego stopnia chorujących na T2DM [5]. Zatem jej występowanie wśród młodzieży jest silnie związane z wywiadem rodzinnym bez względu na pochodzenie etniczne [9].

Patofizjologia

Patofizjologia T2DM u dzieci i młodzieży jest złożona i związana zarówno z insulinoopornością, jak i niewydolnością komórek beta wysp trzustkowych [7, 12–15]. Insulinooporność, która rozwija się w wyniku działania zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych, wiąże się także z otyłością i okresem dojrzewania piciowego. W okresie dojrzewania zwiększa się wydzielanie hormonu wzrostu, co warunkuje przejściowy fizjologiczny stan insulinooporności [16]. U pacjentów predysponowanych genetycznie i narażonych na działanie czynników środowiskowych pojawia się zwiększone ryzyko zaburzeń równowagi w gospodarce węglowodanowej i rozwoju T2DM [15, 16]. Insulinooporność jest w większym stopniu związana z otyłością trzewną [17]. Elder i wsp. [12] — zarówno w doustnym (OGTT, *oral glucose tolerance test*), jak w dożylnym teście tolerancji glukozy — zaobserwowali 3-krotnie niższą insulinooporność w grupie otyłych nastolatków z cukrzycą typu 2 niż u otyłych nastolat-

ków z grupy kontrolnej. Druet i wsp. [14], w badaniu przeprowadzonym metodą euglikemicznej klamry metabolicznej, wykazali istotną insulinoporność u pacjentów z T2DM. W przeciwieństwie do wyników tego badania Kobayashi i wsp. [18] — na podstawie dożylnego testu obciążenia glukozą — stwierdzili, że insulinowrażliwość u otyłych japońskich nastolatków z T2DM o łagodnym przebiegu była zbliżona do insulinowrażliwości u otyłych pacjentów z T2DM o ciężkim przebiegu oraz ich otyłych rówieśników z prawidłową glikemią. Była ona jednak istotnie niższa w porównaniu ze szczupłymi nastolatkami. Podobne wyniki przedstawili Weiss i wsp. [13], którzy metodą hiperglikemicznej klamry metabolicznej wykazali brak różnic w zakresie insulinowrażliwości między grupą 30 otyłych nastolatków z T2DM a grupą 22 otyłych nastolatków z nieprawidłową tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) oraz 30 otyłych nastolatków z prawidłowym stężeniem glukozy. W tej samej grupie pacjentów za pomocą euglikemicznej klamry metabolicznej Weiss i wsp. zaobserwowali znacząco mniejszą obwodową insulinowrażliwość u pacjentów z IGT w porównaniu z grupą pacjentów o zbliżonym wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index*) i z prawidłowym stężeniem glukozy. Rozbieżność między wynikami poszczególnych badań wynika prawdopodobnie z zastosowania różnych metod pomiaru insulinowrażliwości w populacji otyłej młodzieży [7].

Rola tkanki tłuszczowej w patogenezie cukrzycy typu 2 jest analizowana w wielu badaniach. Tkanka tłuszczowa to aktywny organ endokryny. Adiponektyna jest specyficzną białkiem zwiększającą insulinowrażliwość tkanek i wykazuje właściwości przeciwzapalne i przeciwzrostowe [15]. Stężenie adiponektyn jest niskie w populacji dzieci otyłych, ale wzrasta wraz ze zmniejszeniem masy ciała [19]. W badaniu Bacha i wsp. [20] grupę 23 nastolatków z prawidłową masą ciała oraz ich 26 otyłych rówieśników porównano pod względem stężenia adiponektyn, profilu lipidowego oraz pomiarów proinsuliny. U otyłych zaobserwowano o 50% niższe stężenie adiponektyn. Wykazano również dodatnią korelację między stężeniem adiponektyn w surowicy a insulinowrażliwością w tkankach obwodowych oraz w wątrobie. W tym samym badaniu dowiedziono, że to właśnie adiponektyna jest niezależnym determinantem wartości wskaźnika proinsulina/insulina. Niskie stężenie adiponektyn silnie koreluje z insulinopornością, niewydolnością komórek beta wysp trzustkowych, otyłością trzewną oraz zespołem metabolicznym [20]. W innych analizach dotyczących pomiarów stężenia adiponektyn u dzieci i młodzieży wykazano ich niższe wartości w grupie Amerykanów pochodzenia afrykańskiego niż u osób rasy białej, co mogłoby wyjaśnić różnice w zakresie

insulinowrażliwości w różnych grupach etnicznych i stać się biologicznym markerem zwiększonego ryzyka insulinoporności [21, 22].

