

Dynamika zmian stanu klinicznego dzieci i młodzieży w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1 (sześć lat obserwacji świeżych zachorowań)

Dynamics of the changes of clinical condition of the children and adolescents at the time of diagnosis of type 1 diabetes mellitus under the six years surveillance

²Małgorzata Wójcik, ¹Agata Krawczyk-Ozóg, ¹Agnieszka Ilona Kobylka, ¹Katarzyna Anna Pasternak, ¹Monika Paulina Wołek, ¹Małgorzata Gabriela Sudacka, ¹Barbara Maria Wasyl, ²Jerzy B. Starzyk

²Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, PAIP Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

¹Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, PAIP Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Agata Krawczyk-Ozóg, Małgorzata Wójcik, Klinika Endokrynologii Dzieci i Młodzieży Katedry Pediatrii, PAIP UJCM, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, tel. + 48 12 658 12 77, fax: +48 12 658 10 05, e-mail: agatakrawczyk18@wp.pl

Słowa kluczowe: nowo rozpoznana cukrzyca typu 1, stan kliniczny, choroby współistniejące z DM 1

Key words: new onset diabetes mellitus type 1, clinical condition, coexisting diseases with DM1

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Cukrzyca typu 1 (DM1) jest jedną z najczęściej występujących chorób wieku rozwojowego o początku charakteryzującym się nagłym wystąpieniem typowych objawów. U chorych na DM1 częściej niż w populacji ogólnej występują choroby z autoimmunizacji, w tym endokrynopatie. **Cele.** Charakterystyka stanu klinicznego chorych w momencie rozpoznania DM1 oraz analiza zmian następujących w okresie sześciu lat obserwacji. Określenie częstości występowania chorób współistniejących w momencie rozpoznania DM1. **Materiał i metody.** Badaniem retrospektywnym objęto 523 chorych z DM1 rozpoznaną w latach 2006–2011. W ocenie stanu klinicznego uwzględniono: stan odżywienia, stan nawodnienia, pH krwi, stężenia: glukozy, HbA1c, HCO₃⁻, potasu, sodu oraz fosforanów we krwi, obecność glukozurii i ketonurii, a także współwystępowanie rozpoznanych wcześniej lub równocześnie z DM1 chorób. **Wyniki.** W chwili rozpoznania kliniczne cechy odwodnienia stwierdzono u 48% chorych, średni stopień odwodnienia, wyrażony niedoborem ciężaru ciała, wynosił (-) 4,17%, SD:16,2%. Glukozuria i ketonuria była obecna u odpowiednio 85% i 78% badanych; DKA u 29,17% (w tym u 7,5% ciężka). Średnie stężenia: glukozy 26,39 mmol/l (SD 12,23), HbA1c 11,57% (SD 2,45); średnia wartość pH krwi 7,34 (SD 0,183), HCO₃⁻ 17,56 mmol/l (SD 6,88), K⁺ 4,6 mmol/l (SD 0,63), fosforanów 1,45 mmol/l (SD 0,35). Hipernatremię stwierdzono u 8,3% chorych, po skorygowaniu stężenia sodu uwzględniającego hiperglikemię aż u 43,2%. U 1,34% stwierdzono chorobę Hashimoto, a u 0,96% celiakię. U 3,8% chorych stwierdzono otyłość, u 3,05% przerost migdałków podniebiennych, u 2,1% astmę, a u 1,14% padaczkę. **Wnioski.** Wczesne rozpoznanie DM1 nadal stanowi problem dla pediatrów i lekarzy pierwszego kontaktu, czego wyrazem jest duża częstość DKA, wysokie stężenie glukozy i HbA1c u chorych w momencie rozpoznania

DM1. Rozpoznanie DM1 może ułatwić wiedza o występowaniu u chorego autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i/lub celiakii. Endokrynol. Ped. 13/2014;3(48):25-34.

Diabetes mellitus (DM1) is one of the most common childhood disease with the onset characterized by sudden occurrence of typical symptoms. Patients with DM1 have more often than in general population autoimmune diseases including polyendocrinopathies. **Aims.** The profile of patient's clinical condition at the time of DM1 diagnosis and analysis of the following changes in the period of six years of observation. To determine the prevalence of coexisting diseases at the time of DM1 diagnosis. **Materials and methods.** The retrospective analysis of 523 patients with DM1 diagnosed in 2006-2011. To determine clinical condition there were taken into account: nutritional status, dehydration status, blood pH, levels of: glucose, HbA1c, HCO₃⁻, K⁺, Na⁺ and phosphates in blood, the presence of glucosuria and acetonuria and also coexisting of diseases diagnosed before or during DM1 diagnosis. **Results.** Clinically significant dehydration was present in 48% of patients, mean dehydration degree defined by weight deficiency was (-) 4,17%. Glucosuria and acetonuria were present in 85% and 78% respectively of patients; DKA in 29,17% (including 7,5% of severe DKA). The mean pH was 7,34 (SD 0,183); glycaemia 26,39 mmol/l (SD 12,23), HbA1c 11,57% (SD 2,45), HCO₃⁻ 17,56 mmol/l (SD 6,88), K⁺ 4,6 mmol/l (SD 0,63), phosphates 1,45 mmol / l (SD 0,35), Hypernatraemia was diagnosed in 8,3% of patients, after adjusting it in relation to hyperglycemia, patients with hypernatremia were up to 43.2%. Hashimoto's disease was diagnosed in 1,34% of patients. In 0,96% of patients celiac disease was diagnosed. In 3,8% of DM1 newly diagnosed patients obesity was revealed, in 3,05% tonsillar hypertrophy, in 2,1% asthma, in 1,14% epilepsy. **Conclusions.** Early diagnosis of DM1 is still a problem for pediatricians and GPs which is reflected by high frequency of DKA, high glycaemia and HbA1c in patients at the time of DM1 diagnosis. Knowledge of the presence of Hashimoto's disease or celiac disease in patient can help in making an early diagnosis of DM1. *Pediatr. Endocrinol. 13/2014;3(48):25-34.*

