

Prof. Dr. Madácsy László:

2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és serdülőkorban: növekvő gyakoriság

A diabetes mellitus (DM) a leggyakrabban előforduló endokrin megbetegedés gyermekkorban. Korábban az esetek több mint 95 %-ában a betegség az 1-es típusú diabetes formájában jelentkezett („juvenilis” vagy „inzulin-dependens” DM-nek nevezett), a fennmaradó 4-5 %-ban részben 2-es típusú („adult típusú” vagy „non inzulín-dependens”-nek nevezett) DM, részben pedig különböző egyéb kórfarmákhoz csatlakozó secundaer diabetes mellitusként fordult elő.

Az utóbbi években azonban egyes populációkban járványszerű mértékben növekedett és növekszik a gyermek- és serdülőkori 2-es DM esetek száma, arányuk megközelíti az új megbetegedések 50 %-át^{2,6,7}.

Epidemiológia

Felnőttek között a fel nem ismert 2TDM teszi ki az esetek felét, amiből arra következtethetünk, hogy a betegség még gyakoribb lehet gyermekek és serdülők között, mint azt a legutóbbi adatok mutatják.

A 2TDM növekvő gyermek- és serdülőkori előfordulása mindegyik etnikai csoportot érinti, de egyeseket jobban, mint másokat: elsősorban ott figyelhető meg, ahol a felnőttkori esetek száma is nagy. Ezt elsőként a pima indiánok körében észlelték: abban a népcsoportban, amelyikben a 2-es típusú DM incidenciája a legnagyobb a világon. A pima indián gyermekek között a 2-es típusú DM előfordulási aránya nagyobb, mint az átlagnépességben, és ez az arány az életkorral tovább nő. Az 1980-as évek végétől az 1990-es évek közepéig a DM előfordulási aránya a tizenéves pima indiánok körében 54 %-kal nőtt. Hasonló növekedésről számoltak be Japán, ázsiai-amerikai, mexikói-amerikai és afroamerikai gyermekek esetében is. Egyes klinikákon a mexikói-amerikai származású cukorbeteg

gyermekek akár 21 %-a is 2-es típusú DM-ban szenved. Más intézetek adatai szerint a 2-es típusú DM-ban szenvedő gyermekek 69 %-a afroamerikai származású^{2,6,7}.

Az Egyesült Államok középső nyugati területein az érintett fiatalok kb. kétharmada afroamerikai, míg Dél-Kaliforniában kétharmaduk mexikói-amerikai. A mindkét csoportban gyakori felnőttkori 2TDM serdülőkorban női túlsúlyt mutat, az arány rászóló függetlenül 1,7:1. A közölt betegcsoportokban az átlagéletkor kb. 14 év, a lányok között átlagosan 1 évvel korábban állítják fel a diagnózist. A betegek többsége a nemi érettség idejében van, ami arra utal, hogy a pubertásra jellemző relatív inzulínrezisztencia szerepet játszhat a 2TDM klinikai megjelenésében. De a járványszerű növekedés okai döntően az egyre gyakoribbá váló gyermekkori elhízásban, valamint a táplálkozási és a testmozgási szokások alapvető megváltozásában keresendők^{6,7}.

Genetikai tényezők

A 2-es típusú DM öröklődési formája lehet monogén vagy polygén. Az igen ritka előfordulású monogén formához a már említett autosom domináns öröklődésű MODY, valamint az anyai öröklődésű ún. mitochondriális diabetes syndromák tartoznak, az utóbbiak súlyos fejlődési rendellenességekkel járnak együtt². A genetikai vizsgálatok ezen monogén típusú formákhoz kapcsolódóan már számos – itt nem ismertethető – gént illetve locust igazoltak.

A polygén öröklődésű diabetesre vonatkozó genetikai vizsgálatokat napjainkig szinte kizárólag felnőtt betegekben végezték el, és bár itt is többféle locus-sal kapcsolatban felmerült az oki összefüggés lehetősége, a legjelentősebbnek eddig a 2. kromoszóma ún. NIDDM1 locusa bizonyult, amely mexikói etnikumú családok diabeteses egyedeiben 30 %-ban volt kimutatható².