Diagnostyka

Kryteria rozpoznania cukrzycy określa ADA [3], zwracając uwagę na obecność charakterystycznych cech fenotypowych u pacjentów, które mogą być pomocne w potwierdzeniu diagnozy.

Cukrzyca typu 2 u dzieci jest najczęściej rozpoznawana w średnim wieku 13–14 lat, a więc w okresie zaawansowanego dojrzewania płciowego (4.–5. stopień w skali Tannera) [4, 23]. Stopień dojrzałości płciowej nie może być jednak cechą różnicującą T2DM i T1DM, gdyż ta ostatnia może się również ujawnić w tym samym wieku. Cukrzyca typu 2 u dzieci może występować zarówno jako bezobjawowa łagodna hiperglikemia, jak i ostra kwasica ketonowa, która wśród Amerykanów pochodzenia afrykańskiego występuje nawet u 40% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą [23]. Obecność takich objawów klinicznych, jak rogowacenie ciemne, cechy zespołu metabolicznego, mikroalbuminuria, dyslipidemia czy niealkoholowe stłuszczenie wątroby, w większym stopniu wskazuje na T2DM (tab. 1). Należy jednak pamiętać, że wymienione objawy mogą również występować u otyłych pacjentów z T1DM, dlatego nie są wystarczającym kryterium diagnostycznym [2].

Podstawą laboratoryjnych kryteriów rozpoznania cukrzycy u dzieci [9] są przygodne pomiary stężenia glukozy, standardowe pomiary stężeń glukozy w surowicy krwi na czczo oraz OGTT (tab. 2). U otyłych pacjentów z cukrzycą niezwykle istotnym elementem jest diagnostyka różnicowa T1DM i T2DM. Poza cechami fenotypowymi, również brak ICA, IAA oraz przeciwciał przeciw GAD 65 jest typowy dla większości przy-

Tabela 1. Kliniczne cechy sugerujące rozpoznanie cukrzycy typu 2 u otyłych nastolatków z nowo rozpoznaną cukrzycą (źródło [2])

1. Wykładniki insulinoporności:
 - nadciśnienie tętnicze
 - dyslipidemia
 - niealkoholowe stłuszczenie wątroby
2. Rozpoznanie cukrzycy w trakcie lub po okresie dojrzewania płciowego
3. Cukrzyca typu 2 wśród krewnych 1. stopnia
4. Rogowacenie ciemne
5. Hiperandrogenizm (zespół policystycznych jajników)
6. Nietypowe objawy przy ujawnieniu choroby (np. kandydoza)

Tabela 2. Kryteria rozpoznania nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG), nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT) oraz cukrzycy (źródło [3])

Stężenie glukozy w surowicy	Prawidłowe	IFG	IGT	Cukrzyca
Stężenie glukozy na czczo	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	100–125 mg/dl (5,6–7 mmol/l)	Nie ma zastosowania	≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l)
OGTT (oznaczenie po 2 h)	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	Nie ma zastosowania	140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
Przygodne oznaczenie stężenia glukozy	—	—	—	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l) + objawy

IFG — *impaired fasting glucose*

padków T2DM, jednak bywają wyjątki. W randomizowanym badaniu klinicznym TODAY (*Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth*), w którym przebadano 1211 otyłych nastolatków z rozpoznaną T2DM, aż u 9,7% z nich wyniki oznaczeń miana przeciwciał były pozytywne [4]. Autorzy podkreślają fakt, że byli to pacjenci mniej otyli, młodsi, z wyższym odsetkiem hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) i bardziej zaawansowaną niewydolnością komórek beta wysp trzustkowych [24].

Ze względu na różny czas ujawniania się przeciwciał, w różnicowaniu T1DM i T2DM pomocne jest oznaczenie stężenia C-peptydu w surowicy, które odpowiada stężeniu endogennej insuliny [25]. Stężenie C-peptydu jest zmniejszone lub nieoznaczalne w T1DM, a zwiększone — w początkowej fazie T2DM, gdy dominuje insulinooporność. W okresie ostrej dekomensacji stężenia insuliny i C-peptydu mogą się jednak przejściowo obniżyć. Z kolei podwyższone stężenie C-peptydu może występować u otyłych pacjentów z T1DM z towarzyszącą insulinoopornością.

