

Cukrzyca (Część I) *Diabetes (Part I)*

Katarzyna Korzeniowska, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Artykuł przedstawia definicję, epidemiologię oraz klasyfikację cukrzycy. (*Farm Współ 2008; 1: 231-235*)

Słowa kluczowe: cukrzyca, epidemiologia, klasyfikacja cukrzycy

Summary

The part I of article presents definition, epidemiology and classification of diabetes. (*Farm Współ 2008; 1: 231-235*)

Keywords: diabetes, epidemiology, classification of diabetes

Cukrzyca jako choroba towarzyszy człowiekowi od zawsze. Prawdopodobnie pierwszy opis objawów cukrzycy znalazł się w chińskim dziele o chorobach wewnętrznych (około 2670 r. p.n.e.), a podręczniki medycyny staroindyjskiej (lata 2500-6000 p.n.e.) informowały o 20 objawach cukrzycy. Najstarszym dobrze zachowanym dokumentem zawierającym wzmianki o typowych objawach dla cukrzycy jest papirus Ebersa z 1550 r. p.n.e. To obszerny zbiór recept i zasad leczniczych, który opisuje chorobę przebiegającą z częstym oddawaniem dużych ilości moczu. Pomimo wielowiekowych prac badawczych i klinicznych, jeszcze na początku XX wieku rozpoznanie cukrzycy było traktowane jako szybki wyrok śmierci. Rokowania dla chorych z cukrzycą poprawiły się po wprowadzeniu do medycyny w 1922 roku insuliny, a następnie kolejnych doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Niestety, liczba chorych na cukrzycę zwiększa się co roku. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na systematyczny wzrost przypadków tej choroby w ostatnim 10-leciu, co spowodowało nawet określenie schyłku XX wieku mianem epidemii cukrzycowej.

Obecna chorobowość w populacji światowej szacowana jest na około 2,8% - w 2006 roku na cukrzycę chorowało 220 milionów osób na świecie. Przewiduje

się, że w 2025 roku liczba chorych przekroczy 300 milionów (5,0–7,6% populacji ogólnej), a w Stanach Zjednoczonych do 2050 r. chorobowość zwiększy się o ponad 165%.

Choroba ta plasuje się na jest 6. miejscu pod względem częstości przyczyn zgonów na świecie - tylko w 2000 roku cukrzyca spowodowała 5 milionów zgonów.

W Polsce, według danych szacunkowych, na cukrzycę choruje 5% społeczeństwa, czyli około 2 miliony osób. Około 50% z tej liczby to przypadki cukrzycy „znanej” i leczonej. Niestety, pozostałe 50% to przypadki wciąż nierozpoznane i nieleczone, będące przyczyną wielu groźnych powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych. Dodatkowo szacuje się, że około 10% populacji polskiej (4 miliony osób) to przypadki zaliczane do kategorii stanu przedcukrzycowego, który ma podobne znaczenie patogenne, jak cukrzyca. W Polsce cukrzyca jest ciągle główną przyczyną ślepoty u osób dorosłych, niewydolności nerek i amputacji kończyn. Patologia ta jest także głównym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca i zawału serca oraz bardzo częstą przyczyną udarów mózgu, zespołu stopy cukrzycowej i amputacji, a także wad wrodzonych noworodków [1-4].

Definicja cukrzycy

Według definicji przyjętej pod koniec XX wieku, cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią, wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

Definicja ta przyjmuje, że cukrzyca nie jest jednym schorzeniem, ale grupą chorób ze wspólnym mianownikiem, którym jest hiperglikemia. W definicji podano także dwie główne przyczyny, które powodują podwyższone stężenie glukozy [5].

Klasyfikacja cukrzycy

Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ADA American Diabetes Association) oraz Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przedstawiły w 2003 roku etiologiczną klasyfikację cukrzycy, która wyróżnia 4 typy cukrzycy:

- Cukrzyca typu 1 - charakteryzuje się całkowitą destrukcją komórek β wysp trzustkowych, co zwykle prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny. Może być wywołana procesem immunologicznym lub mieć charakter idiopatyczny.
- Cukrzyca typu 2 - główną jej przyczyną jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny (insulinooporność) oraz zaburzenie funkcji wydzielniczej komórek β wysp trzustkowych. Charakterystyczny jest pełny zakres tych zaburzeń: od dominującej insulinooporności ze względny niedoborem insuliny, do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością.
- Cukrzyca o znanej etiologii - wywołana jest przez różne czynniki:
 - ◆ defekty genetyczne funkcji komórek β ,
 - ◆ defekty genetyczne działania insuliny,
 - ◆ schorzenia zewnątrzwydzielniczej części trzustki,
 - ◆ endokrynopatie,
 - ◆ leki i substancje chemiczne,
 - ◆ zakażenia,
 - ◆ rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym,

- ◆ inne zespoły genetyczne związane z cukrzycą.