Wstęp

Cukrzyca typu 1 (DM1) jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych wieku rozwojowego, występując z porównywalną częstością u obu płci. Najwyższy roczny wskaźnik zapadalności występuje w Finlandii (64/100 000/rok), a najniższy w Chinach i Wenezueli (0,1/100 000/rok) [1]. W Polsce w ostatnim dwudziestolecu notuje się systematyczny wzrost zapadalności do średniej wartości 12,44/100 000/rok [2]. Potwierdzają to także wyniki badań własnych prowadzonych na populacji byłego województwa krakowskiego, które wykazały zwiększenie współczynnika zapadalności z 5,2 w 1987 r. do 21,9 / 100 000/ rok w 2012 r. [2,3]. Pomimo znacznego postępu badań nad patogenezą DM1 nie udało się dotychczas jednoznacznie ustalić czynników bezpośrednio odpowiedzialnych za jej wystąpienie. Pod uwagę bierze się liczne czynniki środowiskowe, które po nałożeniu się na predysponujący genotyp doprowadzają do zainicjowania zapalenia autoimmunizacyjnego zależnego od limfocytów T, a w konsekwencji do postępującego niszczenia komórek beta wysp trzustkowych [1]. Początkowo proces przebiega bezobjawowo. Choroba manifestuje się klinicznie zwykle dopiero po zniszczeniu 80–90% komórek beta i charakteryzuje się nagłym wystąpieniem typowych objawów: poliurii, polidypsji, zmniejszenia masy ciała, które są

konsekwencjami bezwzględnego niedoboru insuliny i rozwoju hiperglikemii [1]. Trudności w rozpoznawaniu DM1 i opóźnienie rozpoczęcia leczenia są główną przyczyną rozwoju cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) u młodych chorych. Za główny czynnik ryzyka opóźnienia rozpoznania uznaje się wiek pacjenta, szczególnie narażone są dzieci poniżej drugiego roku życia [1–3].

U chorych na DM1 częściej niż w populacji ogólnej występują choroby z autoimmunizacji, w tym endokrynopatie. Częstość autoimmunizacyjnej choroby tarczycy szacowana jest na 15–30%, nieco rzadziej występują: autoimmunizacyjne zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub niedokrwistość złośliwa (5–10%), celiakia (4–9%), bielactwo (2–10%), choroba Addisona (0,5%) [4]. Cukrzyca typu 1 może wchodzić w skład autoimmunizacyjnych zespołów wielogruzołowych (APS). Występuje przed 21 rokiem życia u 14% chorych z APS1 oraz 61% z APS2. Jest stałą składową APS3, jakkolwiek pozostałe składowe choroby w tej grupie pacjentów są rozpoznawane z opóźnieniem lub wcale [4].

Cele

Cele pracy to: (1) Analiza stanu klinicznego chorych w momencie rozpoznania DM1, hospitalizowanych z tego powodu w Klinice Endokrynologii Dzieci i Młodzieży USD UJCM w Krakowie. (2)

Określenie czasu, jaki upłynął od momentu wystąpienia pierwszych objawów do postawienia rozpoznania DM1. (3) Analiza współwystępowania chorób towarzyszących u pacjentów w momencie rozpoznania DM1 oraz porównanie ich częstości występowania z populacją ogólną. (4) Ocena dynamiki zaburzeń w chwili rozpoznania DM1 w okresie sześciu lat obserwacji – od 2006 do 2011 r.

Materiał i metody

Badaniem retrospektywnym objęto 523 chorych (280 chłopców i 243 dziewcząt) w wieku 1–18 lat (śr. 9,6 lat), u których w latach 2006–2011 rozpoznano DM1.

W ocenie stanu klinicznego uwzględniono ocenione w momencie rozpoznania DM1: ubytek masy ciała wyrażony w %, klinicznie istotne cechy odwodnienia (5-10%), występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej, definiowanej jako $\text{pH} < 7,3$, $\text{HCO}_3^- < 15$ mmol/l, bądź ciężkiej cukrzycowej kwasicy ketonowej ($\text{pH} < 7,1$; $\text{HCO}_3^- < 5$ mmol/l), stężenie glukozy we krwi oraz hemoglobiny glikowanej HbA1c, występowanie glukozurii, ketonurii, hipernatremii, hipokaliemii oraz hipofosfatemii.