Kiemelendő, hogy – szemben az 1-es típusú cukorbetegséggel – a 2TDM rizikója nagyságrendekkel nagyobb

azon gyermekeknél, akiknek az első- vagy másodfokú rokonságában előfordult a megbetegedés¹.

Pathogenesis

A hyperglykaemiával, glycosuriával, valamint hosszú távú mikro- és makrovaszkuláris szövődényekkel járó diabetes mellitus többféle kórfolyamat közös végső kimenetele. A közös mechanizmus az inzulínhatás abszolút vagy relatív hiánya és ennek következtében a glükóznak a sejtekbe irányuló kóros transzportja.

Mivel a kórkép nem egységes, a leghasznosabb osztályozás az etiológián alapul. Az 1-es típusú diabetes autoimmun betegség, amelyre a genetikailag fogékony egyének béta-sejtjeinek destrukciója jellemző. A fiatalok – ritkán előforduló – „adult típusú” diabetes (MODY, maturity-onset diabetes of the young) klinikailag heterogén betegségcsoport, amelyre autosom domináns öröklődés (2-3 generáción keresztül!) és a glükóz stimulálta inzulín szekréció primer genetikai defektusai jellemzők. Szekunder diabetesre vezethetnek hasnyálmirigy-betegségek, genetikai szindrómák, gyógyszeresedés, hormonális eltérések vagy az inzulínreceptorok mennyiségi, minőségi defektusai. A 2-es típusú diabetes gyakran elhízással, hypertoniával és kardiovaszkuláris betegséggel társul, az inzulín hatásával szembeni perifériás rezisztencia és az inzulínsekreció defektusainak kombinációja jellemzi³.

A 2TDM pontos okát máig sem ismerjük, a kórkép kialakulásához vezető rendellenességek összetettek: a perifériás inzulínrezisztencia, a csökkent inzulín elválasztás és a máj fokozott glükóz termelése egyaránt szerepet játszhat a kialakulásukban. Az alapvető elváltozás valószínűleg az inzulínrezisztencia, amely már évekkal a cukorbetegség megjelenése előtt kialakulhat. Az inzulínrezisztencia kompenzatorikus hyperinsulinaemiát eredményez, amely egy darabig fenntarthatja a normális vércukorszintet. Ha a béta-sejtek már nem képesek fenntartani a hyperinsulinaemiát, rela-

Prof. Dr. Madácsy László
Semmelweis Egyetem
Általános Orvosi Kar
I.sz. Gyermekklinika
1083 Budapest, Bókay János u. 53.

tív inzulinhiány lép fel, a vércukorszint megemelkedik, azaz cukorbetegség alakul ki. A hyperinsulinaemia szerepet játszik a 2TDM-hez gyakran társuló hypertonia, irreguláris menses, polycystás ovarium, dyslipidaemia és az acanthosis nigricans kialakulásában is. Az inzulinrezisztencia örökletes hátterére utal az a tény, hogy a 2TDM egyes családokban és népcsoportokban halmozódik. Mégsem valószínű, hogy a betegség terjedését a génkészlet utóbbi években történt lényeges megváltozása okozná. A genetikai hajlam manifesztálódása valószínűleg környezeti tényezőktől függ. Az elhízás és a mozgáshiány súlyosbítja, a fogyás és a fizikai aktivitás mérsékli az inzulinrezisztenciát. A 2TDM megjelenését az inzulinrezisztenciára való genetikai hajlam és a környezeti hatások – elhízás, mozgáshiány – együtt idézik elő^{4,7}.

Szövődmények

A heveny diabeteses szövődmények – diabeteses ketoacidosis vagy hypoglykaemia – gyermek- és serdülőkori diabetesben nem gyakoriak, de természetesen előfordulhatnak. Kezelésük nem különbözik az 1-es típusú megbetegedésben alkalmazottaktól⁶.

Nagyobb a jelentőségük a diabeteses mikro- és makrovaszkuláris szövődményeknek, melyeknek korai megjelenésére – már a betegség diagnózisa idején is – számítanunk kell, ezért célzottan keresnünk kell ezeket. Saját vizsgálataink szerint ilyenek a magas vérnyomás és a mikroalbuminuria⁸.

