

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA HYPERGLYKÉMIE U DĚTÍ A DOSPÍVAJÍCÍCH

MUDr. Štěpánka Průhová, Ph.D., prof. MUDr. Jan Lebl, CSc.

Klinika dětí a dorostu, UK 3. LF a FNKV, Praha

Ještě v 90. letech 20. století jsme považovali za jedinou významnou příčinu hyperglykémie u dětí a dospívajících diabetes mellitus 1. typu. I když tento typ diabetu nadále zůstává stěžejní náplní dětské diabetologie v každodenní klinické praxi, postupně se učíme rozpoznávat a správně diagnostikovat i jiné příčiny mírné hyperglykémie u dětských a adolescentních pacientů. Diferenciální diagnostika asymptomatické hyperglykémie u dětí a adolescentů zahrnuje v současné době následující skupiny onemocnění: 1. presymptomatická fáze diabetu mellitu 1. typu, 2. diabetes mellitus 2. typu, 3. genetické syndromy, jejichž součástí je diabetes mellitus (např. syndrom DIDMOAD), 4. autozomálně dominantně dědičná forma diabetu mellitu zvaná MODY diabetes, 5. jednotlivé zvláštní formy novorozeneckého diabetu, ale také 6. přechodná stresová hyperglykémie. Správné zařazení pacienta do některé z uvedených skupin je zcela zásadní, protože každý typ onemocnění vyžaduje jiný léčebný přístup a také prognóza jednotlivých onemocnění se od sebe významně liší.

Klíčová slova: MODY, diabetes mellitus, hyperglykémie, T1DM, T2DM.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERGLYCEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Up to the end of 20th century type 1 diabetes mellitus was considered to be the only important cause of hyperglycemia in children and adolescents. Although this type of diabetes remains the essential part of everyday clinical practice in pediatric diabetology we learn to recognize other causes of mild hyperglycemia in children and adolescent patients. Nowadays differential diagnostics of asymptomatic hyperglycemia in children and adolescents includes various conditions as follows: 1. presymptomatic phase of type 1 diabetes mellitus, 2. type 2 diabetes mellitus, 3. genetic syndromes including diabetes mellitus (for example DIDMOAD syndrome), 4. autosomal-dominant inherited form of diabetes mellitus – MODY diabetes, 5. various specific types of neonatal diabetes and 6. transient stress-induced hyperglycemia. Correct recognition of the true cause of hyperglycemia is essential because different conditions require different treatment and entail significantly different prognosis.

Key words: MODY, diabetes mellitus, hyperglycemia, T1DM, T2DM.

Stanovení hladiny cukru v krvi (glykémie) patří mezi základní laboratorní vyšetření využívaná v medicíně. Za nej přesnější se považuje stanovení glykémie z plazmy získané z venózní krve, při kterém se ve většině laboratoří za normální hodnoty považují glykémie nalačno 3,3–6,0 mmol/l (doporučení WHO/České diabetologické společnosti ČDS) (14). Toto rozmezí platí pro všechny věkové kategorie s výjimkou časného novorozeneckého období, kdy jsou normální hodnoty glykémie nižší. Podle komise expertů Americké diabetologické asociace (ADA) je od roku 2005 doporučováno dokonce přísnější rozmezí glykémie nalačno do 5,6 mmol/l (2) a dá se předpokládat, že stejná kritéria budou v brzké době převzata i v doporučeních ČDS (tabulka 1).

Vyšetření hladiny glykémie se u dětí využívá především při podezření na diabetes mellitus. Někdy je ale hladina glykémie stanovena i v rámci skriningového biochemického vyšetření bez podezření na vznik cukrovky. Pak může být nepřijemným překvapením nález mírně zvýšené hladiny cukru u pacienta bez klinických známek rozvoje cukrovky. V tomto případě musí lékař začít uvažovat o různých příčinách takového nálezu, včetně možnosti laboratorní chyby, a samozřejmě také

zásadně různých důsledcích, které to může pro pacienta znamenat.

Ještě do 90. let 20. století byl za jedinou možnou příčinu hyperglykémie u dětí a dospívajících považován diabetes mellitus 1. typu (T1DM; inzulin-dependentní diabetes mellitus dle dřívější terminologie). Pacientům s metabolickou poruchou, jejíž průběh neodpovídal T1DM, jsme nedokázali poskytnout přesnější informaci o etiologii, prognóze ani o racionálním léčení (11).