Interpretacja oznaczeń C-peptydu powinna być więc bardzo ostrożna z powodu znacznych różnic występujących u dzieci chorych na cukrzycę każdego typu. Pomiar tego parametru na czczo mogą być użyteczne u pacjentów bez objawów, u chorych po okresie ostrej dekomensacji oraz w diagnostyce różnicowej domniemanej T2DM u pacjentów wymagających stałego podawania insuliny [2]. W diagnostyce różnicowej u otyłych pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą należy zatem w pierwszej kolejności oznaczyć miano przeciwciał, a następnie ocenić sekrecję insuliny. Chociaż wstępną diagnostykę różnicową T1DM i T2DM można przeprowadzić na podstawie charakterystycznych objawów klinicznych i cech fenotypowych, to w celu wdrożenia właściwej terapii ostateczną diagnozę zawsze powinno się potwierdzić w testach biochemicznych [2].

W populacji wieku rozwojowego coraz częściej rozpoznaje się monogenowe postacie cukrzycy, dlatego

je również należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej [26]. U większości chorych z potwierdzoną genetycznie cukrzycą monogenową początkowo błędnie jest rozpoznawana T1DM lub T2DM [27]. Najlepiej poznaną i najczęstszą postacią jest autosomalna dominująca T2DM, której postać o wczesnym początku jest znana jako MODY (*maturity onset diabetes of the young*) [26]. Formy monogenowe są konsekwencją rzadkich mutacji w pojedynczych genach, przy czym u dzieci dotyczą one głównie genów regulujących funkcje komórek beta [26, 27]. Objawy występujące u dzieci z początkowo rozpoznaną T1DM lub T2DM, które mogą sugerować rozpoznanie cukrzycy monogenowej, przedstawiono w tabeli 3.

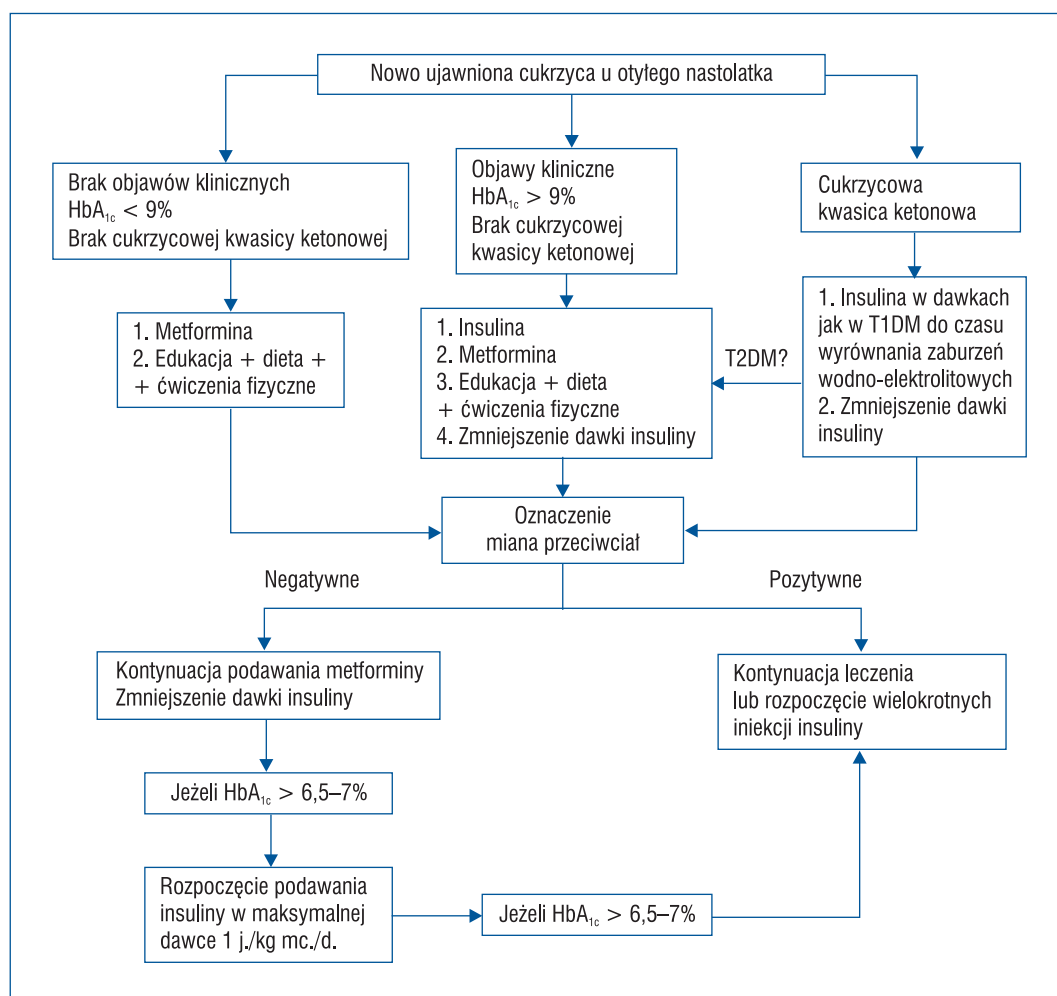
Nie ma pojedynczego testu potwierdzającego rozpoznanie, który można by wykorzystać w różnicowaniu T1DM i T2DM, ale w ponad 80% przypadków cukrzyc monogenowych możliwa jest diagnostyka molekularna za pomocą badania DNA. Poprawne zdiagnozowanie postaci monogenowej ma duże znaczenie, ponieważ pozwala przewidzieć przebieg kliniczny choroby, wprowadzić odpowiednie leczenie i umożliwić właściwe poradnictwo genetyczne [27]. Badanie to nie jest jednak powszechnie dostępne i wiąże się z wysokimi kosztami, dlatego należy je wykonywać tylko w uzasadnionych przypadkach.

