

# ZANIM USTALISZ ROZPOZNANIE, ZINTERPRETUJ TO BADANIE

## RADA NAUKOWA DZIAŁU



Dr n. med.  
Anna Turska-Kmieć  
(przewodnicząca)



Prof. dr hab. n. med.  
Teresa Jackowska



Dr hab. n. med.  
Henryk Mazurek



Dr hab. n. med.  
Magda Rutkowska



Dr hab. n. med.  
Piotr Socha

## Wyniki doustnego testu tolerancji glukozy u dwójki dzieci z przygodnymi hiperglikemiami

Barbara  
Głowińska-Olszewska

Klinika Pediatrii, Endokrynologii,  
Diabetologii z Pododdziałem Kardiologii,  
Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku

### Wyniki doustnego testu tolerancj glukozy u dwójki dzieci

| Dziecko | 0 min testu | 30 min testu | 60 min testu | 90 min testu | 120 min testu |
|---------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| I       | 96 mg/dl    | 176 mg/dl    | 202 mg/dl    | 207 mg/dl    | 158 mg/dl     |
| II      | 97 mg/dl    | 186 mg/dl    | 265 mg/dl    | 277 mg/dl    | 285 mg/dl     |

## Dziecko I – opis przypadku

Piętnastoletni chłopiec skierowany został do kliniki z poradni diabetologicznej w celu pogłębienia diagnostyki z powodu obserwowanych od trzech miesięcy podwyższonych wartości glikemii na czczo (do 130 mg/dl, mierzone glukometrem w poradni lekarza rodzinnego). Podwyższoną glikemię na czczo stwierdzono po raz pierwszy przypadkowo w trakcie diagnostyki bólów stawów. Nie zgłaszał żadnych niepokojących objawów związanych z cukrzycą – bez poliurii, polidypsji, ubytku masy ciała, osłabienia. W wywiadzie rodzinnym – cukrzyca ciążowa u matki chłopca oraz niezdiagnozowane hiperglikemie poranne. Przyjęty do kliniki w stanie ogólnym dobrym, w badaniu przedmiotowym bez istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. Wzrost – 178 cm, masa ciała 60 kg, BMI – 19,3 kg/m<sup>2</sup>. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono upośledzoną tolerancję glukozy. Ponadto stwierdzono dość niskie wyrzuty insuliny w trakcie testu OGTT, szczególnie w 0 minucie: 0 min <2, 30 min – 22,9, 60 min – 37,2, 90 min – 70,3 i 120 min – 41,2 μIU/ml. W trakcie hospitalizacji pobrano krew na badanie wartości hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). Na ustalenie rozpoznania pozwoliły wyniki doustnego testu tolerancji glukozy.

### INTERPRETACJA

Wyniki przeprowadzonego doustnego testu tolerancji glukozy wskazują na rozpoznanie upośledzonej tolerancji glukozy. Znaczenie diagnostyczne ma wartość glikemii w 120 minucie testu, która wynosiła 158 mg/dl, przy normie <140 mg/dl. Oznaczanie glikemii w 30, 60 i 90 min nie ma znaczenia diagnostycznego, jednak może być pomocne dla interpretacji oznaczanych równocześnie wartości insuliny. Dodatkowo wykazanie wartości glikemii powyżej 200 mg/dl w czasie innym niż 120 minuta testu chociaż nie jest równoznaczne z rozpoznaniem cukrzycy, sugeruje potrzebę intensyfikacji diagnostyki i dalszej opieki nad pacjentem.

### ZALECENIA

Dieta z wykluczeniem cukrów prostych, dalsza opieka w poradni diabetologicznej. Zaplanowane badania do wykonania: genetyczne w kierunku cukrzycy monogenowej u matki i dwójki dzieci (wskazania – rodzinny wywiad hiperglikemii na czczo – niezdiagnozowane hiperglikemie u matki i cukrzyca ciążowa, uzyskany wynik HbA<sub>1c</sub> 6,9%, powyżej normy).