I když léčba pacientů s diabetem mellitem 1. typu zůstává stěžejní náplní dětské diabetologie v každodenní klinické praxi, postupně se učíme rozpoznávat a správně klasifikovat i jiné příčiny hyperglykémie u dětských a adolescentních pacientů.

Mezi příčiny asymptomatické, náhodně zjištěné hyperglykémie u dětí a adolescentů dle současných názorů patří:

1. **presymptomatická fáze diabetu mellitu 1. typu (T1DM)**
2. **diabetes mellitus 2. typu (T2DM)**. Většina případů T2DM v adolescenci probíhá asymptomaticky a je zjištěna buď náhodou, nebo při cílené depistáži prováděné mezi velmi obézními mladistvými
3. **genetické syndromy**, jejichž součástí je diabetes mellitus
4. **Maturity – Onset Diabetes of the Young (MODY, „dospělá“ forma diabetu u mladých) – autozomálně dominantně dědičná**

Tabulka 1. Diagnostická kritéria pro diabetes mellitus (venózní plazma) dle nových doporučení ADA z roku 2005 (2) jsou stejná pro děti jako pro dospělé

glykémie nalačno	glykémie za 2 hod. po stimulaci glukózou
< 5,6 mmol/l NFG normal fasting glucose normální lačná glykémie	< 7,8 mmol/l NGT normal glucose tolerance normální glukózová tolerance
5,6–6,9 mmol/l IFG impaired fasting glucose zvýšená lačná glykémie	7,8–11,0 mmol/l IGT impaired glucose tolerance PGT porucha glukózové tolerance
≥ 7,0 mmol/l podezření na diabetes mellitus (musí být ověřeno)	≥ 11,1 mmol/l podezření na diabetes mellitus (musí být ověřeno)

forma diabetu, způsobená mutací v jednom z šesti dosud identifikovaných genů. Mezi MODY patří dvě základní klinické podskupiny, které se zásadně liší svým průběhem:

- benigní forma – defekt glukokinázy (MODY2), s celoživotně stabilní mírnou hyperglykemií
- forma s nepříznivým průběhem (MODY1, MODY3, MODY4, MODY5 a MODY6), nazývaná také diabetes transkripčních faktorů, s progresivním selháním glykemické kontroly a s vysokým rizikem pozdních komplikací diabetu

5. novorozenecký diabetes – zvláštní kategorie diabetu mellitu vznikající v novorozeneckém věku, která se dle svého průběhu dělí na

- transientní
- permanentní

6. stresová hyperglykémie – přechodný vzestup hladiny cukru v průběhu významného stresového inzultu, závažného akutního průběhu onemocnění (např. sepse, meningitida) nebo rozsáhlého úrazu. Do stejné kategorie patří též vzestup glykémie po podání bolusu kortikoidů.

Každá z těchto příčin hyperglykémie je charakterizována odlišným průběhem, má rozdílnou míru krátkodobého i dlouhodobého rizika a vyžaduje jiné léčení.

1. Presymptomatická forma diabetu mellitu 1. typu

Autoimunitní proces, který je zaměřen proti beta-buňkám, probíhá bez příznaků po řadu měsíců až let. Vede k postupnému úbytku celkové hmotnosti beta-buněk a k úbytku maximální kapacity inzulinové sekrece. Jako první lze při cíleném vyšetření prokázat **snížení první fáze inzulinové sekrece** (First Phase Insulin Response; FPIR) po standardní stimulaci i.v. podaným roztokem glukózy (intravenózní glukozový toleranční test, ivGTT) (7). Takové vyšetření se ovšem běžně u klinicky zdravých dětí neprovádí. Při pokračujícím úbytku beta-buněk dochází ještě před klinickými projevy osmotických příznaků (polyurie, polydipsie) k **intermitentní hyperglykémii a glykosurii**.

Náhodné vyšetření glykémie či chemické vyšetření moči z jiné indikace může v této fázi zachytit první projev metabolické poruchy – mírnou hyperglykémii a/nebo glykosurii.

Zdaleka ne všechny případy náhodně zjištěné mírné hyperglykémie či glykosurie jsou projevem presymptomatické fáze T1DM. Jedná se však o příčinu nejzávažnější. Taková porucha bude zřejmě progredovat během několika týdnů až měsíců do **klinicky manifestní fáze**. Pokud ani osmotické příznaky nepovedou k rozpoznání diagnózy T1DM, rozvine se vážná metabolická

porucha – **diabetická ketoacidóza**. Ta je dosud ve vyspělých zemích spojena s mortalitou 1–2 % (27).