- Cukrzyca ciężarnych [5-7].

Etiopatogeneza cukrzycy

• Cukrzyca typu 1

- Cukrzyca wywołana procesem immunologicznym

występuje u około 10% wszystkich pacjentów (85–90% przypadków dotyczy dzieci i osób przed 30. rokiem życia, a 10–15% osób starszych).

To przewlekła, choroba autoimmunologiczna, której przebieg prowadzi do powolnej destrukcji komórek β wysp Langerhansa i - w konsekwencji - do utraty zdolności wydzielania insuliny.

Wskaźnikami niszczenia komórek β są między innymi:

- ◆ przeciwciała przeciwko komórkom wyspowym (ICA),
- ◆ przeciwciała przeciwko insulinie (IAA),
- ◆ przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD).

Przeciwciała te obecne są u 85-90 % chorych.

Pomimo wielu przeprowadzonych badań, etiologia tej postaci choroby pozostaje ciągle niepoznana. Do przyczyn wywołujących ten typ cukrzycy zalicza się:

- ◆ zakażenia wirusowe (wirusy: różyczki, cytomegalii, Coxsackie B4); penetracja wirusów modyfikuje antygeny komórkowe, które rozpoznawane są jako obce i niszczone w procesie immunologicznym;
- ◆ krótki okres karmienia piersią; zastąpienie mleka matki mlekiem krowim zawierającym albuminy powoduje immunizację organizmu dziecka, na skutek czego w późniejszym wieku jest on bardziej podatny na procesy autoimmunologiczne;
- ◆ podawania azotynów uszkadzających trzustkę;
- ◆ stres.

U osób z tą postacią cukrzycy częściej występują inne choroby autoimmunologiczne, na przykład: choroba Gravesa-Basedowa, choroba Addisona, bielactwo, zapalenie tarczycy (choroba Hashimoto) i niedokrwistość złośliwa.

Proces chorobowy zapoczątkowywany jest przez wpływ czynników genetycznych i środowiskowych. Czynniki te uruchamiają szereg reakcji humoral-

nych i komórkowych przeciwko komórkom β wysp Langerhansa. Rezultatem tej powolnej destrukcji komórek β w stadium przedklinicznym cukrzycy (*prediabetes*) jest stopniowa utrata zdolności wydzielania insuliny i w konsekwencji - bezwzględny jej niedobór. Jawne objawy choroby widoczne są dopiero po zniszczeniu 80–90% tych komórek. Trwający od kilku miesięcy do kilku lat okres *prediabetes*, charakteryzuje się obecnością autooprzeciwciał skierowanych przeciwko strukturalnym wysp trzustkowych we krwi, upośledzeniem pierwszej fazy wydzielania insuliny oraz stopniową, powolną utratą masy wysp Langerhansa.

Proces destrukcji komórek β może zostać zainicjowany już w okresie płodowym, a czas jego trwania jest bardzo różny – od kilku miesięcy do kilkudziesięciu lat przed wystąpieniem klinicznych objawów cukrzycy typu 1.

W naturalnym rozwoju tego typu cukrzycy występują trzy fazy:

- ◆ faza pierwsza (bezobjawowa) - można ją stwierdzić, określając sekwencję genów predysponujących do rozwoju choroby;
- ◆ faza druga - na skutek zadziałania określonych czynników środowiskowych dochodzi do aktywacji procesów prowadzących do uszkodzenia komórek β trzustki, uwalniania autooprzeciwciał i czynników zapalnych oraz upośledzenia wydzielania insuliny;
- ◆ trzecia faza - to okres jawnej cukrzycy. Dochodzi w nim do wyczerpania rezerwy insuliny endogennej i ujawnienia się klinicznych objawów choroby.

Fazy: pierwsza i druga obejmują okres przedkliniczny cukrzycy, czyli tzw. *prediabetes*.

➤ Cukrzyca idiopatyczna

Przewlekły niedobór insuliny nie jest w tym przypadku związany z procesem immunologicznym. Cechuje się insulinopenią i skłonnością do kwasicy ketonowej. Przyczyna tego typu cukrzycy jest nieznana. Chociaż ten typ choroby jest zwykle dziedziczony nie wiąże się z określonym układem HLA. Ta postać choroby występuje bardzo rzadko, głównie u osób pochodzenia afrykańskiego lub azjatyckiego [5,6,8-10].

• **Cukrzyca typu 2**

Główną przyczyną cukrzycy typu II jest zmniejszenie wrażliwości tkanek na działanie insuliny

(insulinooporność) i zaburzenia funkcji wydzielniczej komórek β .

Charakterystyczny jest pełny zakres tych zaburzeń: od dominującej insulinooporności ze względny niedoborem insuliny, do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością.