Wyniki badania genetycznego wykazały istnienie mutacji w genie glukokinazy (GCK) u chłopca i jego matki, natomiast u brata pacjenta nie wykazano mutacji tego genu.

### ROZPOZNANIE OSTATECZNE

Wynik potwierdza rozpoznanie cukrzycy MODY spowodowanej mutacją genu glukokinazy (MODY 2) – u pacjenta i u jego matki.

### ZALECENIA KOŃCOWE

Dieta cukrzycowa, stała kontrola w poradni diabetologicznej (co trzy miesiące). Matce chłopca również zalecono zgłoszenie się do poradni diabetologicznej dla dorosłych.

## Dziecko II – opis przypadku

Szesnastoletni chłopiec, podopieczny poradni schorzeń metabolicznych z powodu hipercholesterolemii, pozostający na diecie hipolipemicznej, skierowany został do kliniki w celu pogłębienia diagnostyki przypadkowo stwierdzonej na czczo hiperglikemii. Pomiary glikemii, wykonywane następnie kilkakrotnie w poradni lekarza rodzinnego wykazywały wartości podwyższone (111-161 mg/dl). Wywiad rodzinny nieobciążony cukrzycą. Chłopiec nie zgłaszał żadnych dolegliwości związanych z objawami cukrzycy.

Przyjęty w stanie ogólnym dobrym. W badaniu przedmiotowym nie wykazano istotnych nieprawidłowości. Wzrost – 180 cm, masa ciała – 77 kg, BMI – 23,9 kg/m<sup>2</sup>. Ciśnienie tętnicze krwi: 125/58 mm Hg. W wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: nieprawidłową glikemię na czczo: 110 mg/dl we krwi żyłnej. Wykonano doustny test tolerancji glukozy: uzyskany wynik pozwolił na jednoznaczne rozpoznanie cukrzycy. Wyniki stężenia insuliny w trakcie testu obciążenia glukozą wykazały niskie wyrzuty tego hormonu w pierwszej godzinie trwania testu, a następnie prawidłowe: 0 min – 3,6, 30 min – 14,7, 60 min – 16,6, 90 min – 75,6, 120 min – 20 μIU/ml. Wyniki lipidogramu: cholesterol całkowity – 183 mg/dl, cholesterol HDL – 42 mg/dl, cholesterol LDL – 133 mg/dl, triglicerydy – 55 mg/dl wykazały skuteczność stosowanej diety hipolipemizującej.

### INTERPRETACJA

Wyniki doustnego testu tolerancji glukozy u dziecka II pozwalają na rozpoznanie cukrzycy: w 120 minucie testu wartość glikemii wyniosła 285 mg/dl (przy wartościach wykluczających cukrzycę <200 mg/dl). Ze względu na brak typowych objawów cukrzycy oraz prawidłową wartość glikemii na czczo (97 mg/dl przy normie <100 mg/dl) rozpoznanie typu cukrzycy, a tym samym właściwe leczenie, na tym etapie diagnostyki nie jest możliwe. Rozpoznanie robocze – cukrzyca o niejasnej etiologii

### DALSZE POSTĘPOWANIE I OBSERWACJA

W trakcie hospitalizacji pobrano chłopcu krew na przeciwciała anty IA2, anty-GAD, ICA oraz wartość hemoglobiny glikowanej. Chłopca i jego matkę edukowano w zakresie stosowania diety cukrzycowej. Już w trakcie pobytu w szpitalu zaobserwowano szybką normalizację profilu dobowego glikemii po zastosowaniu tylko diety: 7.00 – 113, 12.00 – 93, 17.00 – 154, 22.00 – 94 mg/dl. Po wypisaniu ze szpitala w ciągu trzech miesięcy zaobserwowano u chorego spadek masy ciała o 8 kg, wzrost wartości HbA<sub>1c</sub> z 6 do 8%, w badaniach laboratoryjnych: śladowe wydzie-

lanie własnej insuliny na czczo i 2 h po posiłku (kolejne wykonanie testu obciążenia glukozą byłoby błędem!). W zeszycie samokontroli zanotowano wartości glikemii do 300 mg/dl. Do leczenia włączono insulinę w schemacie intensywnej insulinoterapii. Uzyskano dodatnie wyniki badania przeciwciał:

- Przeciwciała przeciwwyspowe (ICA) – 20 (norma 0)
- Przeciwciała anty GAD – 402,55 (norma do 5)
- Przeciwciała anty IA2 – 2,22 (norma do 7,5)

Pozwoliło to na potwierdzenie pewnego rozpoznania cukrzycy typu 1.

## ROZPOZNANIE OSTATECZNE

Cukrzyca typu 1.

## LECZENIE

Intensywna insulinoterapia, systematyczna samokontrola cukrzycy i stała opieka w poradni diabetologicznej.

## Omówienie problemu diagnostycznego

Na podstawie globalnie zgromadzonych danych WHO cukrzycę zaliczono do współczesnych chorób cywilizacyjnych i społecznych, włączono ją do grupy chorób zagrażających ludzkości o zasięgu epidemii. W większości krajów zachodnich w populacji kaukaskiej typ 1 cukrzycy rozpoznaje się w ponad 95% przypadków cukrzycy w wieku rozwojowym, a ponad 50% chorych na cukrzycę typu 1 diagnozowanych jest przed 15 rokiem życia. Typ 2 cukrzycy u dzieci i młodzieży występuje coraz częściej, proporcjonalnie do narastania otyłości oraz przede wszystkim w wysokim odsetku wśród młodzieży z grup etnicznych dużego ryzyka. Europa ma jeden z najwyższych współczynników zapadalności na cukrzycę u dzieci.

Cukrzyca typu 1 jest najczęściej rozpoznawaną chorobą przewlekłą w wieku rozwojowym. „Prosty” do niedawna obraz kliniczny i terapeutyczny choroby został jednak zmieniony przez wzrastającą częstość cukrzycy typu 2 oraz

współczesne możliwości diagnostyki genetycznej, które pozwalają na precyzyjne ustalenie rozpoznania typu cukrzycy monogenowej. Dodatkowo wzrastająca świadomość problemów związanych z zaburzeniami przemiany węglowodanowej w środowisku medycznym sprawiła, że coraz częściej mamy do czynienia z przygodnie wykrytymi hiperglikemiami, bez typowego obrazu klinicznego cukrzycy. Ustalenie właściwego rozpoznania, a co za tym idzie zastosowanie właściwego leczenia, nie zawsze jest jednoznaczne i możliwe od początku stwierdzenia hiperglikemii czy nawet zdiagnozowania cukrzycy. Na szczególne podkreślenie zasługuje również fakt, że testy diagnostyczne służące do wykrywania zaburzeń przemiany węglowodanowej, jak chyba żadne inne badania laboratoryjne, związane są z rygorystycznymi warunkami przeprowadzania, a więc możliwością popełnienia błędów diagnostycznych i interpretacyjnych.

Kryteria diagnostyczne cukrzycy opierają się na pomiarach stężenia glukozy we krwi oraz obecności lub braku objawów. Istnieją trzy sposoby rozpoznania cukrzycy. W każdym przypadku, w którym występuje wątpliwa hiperglikemia, konieczne jest potwierdzenie rozpoznania w kolejnym dniu, za pomocą jednej z trzech metod wymienionych w tabeli 1.