Diagnózis

Nincs egyértelmű diagnosztikai módszer gyermek- és serdülőkori 2TDM megállapítására, ennek kimondása tartósabb megfigyelésre szorul. Számos klinikai jel utal a diagnózisra, amelyek közül legszembetűnőbb az elhízás. Az érintett betegek átlagos testtömeg-indexe a közlések szerint kb. 38 kg/m² (norm. 20-70 kg/m²), és a gyermekek kb. 40%-a tartható kórosan elhízottnak (BMI > 40 kg/m²). A további klinikai tünetek inzulinrezisztenciára utalnak, amely ritka az 1. típusú diabetesben. Ezek közé tartozik az acanthosis nigricans (a bőr hyperpigmentációja és megvastagodása: bársonyos, szabálytalan redőződés a nyak hátoldalán és a hajlító te-

rületeken), amely a 2-es típusú diabeteses serdülők 60-90%-ában észlelhető, és a hypertonia, amely 20-30%-ban van jelen.

Klinikailag fontos az 1TDM-re jellemző heveny tünetek elkülönítése a 2TDM fokozatos megjelenésétől. Például a 2TDM eseteinek nagy hányada a rutinszerű fizikális vizsgálat mellett elvégzett vizeletvizsgálat alapján vagy random vércukorszint vizsgálat alapján kerül felismerésre, emellett gyakori a tartós hyperglykaemiára utaló hüvelyi moniliásis. Ezzel szemben 1TDM-ben a betegség általában a közvetlenül az anyagcsere-állapot romlásának tulajdonítható panaszokkal jelentkezik^{1,7}.

A diabeteses ketoacidosis (DKA) kifejlődése önmagában nem segít a két típus elkülönítésében, amint régebben gondoltuk, mivel a 2TDM-ben szenvedő afroamerikai serdülőkön észleltek ketosist és DKA-t is. Természetesen DKA fennállása elsődlegesen 1-es típusú betegségre utal, de gondolni kell 2-es típus lehetőségére, ha az említett klinikai jelek észlelhetők az újonnan fellépett DKA miatt jelentkező betegen.

Segíthet a diagnózisban a 2-es típusú diabetes előfordulása az első fokú rokonok között, mert ezek a serdülők általában olyan családokból származnak, ahol gyakori mind az elhízás, mind a cukorbetegség. A 2-es típusú diabeteses serdülők kb. 80%-ának legalább az egyik szülője érintett, és 27%-ban mindkettő. Nem mutatható ki azonban egyértelmű autoszomális domináns öröklődésmenet, mint MODY esetében. A klinikailag észlelhető diabetes mellett gyakori a hyperinsulinaemia és inzulinrezisztencia is az „egészséges” első fokú rokonok között.

A speciális laboratóriumi vizsgálatok közül 2TDM gyanúja esetén a szérumban C-peptid- és inzulin koncentrációjának normális vagy emelkedett szintje, valamint a szigetsejt-ellenes autoantitestek hiánya segíthet a diagnózis felállításában. Mivel a tartós hiperglikémia a béta-sejtek működésének átmeneti károsodásához vezet, előfordul, hogy az inzulinszintek meglehetősen alacsonyak a kivizsgálás kezdetén, elsősorban rossz anyagcsere-állapotú betegekben^{1,7}.

Kezelés

Eltérően az 1TDM-től, amelyben az abszolút inzulinhiány inzulinke-

zelést tesz szükségessé, a 2TDM más elsődleges eltérések, nevezetesen az elhízás, helytelen táplálkozás és a mozgás-szegény életmód következménye, ezért a tartós kezelésnek ezekre az okokra kell irányulnia. Fontos az egész család bevonása a kezelésbe, mert az étkezési szokások és az életmód megváltoztatása sikeresebb, ha az egész család részvételével történik, hiszen a családtagok között is nagy a betegség kockázata.

