

Novinky v dětské diabetologii

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.

Pediatrická klinika UK 2. LF a FN v Motole, Praha

Článek si klade za cíl seznámit pediatriy se základními směry, kterými se dětská diabetologie v posledních letech vyvíjela. Zaměřuje se na následující oblasti: vývoj epidemiologických parametrů dětského diabetu, možnosti jeho predikce a prevence, změny v diagnostice diabetu, nová kritéria kompenzace dětského diabetu, diferenciální diagnostika diabetu a technologické novinky v diabetologii.

Klíčová slova: diabetes 1. typu, epidemiologie, diagnostická kritéria, kompenzace, predikce, uzavřený systém.

What is new in pediatric diabetes

The aim of this article is to present the overview about basic developments in pediatric diabetes in several years. The paper included following topics: 1. Changes in epidemiological characteristics in childhood diabetes, 2. Prediction of type 1 diabetes (T1D), 3. Possibilities of prevention T1D, 4. Update on diagnostics of diabetes, 5. New criteria of diabetes control in children, 6. Differential diagnostics of diabetes, and 7. Diabetes technology news.

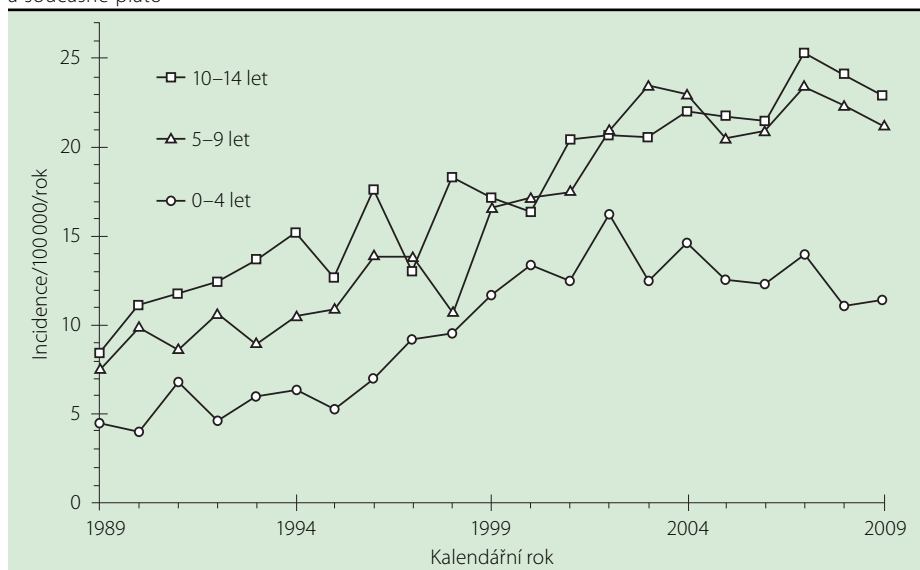
Key words: type 1 diabetes, epidemiology, diagnostic criteria, diabetes control, prediction, closed-loop system.

Pediatr. praxi 2013; 14(4): 225–227

Epidemiologie dětského diabetu

Není žádnou novinkou, že počet diabetických dětí v Evropě za posledních 20 let výrazně narostl. Zatímco v roce 1989 se standardizovaná incidence diabetu u nás pohybovala okolo 8 případů na 100 000 zdravých dětí, v roce 2005 byl diabetes diagnostikován u 18 ze 100 000 dětí. Nejvyššího nárůstu jsme byli svědky ve druhé polovině 90. let, kdy incidenční křivka stoupala rychlostí více než 5 % za rok. K nejvyššímu nárůstu docházelo u nejmenších dětí ve věku do 4 let, což má svoje negativa v delší době trvání diabetu u těchto dětí, v důsledku čehož se zhoršuje jejich prognóza stran vývoje pozdních diabetických komplikací. Nicméně, jak je ukázáno na grafu 1, údaje z posledních let jednoznačně prokazují, že vzestup incidence diabetu se v České republice přibližně od roku 2002 zastavil. Současně pokleslo i procento nově diagnostikovaných dětí předškolního věku (1). Jedná se tedy o pozitivní trend, přestože ještě příznivější by bylo, pokud by se počet dětí s nově manifestovaným diabetem začal snižovat – k čemuž zatím nedochází. Popsané epidemiologické trendy si prozatím neumíme nijak vysvětlit. Z registrů jiných evropských zemí však víme, že podobné kolísání incidence je u diabetu 1. typu (DM1) poměrně často vídané. Přechodnou několikaletou stabilizací počtu nově hlášených případů bylo možné vysledovat ve Švédsku, Norsku, Litvě i dalších zemích. Nakonec však byla často následována novým vzestupem. Zda tomu tak bude i u nás, není možné v současné době předvídat, nicméně vývoj české incidenční křivky potvrzuje problematičnost jakýchkoli predikcí. Poslední

Graf 1. Vývoj incidence diabetu podle věkových kategorií u českých dětí v letech 1989–2009. Z obrázku je patrný mírný vzestup incidence DM1 mezi lety 1989–1995, následovaný rychlým nárůstem 1995–2004, a současné plató



článek evropské studie EURODIAB (2) totiž předpokládal další rychlý nárůst incidence diabetu v regionu střední Evropy, což se ukazuje jako mylné i vzhledem ke stabilizaci incidence v sousedním Maďarsku (3).

