

# Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży – nowe wyzwanie w praktyce klinicznej

## Type 2 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents – A New Challenge in Clinical Practice

**Piotr Tadeusz Oleksy, Aleksandra Pytlarz**

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej; studenci

Nr art. Lek.202312.05 © P

■ **Słowa kluczowe:** choroby układu wewnątrzwydzielniczego, cukrzyca typu 2, nietolerancja glukozy, powikłania cukrzycy.

■ **Streszczenie:** Cukrzyca typu 2 jest globalnym problemem zdrowotnym, który dotyczy rosnącej liczby dzieci i dorastających młodych ludzi w szerokim spektrum krajów, szczególnie w grupach pochodzenia etnicznego o wysokim ryzyku. Szacunkowo 33% z nich to pacjenci bezobjawowi, dlatego tak istotne dla klinicystów jest przeprowadzanie testów przesiewowych wśród pacjentów chorujących na otyłość, z historią rodzinną cukrzycy typu 2, z grup etnicznych o wysokim ryzyku choroby i z klinicznymi objawami insulinooporności (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, PCOS, rogowacenie ciemne skóry, historia cukrzycy w ciąży). Rosnące przypadki cukrzycy typu 2 w młodości mogą prowadzić do znaczących długofalowych skutków dla osób dotkniętych chorobą, ale również dla systemów zdrowia publicznego i dla społeczeństwa. Cukrzyca typu 2 wśród dzieci i młodzieży jest powiązana z wcześniejszym występowaniem komplikacji zdrowotnych u osób dotkniętych chorobą, obejmujących neuropatię cukrzycową, retinopatię cukrzycową, miażdżycę naczyń obwodowych, nefropatię cukrzycową i nadciśnienie tętnicze.

■ **Keywords:** endocrine system diseases, diabetes mellitus type 2, glucose intolerance, diabetes complications.

■ **Abstract:** Type 2 diabetes is a global health problem affecting a growing number of children and adolescents across a wide range of countries, especially in ethnic groups at high risk. Approximately 33% of them are asymptomatic patients, making it crucial for clinicians to conduct screening tests among patients with obesity, a family history of type 2 diabetes, high-risk ethnic groups, and clinical symptoms of insulin resistance (hypertension, dyslipidemia, PCOS, acanthosis nigricans, history of gestational diabetes). The increasing cases of type 2 diabetes in youth can lead to significant long-term effects for individuals affected by the disease, as well as for public health systems and society. Type 2 diabetes in children and adolescents is associated with an earlier onset of health complications, including diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, peripheral vascular disease, diabetic nephropathy, and hypertension.

### ■ Wprowadzenie

Cukrzyca typu 2 (T2DM) to złożone zaburzenie metaboliczne, obejmujące oddziaływanie czynników na poziomie społecznym, behawioralnym i środowiskowym; istotną rolę odgrywają w nim

także czynniki genetyczne [1]. Badania wykazały, że występowanie T2DM znacząco wzrosło w grupach dzieci i młodzieży w różnych krajach na świecie w ostatnich latach [2]. Wskaźnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i mło-

dzieży wynosi od 1 do 51/1000 w zależności od grupy etnicznej. W Stanach Zjednoczonych wskaźnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży wynosi ok. 12/100 000/rok, podczas gdy w Europie jest to nadal rzadkie zjawisko (ok. 2,5/100 000/rok) [3]. Według danych polskich opublikowanych w 2012 r. wskaźnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 u polskich dzieci i młodzieży wynosił 1,01/100 000/rok.

Wzrost wskaźników cukrzycy typu 2 u młodzieży będzie miał istotne długoterminowe skutki i konsekwencje, zarówno dla zdrowia dotkniętych tą chorobą osób, jak i dla systemów opieki zdrowotnej oraz społeczeństw. Cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży wiąże się z wcześniejszym wystąpieniem poważnych powikłań zdrowotnych, m.in. takich jak obwodowa polineuropatia cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, miażdżycza naczyń sercowo-naczyniowych, nefropatia cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze [4].