Včasná diagnóza presymptomatické fáze T1DM tomuto vývoji předejde, pokud bude u dítěte či dospívajícího s intermitentní a/nebo hraniční hyperglykemií a patologicky sníženou FPIR včas zahájena inzulinová léčba (7). Tato léčba poskytuje šanci zachovat déle velmi příznivou metabolickou kontrolu pacienta.

Děti a dospívající s T1DM mají celoživotně zvýšené riziko rozvoje **pozdních komplikací diabetu**. Není jasné, zda včasné zahájení inzulinové léčby v presymptomatické fázi toto riziko příznivě ovlivní. Pokud však zajistí dlouhodobě příznivou kontrolu glykémie, je tato možnost pravděpodobná.

2. Diabetes mellitus 2. typu

Diabetes mellitus 2. typu se může rozvinout u některých geneticky predisponovaných adolescentů, kteří trpí **významnou obezitou**. Jeho základní příčinou je vysoká inzulinová rezistence, která klade zvýšené nároky na sekreci inzulinu. Dokud dokáží beta-buňky zvýšené nároky na inzulin uspokojovat, hyperglykémie se neprojeví. T2DM je tedy důsledkem selhání schopnosti beta-buněk dále zvyšovat produkci inzulinu.

Většina případů T2DM probíhá **asymptomaticky** (1). Jen vzácně se projeví osmotické příznaky, výjimečně i diabetická ketoacidóza, pokud došlo k výraznému sekundárnímu úbytku inzulinové sekrece vlivem vyčerpání beta-buněk.

T2DM se typicky objevuje až **po 11. roce věku** (3), kdy se vlivem pubertálních hormonálních změn dále zvyšuje inzulinová rezistence. Pravidlem bývá pozitivní rodinná anamnéza T2DM a vždy je přítomna obezita. Častým klinickým projevem inzulinové rezistence u adolescentů s T2DM je **acanthosis nigricans** – pigmentovaná ložiska kožní hyperkeratózy v ohybových rýhách na krku, v axilách, případně v sulcus intermamarius (obrázek 1).

Téměř všechny případy T2DM, dosud zjištěné v ČR, byly diagnostikovány na základě náhodného záchytu hyperglykémie a/nebo glykosurie při vyšetření z jiné indikace. V budoucnu bude vhodné vytvořit algoritmus systematického sledování glukózové tolerance u obézních adolescentů. Příslušná doporučení však zatím chybí – není jasné, koho, kdy a jakým způsobem testovat.

Adolescenti s T2DM, včetně asymptomatických forem, mají **velmi vysoké riziko časných mikro- i makrovaskulárních komplikací**, pokud se nepodaří dosáhnout přijatelné metabolické kontroly (1, 3). Pozorování u indiánů kmene Pima, kteří mají geneticky podmíněnou vysokou inzulinovou rezistenci, ukázala, že za 10 let od prvního zjištění T2DM v adolescenci mělo 60 %

Obrázek 1. Acanthosis nigricans v axile u dívky s diabetem mellitus 2. typu v adolescenci



pacientů mikroalbuminurii a 17 % pacientů makroalbuminurii při průměrné hodnotě glykosylovaného hemoglobinu HbA_{1c} 12 %. Řada z nich byla tedy již ve svém třetím deceniu na nezvratné cestě k chronickému selhání ledvin.

Optimální léčbou T2DM je nízkoeenergetická dieta a zvýšená fyzická aktivita s cílem **významné redukce tělesné hmotnosti**. Dosažení tohoto cíle je však velmi obtížné. Proto se u většiny pacientů k léčbě přidávají perorální antidiabetika (např. Metformin), při selhání této léčby se zahajuje podávání inzulinu.

3. Genetické syndromy, jejichž součástí je diabetes mellitus

Pro tuto heterogenní skupinu nemocných je typický výskyt dalších zdravotních problémů (22). Průběh a léčení diabetu je variabilní dle příčiny a charakteru poruchy.

Jedním z genetických syndromů s rozvojem diabetu mellitu v dětství je **Wolframův syndrom** zvaný také **DIDMOAD** (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness). Pacienti umírají ve druhé či třetí dekádě života v důsledku progresivní neurodegenerace. Příčinou alespoň většiny případů DIDMOAD je defekt autozomálně uloženého genu WFS1 (4), jehož produkt wolframin má dosud neznámou funkci.