Az étrendi javaslatoknak a vércukor optimális beállítására és a testsúly fokozatos és maradandó csökkentésére kell törekedniük. Fontos, hogy a betegek megértsék: önmagában a mérsékelt testsúlycsökkenés is jelentős javulást hozhat a vércukorszintekben és az inzulinrezisztenciában, valamint a dyslipidaemiában és a vérnyomás értékekben. A kezelő orvosnak hangsúlyoznia kell, hogy a mérsékelt testmozgás is jobb beállításhoz vezet és növeli a teherbíró képességet.

A 2TDM-es serdülők jelentős része kap kezdetben inzulint, mert esetükben 1-es típusú diabetes feltételezhető vagy betegségük ketosissal jelentkezik. A legtöbb esetben azonban az akut anyagcserezavar rendezése és a diéta bevezetése után az inzulin elhagyható. Lehetőleg el kell kerülni a tartós inzulinkezelés beállítását, mivel az exogén inzulin növeli a hypoglykaemia kockázatát, és a következményes perifériás hyperinsulinaemia pedig hypertóniát vagy hyperlipidaemiát okozhat. Esetleg később mégis inzulin adására lesz szükség, a kezelési előírások be nem tartása miatt^{1,6,7}.

A 2-es típusú diabeteses gyermekeket kezelő amerikai orvosok többsége orális antidiabetikumokat is alkalmaz^{4,7}. E célra számos gyógyszer-csoport áll rendelkezésre, úgymint:

- szulfonilureák,
- biguanid-származékok,
- tiazolidéndionok (rosiglitazon és pioglitazon),
- glukozidáz-inhibitorok (acarbose)

A szulfonilureák régóta ismertek a felnőttkori 2TDM kezelésében. Mivel ezek a gyógyszerek a hasnyálmirigy inzulintermelő működését serkentik, szedésük során hypoglykaemia léphet fel, így alkalmazásuk előfeltétele a hypoglykaemia önellenőrzése. Ebbe a gyógyszer-csoportba tartozik a chlorpropamid, a glipizid, a glyburid és tolbutamid.

A biguanid-származék metformin csökkenti a máj glukóztermelését, és közvetett módon – a béta-sejtek működésének közvetlen befolyásolása nélkül – javítja az inzulinérzékenységet. Metformin monoterápia mellett hypoglykaemia ritkán lép fel, de egyes esetekben súlyos mellékhatásként laktát-acidosis jelentkezik. Ha dehydratio veszélye fenyeget, így gastroenteritis fennállásakor, továbbá röntgen-kontrasztanyagok alkalmazásakor a gyógyszer adását fel kell függeszteni. Májbetegségben metformin adása ellenjavallt.

A 2TDM gyógyszerei közül csak a tiazolidéndionok javítják közvetlenül a perifériás inzulin-érzékenységet. Hepatotoxicitás veszélye miatt gyermekkori alkalmazásuk nem ajánlott⁷.

A glukozidáz-inhibitorok (acarbose és miglitol) is használhatók a gyermek- és serdülőkori 2TDM kezelésére. A bélcsatornából nem szívódnak fel, de lassítják a szénhidrátok hidrolízisét és a gasztrointesztinális rendszerből való felszívódását, így hasznosak a postprandialis hyperglykaemia megelőzésében.

Ha a megfelelő vércukorszint és hemoglobin A_{1c} szint diétával és testmozgással nem állítható be, akkor az Amerikai Diabetes Társaság (ADA) ajánlása szerint az orális kezelés céljára a metformin az elsőként választandó szer. Ha a közel normális vércukorszint fenntartásához további gyógyszerekre is szükség van, akkor a kezelést gondos mérlegelés után valamelyik szulfonilurea, illetve glukozidáz-inhibitor készítménnyel egészíthetjük ki⁴.

A hemoglobin A_{1c} szint-, az éhomi- és a postprandialis vércukorszint célértékét egyénileg kell megállapítani. A megfelelő növekedés és fejlődés érdekében a vércukorértékeket úgy állítsuk be, hogy azok minél közelebb legyenek a referenciatartományok-

hoz, és számottevő mértékű vagy gyakori hypoglykaemia ne forduljon elő. A hemoglobin A_{1c} szint célértéke tekintetében az álláspont nem egységes, de kiindulásként ésszerűnek tűnik 8% alatti szintet megkövetelni.