Wzrost masy ciała i nadwaga/otyłość, mierzone percentylami wskaźnika masy ciała (BMI) oraz związana z nimi insulinooporność (IR) to kluczowe czynniki rozwoju cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży [5]. Chociaż istnieje wiele czynników modyfikujących, przyczyniających się do rozwoju choroby, takich jak zmiany biochemiczne i hormonalne w okresie dojrzewania, predyspozycje genetyczne i nieodpowiednia dieta, główny obraz kliniczny jest wspólny dla dotkniętych chorobą pacjentów. Celem tego artykułu jest przegląd obecnej wiedzy na temat zmian biochemicznych i wielonarządowych, tworzących obraz kliniczny cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży.

### **Czynniki ryzyka rozwoju insulinooporności (IR) i cukrzycy typu 2 (T2DM) w dzieciństwie i adolescencji**

Najistotniejszym czynnikiem ryzyka, odgrywającym kluczową rolę w rozwoju cukrzycy typu 2 (T2DM) u dzieci i młodzieży jest nadwaga/otyłość oraz nieodpowiednio wysokie percentyle wskaźnika masy ciała (BMI). Ważnym czynni-

kiem modyfikującym jest rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, tzw. trzewne gromadzenie się tkanki tłuszczowej, które istotnie przyczynia się do wcześniejszego wystąpienia insulinooporności, T2DM, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego i zmian mikrokrążenia u dzieci [6].

Czynniki matczyne w okresie ciąży mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia insulinooporności i T2DM u dzieci. Wiele badań wykazało, że niedożywienie lub dieta uboga w białko, nadmierna podaż tłuszczu i białka, ekspozycja na hipoksję i bisfenol A (organiczny związek chemiczny, stosowany w produkcji tworzyw sztucznych, żywic epoksydowych i innych materiałów polimerowych, o właściwościach toksycznych), przewlekłe wysokie wartości glikemii krwi u kobiety ciężarnej oraz niezdrowy styl życia: palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, nieprawidłowa dieta ciężarnej oparta na produktach wysoko przetworzonych oraz zawierających duże ilości węglowodanów i tłuszczów, mogą mieć skutki długoterminowe i prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia insulinooporności, cukrzycy typu 2 i innych zaburzeń gospodarki węglowodanowej u potomstwa [7].

Potwierdzono, że ekspozycja na wysokie stężenia testosteronu i glikokortykosteroidów u kobiet w okresie ciąży jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju insulinooporności we wczesnym życiu potomstwa [7,8].

Badania wykazały, że spośród czynników ryzyka w okresie noworodkowym, niemowlęcym i wczesnym dzieciństwie, to niska masa urodzeniowa i utrzymujący się przyśpieszony („nadganiający”) wzrost u noworodków z niską masą urodzeniową (*catch-up growth*) są silnie związane z rozwojem insulinooporności i T2DM [9]. Istnieją także dowody na to, że nadmierna podaż pokarmu u dziecka w okresie laktacji i wczesne odstawienie od piersi są czynnikami ryzyka wczesnego rozwoju insulinooporności i T2DM [10,11].

Powszechnie wiadomo, że w rozwoju T2DM u dzieci i młodzieży istotną rolę odgrywa pre-

dyspozycja genetyczna. Cukrzyca typu 2 u rodziców dziecka stanowi czynnik ryzyka rozwoju T2DM [2]. W ostatnich latach badania asocjacyjne całego genomu (GWAS), przeprowadzone na szeroką skalę, ujawniły ponad 200 wariantów genetycznych, które przyczyniają się do rozwoju T2DM u dzieci i młodzieży w różnych grupach rasowo-etnicznych. Większość tych wariantów to polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (SNP). Czynniki przyczyniające się do fenotypowego wyrażania u dziecka tych wariantów genetycznych to: tempo i stopień przybierania masy ciała, nieodpowiednia dieta o wysokiej zawartości węglowodanów i tłuszczu nasyconych, brak aktywności fizycznej i warunki socjoekonomiczne.