Mechanizmy nabytej insulinooporności:

- a) glukotoksyczność – hiperglikemia negatywnie wpływa na działanie insuliny i jej wydzielania przez komórki β ;
- b) lipotoksyczność – podwyższone stężenie kwasów tłuszczowych powoduje:
 - upośledzenie magazynowania i oksydacji glukozy,
 - nadmierną wątrobową produkcję glukozy,
 - zahamowanie endogennej sekrecji insuliny,
 - hipertriglicydemię;
- c) otyłość centralna (trzewna) – istnieje odwrotna zależność pomiędzy wrażliwością na insulinę a ilością trzewnej tkanki tłuszczowej.

Obecnie rozważa się różne hipotezy dotyczące rozwoju cukrzycy typu 2, w tym:

➤ Hipoteza „oszczędnego genotypu”

Hipoteza ta zakłada, że niektóre populacje wykazują cechy genetyczne, które w przeszłości korzystnie wpływały na przeżycie w warunkach ograniczonego dostępu do pokarmu.

Cechy te stają się szkodliwymi i predysponującymi do rozwoju cukrzycy typu 2 w obecnych czasach obfitej podaży pożywienia i zmniejszenia aktywności fizycznej.

➤ Hipoteza „płodowa”

Opiera się na założeniu, że zmniejszenie liczby komórek β trzustki oraz insulinooporność mięśni szkieletowych jest rezultatem względnego niedożywienia w okresie życia płodowego. Prowadzone badania wykazały odwrotną korelację między urodzeniową masą ciała a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 w średnim wieku. Ryzyko wzrasta, gdy w wieku dorosłym u tych osób rozwija się otyłość.

Ponieważ hiperglikemia rozwija się powoli, cukrzyca typu 2 pozostaje zwykle przez wiele lat bezobjawowa i nierozpoznana. Wśród czynników wpływających na rozwój choroby wymienia się:

- ◆ pochodzenie etniczne,
- ◆ otyłość brzuszna,
- ◆ brak aktywności fizycznej,

- ♦ wiek – ryzyko wystąpienia choroby zwiększa się z wiekiem,
 - ♦ inne choroby (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe) [5,6,11-13].
- **Cukrzyca o znanej etiologii**
Cukrzyce o znanej etiologii obejmuje:
 - genetyczne zaburzenia funkcji komórek β trzustki (MODY): upośledzenie wydzielania insuliny przy prawidłowym lub minimalnie upośledzonym jej działaniu,
 - genetyczne zaburzenia działania insuliny: rzadkie przypadki mutacji prowadzących od hiperinsulinemii i łagodnej hiperglikemii, do ciężkiej cukrzycy,
 - choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki, wśród których wyróżnia się:
 - ♦ ostre zapalenie trzustki: przejściowa hiperglikemia może wymagać podawania insuliny; jeżeli konsekwencją zapalenia nie jest masywna martwica trzustki, utrwalona cukrzyca występuje rzadko;
 - ♦ przewlekłe zapalenie trzustki: w zależności od ilości nieuszkodzonych komórek β wymaga leczenia pochodnymi sulfonilomocznika lub insuliną; w razie współistniejącego uszkodzenia komórek α istnieje możliwość wystąpienia ciężkich hipoglikemii;
 - ♦ pankreatektomia: w przypadku usunięcia 80-90% trzustki zaleca się przewlekłą insulinoterapię, uzależniając dawki insuliny od masy ciała pacjenta; przy braku otyłości (brak insulinooporności) z reguły wystarcza 30-40 j.m. insuliny/dobę;
 - ♦ rak trzustki: rozwijająca się cukrzyca nie jest spowodowana zniszczeniem komórek β (hiperglikemia rozwijać się może przy niewielkim guzie), a rozwijającą się znaczną insulinoopornością; po usunięciu guza, tolerancja glukozy może ulec poprawie;
 - ♦ mukowiscydoza: tutaj cukrzyca pojawia się w wieku kilkunastu lat; po początkowym okresie leczenia pochodnymi sulfonilomocznika w większości przypadków niezbędna jest insulina;
 - ♦ hemochromatoza: cukrzyca rozwija się w około 50% przypadków i z reguły wymaga leczenia insuliną;
 - endokrynopatie, wśród których wyróżnia się:
 - ♦ nadczynność tarczycy: cukrzyca spowodowana antagonistycznym działaniem hormonów tarczycy wobec insuliny; dodatkowo, za pogorszenie kontroli glikemii odpowiada wzrost lipolizy;
 - ♦ akromegalia: u 60% pacjentów występują zaburzenia gospodarki węglowodanowej (cukrzyca - 30%, upośledzenie tolerancji glukozy IGT - 30%);
 - ♦ zespół Cushinga: cukrzyca związana z insulinoopornością; insulinooporność jest tym większa, im większe stężenie kortyzolu, spowodowane ektopowym wydzielaniem ACTH;
 - ♦ zespół Conna: w 50% występuje IGT; hiperglikemia w tym zespole związana jest z upośledzonym wydzielaniem insuliny pod wpływem hipokaliemii;
 - ♦ glucagonoma: cukrzyca związana z insulinoopornością;
 - ♦ pheochromocytoma: cukrzyca związana z insulinoopornością oraz dodatkowo z zahamowaniem wydzielania insuliny przez adrenalinę;
 - ♦ prolactinoma: hiperprolaktynemia może wiązać się z hiperinsulinemią, lecz rzadko z IGT;
 - ♦ nadczynność przytarczyc: może wiązać się z subkliniczną formą insulinooporności:
 - zakażenia (różyczka wrodzona, cytomegalowirus i inne),
 - leki lub inne substancje chemiczne, np. kwas nikotynowy, glukokortykosteroidy, hormony tarczycy, diazoksyd, agoniści receptora β -adrenergicznego, tiazdy i inne,
 - inne zespoły genetyczne, niekiedy związane z cukrzycą, np. zespół Downa, Klinefeltera, Turnera, dystrofia miotoniczna, porfiria i inne [5-7].
 - **Cukrzyca ciężarnych** – każde zaburzenie tolerancji glukozy stwierdzone po raz pierwszy lub rozpoczynające się w czasie ciąży.
W tym pojęciu mieszczą się dwa stany chorobowe:
 1. Cukrzyca, która występuje u pacjentki niezależnie od ciąży (cukrzyca znana lub świeżo rozpoznana, dzięki zwiększonemu nadzorowi lekarskiemu nad ciężarną).
 2. Cukrzyca ciążowa – zaburzenia metabolizmu glukozy wyindukowane przez ciążę, które po