Leczenie

Strategia leczenia otyłych dzieci chorych na cukrzycę powinna być opracowana przy współudziale wielu specjalistów, w tym pediatry, endokrynologa, diabetologa, dietetyka i psychologa, oraz indywidualnie dopasowana do każdego pacjenta. Celem leczenia jest wyeliminowanie objawów hiperglikemii, uzyskanie prawidłowej masy ciała oraz utrzymanie normoglikemii [9]. Rozpoczynając leczenie u otyłych dzieci chorych na cukrzycę, należy pamiętać, że zróżnicowanie typu tej

Tabela 3. Objawy kliniczne, które powinny zasugerować rozpoznanie cukrzycy monogenowej (źródło [27])

Cukrzyca typu 1	Rozpoznanie przed ukończeniem 6. mż. Rodzinne występowanie cukrzycy, w tym u rodzica Potwierdzona produkcja endogennej insuliny poza fazą częściowej remisji (po 3 latach trwania cukrzycy) i oznaczalne stężenie C-peptydu (> 200 nmol/l) oraz stężenie glukozy > 8 mmol/l Brak autoprzeciwciał przeciw komórkom beta wysp trzustkowych, zwłaszcza w momencie rozpoznania
Cukrzyca typu 2	Brak znacznej otyłości lub prawidłowa masa ciała u członków rodziny chorujących na cukrzycę Brak rogowacenia ciemnego Przynależność do grupy etnicznej o małym prawdopodobieństwie wystąpienia cukrzycy typu 2 Brak dowodów na występowanie insulinooporności; stężenie C-peptydu na czczo w normie

**Rycina 1.** Strategia lecznicza u otyłych nastolatków z nowo rozpoznaną cukrzycą (źródło [2]); T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 2; T1DM (*type 1 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 1

choroby na początku leczenia często jest niepewne. U 10–15% otyłych nastolatków rozpoznaje się T1DM, podczas gdy u znacznego odsetka dzieci z T2DM pierwszym objawem choroby może być ostra kwasica ketonowa [23, 28]. Początkowe leczenie powinno być zatem oparte na występujących objawach klinicznych.