Do wariantów genetycznych, które mają największy wpływ na zmieniony metabolizm glukozy, funkcję komórek  $\beta$ , wrażliwość na insulinę, sygnalizację insuliny i rozwój trzustki, należą: HNF1A, HNF1B, HNF4A, MC4R, TCF7L2, PPARG, GIPR, GCKR, FTO, KCNJ1, KCNQ1, GLIS3, NOTCH2, WFS1, IGFBP2, SLC30A8, HHEX, CDKN2A, CF7L2, CDKAL1, JAZF1 [3].

Udowodniono, że okres dojrzewania płciowego przyczynia się do wcześniejszego wystąpienia objawów T2DM u młodzieży. Zachorowalność na T2DM jest bardziej powszechna wśród osób w grupie wiekowej od 10 do 19 lat z uwagi na zmiany biochemiczne i hormonalne zachodzące w okresie dojrzewania [4]. Dziewczęta są bardziej podatne na rozwinięcie objawów klinicznych T2DM w okresie dojrzewania niż chłopcy [5].

### ■ **Kliniczna manifestacja cukrzycy typu 2 u dzieci**

Otyłość staje się światowym problemem zdrowotnym wśród dzieci i młodzieży, będąc jednocześnie istotnym czynnikiem predysponującym do rozwinięcia insulinooporności. Większość dzieci z cukrzycą typu 2 jest otyła lub skrajnie otyła w chwili diagnozy. U większości z nich występują objawy poliurii, polidypsji, polifagii, przewlekłe zmęczenie oraz obrak do łagodnej ketozy – 67%. 33% spośród nich należy do gru-

py bezobjawowej i zostaje zdiagnozowana podczas rutynowego badania lekarskiego [3,12,13].

Objawy kwasicy ketonowej, takie jak oddech Kussmaula, wymioty, ból brzucha, nadmierna senność, jak też spełnione kryteria diagnostyczne kwasicy ketonowej: pH żylny  $< 7,3$ , stężenie jonów wodorowęglanowych w surowicy krwi  $< 15$  mmol/L oraz glikozuria z ketonurią dotyczyły 11% populacji z cukrzycą typu 2 w chwili rozpoznania.

Bardzo rzadki zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny sporadycznie występuje u dzieci i młodzieży z T2DM (2% wszystkich przypadków ambulatoryjnych). Objawia się ilościowymi i jakościowymi zaburzeniami świadomości, bólem brzucha, wymiotami, odwodnieniem, bólem głowy, różnorodnymi zaburzeniami neurologicznymi, w tym niedowładami i porażeniami mięśni obwodowych, napadami drgawkowymi, ataksją, zaburzeniami widzenia. W badaniach laboratoryjnych kryteriami diagnostycznymi są: stężenie glukozy w osoczu krwi  $> 33,3$  mmol/L ( $> 600$  mg/dL), pH krwi żyłnej  $> 7,30$ , stężenie jonów wodorowęglanowych w surowicy  $> 15$  mmol/L, brak do łagodnej ketonurii, prawidłowa lub lekko zwiększona ketonemia, osmolarność osocza  $> 320$  mOsm/kg, azot mocznika (BUN)  $> 30$  mg/dL, kreatynina w osoczu  $> 15$  mg/dL [12].