Predikce a prevence DM1

DM1 je multifaktoriální onemocnění, na jehož vzniku se podílejí vlivy genetické, imunologické i faktory prostředí. Metody predikce tohoto typu diabetu, tedy diagnostiky autoimunitní inzultidy v prediabetické fázi, se v poslední době velmi zpřesnily. Dnes jsme schopni pomocí analýzy genetických a imunologických faktorů zjistit, zda se u konkrétního dítěte rozvine DM1, s více než 85% pravděpodobností. Přispěl k tomu

jistě i objev nové autoprotilátky specifické pro DM1 k dosud používaným třem: anti-GAD (protilátka proti dekarboxyláze kyseliny glutamové), anti-IA2 (protilátka proti tyrozinové fosfatáze) a protilátka proti inzulinu. Jedná se o protilátku proti zinkovému transportéru 8 (anti-ZnT8) (4). ZnT8 je bílkovina, která je přítomna v membráně beta buněk a svou aktivitou přispívá k produkci inzulinu. Pokud je beta buňka poškozena autoimunitním procesem, dojde k odhalení tohoto kryptického autoantigenu a k tvorbě protilátek proti němu. Vyšetření protilátek specifických pro diabetes používáme k průkazu DM1 u dětí zejména v těchto případech:

1. Porušená glukózová tolerance nebo zvýšená glykemie nalačno

- Nová manifestace diabetu (v případě negativity autoprotilátek je možno myslet na monogenní diabetes)
- Diagnostika prediabetu u prvostupňových příbuzných diabetických dětí (s vědomím stále velmi omezených možností prevence DM1)

Možnost vyšetřování anti-ZnT8 přispívá ke zpřesnění diagnostiky DM1 – pouze tuto autoprotilátku má při záchytu diabetu přibližně 5–10 % dětí, které je možno správně diagnostikovat a vést adekvátní terapii.

Prevence diabetu 1. typu

Výzkum vedoucí k možnosti terapeutického zásahu v preklinické fázi DM1 se považuje za jeden z nejnadějnějších směrů současné diabetologie. Bohužel, výsledky nedávných klinických studií tomu příliš nenasvědčují. Nezdařilo se podávání autoantigenů dekarboxylázy kyseliny glutamové (GAD) (5), stejně jako aplikace monoklonální protilátky proti CD3+ buňkám (teplizumab) (6). V obou případech se jednalo o placebem kontrolované randomizované studie, kdy byla testovaná látka podávána dětem s novou manifestací DM1. Základním sledovaným parametrem byla dávka inzulínu ve vztahu ke glykovanému hemoglobinu, vedlejším potom stimulovaná hladina C-peptidu v období po začátku diabetu. Přestože analýza prokázala určité parciální zlepšení u některých věkových skupin dětí, v základních parametrech nebyl zjištěn rozdíl mezi intervenovanou a kontrolní skupinou. Pro děti v prediabetické fázi tedy v současné době není žádná možnost ovlivnění průběhu inzulinoty před začátkem klinických příznaků a zahájení terapie inzulínem.

Další často zmiňovanou potenciální možností, jak ovlivnit diabetes před počátkem klinických příznaků, je aplikace vitamínu D. Je sice známo, diabetické děti mají o něco nižší hladiny 25-hydroxyvitamínu D₃, nicméně preventivní podávání tohoto vitamínu se ukázalo jako neúčinné (7). Vztah mezi vitamínem D a diabetem 1. typu je tedy stále spíše nejasný.