Na rycinie 1 przedstawiono postępowanie terapeutyczne w zależności od sytuacji klinicznej. U pacjentów z ostrą kwasicą ketonową w chwili rozpoznania, oprócz wyrównania zaburzeń wodno-elektrolitowych, niezbędne jest podanie insuliny we wlewie dożylnym. Jeżeli wywiad i obraz kliniczny sugerują T1DM, należy

wdrożyć intensywną insulinoterapię, a następnie stopniowo rozpocząć edukację pacjenta. W przypadku nastolatków z prawdopodobną T2DM początkowo należy włączyć insulinoterapię, modyfikując dawkę zależnie od stężenia glukozy. Po ustąpieniu objawów ostrej kwasicy ketonowej włącza się metforminę, stopniowo zwiększając dawkę do 2000 mg/dobę [9, 15]. W zależności od wartości glikemii dawka insuliny może być stopniowo zmniejszana [2, 15]. Edukacja pacjenta i jego rodziny jest tak samo istotna, jak w terapii T1DM.

Metformina jest najszerszej przebadanym doustnym lekiem hipoglikemizującym stosowanym u dzieci z T2DM. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu glukoneogenezy w wątrobie oraz zwiększaniu wychwytu insuliny w tkankach obwodowych. Dodatkowo sprzyja zmniejszeniu masy ciała u pacjentów otyłych oraz wpływa korzystnie na gospodarkę lipidową [28].

Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania metforminy u dzieci uzyskano w randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Jonesa i wsp. [29], którzy oceniali jej podawanie przez 16 tygodni w dawce 1000 mg 2 razy na dobę u pacjentów w wieku 10–16 lat. Metformina korzystnie wpłynęła na kontrolę glikemii i wartości HbA_{1c}, powodując nieznaczne objawy niepożądane. Obecnie zaleca się, aby podawanie metforminy u pacjentów bez kwasicy rozpoczynać od dawki 1000 mg podczas obiadu. Jeżeli jest dobrze tolerowana i nie występują objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, po 1–2 tygodniach zwiększa się dawkę do 1000 mg 2 razy na dobę. Nie powinno się stosować metforminy u pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek i wątroby oraz niewydolnością układu krążenia, a także w przypadku planowanych badań radiologicznych z podaniem środka kontrastowego [9].

Metformina jest obecnie jedynym doustnym lekiem hipoglikemizującym dozwolonym do stosowania u pacjentów poniżej 18. roku życia [2]. Saenger i wsp. [30] porównali działanie rosiglitazonu i metforminy w trwającym 24 tygodnie randomizowanym badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 195 otyłych dzieci z T2DM. Wykazano podobne bezpieczeństwo i skuteczność obu leków, jednak w przypadku stosowania rosiglitazonu u dzieci stwierdzono zwiększenie masy ciała o średnio około 3 kg. W innym, trwającym 26 tygodni, randomizowanym badaniu klinicznym porównano działanie metforminy i glimepiridu wśród 263 otyłych nastolatków z T2DM. Nie wykazano znaczących różnic w zakresie wartości HbA_{1c}, jednak — podobnie jak w przypadku rosiglitazonu — również zaobserwowano przyrost masy ciała, o około 2 kg [31].

Ostatnio zwrócono uwagę na możliwość zastosowania w leczeniu T2DM u dzieci analogów glukagono-

podobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like-peptide 1*) oraz amyliny, które modyfikują sekrecję insuliny i utrzymują prawidłową homeostazę glukozy, głównie w fazie poposiłkowej [32]. Glukagonopodobny peptyd 1 stymuluje ośrodek sytości, hamuje apetyt, korzystnie wpływa na sekrecję insuliny w odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy po posiłku, a także obniża stężenie glukagonu po posiłku i reguluje opróżnianie żołądka [33, 34]. U dorosłych analogi amyliny zmniejszają apetyt, powodują zmniejszenie masy ciała, a także obniżają stężenie glukozy poprzez hamowanie sekrecji glukagonu po posiłku [35]. Wymienione hormony nie zostały jednak do tej pory oficjalnie dopuszczone do terapii T2DM u dzieci.