Rogowacenie ciemne (*Acanthosis nigricans*) i zespół policystycznych jajników (PCOS) są uważane za bardzo powszechne wśród młodzieży z T2DM. Rogowacenie ciemne jest związane z otyłością i stanowi istotny wskaźnik hiperinsulinemii oraz insulinooporności występujących w T2DM. Objawia się obecnością na skórze charakterystycznych obszarów hiperkeratotycznych z hiperpigmentacją w kolorze ciemnobrązowym. Zmiany te lokalizują się przeważnie w obszarze dołów pachowych, pachwin i na karku. Mogą również występować w okolicy łokci, kolan i palców rąk, fałdów podpiersiowych, na narządach płciowych zewnętrznych i odbycie, czasami na twarzy, powiekach, wargach i błonie śluzowej jamy ustnej [3].

## Rozpoznanie i badania biochemiczne

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) dotyczące badania przesiewowego cukrzycy typu 2 u młodzieży, zwłaszcza u dzieci z nadwagą lub otyłością, ze względu na obecność co najmniej jednego dodatkowego czynnika ryzyka T2DM wydają się uzasadnione. Badanie przesiewowe są najbardziej wskazane u małych dzieci i nastolatków z nadwagą lub otyłością, niską aktywnością fizyczną, historią rodzinną cukrzycy typu 2, wysokim ryzykiem etnicznym oraz cechami klinicznymi insulinooporności, takimi jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zespół policystycznych jajników, rogowacenie ciemne lub obecność stwierdzonej cukrzycy ciążowej u matki [14].

**Parametry glukozy.** Cukrzyca typu 2 u młodzieży wiąże się z przewlekłe podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. Wynika to głównie z niewłaściwego metabolizmu tkanki tłuszczowej żółtej przy jednoczesnym wzroście insulinooporności tkanek obwodowych. Insulinooporność tkanek obwodowych wiąże się z ewolucją obrazu klinicznego od stanu prawidłowej glikemii do nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG) i zaburzonej tolerancji glukozy (IGT), a dalej do rozwoju pełnoobjawowej cukrzycy typu 2.

Kryteria diagnostyczne cukrzycy typu 2 ustalone przez Międzynarodowe Towarzystwo Cukrzycy Dzieci i Młodzieży (ISPAD) w 2022 r.:

1. Poziom glukozy o dowolnej porze dnia we krwi  $\geq 11,1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dl) przy jednoczesnym występowaniu objawów klinicznych hiperglikemii.
2. Oznaczony dwukrotnie (każde oznaczenie wykonane innego dnia) poziom glukozy na czczo jest większy lub równy  $\geq 7,0$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dl).
3. Test doustnego obciążenia glukozą (OGTT) – poziom glukozy w 120. minucie testu  $\geq 11,1$  mmol/L ( $\geq 200$  mg/dl).
4. Poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  [15].

**Parametry gospodarki lipidowej.** Badania wykazały, że zaburzenia metabolizmu lipi-

dów nie są istotne w diagnozie populacji dzieci i nastolatków z T2DM. Parametry takie jak cholesterol całkowity, cholesterol HDL, trójglicerydy i leptyna mają podobne poziomy w grupie z T2DM do dzieci otyłych bez T2DM. Mimo to pacjenci pediatryczni z T2DM mają niższe poziomy LDL i adiponektyny w stosunku do grupy pacjentów z otyłością bez T2DM.

**Poziomy aminokwasów BCAA** (amino kwasy rozgałęzione w osoczu krwi). Leucyna, izoleucyna i walina uważane są za czynniki nasilające insulinooporność i rozwój T2DM u dorosłych, u których ich poziomy są podwyższone w osoczu krwi. Jednak w okresie dzieciństwa i adolescencji badania wykazały niższy poziom BCAA u pacjentów pediatrycznych z T2DM. Ponadto poziomy BCAA we krwi były niższe u dzieci i nastolatków z T2DM niż u dzieci otyłych bez T2DM i o prawidłowej masie ciała, w podobnej grupie wiekowej. Nie ma wystarczających danych dotyczących obecności aminokwasowych markerów insulinooporności, takich jak pochodne aminokwasów rozgałęzionych. Aby pokazać znaczenie tych czynników w rozwoju cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży, konieczne są dalsze badania [16].

