

SMERNICE ZA ZGODNJO PREPOZNAVNO SLADKORNE BOLEZNI TIP 2 MED OTROCI IN MLADOSTNIKI V SLOVENIJI

Tadej Battelino

Pogostnost debelosti in z njo sladkorne bolezni tip 2 strmo narašča tudi pri otrocih, mladostnicah in mladostnikih. Podatki za slovenske otroke, mladostnice in mladostnike kažejo, da je stopnja debelosti v Sloveniji primerljiva z drugimi državami Evropske skupnosti, s tem pa je primerljiva tudi stopnja ogroženosti za razvoj sladkorne bolezni. Prekasno odkrita sladkorna bolezen tip 2 lahko povzroča kasne zaplete sladkorne bolezni že pred 40 letom starosti, zato je pravočasno odkrivanje sladkorne bolezni tip 2 in njeno zdravljenje pri v tej starostni skupini ključnega pomena.

V letu 2010 smo oblikovali smernice za obravnavo debelosti, hiperlipidemij pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji. Namen teh smernic je, da bi čim bolj zgodaj prepoznali ogrožene skupine otrok in mladostnikov v Sloveniji in z zgodnjo intervencijo zaustavili porast debelosti ter s tem povezanih pričakovanih zapletov na različnih organskih sistemih.

V letu 2011 delo KOEDBP nadaljuje z delitvijo posameznih segmentov dela na primarni, sekundarni in terciarni nivo. Postopno bodo oblikovani:

1. Primarni centri
2. Sekundarni centri
3. Terciarni center
4. Delovna skupina pri Združenju za pediatrijo, ki bo koordinirala nadaljnje delo na področju debelosti

1. Delo primarnih centrov

Pediatri širom Slovenije izvajajo preventivne preglede pri celotni populaciji otrok in mladostnikov. Izvajajo zdravstveno vzgojno delo tako pri otrocih, kot tudi s starši.

Njihova naloga je prepoznavati ogrožene skupine otrok, ocena dejavnikov tveganja za razvoj SBT2 (obremenilna družinska anamneza, meritev krvnega sladkorja, holesterola, krvnega tlaka, prepoznavanje akantoze, hirzutizma, motenj menstrualnega cikla v povezavi z debelostjo).

Svetujejo glede prehrane, nadzirajo telesno težo v eno mesečnih razmikih, priporočajo redno telesno vadbo.

2. Delo sekundarnih centrov:

Postopno se bo v posameznih regijah razvilo več sekundarnih centrov, ki bodo nadaljevali z obravnavo ogroženih otrok, mladostnic in mladostnikov. Za prvi tak Center je že imenovan Center za zdravljenje otrok in mladostnikov Šentvid pri Stični.

V teh centrih se oblikujejo timi, ki so posebej usposobljeni za obravnavo visoko ogrožene skupine otrok in mladostnikov. V timu je poleg zdravnika, medicinske sestre – edukatorke, delovnega terapevta, psihologa tudi športni pedagog, priporočljivo tudi nutricionist.

Izvajajo dopolnjene preglede, ki vključujejo oceno profila krvnega tlaka, OGTT, lipidogram, jetrne teste, po potrebi UZ trebušnih organov.

Edukacijski program vključuje »Šolo zdravega življenja« s poučevanjem cele družine o pravilni prehrani in redni telesni aktivnosti. Otroke obravnavajo v daljšem časovnem obdobju, ob stabilizaciji teže pa jih ponovno napotijo na primarni nivo. Vse otroke z hudo hiperholesterolemijo, moteno glukozno toleranco ali sladkorno boleznijo usmerijo v terciarni center.

3. Delo terciarnih centrov:

Terciarni centri obravnavajo in zdravijo otroke z:

- Hudo hiperholesterolemijo (celokupni holesterol preko 6 mmol/l)
- Moteno glukozno toleranco in/ali hudo inzulinsko rezistenco
- Sladkorno boleznijo tipa 2
- Z debelostjo povezanimi motnjami menstrualnega cikla
- Z debelostjo povezanimi okvarami jeter