Na podstawie indywidualnej dokumentacji medycznej przeanalizowano również współwystępowanie rozpoznanych wcześniej lub jednocześnie z DM1 chorób towarzyszących. Porównano ich częstość z częstością występowania w populacji ogólnej, o której dane uzyskano z aktualnych publikacji naukowych [7–12]

Analizę statystyczną wykonano za pomocą pakietu Statistica 10.0.

Wyniki

Klinicznie istotne cechy odwodnienia zostały stwierdzone u 48% chorych, średni ubytek masy ciała wynosił (-) 4,17%, SD:16,2%. Średnia wartość stężenia sodu w surowicy u wszystkich dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 podczas przyjęcia wyniosła 137,18 mmol/l, SD: 5,01 mmol/l. Hipernatremię ($\text{Na} > 143$ mmol/l) stwierdzono u 8,3% tych chorych, natomiast po korekcji stężenia sodu, uwzględniającej hiperglikemię, hipernatremię stwierdzono aż u 43,2 % pacjentów. Średnie stężenie potasu wynosiło 4,6 mmol/l (SD 0,63), fosforu 1,45 mmol/l (SD 0,35). Wartości średnie parametrów oceniających gospodarkę węglowodanową podczas przyjęcia to: stężenie glukozy 26,39 mmol

/l (SD 12,23), HbA1c 11,57% (SD 2,45). Glukozuria była obecna u 85% pacjentów, ketonuria u 78% badanych. Średnia wartość pH krwi to 7,34 (SD 0,183); HCO_3^- 17,56 mmol/l (SD 6,88). Przy przyjęciu 29,17% pacjentów spełniało kryteria cukrzycowej kwasicy ketonowej, w tym 7,5% ciężkiej DKA. Rozpoznanie DM1 miało miejsce w różnym czasie od wystąpienia pierwszych objawów. Średnio wynosił on 3 tygodnie (SD 3,57). Najwięcej rozpoznań stawianych było w czasie mniejszym bądź równym dwu tygodni, jednak aż u 42 (9,3%) pacjentów okres ten przekroczył 6 tygodni. Opóźnienie rozpoznania najczęściej wynikało z błędnej diagnozy lub jednoczesnego wystąpienia objawów innej choroby, które maskowały objawy DM1 lub zmniejszyły czujność lekarza. 32% chorób rozpoznanych bez jednoczesnego rozpoznania DM1 przez lekarza pierwszego kontaktu/pediatrę stanowiły infekcje górnych dróg oddechowych, inne to w 8% zakażenia grzybicze, 6% zapalenie gardła i migdałków, 5% ospa wietrzna, 5% zapalenie płuc, 3% nawracające infekcje dróg moczowych.

W momencie rozpoznania DM1 u 1,34% pacjentów na podstawie obecności przeciwciał p/tyreooperoksydazie, podwyższenia stężenia TSH i obniżenia stężenia fT_4 stwierdzono niedoczynność tarczycy spowodowaną chorobą Hashimoto, u 0,96% na podstawie obecności przeciwciał p/endomysium, a następnie badania histopatologicznego śluzówki jelita cienkiego rozpoznano celiakię. U 3,8% chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą stwierdzono otyłość. Przed zachorowaniem na DM1 u 3,05% badanych występował przerost migdałków podniebiennych, u 2,1% astma, a u 1,14% padaczka. W grupie badanej w momencie rozpoznania DM1 częściej niż w populacji ogólnej występowały: padaczka (1,14% vs 0,07%) [7], celiakia (0,96% vs 0,66% (1-0,33%)) [8], niedobór IgA (0,96% vs 0,15%) [12], zespół Downa (0,60% vs 0,16%) [10], choroba Gravesa-Basedowa (0,4% vs 0,002%) [11] oraz autyzm (0,19% vs 0,17%) [9] (ryc. 1).

W kolejno analizowanych latach zaobserwowano nieznaczne zmniejszenie częstości występowania DKA w chwili rozpoznania DM1, jakkolwiek różnice nie były znamienne statystycznie. Nie stwierdzono znamiennej różnicy w zakresie częstości występowania ciężkiej DKA. Dla żadnego z analizowanych parametrów nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy wartościami w poszczególnych latach (tabela I).

Tabela I. Charakterystyka stanu klinicznego pacjentów z nowo rozpoznaną DM1 w poszczególnych latach. W tabeli przedstawiono odsetek pacjentów z DKA i ciężką DKA, glikozurią i ketonurią oraz średnie i SD: ubytku masy ciała i wartości parametrów biochemicznych w chwili rozpoznania DM1 w poszczególnych latach