**Markery stanu zapalnego.** Białko C-reaktywne o wysokiej czułości, hs-CRP, jest ogólnoustrojowym markerem zapalnym, którego zwiększone poziomy stwierdzono w badaniach u dzieci i młodzieży z T2DM. Te podwyższone poziomy korelowały z obecnością insulinooporności tkanek obwodowych. Dodatkowe czynniki prozapalne obejmują podwyższone stężenie homocysteiny i inhibitora aktywatora plazminogenu-1 (PAI-1) w osoczu, które osiągają wyższe stężenie w miarę rozwoju insulinooporności i powikłań przewlekłych T2DM. Ponadto podwyższony osoczowy poziom homocysteiny obserwowano przede wszystkim u płci męskiej. W przeciwieństwie do wcześniejszych markerów inny czynnik prozapalny – NEFA (kwasy tłuszczowe niezestryfikowane) jest zazwyczaj wyższy u kobiet niż u mężczyzn [17].

## ■ Ostre i przewlekłe powikłania cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży

Przewlekła hiperglikemia, upośledzona sekrecja insuliny w połączeniu z insulinoopornością i zaburzeniami metabolizmu glukozy i tłuszczów prowadzą do różnych powikłań na poziomie wielonarządowym. Wiele z tych powikłań przyczynia się do znacznej utraty jakości życia i rozwoju chorób przewlekłych w dorosłym życiu. Te powikłania w zależności od ich nasilenia i czasu rozwoju można podzielić na ostre i przewlekłe.

### Ostre powikłania

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA) często występuje u młodych osób z cukrzycą typu 1. Zgłaszane wskaźniki śmiertelności w DKA wynikającej z jej powikłań wynoszą od 0,15% do 0,31%. Obrzęk mózgu jest poważnym powikłaniem DKA i odpowiada za 57–87% wszystkich zgonów [18]. Obecnie brakuje wystarczających danych do zweryfikowania wskaźnika zapadalności na to ostre powikłanie u młodych pacjentów z T2DM.

Zespół przypominający złośliwą hipertermię to ostre i bardzo rzadkie powikłanie T2DM u dzieci i młodzieży. Charakteryzuje się hiperglikemicznym stanem hiperosmolalnym wraz z gorączką, stanem przypominającym złośliwą hipertermię, rabdomiolizą i zaburzeniami sercowo-naczyniowymi [19].

Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny (HHS) to ostry przełom metaboliczny, który może prowadzić do niewydolności wielonarządowej i śmierci. Wskaźniki zapadalności i śmiertelności HHS u pacjentów pediatrycznych są nieznane ze względu na jego rzadkie występowanie. HHS może być pierwszą manifestacją niezdiagnozowanej T2DM lub powikłaniem zdekompensowanej T2DM. Może również rozwinąć się u dzieci z T2DM z powodu przyczyn wtórnych [20]. HHS zazwyczaj występuje po długim okresie stopniowego i skrytego zwiększania się poliurii i polidypsji. Skutkiem długotrwałej polidypsji i poliurii jest głębokie odwodnienie ze znaczną utratą elektrolitów nerkowych, znacznie większą niż w DKA, z powodu

długotrwałej diurezy osmotycznej. Nierównowaga wodno-elektrolitowa ostatecznie prowadzi do niewydolności sercowo-naczyniowej, niewydolności wielonarządowej, rabdomiolizy wraz z objawami neurologicznymi.

### Powikłania przewlekłe

Powikłania przewlekłe wynikają z długotrwałej niewłaściwej kontroli glikemii i manifestują się u pacjentów pediatrycznych w okresie adolescencji i wczesnej dorosłości. Częściej występują u osób, które nie przestrzegały leczenia stanu hiperglikemii [21].

