

# Od wydawcy

*Wielka Interna to podręcznik, który powstał z miłości do medycyny. Gromadzi prace znakomych polskich specjalistów, którzy podjęli się wielkiego zadania – przelania na papier najnowszej i najaktualniejszej wiedzy klinicznej.*

*Niezależnie od specjalności praktyka kliniczna musi się wspierać na mocnych fundamentach internistycznych.*

*Wielka Interna to podręcznik nowoczesny, ale silnie osadzony w tradycji wielkich mistrzów medycyny. Został tak pomyślany, żeby był przydatny w różnych sytuacjach i mógł być wykorzystywany i do nauki, i w razie pilnej konsultacji.*

*Chcieliśmy, żeby przede wszystkim objaśniał zagadnienia, a nie zmuszał do ich zapamiętywania.*

*Dołożyliśmy starań, żeby kontynuować chlubną tradycję znakomitego dzieła prof. Orłowskiego, którego wielotomowy podręcznik chorób wewnętrznych był podstawą wykształcenia wielu wybitnych specjalistów.*

*Rozdziały w Wielkiej Internie cechują się logiczną, przejrzystą strukturą, żeby ułatwić Czytelnikowi śledzenie złożonego toku myśli klinicznej, ale i pomóc lekarzowi szybko odnaleźć potrzebne informacje. Jasne definicje i klarowne zasady postępowania ułatwią orientację w trudnych sytuacjach klinicznych.*

*Mianownictwo farmakologiczne jest spójne ze stosowanym w „Lekach współczesnej terapii”. Wielka Interna mówi też o lekach nowoczesnych, również tych czekających na wprowadzenie na polski rynek, nie odnosi się natomiast do leków niestosowanych.*

*Wielka Interna jest przeznaczona dla:*

- internistów
- specjalistów innych dyscyplin, aby mieli pod ręką zwięzłe i praktyczne podsumowanie aktualnego stanu wiedzy z interny
- lekarzy przed specjalizacją, aby mogli usystematyzować wiedzę i przygotować się do egzaminów specjalizacyjnych
- studentów, żeby nie tylko nauczyli się, ale także zrozumieli medycynę, niezależnie od specjalności, jaką wybiorą.

*W imieniu Wydawnictwa składamy serdeczne podziękowania wszystkim, dzięki którym mogą Państwo korzystać z tego wyjątkowego podręcznika.*

# Diabetologia

pod redakcją

**Dariusza Moczulskiego**

Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

i

**Leszka Czupryniaka**

Kierownika Kliniki Diabetologii i Chorób Wewnętrznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

**WIELKA  
INTERNA**

ANTCZAK • MYŚLIWIEC • PRUSZCZYK

*Szanowni Państwo!*

Oddajemy w Państwa ręce drugie wydanie podręcznika „Diabetologia”, wchodzącego w skład serii Wielka Interna. Od pierwszej edycji minęło już ponad 10 lat, w czasie których pojawiły się nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne. Przedstawiliśmy je w tym nowym opracowaniu.

Ponownie zebraliśmy grupę autorów, która podzieliła się z Państwem swoją wiedzą i doświadczeniem. Staraliśmy się zrobić to kompleksowo i przejrzysto. Wierzymy, że w ten sposób jesteśmy w stanie pośrednio pomóc większej liczbie chorych na cukrzycę niż tylko poprzez bezpośredni kontakt z nimi. Zapoznanie się z książką niewątpliwie pomoże uniknąć pewnych błędów. Zdobywając dodatkową wiedzę, będą Państwo mogli poprawić jakość i długość życia chorych na cukrzycę pozostających pod Państwa opieką.

Książkę tę polecamy każdemu lekarzowi zajmującemu się pacjentami z cukrzycą, niezależnie od posiadanej specjalizacji czy doświadczenia klinicznego.