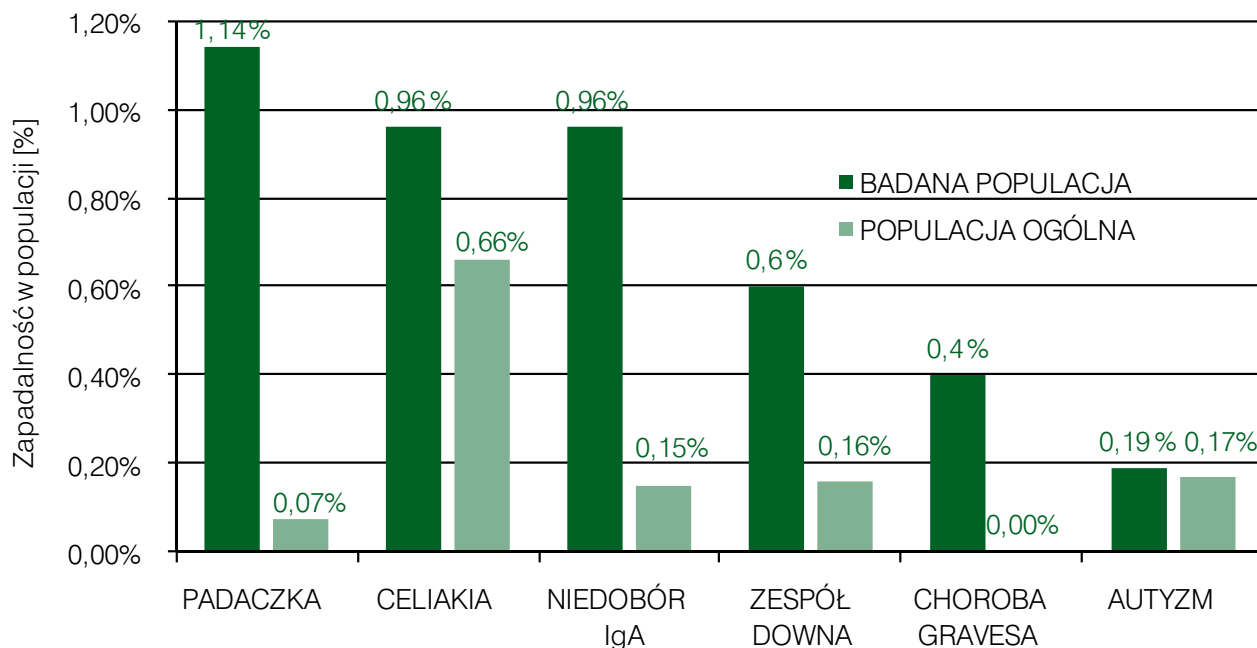
Table I. The characteristic of the clinical condition newly diagnosed DM1 patients in particular years. There is presented in the chart the percentage of patients with DKA and severe DKA, glycosuria, ketonuria, average and SD of: loss of weight, biochemical parameters at the time of the DM1 diagnosis in particular years

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Liczba nowych zachorowań na DM1	81	82	70	84	102	104
Czas trwania objawów przed rozpoznaniem DM1 [tyg.] Średnia (SD)	4,32 (4,4)	2,58 (3,5)	3,45 (4,8)	2,62 (2,5)	2,3 (2,0)	3,16 (3,9)
DKA [%]	30,86	34,15	28,57	27,38	28,43	24,04
Ciężka DKA [%]	9,88	10,97	10	5,95	5,88	4,81
Glukozuria [%]	77,5	92,1	92,5	87,1	85,3	81,5
Ketonuria [%]	71,2	89,03	86,6	77,4	79	69,1
Ubytek masy ciała [%] Średnia (SD)	-6,22 (18,3)	-1,29 (16,7)	-3,1 (17,9)	-4,99 (16,7)	-3,04 (15,6)	-6,84 (12,3)
Glukoza [mmol/l] Średnia (SD)	27,8 (12,9)	28,58 (12,9)	25,06 (11,7)	25,22 (13,0)	26,62 (11,7)	25,13 (11,4)
HbA1c [%]	11,35 (SD 2,428)	10,98 (SD 2,369)	11,80 (SD 2,660)	11,76 (SD 2,175)	11,3 (SD 2,275)	12,18 (SD 2,650)
Sód [mmol/l] Średnia (SD)	137,18 (5,6)	136,21 (4,8)	136,56 (4,3)	135,43 (5,5)	138,08 (5,0)	138,9 (4,2)
Potas [mmol/l] Średnia (SD)	4,54 (0,7)	4,43 (0,6)	4,51 (0,5)	4,58 (0,6)	4,73 (0,8)	4,63 (0,5)
Fosfor [mmol/l] Średnia (SD)	1,42 (0,4)	1,52 (0,7)	1,35 (0,2)	1,42 (0,3)	1,48 (0,2)	1,50 (0,2)
pH Średnia (SD)	7,3 (0,4)	7,33 (0,1)	7,33 (0,1)	7,36 (0,1)	7,35 (0,1)	7,37 (0,1)