Celem leczenia jest osiągnięcie i utrzymania wartości HbA_{1c} poniżej 6,5–7%, w zależności od wytycznych [3, 36]. W większości przypadków cel ten udaje się osiągnąć za pomocą monoterapii metforminą w powiązaniu z modyfikacją stylu życia. Jednak u części pacjentów, u których kontrola glikemii w trakcie stosowania metforminy pozostaje niewystarczająca, konieczne jest włączenie insulinoterapii [17]. Nie ma jednoznacznych wytycznych, w których wskazano by właściwy moment włączenia insuliny w terapii T2DM u dzieci. W przypadku niedostatecznej kontroli glikemii w trakcie stosowania leków doustnych Hannon i Arslanian [15] proponują podanie insuliny *glargine* na noc w dawce początkowej 0,5 j./kg mc. i modyfikację dawki w zależności od stężenia glukozy we krwi i odsetka HbA_{1c}. Dawkę insuliny *glargine* stosowanej w monoterapii można zwiększyć do 0,6–0,7 j./kg mc./dobę. Jeżeli jednak kontrola glikemii nadal jest niewystarczająca, należy rozważyć podanie przed każdym posiłkiem bolusu insuliny krótkodziałającej.

Powikłania

W populacji dzieci i młodzieży z T2DM takie powikłania, jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, niealkoholowe stłuszczenie wątroby czy zespół metaboliczny, występują znacznie częściej już w chwili rozpoznania niż u pacjentów z T1DM. Progresja tych schorzeń również jest znacznie szybsza [37]. Kershner i wsp. [38], w wielośrodkowym badaniu obejmującym grupę 2448 otyłych dzieci, porównali stężenia lipidów u pacjentów z T2DM i T1DM. W pierwszej grupie u aż 33% stwierdzili stężenie cholesterolu całkowitego przekraczające 200 mg/dl, natomiast w grupie dzieci z T1DM było ich tylko 19%. Stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) przekraczające 130 mg/dl występowało u 24% pacjentów z pierwszej grupy i u 15% z grupy drugiej, triglicerydów powyżej 150 mg/dl — odpowiednio u 29% i 10%, a stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) poniżej 40 mg/dl

— odpowiednio u 44% i 12%. Tylko 1% pacjentów był poddany leczeniu farmakologicznemu z powodu dyslipidemii [37, 38].

Zgodnie z zaleceniami ADA gospodarkę lipidową należy skontrolować u wszystkich pacjentów w chwili rozpoznania cukrzycy, przy czym każdorazowo po wyrównaniu zaburzeń metabolicznych w przebiegu ostrej hiperglikemii i kwasicy ketonowej. U chorych, u których po 6 miesiącach dieta i modyfikacja stylu życia nie zapewnią normalizacji parametrów gospodarki lipidowej, należy rozważyć rozpoczęcie leczenia farmakologicznego statyną [39].

Zmiany naczyniowe u otyłych pacjentów z T2DM powinny zwrócić większą uwagę na prewencję chorób układu krążenia, ze względu na zwiększone ryzyko udaru mózgu i zawału serca [40]. Wśród otyłych nastolatków z T2DM zaobserwowano istotnie większą prędkość fali tętna, która jest miarą sztywności tętnic i koreluje z występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych [41]. W niektórych badaniach wykazano również zwiększoną grubość kompleksu błona wewnętrzna–błona środkowa (IMT, *intima-media thickness*). Urbina i wsp. [40] przeanalizowali ultrasonograficzne parametry oceny tętnic szyjnych w grupie pacjentów z prawidłową masą ciała, otyłych oraz z T2DM, wykazując pogrubienie kompleksu IMT u pacjentów z T2DM w porównaniu z grupą chorych otyłych i z prawidłową masą ciała oraz podwyższenie wskaźnika beta sztywności tętnic zarówno w grupie pacjentów otyłych, jak i z T2DM.

U dzieci z T2DM należy również pamiętać o regularnych pomiarach ciśnienia tętniczego. W chwili udokumentowania nadciśnienia konieczne jest rozpoczęcie jego leczenia, począwszy od modyfikacji stylu życia, zmniejszenia masy ciała, zmiany nawyków żywieniowych i zwiększenia aktywności fizycznej. Jeżeli postępowanie niefarmakologiczne nie wystarcza, lekiem pierwszego wyboru jest inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), zaś w następnej kolejności należy rozważyć dołączenie antagonisty receptora angiotensyny, antagonisty wapnia, leku beta-adrenolitycznego i diuretyku [9]. W populacji dorosłych z T2DM leczenie inhibitorami ACE koreluje ze zmniejszeniem występowania mikroalbuminurii, jednak brakuje badań klinicznych, w których potwierdzono by podobne działanie w populacji dziecięcej [42].