Dariusz Moczulski

Leszek Czupryniak

# Serdecznie dziękujemy Autorom i Konsultantom za serce i trud włożony w przygotowanie tomu *Diabetologia*.

Redakcja i pracownicy wydawnictwa Medical Tribune Polska

## REDAKTORZY NAUKOWI

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak  
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

## AUTORZY

dr hab. n. med. Urszula Ambroziak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

prof. dr hab. n. med. Aleksandra Araszkiewicz  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

dr n. med. Sebastian Borys  
Klinika Chorób Metabolicznych i Diabetologii,  
Szpital Uniwersytecki w Krakowie

prof. dr hab. n. med. Marlena Broncel  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Farmakologii Klinicznej,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Katarzyna Cypriak  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Leszek Czupryniak  
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych,  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

dr hab. n. med. profesor uczelni Mariusz Dąbrowski  
Zakład Patofizjologii Człowieka, Kolegium Nauk Medycznych,  
Uniwersytet Rzeszowski

dr n. med. i n. o zdr. Agata Grzelka-Woźniak  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Szpital Miejski im. Franciszka Raszei w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Janusz Gumprecht  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze

Joanna Hubska  
Koło „Endocrinus” przy Klinice Chorób Wewnętrznych  
i Endokrynologii WUM

prof. dr hab. n. med. Piotr Jurowski  
II Katedra Chorób Oczu, Klinika Okulistyki i Rehabilitacji  
Wzroku, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Tomasz Klupa  
Ośrodek Zaawansowanych Technologii Diabetologicznych,  
Katedra Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum,  
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

dr n. med. Teresa Koblik  
Centrum Medyczne Diab-Endo-Met w Krakowie

dr n. med. Irmína Korzeniewska-Dyl  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr hab. n. med. Beata Łabuz-Roszak, prof. UO  
Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych,  
Uniwersytet Opolski, Opole  
Oddział Neurologii i Udarowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
im. św. Jadwigi w Opolu

prof. dr hab. n. med. Maciej T. Małecki  
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum,  
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

dr hab. n. med. i n. o zdr. Andrzej Marcinkiewicz  
Pracownia Polityki Zdrowotnej, Klinika Chorób Zawodowych  
i Zdrowia Środowiskowego, Instytut Medycyny Pracy  
im. prof. J. Nofera w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

dr n. med. Jan Ruxer  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

lek. Maja Sakowska  
Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet  
Opolski, Opole  
Oddział Neurologii i Udarowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
im. św. Jadwigi w Opolu

dr hab. n. med. Jan Skupień, prof. UJ  
Katedra Chorób Metabolicznych, Collegium Medicum,  
Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

dr n. med. Elektra Szymańska-Garbacz  
Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrodiabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska  
Klinika Rozrodczości i Katedra Medycyny Perinatalnej,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

## **KONSULTANCI**

ds. BIOCHEMIIMOLEKULARNEJ I GENETYKI

dr n. biol. Maria Grażewicz

Kendle International, Inc.

ds. FARMAKOLOGII

dr n. med. Agnieszka Piechal

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. med. Zbigniew Lew-Starowicz

Zakład Seksuologii Medycznej i Psychoterapii, Centrum Medyczne

Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

# Spis treści

## INFORMACJE PODSTAWOWE

|   |   |
|---|---|
| Klasyfikacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej ..... | 3 |
| Dariusz Moczulski                                     |   |
| Epidemiologia cukrzycy .....                          | 6 |
| Dariusz Moczulski                                     |   |
| Obraz kliniczny cukrzycy .....                        | 8 |
| Dariusz Moczulski                                     |   |

## DIAGNOSTYKA

|  |    |
|--|----|
| Wywiad u chorego na cukrzycę .....                     | 13 |
| Aleksandra Araszkiewicz, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz |    |
| Badanie przedmiotowe chorego na cukrzycę .....         | 21 |
| Aleksandra Araszkiewicz, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz |    |
| Strategia diagnostyczna w cukrzycy .....               | 28 |
| Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Aleksandra Araszkiewicz |    |

## LECZENIE I MONITOROWANIE CUKRZYCY

|   |    |
|---|----|
| Leczenie nefarmakologiczne i edukacja pacjenta z cukrzycą ..... | 45 |
| Tomasz Klupa  |    |
| Leczenie i monitorowanie cukrzycy typu 1 .....                  | 52 |
| Elektra Szymańska-Garbacz                                       |    |
| Leczenie cukrzycy typu 2 .....                                  | 63 |
| Leszek Czupryniak, Janusz Gumprecht                             |    |