Doustny test tolerancji glukozy (oral glucose tolerance test, OGTT) jest jedną z trzech metod wykrywania cukrzycy i stanu nieprawidłowej tolerancji glukozy. Badanie polega na oznaczeniu wyjściowej glikemii na czczo i 2 h po obciążeniu 1,75 g/kg masy ciała glukozy (maks. do 75 g). W przypadku równoczesnego oznaczania stężenia insuliny celowe jest pobieranie krwi do badania co pół godziny. Wykonanie testu OGTT jest ograniczone wieloma procedurami standaryzacyjnymi. Przed badaniem przez 3 dni należy stosować dietę o normalnej zawartości węglowodanów, a rozpoczęcie badania na czczo musi nastąpić po co najmniej 8-godzinnym wstrzymaniu się od przyjmowania posiłków i picia płynów. Po oznaczeniu glikemii na czczo należy w ciągu 5 minut wypić zalecaną dawkę 250-300 ml

TABELA 1. Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej

| Oznaczenie  | Stężenie glukozy w osoczu  | Interpretacja   |
|---|--|---|
| Glikemia przygodna – oznaczona w próbce krwi pobranej o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku | $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$ mmol/l)   | Rozpoznanie cukrzycy,* jeśli u chorego występują typowe objawy choroby (wzmoczone pragnienie, wielomocz, osłabienie, zmniejszenie masy ciała) |
| Glikemia na czczo – oznaczona w próbce krwi pobranej 8-14 h po ostatnim posiłku   | $< 100$ mg/dl ( $< 5,6$ mmol/l)<br>100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)<br>$\geq 126$ mg/dl ( $\geq 7,0$ mmol/l) | Prawidłowa glikemia na czczo<br>Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)<br>Rozpoznanie cukrzycy*  |
| Glikemia w 120 minucie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT)  | $< 140$ mg/dl ( $< 7,8$ mmol/l)<br>140-199 (7,8 -11,0 mmol/l)<br>$\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$ mmol/l)    | Prawidłowa tolerancja glukozy (NGT)<br>Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)<br>Cukrzyca*  |

\*Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy do rozpoznania cukrzycy wymagane jest dwukrotne potwierdzenie

roztworu glukozy. Po wypiciu roztworu glukozy należy czekać w pozycji siedzącej (leżącej) bez wykonywania wysiłku fizycznego, spożywania dodatkowych posiłków i płynów do ponownego pobrania próbki krwi. Badania nie należy wykonywać w okresie ostrych stanów chorobowych, gorączkowych czy osłabienia organizmu.

Do przyczyn błędów w diagnostyce stanów hiperglikemicznych u dzieci należą:

- spożywanie płynów w nocy (mleko, soki, kaszka), o czym rodzice często zapominają
- aktywność fizyczna dziecka w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy
- samowolne wprowadzenie przez rodziców diety z ograniczeniem węglowodanów prostych przed przeprowadzeniem pełnej diagnostyki.

Współczesna diagnostyka stanów hiperglikemicznych wyróżnia, obok cukrzycy:

- IGT (impaired glucose tolerance) – stan upośledzonej tolerancji glukozy
- oraz IFG (impaired fasting glucose) – upośledzona glikemia na czczo (tab. 1).

U osób, u których spełnione są kryteria tych stanów, rozpoznaje się stan przedcukrzycowy, co wskazuje na występowanie u nich względnie dużego ryzyka rozwoju cukrzycy.

Cukrzyca u dzieci zwykle rozpoczyna się od wystąpienia typowych objawów, takich jak: wielomocz, wzmożone pra-

gnienie, zaburzenia widzenia oraz zmniejszenie masy ciała połączone z glikozurią i ketonurią. Rozpoznanie zostaje zwykle szybko potwierdzone przez stwierdzenie znacznego zwiększenia stężenia glukozy we krwi. Nieuwzględnienie możliwości wystąpienia cukrzycy lub objawy nietypowe mogą spowodować opóźnienie rozpoznania. Brak objawów lub występowanie łagodnych objawów cukrzycy i przemijająca hiperglikemia stwierdzona przypadkowo lub w przebiegu ostrego zakażenia, urazu, lub pod wpływem innego czynnika stresogennego nie powinny upoważniać do rozpoznania cukrzycy. Nie należy rozpoznawać cukrzycy na podstawie jednokrotnego oznaczenia glukozy w osoczu. Ustalenie rozpoznania może wymagać dłuższej obserwacji. Na podkreślenie zasługuje również konieczność oznaczania glikemii do celów diagnostycznych w osoczu krwi żyłnej. Oznaczanie stężenia glukozy glukometrem nie jest zaakceptowane do celów diagnostyki cukrzycy, a jedynie do samokontroli chorych z już rozpoznaną cukrzycą.