Badania przesiewowe

Identyfikacja grupy pacjentów, u których ryzyko wystąpienia T2DM jest zwiększone, stwarza możli-

wość wprowadzenia strategii opóźniającej wystąpienie pierwszych objawów choroby i zapobiegania ewentualnym powikłaniom. Shah i wsp. [43] przeprowadzili badania oceniające dostępność potencjalnych testów przesiewowych w kierunku nieprawidłowej tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2. Analizie poddano grupę 468 otyłych dzieci, u których średnia wartość BMI wynosiła 34,4 kg/m². Testy laboratoryjne obejmowały pomiary stężeń glukozy i insuliny, odsetka HbA_{1c} oraz nowego parametru biochemicznego — 1,5-anhydroglucitolu. Wykazano, że pomiary wartości HbA_{1c}, 1,5-anhydroglucitolu i glukozy na czczo należą do czynników prognostycznych rozwoju T2DM u otyłych dzieci. Dodatkowo oznaczenie odsetka HbA_{1c} i stężenia 1,5-anhydroglucitolu jest doskonałym wskaźnikiem predykcyjnym w grupie otyłych dzieci z insulinopornością. U otyłych pacjentów (BMI > 85. percentyla) w wieku powyżej 10 lat (lub < 10. rż., jeżeli wystąpiły cechy dojrzewania płciowego) z obecnością przynajmniej dwóch spośród wymienionych czynników ryzyka (obciążający wywiad rodzinny, określone pochodzenie etniczne, czynniki związane z insulinopornością, tj. PCO lub zespół metaboliczny) ADA zaleca pomiar stężenia glukozy w surowicy na czczo co 2 lata. Zalecanym badaniem przesiewowym jest także pomiar stężenia glukozy w 120. minucie OGTT [44].

Podsumowanie

Zróznicowanie T2DM i T1DM w populacji otyłych dzieci stanowi istotny problem diagnostyczno-terapeutyczny, związany niejednokrotnie z podobieństwem objawów klinicznych w obu grupach pacjentów w momencie ujawnienia choroby. W chwili rozpoznania, jeżeli pierwszym objawem choroby jest ostra kwasica ketonowa, należy rozważyć zarówno T1DM, jak i T2DM i wdrożyć insulinoterapię w celu wyrównania zaburzeń metabolicznych. Dopiero po ich wyrównaniu można przeprowadzić szczegółową diagnostykę opartą na oznaczeniu miana przeciwciał i pomiarze stężenia C-peptydu w surowicy krwi. Należy podkreślić, że strategia leczenia dzieci T2DM nie może być prostym odzwierciedleniem terapii w populacji osób dorosłych. W populacji otyłych dzieci z T2DM niezbędne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych w celu ustalenia wskazań do insulinoterapii oraz optymalnych metod leczenia chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze czy dyslipidemia.