Dyskusja

Pomimo rozwoju i coraz większej dostępności metod diagnostycznych, jak również intensywnej edukacji personelu medycznego oraz rodziców i nauczycieli rozpoznanie DM1 w wielu przypadkach nadal stanowi trudność. Kłopoty z rozpoznawaniem DM1 i opóźnienie rozpoczęcia leczenia są główną przyczyną rozwoju powikłań, w tym szczególnie DKA u młodych chorych. Z tego powodu zagadnienie stanu klinicznego dzieci i młodzieży w momencie rozpoznania DM1 jest poruszane w wielu publikacjach na całym świecie [6,16–19,21]. Auto-

rzy starają się bliżej przyjrzeć warunkom, w jakich lekarze stawiają rozpoznanie DM1 w różnych populacjach. Przedstawiają stan kliniczny na podstawie wybranych parametrów jego oceny i analizują możliwe czynniki opóźniające bądź przyspieszające diagnozę. W celu obiektywnej charakterystyki wykorzystywane są badania laboratoryjne [6,16]. Oceny stanu klinicznego powszechnie dokonuje się na podstawie: stanu odżywienia, stanu nawodnienia, pH krwi, stężenia: glukozy, HbA1c, HCO₃⁻, potasu, sodu oraz fosforanów we krwi, obecności glukozurii i ketonurii [17], a także współwystępowania chorób rozpoznanych wcześniej lub jednocześnie



Ryc. 1. Porównanie częstości występowania chorób towarzyszących DM1 w badanej grupie z częstością ich występowania w populacji ogólnej

Fig. 1. The comparison of the prevalence of coexisting diseases with DM1 in study group with that occurring in the general population

z DM1. U dzieci, u których diagnoza nie została postawiona podczas pierwszej wizyty, obserwowano większą ciężkość prezentowanych objawów, ze szczególnym uwzględnieniem nasilenia kwasicy ketonowej, oraz większe zaburzenia w zakresie badań laboratoryjnych. Wykazano bowiem zależność między czasem, który upłynął od wystąpienia pierwszych objawów do rozpoznania DM1, a częstością DKA ($p=0,01$) [6]. Wskazuje to na większe niebezpieczeństwo powikłań w porównaniu z rozpoznaniem o czasie, co potwierdza wyższa średnia wartość HbA1c u osób z DKA w porównaniu z brakiem DKA [18]. Za opóźnienie rozpoznania DM1 uważa się brak trafnej diagnozy na pierwszej wizycie u lekarza, ma to niewątpliwie negatywny wpływ na stan kliniczny dzieci [6,17]. W dotychczas opublikowanych badaniach nie potwierdzono związku płci, obciążonego wywiadu rodzinnego ani wykształcenia matki z opóźnionym rozpoznaniem DM1 [6]. W naszym badaniu postawienie rozpoznania odbyło się w różnym czasie od chwili pojawienia się pierwszych objawów, najczęściej w ciągu mniej niż dwu tygodni, jednak w niektórych przypadkach nawet siedmiu tygodni, podobnie jak w opracowaniach innych autorów [16,17]. Na podstawie przeprowadzonej analizy danych własnych stwierdzono, iż najczęstszymi objawami, z jakimi

pacjenci zgłaszali się po raz pierwszy do lekarzy, były typowe dla DM1 wzmożone pragnienie oraz wielomocz, co potwierdza wyniki uzyskane przez innych autorów [16,17]. W badanej grupie klinicznie istotne wartości odwodnienia na poziomie 5–10% stwierdzono u 48%. Wartość HbA1c, która koreluje z długością trwania hiperglikemii, czyli pośrednio odzwierciedla czas do postawienia trafnego rozpoznania DM1, wynosiła średnio 11,57% (SD 2,45). Podobny wynik uzyskano w badanych podgrupach populacji kaukaskiej oraz afroamerykańskiej [17]. Średnia wartość stężenia glukozy wynosiła tam 30,4 mmol/l. Klasyfikacja powyższych objawów oraz zaburzeń laboratoryjnych odnośnie do wieku badanej grupy wykazuje pewne różnice. Dzieci młodsze (< 5 lat) prezentowały większy ubytek masy ciała, były bardziej zakwaszone, stężenie sodu miało wyższą wartość w porównaniu do dzieci starszych. Natomiast wartość HbA1c była w tej grupie wiekowej najniższa (tabela II). Obserwacje własne jak również dane z piśmiennictwa wskazują jednoznacznie, iż rozpoznanie na podstawie objawów jest najtrudniejsze w najmłodszej grupie wiekowej (< 5 lat) [17,18]. Rozdrażnienie, płacz, brak apetytu mogą być interpretowane jako zachowania charakterystyczne dla wieku dziecka [18]. Na poziomie komórkowym w tej grupie wiekowej niższa rezer-

Tabela II. Porównanie wybranych parametrów oceny stanu klinicznego w momencie rozpoznania DM1 w poszczególnych grupach wiekowych**Table II.** The comparison of the selected parameters of the evaluation of the clinical condition at the time of type 1 diabetes mellitus diagnosis in particular age groups

Wiek [lata]	≤5	6–12	≥13
N (liczba dzieci)	125	225	174
% utraty masy ciała	13,19	14,15	12,23
Glikemia (mmol/l)	29,7	29,4	25,0
Sód (mmol/l)	135	136,3	139,0
HCO ₃ (mmol/l)	17,0	17,3	18,3
HbA1c (%)	10,63	11,88	11,74

wa wydzielnicza komórek beta trzustki prowadzi do szybszego wystąpienia bezwzględnego niedoboru insuliny [19]. Mniejsza tolerancja niedoboru insuliny prowadzi z kolei do wystąpienia DKA, często o ciężkim przebiegu [6]. U starszych dzieci opóźnienie rozpoznania może być z kolei konsekwencją większej niezależności i braku kontroli przez rodziców [18]. Rodzice często nie zwracają uwagi na pojawiające się objawy polidypsji czy poliurii, a w konsekwencji nie są nawet w stanie określić początku występowania objawów, dlatego tak ważne jest staranne przeprowadzenie wywiadu i zbadanie pacjenta [22]. W młodszej grupie wiekowej nie wykazano także związku pomiędzy obciążonym wywiadem rodzinnym i szybkością postawienia rozpoznania [17]. W prezentowanym badaniu własnym także nie wykazano związku między dodatnim wywiadem rodzinnym a czasem, jaki upłynął do postawienia rozpoznania od wystąpienia pierwszych objawów ($p=0,76$).