Często diagnozuje się nadciśnienie tętnicze u młodych osób z cukrzycą. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego u nastoletnich pacjentów z T2DM, opisane przez TODAY Study Group, wynosi od 12% do 34%. Płeć męska, wiek pacjenta i wskaźnik masy ciała (BMI) okazały się zwiększać ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego w okresie adolescencji [22].

Objawowa nefropatia cukrzycowa (DN) lub niewydolność nerek jest rzadko spotykana u pacjentów pediatrycznych z T2DM, ale wielu z nich wykazuje objawy nieprawidłowej czynności nerek w momencie rozpoznania T2DM. Mikroalbuminuria (MA) najczęściej występuje u dzieci i młodzieży z T2DM, a jawna albuminuria występuje u mniej niż 2% pacjentów pediatrycznych. Badania przekrojowe pacjentów pediatrycznych z T2DM wskazują, że w ciągu 10 lat od postawienia diagnozy T2DM u 18% do 72% z nich rozwinie się kliniczna mikroalbuminuria, a postęp DN wydaje się być szybszy u tych pacjentów w porównaniu z pacjentami z T1DM [23].

Retinopatia cukrzycowa (DR) to powikłanie przewlekłe, spowodowane postępującymi zmianami patologicznymi w mikrokrążeniu siatkówki, które prowadzą do pogorszenia perfuzji siatkówki z powodu zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych. Ostatecznym skutkiem DR jest patologiczna proliferacja mikrokrążenia, która zakłóca funkcje siatkówki i prowadzi do utraty wzroku. DR została zbadana przez TO-

DAY Study Group w grupie 517 pacjentów pediatrycznych ze średnim czasem trwania T2DM wynoszącym 4,9 lat i została zidentyfikowana u 13,7% chorych. Wskaźnik zapadalności na DR wzrastał wraz z wiekiem, czasem trwania T2DM i średnim poziomem HbA1c [24].

Neuropatia cukrzycowa (DNP) jest poważnym powikłaniem cukrzycy typu 1; mniej danych dotyczy jej rozpowszechnienia u pacjentów pediatrycznych z T2DM. DNP dzieli się na trzy rodzaje: polineuropatię, neuropatię ogniskową i neuropatię autonomiczną. Ta ostatnia może być wykryta nawet u dzieci i młodzieży z T2DM bez jawnych objawów hiperglikemii i niesie ze sobą większe ryzyko poważnych powikłań. Polineuropatia jest często postrzegana jako stosunkowo późne powikłanie cukrzycy, ale może również wystąpić u pacjentów pediatrycznych we wczesnych stadiach cukrzycy [25]. Badanie SEARCH wykazało, że w grupie kohortowej 258 młodych osób z T2DM wskaźnik występowania DNP wynosił 22%.

Wiele badań pokazało, że T2DM jest silnym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Warunki często towarzyszące T2DM, takie jak otyłość, hiperlipidemia i nadciśnienie, dodatkowo obciążają pacjentów, zwiększając ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Procesy patologiczne w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych często rozpoczynają się w dzieciństwie, ale kliniczne powikłania zawału serca i udarów mózgu występują zazwyczaj w późniejszych dekadach życia.

Dane z grupy badawczej SEARCH ujawniły, że pacjenci pediatryczni z T2DM mają większe wskaźniki sztywności ścian tętnic w porównaniu do grupy z T1DM, dlatego u nich ryzyko rozwoju wcześniejszych zmian miażdżycowych jest wyższe niż w grupie z T1DM. Nadciśnienie tętnicze i zwiększona objętość tkanki tłuszczowej trzewnej (VAT) u pacjentów pediatrycznych zostały wskazane jako główne czynniki w rozwoju tych zmian [26]. Podobnie w badaniu PDAY wykazano, że u pacjentów pediatrycznych z T2DM

znacznie częściej występują zaawansowane zmiany miażdżycowe w skali AHA w porównaniu z osobami bez cukrzycy [27]. Wiele dalszych badań potwierdziło, że u pacjentów pediatrycznych z T2DM czynniki towarzyszące cukrzycy, takie jak otyłość w dzieciństwie, zespół metaboliczny i nieprawidłowo kontrolowane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, przyczyniają się do postępu zmian miażdżycowych, większej sztywności tętnic wieńcowych i odkładania się blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych we wczesnej dorosłości [28].