Jen zcela vzácně se již u dětí či dospívajících může projevit diabetes mellitus při **defektu mitochondriálního DNA**, zejména při heteroplazmické mtDNA mutaci A3243G. Typickým projevem této mutace je syndrom **MELAS** (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like episodes). Ke sdruženým zdravotním problémům těchto pacientů patří senzoryneurální hluchota, myopatie, kardiomyopatie, případně růstová retardace (13).

Mezi genetické syndromy spojené s diabetem patří také velmi vzácné defekty spojené s inzulinovou rezistencí – **typ A inzulinové rezistence** (defekt inzulinového receptoru), **leprechaunismus** a **Rabson-Mendenhallův syndrom**.

Vysoká četnost diabetu (charakteru T2DM) je typická pro **syndrom Prader-Willi**.

Dle dřívějších zpráv se soudilo, že T2DM je v dospělosti častý u žen s **Turnerovým syndromem**, novější pozorování tuto skutečnost nepotvrzují (15).

V širším slova smyslu lze mezi genetické syndromy spojené s diabetem zařadit i diabetes mellitus při **cystické fibróze** (5).

4. MODY

Defekt glukokinázy (MODY2)

Enzym **glukokináza** působí jako senzor beta-buněk pro glukózu. Aktivace glukokinázy vlivem stoupající glykémie je podnětem pro zahájení sekrece inzulínu z beta-buněk.

Jedinci s defektem **obou alel glukokinázového genu** mají těžkou formu **neonatálního diabetu mellitu**, který je nutné trvale léčit inzulínem. Tato situace je však velmi vzácná (19).

Heterozygotní forma defektu glukokinázy se označuje jako **MODY2** a přenáší se v rodinách autozomálně dominantně. Je poměrně častá, dle odhadu žije v ČR nejméně 1000–6000 nositelů defektu glukokinázy v heterozygotním stavu (16).

MODY2 je spojen s celoživotní **trvalou mírnou hyperglykémií** od narození až do stáří. Postižení jedinci nemají klinické obtíže a diagnóza je **vždy zjištěna náhodně**, obvykle ve chvíli, kdy se poprvé v životě vyšetří glykémie (8). Část postižených o své poruše zřejmě vůbec neví, u části se mírná hyperglykémie považuje za velmi benigní formu T2DM, u žen je záhyt hyperglykémie v těhotenství při MODY2 zodpovědný za cca 3 % případů tzv. gestačního diabetu mellitu (6, 21).

Také u dítěte s MODY2 je hyperglykémie obvykle diagnostikována **při prvním vyšetření glykémie v životě**, které je většinou provedeno z jiné indikace. Vzhledem k benignímu průběhu MODY2 je jeho význam především diferenciálně-diagnostický. Správné zařazení této metabolické odchylky uchrání dítě před zbytečnými léčebnými intervencemi (dietou, příp. dalšími) a předjde dalšímu extenzivnímu vyšetřování v dětství i v dospělosti (10). Podle našich zkušeností představují děti s MODY2 až 40 % dětí vyšetřovaných pro náhodně zjištěnou mírnou hyperglykémii.

MODY: Diabetes transkripčních faktorů (MODY1, 3, 4, 5, 6)

V průběhu 90. let byly postupně identifikovány geny pro pět transkripčních faktorů, jejichž defekt v heterozygotní formě vede k progresivní poruše funkce beta-buněk. Patří mezi ně geny pro **hepatální nukleární faktor (HNF)-4alfa** (MODY1) (10), **HNF-1alfa** (MODY3) (11), **inzulinový promotorový faktor-1** (IPF-1) (MODY4) (24), **HNF-1beta** (MODY5) (12) a **NeuroD1** (MODY6) (17). Nejčastější z nich je MODY3. Odhadujeme, že v ČR je touto poruchou postiženo nejméně 5000 pacientů.

Porucha v genech pro uvedené transkripční faktory vede zřejmě již v embryonálním období k narušení vývoje beta-buněk. Nositelé této poruchy však v prvních letech života mají normální glukózovou toleranci. Funkce beta-buněk začíná selhávat až v **pozdním dětství, v adolescenci**

Tabulka 2. Diferenciální diagnostika hyperglykémie u dětí a dospívajících: Etnikum, rodinná anamnéza, věk při diagnóze a somatické nálezy

	T1DM	T2DM	diabetes transkripčních faktorů (MODY3 aj.)	glukokinázový diabetes (MODY2)
postižení rodiče	0–1	1–2	1	1
výskyt u etnických minorit	snížený	zvýšený (ale ne v ČR...)	?	?
věk	kdykoliv	adolescence	pozdní dětství, adolescence	kdykoliv
obezita	+/-	+++	+/-	+/-
acanthosis nigricans	-	++	-	-

MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young; T1DM – diabetes mellitus 1. typu; T2DM – diabetes mellitus 2. typu

Tabulka 3. Diferenciální diagnostika hyperglykémie u dětí a dospívajících: Metabolická vyšetření

	T1DM	T2DM	diabetes transkripčních faktorů (MODY3 aj.)	glukokinázový diabetes (MODY2)
Nalačno inzulín / C-peptid	↓, =	↑↑*	=	=
FPIR (ivGTT)	↓↓↓	↑↑, ↑, ↓*	=, ↓	= (ev. při dolní hranici normy)
oGTT inzulín, C-peptid	↓	↑↑*	=, ↓	=
iv glukagonový test inzulín, C-peptid	↓, =	↑↑*	?	?

* hladiny inzulínu a C-peptidu jsou v průběhu T2DM závislé na momentální sekreční kapacitě beta-buněk, při selhávání funkční rezervy hladiny klesají; = normální hodnota; FPIR – první fáze inzulínové sekrece; ivGTT – intravenózní glukózový toleranční test; MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young; oGTT – orální glukózový toleranční test; T1DM – diabetes mellitus 1. typu; T2DM – diabetes mellitus 2. typu

Tabulka 4. Diferenciální diagnostika hyperglykémie u dětí a dospívajících: Speciální vyšetření

	T1DM	T2DM	diabetes transkripčních faktorů (MODY3 aj.)	glukokinázový diabetes (MODY2)
autoprotilátky	+++	-	-	-
specifické molekulárně-genetické vyšetření	+ / -	-	+++	+++

MODY – Maturity Onset Diabetes of the Young; T1DM – diabetes mellitus 1. typu; T2DM – diabetes mellitus 2. typu

nebo v časně dospělosti (10). Objeví se **perzistentní hyperglykémie bez ketoacidózy**, která může být zjištěna náhodně, jindy je diagnostikována na základě osmotických příznaků (polyurie, polydipsie). Často se zaměňuje s mírnou formou T1DM. Po zahájení léčby inzulínem mohou pacienti s diabetem transkripčních faktorů dosáhnout optimální metabolické kontroly při nápadně nízkých dávkách inzulínu. Pokud svévolně přeruší léčbu, nerozvine se ketoacidóza ani při velmi vysoké glykémii, neboť částečná endogenní sekrece inzulínu zůstává trvale zachována („C-peptid pozitivita“).

Riziko pozdních komplikací je při diabetu transkripčních faktorů **velmi vysoké** a optimální metabolická kontrola je nezbytná (10). Nejvíce ohroženi jsou pacienti, kteří při léčení dobře nespoupracují – neboť si vyzkoušeli, že přerušeni inzulínové léčby nevyvolá bezprostřední následky. O to rychleji se jim rozvíjejí pozdní komplikace – jejich nejtěžších forem včetně slepoty, chronické renální insuficience a nutnosti amputací

dolních končetin mohou nespoupracující pacienti s diabetem transkripčních faktorů dosáhnout již kolem 30. roku života.

Odlišení diabetu transkripčních faktorů mezi ostatními formami diabetu je významné. Nositeli poruchy přináší informaci o vysokém riziku nepříznivého průběhu a o nutnosti dokonalé spolupráce při léčení. Z typu dědičnosti a z téměř stoprocentní penetrance vyplývá, že při cíleném vyšetření prvostupňových příbuzných odhalíme stejnou poruchu u 50 % z nich (11). U nich umožní průkaz poruchy v presymptomatické fázi včasné zahájení terapie a snad snížení dlouhodobých rizik.

5. novorozenecký diabetes

Novorozenecký diabetes mellitus je zvláštní forma diabetu vyskytující se v prvních měsících života, kterou tvoří etiologicky heterogenní skupina stavů. Jedná se o specifický typ diabetu, který je obecně velmi vzácný (incidence 1:400 000 až 1:500 000 živě narozených dětí) (25). Z hlediska

průběhu se může jednat o tzv. **transientní novorozenecký diabetes (TND)**, který vyžaduje léčbu inzulinem po několik měsíců života dítěte a následně dochází ke spontánní úpravě, a **permanentní novorozenecký diabetes (PND)**, kde ke spontánní úpravě nedochází a dítě vyžaduje celoživotní léčbu cukrovky. TND představuje 50–60 % případů novorozeneckého diabetu často spojených s různým stupněm intrauterinní růstové retardace a neprospíváním. Je charakteristický hyperglykemií (někdy i velmi výraznou), která dítě bezprostředně ohrožuje především rychlou dehydratací. Po zahájení léčby inzulinem dojde obvykle ke zlepšení růstové dynamiky. Potřeba inzulinu postupně klesá a během několika měsíců lze inzulin zcela vysadit. Až u 70 % pacientů však v průběhu několika let dochází k opětovnému vzniku diabetu a dítě se musí vrátit k léčbě inzulinem, která je již trvalá. Přesný mechanismus vzniku TND zatím není plně objasněn.