Jednym z najpoważniejszych powikłań DM1, mogących bezpośrednio zagrażać życiu, jest DKA. W 0,3–1% chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą prowadzi ono do wystąpienia obrzęku mózgu [21]. Na przestrzeni dekady zaobserwowano spadek występowania DKA w momencie rozpoznania cukrzycy typu 1, jednak stopień wyrównania metabolicznego pozostał niezmienny. We Włoszech dzięki specjalnemu programowi edukacyjnemu wśród nauczycieli i lekarzy pierwszego kontaktu częstość występowania DKA w czasie rozpoznania DM1 spadła z 83% do 13% [22, 23]. Wczesne wykrywanie cukrzycy typu 1 pozwala na uniknięcie ciężkich powikłań związanych z DKA oraz zmniejszenie kosztów leczenia i hospitalizacji. W związku z tym

powinno się dążyć do zwiększenia świadomości pacjentów na temat typowych objawów DM1 [22]. Jak wykazano, obecnie około 25–30% pacjentów w momencie rozpoznania DM1 prezentuje cechy DKA, co jest porównywalne z wynikami uzyskanymi w prezentowanej analizie (DKA u 29,17%) [18,22]. W anaizowanym materiale stwierdzono jednak znacznie rzadsze niż w danych opublikowanych przez innych autorów występowanie ciężkiej DKA (7,5% vs 15–50%) [18,22]. Czynnikiem wpływającym na częstość występowania kwasicy ketonowej są: zbyt późne rozpoznawanie objawów DM1 zarówno przez lekarzy, jak i rodziców [6], młodszy wiek dzieci, niższy status socjoekonomiczny populacji oraz mała częstość występowania w niej choroby, co wiąże się z mniejszą wiedzą o cukrzycy i jej objawach [22].

Leczenie cukrzycy typu 1 komplikowane jest przez wiele chorób towarzyszących, które wymagają regularnego monitorowania, oceny i leczenia. Są to: autoimmunizacyjna choroba tarczycy (AITD), celiakia, zaburzenia odżywiania i inne. Wszystkie te jednostki chorobowe mają duży wpływ na ogólny stan zdrowia w aspekcie psychicznym jak i fizycznym, dziecka chorego na cukrzycę typu 1. Wszystkie choroby autoimmunizacyjne towarzyszące DM1 mogą pogarszać kontrolę glikemii i prowadzić do zwiększonego odsetka incydentów hipoglikemii [4].

Celiakia występuje u genetycznie predysponowanych dzieci, ze zwiększoną zapadalnością na DM1. Celiakia w badanej grupie występowała z częstością 1:105. Na podstawie europejskich i amerykańskich badań przesiewowych szacuje się,

że celiakia u osób rasy białej występuje z częstością od 1:100 do 1:300 [8]. Wobec braku szczegółowych danych na temat epidemiologii celiakii w Polsce nie można porównać częstości występowania celiakii u dzieci z cukrzycą typu 1 w badanej grupie z populacją ogólną. Potwierdzono natomiast wyższą częstość występowania celiakii u m.in. dzieci z dodatnim wywiadem rodzinnym, młodszych i z towarzyszącą AITD. Z racji tego, że choroba ta ma ogromną ilość prezentacji klinicznych, ważna jest rutynowa diagnostyka w jej kierunku każdego pacjenta z nowo rozpoznaną DM1 (NASPGHAN, 2005). Badanie przesiewowe w kierunku celiakii powinna być przeprowadzona w momencie diagnozy i co roku przez pierwsze 5 lat, później rzadziej [25]. Częstsze podejmowanie diagnostyki celiakii jest wskazane w sytuacjach klinicznych sugerujących objawy choroby trzewnej lub w przypadku gdy dziecko chore na DM1 ma krewnego pierwszego stopnia z celiakią. Dzieci z cukrzycą typu 1, u których wykryto celiakię podczas badania przesiewowego, powinny być pod opieką pediatry gastroenterologa i na podstawie diagnozy (biopsja jelita cienkiego), powinny otrzymać wsparcie od dietetyka dziecięcego doświadczonego w zalecaniu diety cukrzycowej i bezglutenowej.