Niewłaściwa kontrola glikemii u pacjentów pediatrycznych prowadzi również do podwyższonej glikozylacji LDL-C, co dodatkowo przyczynia się do zwiększenia aterogenności tego białka. Patologiczny remodeling serca zachodzi w T2DM związanej z otyłością. Badania sugerują, że w T2DM związanej z otyłością przebudowa serca, wraz ze zwiększeniem masy lewej komory (LV), przyczynia się do większego ryzyka rozwoju niewydolności serca w późniejszym wieku dorosłym [29].

Pacjenci pediatryczni z T2DM, oprócz wspomnianych wcześniej powikłań długotrwałych, mogą rozwinąć kilka innych powikłań przewlekłych, które wpływają na ich codzienne funkcjonowanie, jakość życia i aktywność psychospołeczną. Rogowacenie ciemne występuje u 60–90% wszystkich pacjentów pediatrycznych z T2DM. Jest to poważny problem kosmetyczny dla chorych w wieku adolescencji. W zaawansowanej fazie T2DM rogowacenie ciemne może być związane z powstawaniem licznych brodawkowatych zmian skórnych i źle gojącymi się owrzodzeniami powierzchniowymi, głównie na kończynach dolnych i górnych. Otyłe dzieci i młodzież z T2DM mogą również doświadczać problemów ortopedycznych i obturacyjnego bezdechu sennego.

Zaburzenia psychiczne, zwłaszcza depresja, okazały się być częstsze u pacjentów pediatrycznych z T2DM w porównaniu do chorych z T1DM. Jak wynika z jednego retrospektywnego

badania 237 pacjentów pediatrycznych z T2DM, 46 (19,4%) z nich wykazywało zaburzenia psychiczne: depresję, schizofrenię, zaburzenie afektywne dwubiegunowe, zaburzenia neurologiczne i zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD) [30]. Wspomniane powikłania mogą prowadzić do obniżenia jakości życia, niskiego poczucia własnej wartości, izolacji społecznej i dyskryminacji młodego pacjenta z T2DM w codziennym życiu.

## Wnioski

Przebieg kliniczny cukrzycy typu 2 w trakcie dzieciństwa oraz okresu dorastania jest znany ze swojego wpływu na występujące w przyszłości komplikacje na poziomie wielonarządowym. Epidemia otyłości wśród dzieci i jej konsekwencje powinny być nagłośnione w grupie klinicystów, a także pacjenci powinni mieć świadomość tego problemu globalnego.

Pacjenci z czynnikami wysokiego ryzyka zachorowania (otyłość, historia rodzinna cukrzycy typu 2, niektóre grupy etniczne, osoby z klinicznymi objawami insulinooporności) powinni być poddani przesiewowym badaniom w kierunku cukrzycy typu 2, aby zapobiec komplikacjom wynikającym z nieodpowiedniego bądź zaniedbanego leczenia.

Nadesłano: 05-12-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

## Piśmiennictwo:

- Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16.
- Chen L, Magliano D, Zimmet P. Chen, L, Magliano, DJ and Zimmet, PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 8: 228-236. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8.
- Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents WJD 5 th Anniversary Special Issues (2): Type 2 diabetes rent healthcare practices. *World J Diabetes*. 2013;4(6).
- Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116.
- Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev*. 2019;16(3).
- Jiang X, Ma H, Wang Y, Liu Y. Early life factors and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2013;2013.
- Tanamas SK, Reddy SP, Chambers MA, Clark EJ, Dunnigan DL, Hanson RL, et al. Effect of severe obesity in childhood and adolescence on risk of type 2 diabetes in youth and early adulthood in an American Indian population. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(4).
- Padmanabhan V, Veiga-Lopez A, Abbott DH, Recabarren SE, Herkimer C. Developmental programming: Impact of prenatal testosterone excess and postnatal weight gain on insulin sensitivity index