Diagnostická kritéria diabetu

V roce 2010 přijala Americká diabetická asociace upravená diagnostická kritéria diabetu (tabulka 1) (8). Kromě již poměrně dlouho zavedených kategorií, tedy 1. glykémie $\geq 11,1$ mmol/l zjištěné kdykoli v průběhu dne nebo 2. zvýšené glykémie nalačno ($\geq 7,0$ mmol/l) nebo 3. glykémie převyšující 11,1 mmol/l ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu přibýlo mezi tato kritéria zvýšení glykovaného hemoglobinu

Tabulka 1. Diagnostická kritéria diabetu podle posledního doporučení Americké diabetické asociace (8). Pokud se nejedná o jednoznačnou hyperglykémii, kritéria 2–4 musí být ověřena opakovanými testy. Glykémie se stanovuje ve venózní plazmě

Glykémie kdykoli v průběhu dne $\geq 11,1$ mmol/l doprovázená symptomy diabetu
nebo
Glykémie nalačno (alespoň po 8hodinovém lačnění) $\geq 7,0$ mmol/l
nebo
Glykémie ve 120. minutě orálního glukózového tolerančního testu $\geq 11,1$ mmol/l
nebo
Hodnota glykovaného hemoglobinu ≥ 48 mmol/mol

Tabulka 2. Kritéria kompenzace diabetu u dětí dle nového doporučení České diabetologické společnosti ČLS JEP (9)

	Kompenzace		
	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
Glykémie nalačno (mmol/l)	5–8	8–9	> 9
Glykémie po jídle (mmol/l)	5–10	10–14	> 14
Glykémie před spaním (mmol/l)	6,7–10	4,4–6,6 nebo 10–11	< 4,4 nebo > 11
Glykémie v noci (mmol/l)	4,5–9	4,0–4,4 nebo 9–11	< 4 nebo > 11
HbA _{1c} (mmol/mol)	< 59	59–75	> 75

(HbA_{1c}). Je to rozhodně krok správným směrem. Stanovení hladiny glykovaného hemoglobinu představuje velmi jednoduché a levné vyšetření, které může výrazným způsobem pomoci u dětí s náhodně zjištěnými hraničními hodnotami glykémie nebo při glykosurii. Na rozdíl od glykémie vyšetřené kdykoli v průběhu dne, která výrazně kolísá, a pokud je nižší než 11,1 mmol/l, nejedná se o diagnostickou hodnotu, má HbA_{1c} výhodu ve svém dlouhém poločas. Pomocí hladiny HbA_{1c} můžeme získat důležitý údaj o průměrné glykémii za období posledních 4–6 týdnů. Orální glukózový toleranční test stále představuje zlatý standard hodnocení glukózové tolerance, nicméně jeho provedení indikujeme u nejasných stavů až na základě vyšetření glykémie nalačno a HbA_{1c}.

Nová kritéria kompenzace diabetu

Česká diabetologická společnost vydala v roce 2012 nová kritéria kompenzace diabetu (tabulka 2) (9), která vycházejí z doporučení Mezinárodní společnosti dětské a adolescentní diabetologie (ISPAD) (10). Z porovnání s předchozí verzí kritérií vyplývá zpřísnění kritérií pro uspokojivou kontrolu diabetu. To je jistě potěšitelné, protože dosažení optimální kontroly po celou dobu trvání diabetu je neúčinnější prevencí pozdních diabetických komplikací, a proto by rodiče diabetických dětí i děti samy měli být pravdivě informováni o tom, které glykémie jsou pro jejich dítě ještě akceptovatelné a které již nikoli. Na rozdíl od dříve tradovaného názoru, že glykémie v prepubertálním

období nehrají roli při rozvoji angiopatií, je dnes zcela zřejmé, že uspokojivá kompenzace i v tomto období snižuje riziko diabetických komplikací v dospělosti. Nová kritéria kompenzace diabetu u dětí bychom měli zahrnout do pravidelných edukačních programů vzhledem k tomu, že vědomí přísnějších glykemických kritérií je asociováno s lepší kontrolou diabetu, což sekundárně zlepšuje prognózu dnešních diabetických dětí.

Mohou mít děti s monogenním diabetem ketoacidózu?

Absence diabetické ketoacidózy (DKA) byla donedávna považována za jeden ze základních diferenciálně diagnostických znaků, který odlišoval monogenně podmíněný diabetes od DM1. Další dva parametry, které zohledňujeme při rozhodování o indikaci molekulárně-genetického testování na MODY, jsou přítomnost diabetu alespoň ve třech generacích a negativita protilátek specifických pro DM1. Na základě dvou kazuistik se však ukázalo, že i pacienti s MODY3 (mutace genu pro hepatální nukleární faktor 1- α) mohou za určitých okolností dospět do DKA (11). Šlo o mladé dospělé s dlouhodobě velmi neuspokojivou kompenzací diabetu, kteří se do těžké DKA (pH < 7,1) dostali na základě dalšího precipitujícího faktoru, kterým byla gastroenteritida spojená se zvracením, resp. alkoholický exces. Z tohoto pozorování vyplývá, že v případě výrazné klinické suspekce na monogenní diabetes není přítomnost DKA kontraindikací genetické analýzy. Nemělo by se však jednat o ketoacidózu

při manifestaci diabetu, ta je prakticky diagnostická pro DM1.