Częstość AITD u dzieci z DM1 jest wyższa niż w populacji dzieci bez cukrzycy – od 4 do 50% w zależności od kraju, w którym przeprowadzano badania (Blilimoria et al. 2003; Kordonouri et al. 2002). Obserwuje się wzrastającą zapadalność na AITD w miarę wydłużania się czasu trwania cukrzycy. Choroba występuje też częściej u dziewczynek niż u chłopców (Kordonouri et al. 2002; Burek et al. 1990). ISPAD [25] zaleca screening funkcji tarczycy w postaci analizy TSH podczas diagnozy cukrzycy i co 2 lata w przypadku bezobjawowych pacjentów bez wola tarczycy. Częstsza ocena jest wskazana przy obecności wola.

W analizowanej grupie najczęściej stwierdzaną chorobą współistniejącą w momencie rozpoznania DM1 była otyłość (3,82%). Potwierdzono korelację pomiędzy HbA1c a BMI ($p=0,003$). Te dane wskazują na możliwość potencjalnej pomyłki diagnostycznej przy rozpoznawaniu typu cukrzycy. Dzieci i młodzież z nadwagą lub otyłością, a zwłaszcza te, które nie prezentują w momencie rozpoznania objawów DKA, mogą być traktowane jako pacjenci z cukrzycą typu 2 [26]. Coraz częściej chorzy z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 prezentują kliniczne cechy oporności na insulinę, co dodatkowo komplikuje proces diagnostyczny.

W badanej grupie stwierdzono około 16 razy częstsze niż w populacji ogólnej występowanie padaczki, co znacznie przewyższa częstość podawaną przez innych autorów (w badaniu Ramakrishnan i wsp. częstość sześć razy większa w porównaniu do populacji ogólnej) (ryc. 1) [7, 27]. Związek obu chorób pozostaje niejasny. Przypuszczenia skupiają się na roli autoimmunizacji i na specyficznych przeciwciałach przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD), których stężenie jest podniesione u wielu pacjentów z DM1 jak i w wielu chorobach neurologicznych, w tym w padaczce [29]. Kolejnym zaburzeniem, które w analizowanej grupie występowało częściej niż w populacji ogólnej, był autyzm (191 vs 168/100 000) [9,30]. W ostatnich latach w światowej literaturze coraz częściej pojawiają się doniesienia sugerujące współwystępowanie DM1 oraz zaburzeń z kręgu autyzmu (ASD). Autorzy prac sugerują prawdopodobnie wspólną etiologię autoimmunizacyjną autyzmu i DM1. Denney i in. [33] w swojej pracy opisał niższy odsetek komórek indukujących limfocyty T pomocnicze i obniżony stosunek limfocytów pomocniczych do supresorowych u dzieci z autyzmem jak również niższy odsetek limfocytów z ekspresją receptora dla IL-2 odpowiadających za stymulację mitogenną w porównaniu z grupą kontrolną. Gupta i in. [34] wykazali również zaburzoną równowagę między cytokinami limfocytów Th1 i Th2, która może być istotna w patogenezie autyzmu. Obecnie, poza badaniem własnym, brak jest danych dotyczących częstości współwystępowania ASD i DM1 w populacji dzieci polskich.

Przedstawiona charakterystyka stanu klinicznego pacjentów dowodzi, że wczesne rozpoznanie cukrzycy typu 1 nadal stanowi problem dla pediatrów i lekarzy pierwszego kontaktu, czego wyrazem jest znaczne zaawansowanie choroby i jej powikłań w chwili rozpoznania. Brak poprawy w sześciolletniej obserwacji skłania do konieczności wyczulenia lekarzy, pielęgniarek i rodziców, że w każdym przypadku wystąpienia objawów, takich jak polidypsja, poliuria i utrata masy ciała, należy podejrzewać cukrzycę typu 1.

Wczesne rozpoznanie cukrzycy typu 1 może ułatwić wiedza o występowaniu u chorego autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i/lub celiakii. Również dzieci z rozpoznaną cukrzycą stanowią grupę o podwyższonym ryzyku chorób towarzyszących lub znajdujących się już w subklinicznej fazie cho-

roby, dlatego warto robić badania profilaktyczne w ich kierunku.

Wnioski

1. Przedstawiona charakterystyka stanu klinicznego pacjentów dowodzi, że wczesne rozpoznanie cukrzycy typu 1 nadal stanowi problem dla pediatrów i lekarzy pierwszego kontaktu, czego wyrazem jest znaczne zaawansowanie choroby i jej powikłań w chwili rozpoznania.

2. Czas jaki upłynął od momentu wystąpienia pierwszych objawów do postawienia rozpoznania DM1 średnio wynosił 3 tygodnie.