PND je méně častý než TND, je však prognosticky závažnější. Nejčastější příčina PND je mutace v tzv. **KCNJ11 genu kódujícím Kir6.2 podjednotku K⁺ kanálu beta-buněk** (9). V některých případech je tato forma PND spojena s psychomotorickou retardací a stigmatizací v obličeji. Podle recentních publikací i dle našich zkušeností je však možné pacienty s mírnější formou PND a mutací v KCNJ11 genu úspěšně léčit pomocí perorálních antidiabetik (deriváty sulfonylurey) místo denních dávek inzulinu (23, 25). Další dosud publikované příčiny PND jsou:

- homozygotní mutace genu pro glukokinázu (mutace na jedné alele způsobí MODY2 – viz výše) (19)
- homozygotní mutace v genu IPF-I spojené s agenezí pankreatu a těžkou formou intrauterinní růstové retardace (24)
- tzv. IPEX syndrom (Imunitní polyendokrino-patie vázaná na X chromozom představovaná kombinací exfoliativní dermatitidy, atrofie střevní sliznice, hemolytické anémie, autoimunitní tyreopatie a PND)
- mutace mitochondriální DNA
- Wolcottův-Rallisonův syndrom (PND, spondyloepifyzeální dysplazie)
- velmi vzácně se může vyskytnout též autoimunitní forma PND typická pro starší děti, která je spojována s prodělanou enterovirovou infekcí in utero (20).

Diferenciálně diagnostické postupy

Rozlišení jednotlivých příčin hyperglykémie u dětí a adolescentů není v jednotlivých případech snadné. Diferenciální diagnostické postupy se teprve vytvářejí (tabulka 2).

V první orientaci pomůže **rodinná anamnéza**: Pro všechny podtypy MODY diabetu je charakteristická autozomálně dominantní dědič-

nost, adolescenti s T2DM mívají obvykle alespoň jednoho rodiče se známou diagnózou T2DM, u T1DM je ve většině případů rodinná anamnéza nepříznivá (11).

Výskyt T1DM je nižší u **etnických minorit**, a to i v ČR. V USA a v západní Evropě je pro T2DM naopak typický zvýšený výskyt u etnických minorit, v ČR jsme zatím tuto skutečnost nepozorovali.

Věk pacienta je pro některé poruchy příznačný: T1DM se může manifestovat v kterémkoliv věkovém období, pro T2DM je typický věk adolescence. Glukokinázový diabetes (MODY2) může být poprvé rozpoznán kdykoliv během života při prvním změření glykémie. Diabetes transkripčních faktorů se obvykle projeví v pozdním dětství, v adolescenci či v mladém dospělosti.

T2DM je velmi významně asociován s **obezitou**, u řady pacientů jsou nápadné projevy **acanthosis nigricans** (viz též obrázek 1).

Základním metabolickým vyšetřením při zachytu zvýšené hladiny glykémie je i nadále **orální glukózový toleranční test (oGTT)**, který lze podle našich zkušeností provádět bez problémů i v kojeneckém věku. Pro správné provedení testu je nutné dbát na některé zásady: pacient by alespoň 3 dny před testem neměl držet žádnou dietu ovlivňující příjem cukru, přichází na test nalačno, jeho lačnění však má trvat nejlépe 12 hod., nejméně 8 hod (u dětí do 1 roku 4 hod.). Delší lačnění může ovlivnit průběh glykemické křivky, proto doporučujeme dětem před testem malou druhou večeři kolem 20. hodiny. Pacient smí během doby lačnění a v průběhu testu **pít pouze čistou vodu nebo neslazený čaj**, vyloučeny jsou nápoje s obsahem cukru včetně mléka, kávy s mlékem a kakaa. Po ukončení testu by se mělo každé dítě najíst, a pak teprve může být propuštěno domů. Vzorky krve během testu je nutné nabírat ze žíly zásadně do **odběrových nádobek s obsahem inhibitoru glykolýzy** (obsahují směs fluoridu sodného a EDTA a mají zvláštní označení – zkumavky k odběru glykémie) zajišťující stálou hladinu glykémie až do okamžiku zpracování v laboratoři. Při odběru do obvyklých zkumavek na sérum může hladina glykémie arteficiálně klesnout až o několik mmol/l během stání při pokojové teplotě. Pro hodnocení průběhu křivky se vychází ze standardních doporučení ČDS nebo nověji z doporučení ADA (tabulka 1) (2, 14).