PRIPOROČILA

- 1 Presejalno testiramo z OGTT (1.75 g/kg TT do največ 75 g glukoze, kot 25-30 % raztopino, popiti v 5 minutah, po SZO 1994) asimptomatske otroke, mladostnice in mladostnike, ki imajo visoko stopnjo tveganja v posamezni populaciji (indeks telesne mase (ITM) nad 95 percentilo, prisotna družinska anamneza, etnična skupina, prisotnost znakov metaboličnega sindroma, prisotnost drugih kliničnih znakov, kot so *acanthosis nigricans*, *sindroma policističnih ovarijev*) (1) (C), (5) (A), (6) (B).
- 2 Prepoznavamo in diagnosticiramo simptomatske otroke, mladostnice in mladostnike z meritvijo koncentracije glukoze v plazmi ob upoštevanju meril SZO 1999 (20) (E*), (2) (B), (3) (B), (10) (B).
- 3 Opredelimo tip sladkorne bolezni ob upoštevanju anamneze, kliničnega pregleda (telesna teža, indeks telesne mase (ITM)), ketonov v urinu, pH in elektrolitov v plazmi in dodatnih preiskav kot so meritve protiteles, povezanih z celicami Langerhansovih otočkov, merive c-peptida, IVGTT in genotipizacija za različne oblike MODY (HNF, glukokinaza) (26) (E*), (27) (E*).
- 4 Zagotovimo uvodno oskrbo prilagojeno starosti in razvojni stopnji (16) (E*), vključno s svetovanjem o življenjskem slogu (28) (E*), (25) (C), poukom o vodenju sladkorne bolezni za vso družino, o samokontroli z meritvami krvnega sladkorja (glede na tip sladkorne bolezni), dajanju odmerkov inzulina ali drugih zdravil (samokontrola-glede na tip sladkorne bolezni), vse ob

upoštevanju klinične slike, starosti in psihosocialnih značilnosti (18) (E*), (31) (A).

- 5 Zagotovimo ustrezno pripravo šolskega okolja (pouk osebja v šoli ali varstveni ustanovi). (E)
- 6 Zagotovimo nadaljevalno neprekinjeno oskrbo s psihosocialno podporo in stalnim kliničnim sledenjem in re-edukacijo glede na tip in potek bolezni (spremljanje HbA1c na 3 do 4 mesece, nihanj krvnega sladkorja, krvnega tlaka in koncentracije maščob v krvi) (17) (E*), ki vključuje tudi letno presejalno testiranje za druge spremljajoče avtoimunske bolezni (tiroiditis, celiakija), presejalno odkrivanje zgodnjih znakov kasnih zapletov (mikroalbuminurija, slikanje očesnega ozadja) (12) (E*) in zdravljenje morebitnih kasnih zapletov sladkorne bolezni. (12) (E*), (28) (E*), (29) (C).

UTEMELJITEV

Sladkorna bolezen tip 2 pri otrocih, mladostnicah in mladostnikih narašča v številnih deželah sveta. Bolniki v tej starostni skupini imajo lahko pozitivno družinsko anamnezo, ITM je večinoma preko 95. percentile za spol in starost, v nekaterih azijskih in orientalskih populacijah pa je lahko ITM tudi v normalnem območju. V Sloveniji presejalno testiramo z OGTT vse otroke, mladostnice in mladostnike, pri katerih določimo ITM preko 95 percentile za spol in starost. Zaenkrat je v slovenski populaciji v tej starostni skupini sladkorna bolezen tip 2 izjemno redka (1). Prekomerna telesna teža je v razvitem svetu, kamor sodi tudi Slovenija, povezana z revščino in slabšimi socialno ekonomskimi razmerami (2, 3, 30), v državah v razvoju pa je pogostejša v premožnejših slojih prebivalstva (4). Sladkorna bolezen tip 2 predstavlja v tej starostni skupini zelo resno bolezen s slabim izidom po 10 do 20 letih trajanja. Povezana je z pogostim izčrpanjem delovanja beta-celic (5) in precejšnjo rezistenco za inzulin, tako da je klinično vodenje pogosto enako zahtevno kot pri tipu 1 (6-8). Tveganje za razvoj povišanega krvnega tlaka, dislipidemije in sindroma policističnih ovarijev je večje kot pri sladkorni bolezni tip 1 (9, 10).