jej zakończeniu samoistnie ustępują. Kobiety, które przebyły cukrzycę ciążową znajdują się w grupie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 po 15-20. latach.

W czasie ciąży, szczególnie w 2. i 3. trymestrze, występuje fizjologiczne zmniejszenie wrażliwości na insulinę i pogorszenie tolerancji glukozy.

Grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy w okresie ciąży:

- kobiety w podeszłym wieku,
- kobiety otyłe,
- kobiety z glukozurią stwierdzoną w dwóch przypadkowych badaniach w czasie ciąży,
- ciąża przebiegająca z wielowodziem,

- kobiety z nietolerancją glukozy w wywiadzie,
- w wywiadzie - urodzenie noworodka z masą ciała > 4,5 kg,
- w wywiadzie rodzinnym - cukrzyca u krewnych pierwszego stopnia [5-7].

Adres do korespondencji:

Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2; 61-848 Poznań
Tel.: (+48 22) 627 39 86
E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

Piśmiennictwo

1. Andrzej Nowakowski. Epidemiologia cukrzycy. Diabetologia Praktyczna 2002; 3(4): 181-5.
2. Tatoń J, Czech A. Epidemiologia cukrzycy. Diabetologia. Tom 1. Warszawa: PZWL; 2001: 14-26.
3. Jarosz-Chrobot P, Otto-Buczowska E, Polańska J. Epidemiologia cukrzycy typu 1 w populacji rozwojowej: aktualne trendy i czynniki ryzyka. Przegląd Pediatryczny 2003; 33: 128-32.
4. Janeczko D. Epidemiologia chorób układu krążenia u chorych na cukrzycę Kardiologia na co Dzień 2007; 2(1): 12-16.
5. Fabian W, Koziarska-Rościszewska M, Szymczyk I. Cukrzyca. Warszawa: PZWL; 2008
6. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Diabetologia Kliniczna. Warszawa: PZWL; 2008.
7. Sieradzki Jacek (red.). Diabetologia. Tom 1. Gdańsk: VIA MEDICA; 2006.
8. Siewko K, Szlachowska M, Popławska-Kita A, Górka M, Kinalska I. Etiopatogeneza cukrzycy typu 1. Część I Przegląd Kardiodiabetologiczny 2007; 2(3): 158-62.
9. Siewko K, Szlachowska M, Popławska-Kita A, Górka M, Kinalskai. Etiopatogeneza cukrzycy typu 1. Część II Przegląd Kardiodiabetologiczny 2007; 2(4): 259-66.
10. Janeczko-Sosnowska E. Cukrzyca typu 1. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2008.
11. Janeczko D. Czy rzeczywiście epidemia cukrzycy typu 2? Diabetologia Praktyczna 2006; 7(4): 248.
12. Karnafel W. Cukrzyca typu 2. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2007.
13. Krentz AJ, Bailey CJ. Cukrzyca typu 2 w praktyce klinicznej. Gdańsk: Medical Press; 2002.