Preventio

A 2-es típusú diabetes napjainkban világszerte népbetegség, melynek gyakorisága egyre növekszik. Hazánkban – óvatos becslések szerint is – latens vagy manifeszt formában közel félmillió felnőttet érint. A cukorbetegség ezen formájának gyermek- és serdülőkorú jelentkezése – egyes vélemények szerint – előre nem látott következménye a széleskörű iparosításnak, más szóval globalizációnak⁵, egyúttal újabb kihívást jelent az egészségügyi ellátás, ezen belül a családorvosok számára. Rendkívül fontos lenne tehát a korai megelőzés, melynek főbb lehetőségei az alábbiak⁷:

1. Primaer preventio:

- a gyermek életkorának megfelelő étrend (kalóriabevitel, tápanyagok aránya, stb.);
- a rendszeres mozgás és sporttevékenység elősegítése (játékos formában, naponta legalább félóra);
- a televízió-, videó- és számítógép monitor előtt eltöltött idő ésszerű korlátozása;
- a szülői példamutatás és felelősség erősítése;

2. Secunder preventio (fennálló obesitas vagy genetikai rizikó esetén):

- tartós magatartás- és compliance változtatás (televízió helyett mozgás, sport);
- a szülők és a család célzott

edukálása: oktatás, de nem kioktatás;

– diétás célkitűzések:

a) kezdetben az aktuális testsúly megtartása és nem a csökkentése javasolt;

b) alacsony glycaemiás indexű szénhidrát-tartalmú diéta eredményesebb, mint a csökkentett zsír bevitel.

– serdülőknél a dohányzás abbahagyása (a fokozott cardiovascularis rizikó miatt);

– szükség esetén pszichológus igénybevétele is szóba jön;

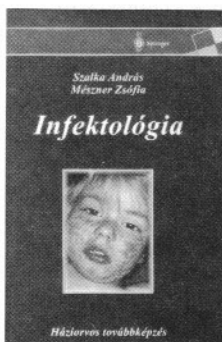
– szűrés: a 2TDM kialakulása szempontjából fokozottan veszélyeztetett gyermekek és serdülők szűrése rendszeresen (két évenként) javasolt a minél korábbi felismerés végett^{7,8}.

Irodalomjegyzék:

1. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P: *Type 2 diabetes in adolescents: no longer rare*. Pediatrics in Review 19: 434-35, 1998
2. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS: *Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth*. Diabetes Care 22: 345-55 (1999)
3. ISPAD Consensus Guidelines 2000: pp. 18-19
4. American Diabetes Association: *Type 2 diabetes in children and adolescents*. Pediatrics 105:671-80,2000
5. Campagna AF, Venkat Varayan KM: *Type 2 diabetes mellitus in childhood*. British Medical Journal 322: 377-78 (2001)
6. Ludwig DS, Ebbeling CA: *Type 2 diabetes mellitus in children*. JAMA 286: 1427-30 (2001)
7. Nesmith JD, Kommentár: Madácsy L: *2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és serdülőkorban*. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 6: 152-157, 2001
8. Körner A, Madácsy L: *2-es típusú diabetes mellitus gyermek- és fiatalokban: korai szövődmények*. Lege artis medicinae 11: 287-94, 2001

A Springer Tudományos Kiadó könyvajánlata

Háziorvos-továbbképzés sorozat



Szalka – Mészner (szerk.):
Infektológia

E hiánypótló kötet szakavatott szerzői a fertőző betegségek legkorábbi diagnosztikus, terápiás és prevenciósz szemléletét tolmácsolják.

Terjedelem: 308 oldal
Ár: 2500,- Ft

Fövényi – Halmos – Pogátsa:
Diabetológia

Ötödik, átdolgozott, bővített kiadás

A szerzők, a téma ismert szakemberei, részletesen tárgyalják a diabeteses beteg kezelésének és gondozásának kérdéseit, beleértve a legújabb kutatási eredményeket is.

Terjedelem: 160 oldal Ár: 2500,- Ft