Novinky v technologii diabetu

Boom moderních technologií v terapii diabetu začal koncem minulého století rutinním využíváním inzulinových pump, na které v posledních 10 letech navázaly kontinuální monitory glykemie, a – pravděpodobně – bude pokračovat postupným spojováním těchto dvou modalit do uzavřeného okruhu kontinuální monitor glykemie – inzulinová pumpa. Pokud by se taková technologie ukázala jako funkční, spolehlivá a bezpečná, způsobilo by to naprostý převrat v léčbě diabetu nejen u dětí, protože by odpadla nutnost dodržování diabetické diety a režimu, stačilo by (zjednodušeně) nastavit glykemii, na které chceme pacienta udržovat. Přestože se na první pohled zdá, že vývoj nepokračuje takovým tempem, jaké bychom si přáli, dochází postupně, krok po kroku, k propojování dat z kontinuálních monitorů glykemie s inzulinovými pumpami. Posledním úspěchem na tomto poli je použití uzavřeného systému již mimo prostory zdravotnického zařízení. Kolegové z Izraele, Německa a Slovinska vyzkoušeli efektivitu a bezpečnost uzavřeného systému na třech táborech pro diabetické děti, jejich výsledky byly zcela excelentní (12). V porovnání s léčbou inzulinovou pumpou došlo ke zlepšení ve všech hlavních parametrech, snížila se průměrná glykemie a zkrátilo období v hypo- a hyperglykemii. Základem uzavřeného systému je software, který interpretuje data

z kontinuálního monitoru, aby inzulinová pumpa dodávala pouze tolik inzulinu, kolik pacient potřebuje. Uvědomíme-li si, že inzulin se pumpou neaplikuje do portálního řečiště, ale subkutánně (zpoždění přibližně 15 minut proti fyziologické produkci inzulinu beta-buňkou), a že kontinuální monitor glykemie neměří glykemii, nýbrž koncentraci glukózy v intersticiu (zpoždění dalších 20–30 minut), je poměrně překvapivé, že je možné takový systém uvést do klinické praxe. Prakticky systém pracuje tak, že inzulinová pumpa dodává na základě analýzy dat z kontinuálního monitoru mikrodávky inzulinu pomocí běžného bazálního nastavení, které se mění na podkladě glykemických trendů a predikcí jejich vývoje. Mezi potenciálními budoucími možnostmi terapie diabetu je tato nepochybně nejnadhlednější, výsledky klinických studií jsou velmi povzbudivé a naznačují, že dnešní diabetické děti by se tohoto „převratu v diabetologii“ mohly zanedlouho dočkat.

Poděkování: Podpořeno projektem MZČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN Motol).

Literatura

1. Cinek O, Kulich M, Šumník Z. The incidence of type 1 diabetes in young Czech children stopped rising. *Pediatr Diabetes* 2012; 13(7): 559–563.
2. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia* 2012; 55(8): 2142–2147.
3. Gyürüs EK, Patterson C, Soltesz G. Hungarian Childhood Diabetes Epidemiology Group. Twenty-one years of prospective incidence of childhood type 1 diabetes in Hunga-

ry – the rising trend continues (or peaks and highlands?). *Pediatr Diabetes* 2012; 13(1): 21–25.

4. Andersson C, Larsson K, Vaziri-Sani F, et al. The three ZNT8 autoantibody variants together improve the diagnostic sensitivity of childhood and adolescent type 1 diabetes. *Autoimmunity* 2011; 44(5): 394–405.
5. Ludvigsson J, Krisky D, Casas R, et al. GAD65 antigen therapy in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012; 366(5): 433–442.
6. Sherry N, Hagopian W, Ludvigsson J, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378(9790): 487–497.
7. Simpson M, Brady H, Yin X, et al. No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia* 2011; 54(11): 2779–2788.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl. 1): S62–S69.
9. Česká diabetologická společnost. Doporučený postup péče o nemocné s diabetem 1. typu. DMEV 2012; 15(1): 8–11.
10. Revers M, Pihoker C, Donaghue K, et al. Assessment and monitoring of glycemic control. *Pediatr Diabetes* 2009(Suppl 12); 10: 71–81.
11. Průhová S, Dušátková P, Neumann D, et al. Two Cases of Diabetic Ketoacidosis in HNF1A-MODY Linked to Severe Dehydration: Is It Time to Change the Diagnostic Criteria for MODY? *Diabetes Care* 2013; Apr 22 [Epub ahead of print].
12. Phillip M, Battelino T, Atlas E, et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368(9): 824–833.

Článek doručen redakci: 28. 5. 2013

Článek přijat k publikaci: 7. 6. 2013

doc. MUDr. Zdeněk Šumník, Ph.D.
Pediatrická klinika UK 2. LF
a FN v Motole, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
zdenek.sumnik@lfmotol.cuni.cz