Rozróżnienie między cukrzycą typu 1, typu 2 a cukrzycą monogenową ma istotne konsekwencje zarówno dla decyzji terapeutycznych, jak i edukacji chorych. Bez względu na typ cukrzycy dziecko z objawami ciężkiej hiperglikemii, z ketonemią zawsze wymaga początkowo insulinoterapii w celu odwrócenia nieprawidłowości metabolicznych. W tabeli 2 zestawiono cechy charakterystyczne rodzajów cukrzycy występujących u dzieci i młodzieży. Oznaczanie

TABELA 2. Objawy kliniczne cukrzycy typu 1, typu 2 oraz cukrzycy monogenowej u dzieci i młodzieży (wg 1 poz. piśm.)

| Objawy   | Cukrzyca typu 1                        | Cukrzyca typu 2  | Cukrzyce monogenowe   |
|--|--|--|---|
| Dziedziczenie  | Wielogenowe                            | Wielogenowe  | Jednogenowe   |
| Wiek zachorowania  | 6 miesiąc życia do wczesnej dorosłości | Zwykle okres dojrzewania płciowego (lub później)                             | Często po zakończeniu dojrzewania płciowego, z wyjątkiem defektu glukokinazy oraz cukrzycy noworodkowej |
| Objawy kliniczne   | Najczęściej ostre, gwałtowne           | Zróżnicowane: od łagodnych o powolnym (często podstępny) rozwoju do ciężkich | Zróżnicowane (w przypadku defektu glukokinazy mogą zostać stwierdzone przypadkowo)                      |
| Skojarzenie z  |  |  |   |
| Autoimmunizacją  | Tak                                    | Nie  | Nie   |
| Ketozą   | Tak                                    | Nie  | Nie   |
| Otyłością  | Jak w populacji ogólnej                | Często zwiększona  | Jak w populacji ogólnej   |
| Rogowaceniem ciemnym   | Nie                                    | Tak  | Nie   |
| Częstość (% wszystkich przypadków cukrzycy u dzieci i młodzieży) | Zwykle >90                             | W większości krajów <10 (w Japonii 60-80)                                    | ? 1-3   |
| Występowanie cukrzycy u rodzica                                  | 2-4%                                   | 80%  | 90%   |

markerów cukrzycy, takich jak autoprzeciwciała przeciw wyspocelkom (islet cell antibodies, ICA), przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (glutamic acid decarboxylase, GAD), przeciwciała przeciwko fosfatazie tyrozynowej (IA2) czy autoprzeciwciała przeciwinsulinowe (insulin autoantibodies, IAA) może pomóc w niektórych sytuacjach. Z kolei oznaczanie stężenia insuliny albo peptydu C może być przydatne w diagnostyce cukrzycy typu 2 u dzieci.