## SZCZEGÓLNE SYTUACJE W LECZENIU CUKRZYCY

|   |    |
|---|----|
| Leczenie cukrzycy w sytuacjach szczególnych ..... | 73 |
| Irmína Korzeniewska-Dyl                           |    |

## POWIKLANIA OSTRE

|  |    |
|--|----|
| Hiperglikemia .....                                  | 81 |
| Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Agata Grzelka-Woźniak |    |
| Hipoglikemia .....                                   | 91 |
| Mariusz Dąbrowski                                    |    |

## SZCZEGÓLNE POSTACIE CUKRZYCY

|  |     |
|--|-----|
| Ciąża powikłana cukrzycą .....         | 101 |
| Katarzyna Cypryk, Ewa Wender-Ożegowska |     |
| MODY .....                             | 110 |
| Jan Skupień, Maciej T. Małecki         |     |

## **POWIKŁANIA**

|   |            |
|---|------------|
| <b>Patogeneza późnych powikłań cukrzycowych .....</b>                             | <b>121</b> |
| Dariusz Moczulski   |            |
| <b>Retinopatia cukrzycowa i inne choroby oczu w cukrzycy .....</b>                | <b>122</b> |
| Piotr Jurowski  |            |
| <b>Powikłania neurologiczne cukrzycy .....</b>                                    | <b>138</b> |
| Leszek Czupryniak   |            |
| <b>Zespół stopy cukrzycowej .....</b>   | <b>148</b> |
| Teresa Koblik, Sebastian Borys  |            |
| <b>Neuroosteoartropatia Charcota .....</b>  | <b>161</b> |
| Teresa Koblik, Sebastian Borys  |            |
| <b>Cukrzycowa choroba nerek .....</b>   | <b>165</b> |
| Dariusz Moczulski   |            |
| <b>Zespoły wieńcowe w cukrzycy (do 2019 r. choroba wieńcowa w cukrzycy) .....</b> | <b>170</b> |
| Jan Ruxer   |            |
| <b>Udar niedokrwienny mózgu u chorego na cukrzycę .....</b>                       | <b>183</b> |
| Beata Łabuz-Roszak, Maja Sakowska   |            |
| <b>Nadciśnienie tętnicze w cukrzycy .....</b>                                     | <b>190</b> |
| Leszek Czupryniak   |            |
| <b>Zaburzenia lipidowe w cukrzycy .....</b>                                       | <b>195</b> |
| Marlena Broncel   |            |

## **OTYŁOŚĆ I NADWAGA**

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| <b>Otyłość i nadwaga .....</b> | <b>215</b> |
| Jan Ruxer                      |            |

## **INNE WAŻNE ZAGADNIENIA DIABETOLOGICZNE**

|  |            |
|--|------------|
| <b>Choroby endokrynologiczne często występujące w cukrzycy .....</b>                                       | <b>233</b> |
| Urszula Ambroziak, Joanna Hubska   |            |
| <b>Cukrzyca a aktywność zawodowa i kierowanie pojazdami. Orzecznictwo i opiniowanie w diabetologii ...</b> | <b>241</b> |
| Andrzej Marcinkiewicz  |            |

# **INFORMACJE PODSTAWOWE**





# Klasyfikacja zaburzeń gospodarki węglowodanowej

DARIUSZ MOCZULSKI

## CUKRZYCA

### DEFINICJA

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, których wspólną charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Przyczyną podwyższonego stężenia glukozy we krwi może być niedostateczne wydzielanie insuliny lub upośledzone działanie insuliny. Konsekwencją jest zaburzony metabolizm węglowodanów, tłuszczów i białek oraz zwiększone stężenie glukozy we krwi.

### OBRAZ KLINICZNY

Objawy cukrzycy to:

- zwiększone pragnienie
- częste oddawanie moczu
- zmniejszenie masy ciała, czasami ze zwiększonym apetytem
- osłabienie
- zaburzenia widzenia.