Dokazi

Pojav sladkorne bolezni tip 2 pri otrocih, mladostnicah in mladostnikih je nedavno opažen pojav (3). V Evropi ostaja najgostejša oblika sladkorne bolezni v tej starostni skupini tip 1, medtem ko je v japonski populacije v tej starostni skupini 80% sladkorne bolezni tip 2. Incidenca in prevalenca sladkorne bolezni tip 2 med otroci, mladostnicami in mladostniki narašča tudi v številnih drugih populacijah (3, 6). Običajno se ga ugotovi po 10 letu starosti, najpogosteje v sredini ali proti koncu pubertete, k čemur verjetno pripomore tudi zmanjšana občutljivost za inzulin, ki je značilna za pubertetno obdobje (10, 11). Večjih kliničnih raziskav ni veliko in le kanadske smernice posebej obravnavajo to starostno skupino (12). Smernice NICE le na kratko omenijo potrebo po razločevanju med sladkorno boleznijo tip 1 in tip 2 v tej starostni skupini (13). Na kongresu IDF 2003 smo razpravljali o nekaterih globalnih problemih in o pomakanju kliničnih raziskav (14). Stanje je največkrat obravnavano v publikacijah iz Združenih držav Amerike, kjer ta zdravstveni problem tudi najhitreje in najbolj narašča (15, 16, 17, 18, 19).

Uporaba diagnostičnih kriterijev za odraslo populacijo (20) dodatno kaže na pomanjkanje kliničnih in normativnih podatkov za starostno skupino med 10 in 13 leti. Pri postavljanju diagnoze so v pomoč normativni podatki za koncentracije inzulina za to starostno populacijo (21). Kanadske smernice poudarjajo potrebo po uporabi inzulina pri hujši presnovni dekompenzaciji ob odkritju bolezni (ketoacidoza, HbA1c > 9%, simptomi izrazite hiperglikemije); sicer pa priporočila za uvodno obravnavo vključujejo obsežno svetovanje o načinu življenja in uporabo metformina kot zdravila prvega izbora po neuspehu uvodne spremembe življenjskega sloga (12, 22). Eden izmed ameriških algoritmov (15) predlaga za bolnike, pri katerih ob svetovanju o življenjskem slogu začnemo zdravljenje z inzulinom, doseganje ciljne vrednosti DCCT primerljivega HbA1c < 7%, nato pa poizkus postopne zamenjave inzulina z metforminom. Kanadske smernice kažejo na uspešno zdravljenje z metforminom (16 tedensko zdravljenje) in omenjajo kontraindikacije v primeru okvare jeter ali ledvic (12). Otroci, mladostnice in

mladostniki slabo prenašajo gastrointestinalne stranske učinke metformina, zato se tudi v tej starostni skupini uporabljajo tudi hipoglikemiki iz drugih skupin (23, 24) vključno z tiazolidindioni, vendar zaenkrat ni kliničnih podatkov iz randomiziranih raziskav v tej starostni skupini.

Priporočila za presejanje in sledenje kasnih zapletov so utemeljena s podatki, dobljenimi pri Pima Indijancih in japonski populaciji bolnikov (12).

Pri izbiri zdravljenja moramo upoštevati, da so mladostnice že v rodni dobi.

Komentar

Pediatri diabetologi in njihovi zdravstveni timi morajo biti seznanjeni z možnostjo pojava SBT2 v tej starostni skupini in se zavedati resnosti obolenja. Večina ogroženih otrok, mladostnic in mladostnikov je prekomerno prehranjenih ali debelih in tudi izhajajo iz družin, kjer je več primerov debelosti ali SBT2, zato je smiselno v proces svetovanja o življenjskem slogu vključiti vso družino. Z dobrim kliničnim vodenjem je potrebno preprečiti ali vsaj odložiti zgoden razvoj kasnih zapletov sladkorne bolezni.

Ogroženi skupini otrok, mladostnic in mladostnikov mora biti ponujena celovita oskrba s strani multidisciplinarnenega tima pediatrične diabetologije, ki ima potrebno znanje za obravnavo SBT2 v tej starostni skupini. Pri vodenju in sledenju teh bolnikov je potrebno voditi redno dokumentacijo in bolnike aktivno spodbujati h kontaktom s timom. Glede na organizacijo stroke v Sloveniji se otroci s sladkorno boleznijo vodijo na KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Pediatrične klinike KC Ljubljana. Ob primernem času je potrebno organizirati preusmeritev k internistu diabetologu.