Cukrzyca monogenowa jest wynikiem dziedziczenia jednej lub wielu mutacji w obrębie jednego genu. Może być dziedziczona dominująco, recesywnie lub być wynikiem nowo powstałej mutacji powodującej wystąpienie sporadycznego przypadku. Możliwość występowania innego typu cukrzycy u dziecka należy brać pod uwagę w następujących sytuacjach: autosomalny dominujący typ dziedziczenia cukrzycy w rodzinie, choroby współistniejące (głuchota, zanik nerwu wzrokowego lub cechy znanych zespołów chorobowych), znacznego stopnia insulinooporność, niewielkie lub zerowe zapotrzebowanie na insulinę poza okresem częściowej remisji, cukrzyca noworodkowa i rozpoznana w pierwszych 6 miesiącach życia, łagodna hiperglikemia na czczo (stwierdzana w młodym wieku lub występująca rodzinnie). U większości chorych z potwierdzoną genetycznie cukrzycą monogenową początkowo błędnie rozpoznawana jest cukrzyca typu 1 lub 2. Poprawne zdiagnozowanie cukrzycy monogenowej ma istotne znaczenie, ponieważ pozwala przewidzieć przebieg kliniczny choroby, wyjaśnić obecność innych związanych z nią objawów klinicznych, a co najważniejsze, wprowadzić najbardziej odpowiednie leczenie. Ustalenie rozpoznania niesie konsekwencje dla innych członków rodziny, często powodując zmianę diagnozy i leczenia innych krewnych chorych na cukrzycę oraz umożliwiając właściwe poradnictwo genetyczne.

Łagodna hiperglikemia na czczo najczęściej spowodowana jest mutacjami glukokinazy (MODY 2). U dzieci i młodych dorosłych stwierdza się zwiększenie stężenia glukozy na czczo do wartości 5,5-8,5 mmol/l (99-144 mg/dl).

Zawsze budzi to podejrzenie, że u tych osób może się rozwinąć cukrzyca typu 1 albo że u chorego występuje cukrzyca typu 2. Tymczasem znaczna część tych chorych

z utrwaloną hiperglikemią na czczo jest heterozygotami w zakresie mutacji genu glukokinazy.

Objawy sugerujące rozpoznanie mutacji glukokinazy:

- Hiperglikemia na czczo jest utrwalona i stabilna przez miesiące i lata
- Wartość HbA1C jest typowo poniżej lub tuż powyżej górnej granicy normy (5,5-5,7%).
- W OGTT zwiększenie stężenia glukozy jest małe
- U rodziców może występować cukrzyca typu 2 lub mogą nie chorować na cukrzycę.

## Podsumowanie

Cukrzyca u dzieci jest najczęstszą chorobą przewlekłą wieku rozwojowego. Wzrost występowania otyłości u dzieci, związany z cukrzycą typu 2, a także postępy genetyki molekularnej, które doprowadziły do zidentyfikowania genów związanych z większością scharakteryzowanych klinicznie monogenowych postaci cukrzycy sprawiły, że w populacji wieku rozwojowego rozpoznaje się obecnie co najmniej kilka typów tej choroby. Coraz częściej również początek diagnostyki zaburzeń przemiany węglowodanowej u dziecka rozpoczyna się od przygodnie stwierdzonej hiperglikemii. Dalsze postępowanie powinno być skierowane na właściwe rozpoznanie stanu hiperglikemicznego, ze szczególnym uwzględnieniem zasad przeprowadzania testów diagnostycznych. Przy rozpoznaniu cukrzycy powinno się dążyć do jak najszybszego ustalenia właściwej etiologii choroby w celu zastosowania odpowiedniego leczenia czy też porady genetycznej dla całej rodziny.

## ZALECANE PIŚMIENNICTWO

- Rozpoznanie i leczenie cukrzycy u dzieci i młodzieży. Aktualne wytyczne International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD). Medycyna Praktyczna/Pediatrics. Wydanie Specjalne 2010;4.
- Borowiec M, Zmysłowska A, Młynarski W. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w cukrzycach monogenowych u dzieci. Standardy Medyczne/Pediatrics. 2010;7:399-406.
- Jarosz-Chobot P, Otto-Buczowska E. Epidemiologia cukrzycy typu 1. Standardy Medyczne/Pediatrics. 2010;7:392-398.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2011. Diabetologia Praktyczna. 2011. Sieradzki J. Cukrzyca. Tom I. Wydawnictwo ViaMedica, 2010.