Podwyższonemu stężeniu glukozy towarzyszy czasem zwiększona skłonność do infekcji.

Oстрыmi zagrażającymi życiu powikłaniami cukrzycy są:

- kwasica ketonowa
- stan hiperglikemiczno-hiperosmolarny
- bardzo rzadko kwasica mleczanowa.

### POWIKLANIA

Przewlekłe podwyższone stężenie glukozy we krwi prowadzi do późnych powikłań cukrzycy, a są to:

- retinopatia cukrzycowa (z niebezpieczeństwem utraty wzroku)
- cukrzycowa choroba nerek (prowadząca do schyłkowej niewydolności nerek)
- neuropatia (prowadząca do owrzodzenia stopy, wywołująca objawy ze strony przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego, układu krążenia, zaburzeń czynności seksualnych)
- choroby układu krążenia:
  - cukrzyca przyspiesza rozwój zmian miażdżycowych i zwiększa ryzyko choroby wieńcowej, udaru mózgu i choroby naczyń obwodowych
  - u chorych z cukrzycą częściej niż w populacji ogólnej występuje nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej.

### PODZIAŁ CUKRZYCY WEDŁUG PRZYCZYNY

Przyczyna cukrzycy może być różna. Pewne objawy stwierdzone w chwili rozpoznania mogą pomóc w ustaleniu typu choroby. U niektórych osób obraz choroby może pasować

jednak do więcej niż jednego typu, co utrudnia klasyfikację. Z praktycznego punktu widzenia w przypadkach trudnych empiryczny dobór odpowiedniego leczenia jest istotniejszy niż samo zakwalifikowanie do określonego typu.

### CUKRZYCA TYPU 1 I 2

U większości chorych rozpoznaje się cukrzycę typu 1 lub 2 (inne typy, omówione dalej, są znacznie rzadsze):

- cukrzycę typu 1 charakteryzuje upośledzone wydzielanie insuliny
- w cukrzycy typu 2 stwierdza się upośledzenie działania insuliny i brak dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

W cukrzycy typu 2, inaczej niż w cukrzycy typu 1, przez wiele lat przed pojawieniem się objawów utrzymują się podwyższone stężenia glukozy. Mimo braku objawów klinicznych podwyższone stężenie glukozy zwiększa ryzyko późnych powikłań cukrzycy. W tym bezobjawowym okresie cukrzycę rozpoznaje się na podstawie oznaczenia stężenia glukozy w osoczu krwi na czczo, testu doustnego obciążenia glukozą lub wyniku badania HbA<sub>1c</sub>.

### ZABURZENIA METABOLIZMU GLUKOZY NISPEŁNIAJĄCE KRYTERIUM CUKRZYCY

Wyróżnia się dwa stany z podwyższonym stężeniem glukozy, które nie spełniają jednak kryteriów rozpoznania cukrzycy (choć w obu przypadkach zwiększone jest ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości). Są to:

- nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo
- nieprawidłowa tolerancja glukozy.

### INNE POSTACIE CUKRZYCY

Do innych typów cukrzycy należy zaliczyć cukrzycę spowodowaną chorobami genetycznymi, cukrzycę spowodowaną

#### Tabela 1. Podział cukrzycy według przyczyn wg American Diabetes Association

##### I. Cukrzyca typu 1

A. Wywołana procesem immunologicznym

B. Idiopatyczna

##### II. Cukrzyca typu 2

##### III. Specyficzne rodzaje cukrzycy z innych przyczyn:

- choroby genetyczne powodujące cukrzycę (cukrzyca noworodkowa, cukrzyca MODY)
- choroby trzustki (przewlekłe zapalenie trzustki, mukowiscydoza)
- cukrzyca spowodowana lekami (glikokortykosteroidy, leki stosowane w terapii HIV/AIDS, leki stosowane po transplantacji narządów)

##### IV. Cukrzyca ciężarnych

chorobami trzustki oraz cukrzycę spowodowaną lekami. Oprócz tego wyróżnia się cukrzycę ciężarnych (tab. 1).