Dalším využívaným vyšetřením je **intravenózní glukózový toleranční test (ivGTT)**, který však rozhodně nepatří mezi rutinní vyšetření a většinou je prováděn až na specializovaných pracovištích. IvGTT může být velmi užitečný zvláště při podezření na premanifestní fázi T1DM, při které vždy prokážeme nízkou **první fázi inzulínové sekrece** (FPIR) (7). Pro T2DM je naopak typická **hyperinzulinémie** nalačno i po stimulaci, pokud nedošlo ke druhotnému vyčerpání funkční rezervy beta-buněk (tabulka 3).

Stimulaci sekrece inzulinu a C-peptidu i.v. glukagonovým testem provádíme jen u pacientů na inzulínové léčbě, u kterých nelze bez rizika uskutečnit oGTT resp. ivGTT. V jiných případech nepřináší žádnou novou informaci.

Pro stanovení správné diagnózy může být velmi užitečné sledování **glykemického profilu** při hospitalizaci pacienta na lůžkovém oddělení nebo výjimečně a u výborně spolupracující rodiny i v domácím prostředí. Při premanifestní fázi T1DM se často setkáváme se zcela normální hladinou glykémie ráno nalačno a dopoledne, od odpoledních hodin a především ve večerních hodinách glykémie nápadně stoupá, pacient se často dostává do hodnot nad 10 mmol/l a může se objevit cukr v moči. Během nočního lačnění pak glykémie klesá zpět do normálních hodnot. Pro MODY2 je naopak velmi typický průběh glykemií mezi 6–10 mmol/l během celého dne i noci, pacient téměř nikdy neklesá s glykemií nalačno pod 5 mmol/l.

U pacientů se stresovou hyperglykemií dochází při účinné léčbě vyvolávajícího onemocnění k rychlé úpravě glykémie do normálních hodnot, následný glykemický profil stejně jako dynamické testy jsou také v normě.

Pozitivní nález **autoprotilátek** proti antigenním beta-buněk je typický pro T1DM (tab. 4). **Molekulárně genetické vyšetření**, které jsme v indikovaných případech schopni zajistit, je rozhodující pro diagnostiku diabetu MODY a pro určení jeho podtypů (18). Nález konkrétní mutace ve vzorku DNA pacienta určí kauzální diagnózu a může zvláště do budoucna významně přispět k modifikaci léčby dle etiologie diabetu.

Mezi dětmi s náhodně zjištěnou mírnou hyperglykemií (do 10 mmol/l) kdykoli během dne se též skrývá skupina **dětí zdravých**, u kterých je zvýšená glykémie důsledkem odběru krve těsně po jídle, po vypití přeslazené limonády nebo džusu, nebo tam, kde byl vzorek laboratoří špatně zpracován nebo odebrán do nevhodné zkumavky a jedná se o laboratorní chybu. Podle našich zkušeností se může jednat až o 30 % dětí, které jsou odeslány do nemocnice s nálezem mírné hyperglykémie při laboratorním vyšetření u dětského lékaře. Bez použití výše zmíněných pomocných vyšetření však nemusí být vždy možné tyto děti jednoznačně prohlásit za zdravé. I když definitivní diagnostický algoritmus pro rozlišení jednotlivých příčin hyperglykémie u dětí a dospívajících nemáme zatím k dispozici, umožňují současné postupy při zahrnutí molekulární analýzy MODY genů určit příčinu, pravděpodobnou prognózu i vhodné léčení u většiny pacientů. Komplexní vyšetření pomůže odlišit děti s benigní formou poruchy od pacientů s vysokým rizikem, u nichž je včasná léčebná intervence velmi potřebná.