3. Dzieci z rozpoznaną cukrzycą stanowią grupę o podwyższonym ryzyku chorób towarzyszących lub znajdujących się już w subklinicznej fazie choroby, dlatego warto robić badania profilaktyczne w ich kierunku. Wczesne rozpoznanie cukrzycy typu 1 może ułatwić wiedza o występowaniu u chorego autoimmunizacyjnej choroby tarczycy i/lub celiakii.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C.: Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr. Diabetes*, 2009;10 (suppl. 12), 3-12.
- [2] Ciechanowska M.: Praca doktorska.
- [3] Curzytek M., Wasyl B., Miśkiewicz P. et al.: The incidence of the type 1 Diabetes Mellitus in the pediatric population of Małopolska in the years 2006-2010. *Przegl. Lek.*, 2012;69, Suppl 1,54.
- [4] Witek P.R., Witek J., Pańkowska E.: Type 1 diabetes-associated autoimmune diseases: screening, diagnostic principles and management. *Med. Wieku Rozwoj.*, 2012;16(1), 23-34.
- [5] Gepts W.: Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, 1965;14, 619-633.
- [6] 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.
- [7] Forsgren L., Beghi E., Oun A. et al.: The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur. J. Neurol.*, 2005;12(4), 245-253.
- [8] WGO Practice Guidelines. Celiac disease s. 2.
- [9] Pietras T., Witusik A., Gałecki P.: Autyzm – epidemiologia, diagnoza i terapia. CONTINUO, Wrocław 2010.
- [10] Pietrzyk J.J.: Rola pediatrii pierwszego kontaktu w opiece nad dzieckiem przewlekle chorym; Odcinek 6: Zespół Downa. *Medycyna Praktyczna*, 1999, 80.
- [11] Kumorowicz-Kopiec M., Działkowiak H., Starzyk J. et al.: Zapadalność dzieci na chorobę Gravesa-Basedowa w wybranych regionach Polski południowo-wschodniej. *Przegl. Lek.*, 2004;61, 872-876.
- [12] Wybrane zagadnienia z pediatrii, III. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy pod red. J.J. Pietrzyka, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2004, 113.
- [13] Garg S.K., Chase H.P., Marshall G. et al.: Limited joint mobility in subjects with insulin dependent diabetes mellitus: relationship with eye and kidney complications. *Arch. Dis. Child.*, 1992;67, 96-99.
- [14] Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Lezotte D.C. et al.: Limited joint mobility in diabetes mellitus of childhood: natural history and relationship to growth impairment. *J. Pediatr.*, 1982;101, 874-878.
- [15] Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A. et al.: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th ed.). McGraw-Hill, New York 2005.
- [16] Savova R., Popova G., Koprivarova K. et al.: Clinical and laboratory characteristics of type I (insulin dependent) diabetes mellitus at presentation among Bulgarian children. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1996;34 Suppl, 159-163.
- [17] Kumar A.R., Kaplowitz P.B.: Patient age, race and the type of diabetes have an impact on the presenting symptoms, latency before diagnosis and laboratory abnormalities at time of diagnosis of diabetes mellitus in children. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 2009;1(5), 227-232.
- [18] Klingensmith G.J., Tamborlane W.V., Wood J. et al.: Pediatric Diabetes Consortium. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J. Pediatr.*, 2013;162(2), 330-334.
- [19] Sadauskaitė-Kuehne V., Samuelsson U., Jašinskiene E. et al.: DEBS Study Group: Severity at onset of childhood type 1 diabetes in countries with high and low incidence of the condition. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2002;55, 247-254.
- [20] Rodackia M., Zajdenverga L., Tortoraa R.P. et al.: Characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes in a multi-ethnic population. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2005;69, 22-28.
- [21] Siafarikas A., O'Connell S.: Type 1 diabetes in children – emergency management. *Aust. Fam. Physician.*, 2010;39(5), 290-293.
- [22] Rewers A., Klingensmith G., Davis C. et al.: Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 2008;121(5), 1258-1266.
- [23] de Vries L., Oren L., Leventhal Y. et al.: Decrease in frequency of ketoacidosis at diabetes onset over the past two decades – perspectives of a paediatric tertiary care centre. *Diabet. Med.*, 2012;29(8), 170-175.

- [24] Dittmar M., Kahaly G.J.: Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003;88(7), 2983-2992.
- [25] Ispad diabetes in childhood and adolescence guidelines 2011, 124.
- [26] Kaminski B.M., Klingensmith G.J., Beck R.W. et al.: Body mass index at the time of diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children. *J. Pediatr.*, 2013;162(4), 736-740.
- [27] Ramakrishnana R., Appleton R.: Study of prevalence of epilepsy in children with type 1 diabetes mellitus. *Seizure*, 2012;21(4), 292-294.
- [28] O'Connell M.A., Harvey A.S., Mackay M.T. et al.: Does epilepsy occur more frequently in children with type 1 diabetes. *J. Pediatr. Child. Health*, 2008;44, 586-589.
- [29] Vianello M., Tavolato B., Giometto B.: Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. *Neurol. Sci.*, 2002;23, 145-151.
- [30] Freeman S.J., Roberts W., Daneman D.: Type 1 diabetes and autism – is there a link? *Diabetes Care*, 2005;28, 925-926.
- [31] Iafusco D., Vanelli M., Songini M. et al.: Type 1 diabetes and autism association seems to be linked to the incidence of diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29, 1985-1986.
- [32] Rice C.E., Baio J., Van Naarden B.K. et al.: A public health collaboration for surveillance of autism spectrum disorders. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2007;21, 179-190.
- [33] Denney D.R., Frei B.W., Gaffney G.R.: Lymphocyte subsets and interleukin-2 receptors in autistic children. *J. Autism Dev. Disord.*, 1996;26, 87-97.
- [34] Gupta S., Aggarwal S., Rathanravan B. et al.: Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J. Neuroimmunol.*, 1998;85, 106-109.