Sistematično ocenjevanje in spremljanje pojava SBT2 v tej starostni skupini vključuje vodenje nacionalnega registra bolnikov, ki poleg potrebnih osnovnih kliničnih podatkov (kriteriji za postavitev diagnoze, ITM, krvni tlak, HbA1c) zajema tudi spremljanje vrste zdravljenja, njegovo uspešnost in podatke o kasnih

zapletih. Register za to starostno skupino se za R Slovenijo vodi na KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike Kliničnega centra v Ljubljani.

Reference

1. Avbelj M, Bratanič N, Uršič Bratina N, Žerjat Tanšek M, Kržišnik C, Kotnik P, Battelino T. Low prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus among obese children and adolescents in a middle European population. *Horm Res* 2006;65(suppl 4):92 (abstract).
2. Campbell-Stokes PL, Taylor BJ; on behalf of the New Zealand Children's Diabetes Working Group. Prospective incidence study of diabetes mellitus in New Zealand children aged 0 to 14 years. *Diabetologia*. 2005;48:643-648.
3. Wiegand S, Maikowski U, Blankenstein O, Biebermann H, Tarnow P, Gruters A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity -- a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004;151:199-206.
4. Singh R, Shaw J, Zimmet P. Epidemiology of childhood type 2 diabetes in the developing world. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:154-68.
5. Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, Weiss R, Burgert TS, Sherwin RS, Tamborlane WV, Caprio S. The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment in beta-cell function independent of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:747-54.
6. Reinehr T, Andler W, Kapellen T, Kiess W, Richter-Unruh A, Schonau E, Seewi O, Heinze E, Wabitsch M. Clinical characteristics of type 2 diabetes mellitus in overweight European caucasian adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113:167-70.
7. Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris BD. A new challenge in pediatric obesity: pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2005 Jan;6(1):20-4.

8. Rosenbaum M, Nonas C, Horlick M, Fennoy I, Vargas I, Schachner H, Kringas P, Stanton K, Weil R; El Camino Diabetes Prevention Group. Beta-Cell function and insulin sensitivity in early adolescence: association with body fatness and family history of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5469-76.
9. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6.
10. Zdravkovic V, Daneman D, Hamilton J. Presentation and course of Type 2 diabetes in youth in a large multi-ethnic city. *Diabet Med* 2004;21:1144-8.
11. Caprio S. Insulin: the other anabolic hormone of puberty. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 84-87. 3.
12. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003; 27(Suppl 2): S91- S93. <http://www.diabetes.ca>
13. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=213575>
14. The International Diabetes Federation Consensus Workshop. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004; 27: 1798-1811.
15. Silverstein JH, Rosenbloom AL. Treatment of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl 6): 1403-09.
16. American Diabetes Association consensus statement. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-89.
17. American Diabetes Association consensus statement. Management of dyslipidaemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2194-97.

18. 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: 259-63.
19. Rosenbloom A, Silverstein J. Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2003.
20. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999: 1-59. <http://www.who.int>
21. Potau N, Ibanez L, Rique S, Carrascosa A. Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res* 1997;48:219-26.
22. Kadmon PM, Gruppuso PA. Glycemic control with metformin or insulin therapy in adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:1185-93.
23. Daaboul JJ, Silverstein JH. The management of type 2 diabetes in children and adolescents. *Minerva Pediatr.* 2004;56:255-64.
24. Miller JL, Silverstein JH. The management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:111-23.
25. Giannini C, de Giorgis T, Mohn A, Chiarelli F. Role of physical exercise in children and adolescents with diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20:173-84.
26. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006 Dec;7:352-60. Erratum in: *Pediatr Diabetes.* 2007;8:49.
27. Craig ME, Hattersley A, Donaghue K; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Definition, epidemiology and classification. *Pediatr Diabetes.* 2006;7:343-51.

28. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114:2710-38.
29. Libman IM, Arslanian SA. Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. *Horm Res* 2007;67:22-34.
30. Avbelj M, Saje-Hribar N, Seher Zupančič M, Brcar P, Kotnik P, Iršič A, Bratanič N, Kržišnik C, Battelino T. Prevalenca čezmerne prehranjenosti in debelosti med pet let starimi otroki in 15 oziroma 16 let starimi mladostnicami in mladostniki v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2005;74: 753-759.
31. Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S, Hood K, Cannings-John RL, Rogers C, Gregory JW. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1390-5.