*Problematika je dlouhodobě řešena
za podpory výzkumného záměru
MŠMT ČR č. 0021620814.*

Literatura

1. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389.
2. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28: S37–S42.
3. Arslanian SA. Type 2 diabetes mellitus in children: pathophysiology and risk factors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl 6): 1385–1394.
4. Carbone I, Cotellessa M, Bertini I, Bruno C, Minetti C, Giannattasio A, Minicucci L, Mocchi M, Lombardo F, Lorini R. Identification of novel WFS1 mutations in Italian children with Wolfram syndrome. *Horm Res* 2002; 58, Suppl. 2: 71.
5. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87: 430–431.
6. Ellard S, Beards F, Allen LIS, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley A T. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000; 43: 250–253.
7. Feigerlová E, Průhová Š, Pintérová D, Kološťová K, Černá M, Lebl J: Intravenózní glukózový toleranční test v diferenciální diagnostice náhodně zjištěné hyperglykémie u dětí a dospívajících. *Čes-slov Pediatr* 2005; 60: 119–125
8. Froguel P, Zouali H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F, Lesage S, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Permutt MA, Beckmann JS, Bell GI, Cohen D. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328: 697–702.
9. Gloyn AL, Pearson E, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Šumník Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *New Engl J Med* 2004; 350: 1838–1849
10. Hattersley A. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet Med* 1998; 15: 15–24.
11. Hattersley A. Diagnosis of maturity-onset diabetes of the young in the pediatric diabetes clinic. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1411–1417.
12. Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, Furuta H, Hinokio Y, Cockburn BN, Lindner T, Yamagata K, Ogata M, Tomonaga O, Kuroki H, Kasahara T, Iwamoto Y, Bell GI. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 β gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997; 17: 384–385.
13. Kytarová J, Tesařová M, Hansíková H, Zeman J. Maternaly inherited diabetes mellitus in patients with mtDNA mutation A3243G. *Endocrine Regulations* 2002; 36: 188–189.
14. Laboratorní diagnostika a sledování stavu diabetes mellitus. Standardy péče o nemocné s diabetes mellitus České diabetologické společnosti ČLS JEP. *DMEV* 2004; 7: 46–54.
15. Landin-Wilhelmsen K, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension, but not metabolic risk factors, are common in Turner syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2001; 86: 4166–4170.
16. Lebl J, Průhová Š. Trvalá mírná hyperglykémie u několika členů jedné rodiny: Objev nové mutace Glu268Stop v genu pro glukokinázu (MODY2). *DMEV* 2002; 5: 6–10.
17. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Orban T, Saad M, Warram JH, Montminy M, Krolewski AS. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999; 23: 323–328.
18. Matyka KA, Beards F, Appleton M, Ellard S, Hattersley AT, Dunger DB. Genetic testing for maturity onset diabetes of the young in childhood hyperglycaemia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 552–554.
19. Njolstad PR, Sovik O, Cuesta-Munoz A, Bjorkhaug L, Massa O, Barbetti F, Undlien DE, Shiota C, Magnuson MA, Molven A, Matschinsky FM, Bell GI. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001; 344: 1588–1592.
20. Otonkoski T, Roivainen M, Vaarala O, Donesen B, Lepala JA, Hovi T, Knip M. Neonatal type 1 diabetes associated with Maternal echovirus 6 infection: a case report. *Diabetologia* 2000; 43: 1235–1238
21. Page RC, Hattersley AT, Levy JC, Barrow B, Patel P, Lo D, Wainscoat JS, Permutt MA, Bell GI, Turner RC. Clinical characteristics of subjects with a missense mutation in glucokinase. *Diabet Med* 1995; 12: 209–217.
22. Robinson S, Kessling A. Diabetes secondary to genetic disorders. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1992; 6: 867–898.
23. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, Shehadeh N, Gudmundsson K, Baevre H, Abuelo D, Phornphutkul C, Molnes J, Bell GI, Gloyn AL, Hattersley AT, Mokve J, Sovik O, Njolstad PR: Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2 – Patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004; 53: 2713–2718
24. Stoffers DA, Ferrer J, Clarke W L, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF-1. *Nat Genet* 1997; 17: 138–139.
25. Šumník Z, Průhová Š, Koloušková S, Cinek O, Lebl J, Vavřinec J, Hattersley AT. Novorozenecký diabetes mellitus způsobený aktivací mutací genu kódujícího Kir6.2 podjednotku kaliového kanálu: Musí být inzulinová dependence opravdu celoživotní? *Čes-slov Pediatr* 2005; 60, 6: 332–337
26. Vavřinec J. Diabetes mellitus. In: Hrodek O, Vavřinec J, eds. *Pediatric. Galén, Praha* 2002; 1. vyd.: 355–368.
27. Warner DP, McKinney PA, Law GR, Bodansky HJ. Mortality and diabetes from a population based register in Yorkshire 1978–93. *Arch Dis Child* 1998; 78: 435–438.