- and transfer of traits to offspring of overweight females. *Endocrinology*. 2010;151(2).
- Deng HZ, Dang H, Su Z, Li YH, Ma HM, Chen HS, et al. Insulin resistance and adiponectin levels are associated with height catch-up growth in pre-pubertal Chinese individuals born small for gestational age. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9.
  - Da Silva Lima N, Gaspar De Moura E, Cottini Fonseca Passos M, Firmino Nogueira Neto J, Reis AM, De Oliveira E, et al. Early weaning causes undernutrition for a short period and programmes some metabolic syndrome components and leptin resistance in adult rat offspring. *British Journal of Nutrition*. 2011;105(9).
  - Davidowa H, Plegemann A. Insulin resistance of hypothalamic arcuate neurons in neonatally overfed rats. *Neuroreport*. 2007;18(5).
  - Klingensmith GJ, Connor CG, Ruedy KJ, Beck RW, Kollman C, Haro H, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(4).
  - 1Peña AS, Curran JA, Fuery M, George C, Jefferies CA, Lobley K, et al. Screening, assessment and management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents: Australasian Paediatric Endocrine Group guidelines. *Medical Journal of Australia*. 2020;213(1).
  - Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Borys S, Budzyński A, Cyganek K, Cypryk K, et al. 2023 Guidelines on the management of patients with diabetes – a position of Diabetes Poland. *Current Topics in Diabetes*. 2023;3(1).
  - Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022;23.
  - Frohnert BI, Rewers MJ. Metabolomics in childhood diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2016;17.
  - Cree-Green M, Wiromrat P, Stuppy JJ, Thurston J, Bergman BC, Baumgartner AD, et al. Youth with type 2 diabetes have hepatic, peripheral, and adipose insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;316(2).
  - Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89.
  - Hollander AS, Olney RC, Blackett PR, Marshall BA. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics*. 2003;111(6 1).
  - Carchman RM, Dechert-Zeger M, Calikoglu AS, Harris BD. A new challenge in pediatric obesity: Pediatric hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005;6(1).
  - Kawahara R, Amemiya T, Yoshino M, Miyamae M, Sasamoto K, Omori Y. Dropout of young non-insulin-dependent diabetics from diabetic care. *Diabetes Res Clin Pract*. 1994;24(3).
  - Lynch J, El Ghorli L, Fisher L, Gidding SS, Laffel L, Libman I, et al. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: The TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6).
  - Bogdanović R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatric Nephrology*. 2008;23.
  - Levitsky LL, Danis RP, Drews KL, Tamborlane W V, Haymond MW, Laffel L, et al. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care*. 2013;36(6).
  - Solders G, Thalme B, Aguirre-Aquino M, Brandt L, Berg U, Persson A. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 1997;86(4).
  - Wadwa RP, Urbina EM, Anderson AM, Hamman RF, Dolan LM, Rodriguez BL, et al. Measures of arterial stiffness in youth with type 1 and type 2 diabetes: The search for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2010;33(4).
  - Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: The PDAY study. *Pediatric Pathology and Molecular Medicine*. 2002;21.
  - Raitakari OT, Juonala M, Kahönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäkitorkko N, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*. 2003;290(17).
  - Shah AS, Khoury PR, Dolan LM, Ippisch HM, Urbina EM, Daniels SR, et al. The effects of obesity and type 2 diabetes mellitus on cardiac structure and function in adolescents and young adults. *Diabetologia*. 2011;54(4).
  - Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, Murphy KM, Jawad AF, McKnight-Menci H, et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(2).