Piśmiennictwo

1. Pinhas-Hamiel O., Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J. Pediatr.* 2005; 146: 693–700.
2. Zeitler P. Approach to the obese adolescent with new-onset diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 5163–5170.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 (supl. 1): S64–S71.
4. Copeland K.C., Zeitler P., Geffner M. i wsp.; TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96: 159–167.
5. Malecka-Tendera E., Kalina M., Jarosz-Chobot P. i wsp. Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży w Polsce. *Ped. Pol.* 2004; 79: 897–903.
6. Dabelea D., Bell R.A., D'Agostino R.B. Jr i wsp.; Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716–2724.
7. Tfayli H., Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009; 53: 165–174.
8. Malecka-Tendera E., Erhardt E., Molnar D. Type 2 diabetes mellitus in European children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2005; 94: 543–546.
9. Libman I.M., Arslanian S.A. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm. Res.* 2007; 67: 22–34.
10. Nadanian K., Balasekaran G., Lewy V. i wsp. Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1325–1329.
11. Arslanian S.A., Bacha F., Saad R., Gungor N. Family history of type 2 diabetes is associated with decreased insulin sensitivity and an impaired balance between insulin sensitivity and insulin secretion in white youth. *Diabetes Care* 2005; 28: 115–119.
12. Elder D.A., Prigeon R.L., Wadwa R.P. i wsp. Beta-cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 185–191.
13. Weiss R., Caprio S., Trombetta M. i wsp. Beta-cell function across the spectrum of glucose tolerance in obese youth. *Diabetes* 2005; 54: 1735–1743.
14. Druet C., Tubiana-Rufi N., Chevenne D. i wsp. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 401–404.
15. Hannon T.S., Arslanian S.A. Obesity and type 2 diabetes mellitus in adolescents: what is new? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 2006; 13: 111–118.
16. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Does adiponectin explain the lower insulin sensitivity and hyperinsulinemia of African-American children? *Pediatr. Diabetes* 2005; 6: 100–102.
17. Hannon T.S., Rao G., Arslanian S.A. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 473–480.
18. Kobayashi K., Amemiya S., Higashida K. i wsp. Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents with type 2 diabetes. *Metabolism* 2000; 49: 186–191.
19. Gungor N., Bacha F., Saad R. i wsp. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care* 2005; 28: 638–644.
20. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Adiponectin in youth: relationship to visceral adiposity, insulin sensitivity, and beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 547–552.
21. Lee S., Bacha F., Gungor N., Arslanian S.A. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2006; 29: 51–56.
22. Bush N.C., Darnell B.E., Oster R.A. i wsp. Adiponectin is lower among African Americans and is independently related to insulin sensitivity in children and adolescents. *Diabetes* 2005; 54: 2772–2778.
23. Fagot-Campagna A., Pettitt D.J., Engelgau M.M. i wsp. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an epidemiologic review and a public health perspective. *J. Pediatr.* 2000; 136: 664–672.
24. Tfayli H., Bacha F., Gungor N., Arslanian S. Phenotypic type 2 diabetes in obese youth: insulin sensitivity and secretion in islet cell antibody-negative versus -positive patients. *Diabetes* 2009; 58: 738–744.
25. Service F.J., Rizza R.A., Zimmerman B.R. i wsp. The classification of diabetes by clinical and C-peptide criteria. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1997; 20: 198–201.
26. Jarosz-Chobot P., Otto-Buczkowska E. Dylematy diagnostyczne w różnicowaniu cukrzycy. *Otto-Buczkowska E. red. Cukrzyca w populacji wieku rozwojowego — co nowego?* Cornetis sp. z o.o., Wrocław 2009: 114–122.
27. Hattersley A., Bruining J., Shield J. i wsp. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes* 2009; 10 (supl. 12): 33–42.
28. DeFronzo R.A., Goodman A.M. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
29. Jones K.L., Arslanian S., Peterokova V.A. i wsp. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 89–94.
30. Saenger P., Jones K., Guissou D. i wsp. Benefits of rosiglitazone in children with T2DM. *Horm. Res* 2005; 64: 26 (OR 26-90; abstrakt).
31. Gottschalk M., Danne T., Vlajnic A., Cara J.F. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007; 30: 790–794.
32. Mather K.J., Paradisi G., Leaming R. i wsp. Role of amylin in insulin secretion and action in humans: antagonist studies across the spectrum of insulin sensitivity. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002; 18: 118–126 (abstrakt).
33. Drucker D.J. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998; 47: 159–169 (abstrakt).
34. Gutzwiller J.P., Drewe J., Göke B. i wsp. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: R1541–R1544.
35. Chapman I., Parker B., Doran S. i wsp. Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 838–848.
36. Rodbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S. i wsp.; AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr. Pract.* 2007; 13 (supl. 1): 1–68.
37. Zeitler P. Update on nonautoimmune diabetes in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 2215–2220.
38. Kershner A.K., Daniels S.R., Imperatore G. i wsp. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J. Pediatr.* 2006; 149: 314–319 (abstrakt).
39. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2194–2197.
40. Urbina E.M., Kimball T.R., McCoy C.E. i wsp. Youth with obesity and obesity-related type 2 diabetes mellitus demonstrate abnormalities in carotid structure and function. *Circulation* 2009; 119: 2913–2919.
41. Gungor N., Thompson T., Sutton-Tyrell K. i wsp. Early signs of cardiovascular disease in youth with obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1219–1221.
42. Ruggenti P., Fassi A., Ilieva A.P. i wsp.; Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1941–1951.
43. Shah S., Kublaoui B.M., Oden J.D., White P.C. Screening for type 2 diabetes in obese youth. *Pediatrics* 2009; 124: 573–579.
44. Bobo N., Evert A., Gallivan J. i wsp.; Diabetes in Children Adolescents Work Group of the National Diabetes Education Program. An update on type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education Program. *Pediatrics* 2004; 114: 259–263.