## CHARAKTERYSTYKA POSTACI ZABURZEŃ METABOLIZMU GLUKOZY

### CUKRZYCA TYPU 1

#### CUKRZYCA TYPU 1 WYWOŁANA PROCESEM IMMUNOLOGICZNYM

Do cukrzycy typu 1 są predysponowane osoby z pewnymi antygenami układu zgodności tkankowej HLA. Cukrzyca typu 1 z reguły rozwija się w wieku dziecięcym lub młodzieńczym, ale może wystąpić również w późniejszym wieku. Ten typ cukrzycy wywołany jest zniszczeniem przez układ immunologiczny komórek  $\beta$  trzustki wydzielających insulinę. Przyczyna procesu autoimmunologicznego nie jest do końca wyjaśniona. Najprawdopodobniej jest on wynikiem nałożenia się predyspozycji genetycznej i działania czynników środowiskowych.

#### ● AUTOPRZECIWCIAŁA

Wskaźnikiem procesu autoimmunologicznego są autoprzeciwciała (występujące u ok. 90% chorych w momencie rozpoznania) skierowane przeciwko:

- komórkom wysp trzustkowych
- insulinie
- dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD65)
- fosfatazie tyrozynowej (IA-2 i IA-2 $\beta$ )
- transporterowi cynku 8 (ZnT8).

#### ● DYNAMIKA USZKODZENIA KOMÓREK $\beta$

Szybkość uszkodzenia komórek  $\beta$  w przebiegu cukrzycy typu 1 jest różna:

- jeśli jest szybka, pierwszym objawem cukrzycy jest kwasica ketonowa
- u części chorych na cukrzycę typu 1 podwyższone jest tylko stężenie glukozy, a dopiero w okresie infekcji lub stresu dochodzi do gwałtownego zaostrzenia i kwasicy ketonowej
- u części chorych czynność wydzielnicza komórek  $\beta$  jest na tyle zachowana, że chroni przed rozwojem kwasicy ketonowej przez wiele lat.

Wraz z postępowaniem cukrzycy typu 1 dochodzi do zaniku wydzielania endogennego insuliny, co objawia się niskim osoczowym stężeniem peptydu C lub jego brakiem.

#### ● PREDYSPOZYCJA DO INNYCH CHOROÓB AUTOIMMUNOLOGICZNYCH

U pacjentów z cukrzycą typu 1 zwiększona jest predyspozycja do innych chorób autoimmunologicznych, takich jak:

- choroba Gravesa-Basedowa
- zapalenie tarczycy typu Hashimoto
- choroba Addisona
- bielactwo
- celiakia
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby
- miastenia
- niedokrwistość Addisona-Biermera.

#### CUKRZYCA TYPU 1 O NIEZNANEJ PRZYCZYNNIE (IDIOPATYCZNA)

W części przypadków nie udaje się wykryć przyczyny cukrzycy typu 1. Mimo że wydzielanie insuliny jest zmniejszone i rozwija się kwasica ketonowa, nie stwierdza się przeciwciał świadczących o autoimmunologicznym podłożu choroby. Ta postać występuje tylko u niewielkiego odsetka chorych na cukrzycę typu 1, częściej u osób pochodzenia afrykańskiego lub azjatyckiego niż u Europejczyków i charakteryzuje się zmiennym przebiegiem i zmiennym zapotrzebowaniem na insulinę w różnych okresach.

Charakteryzuje się insulinoopornością i względnym (a nie jak w cukrzycy typu 1 – bezwzględnym) niedoborem insuliny. Względny niedobór oznacza, że wydzielanie insuliny jest zachowane, ale niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na działanie insuliny.

### CUKRZYCA TYPU 2

Cukrzyca typu 2 stanowi ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy. Charakteryzuje się insulinoopornością i względnym (a nie jak w cukrzycy typu 1 – bezwzględnym) niedoborem insuliny. Względny niedobór oznacza, że wydzielanie insuliny jest zachowane, ale niedostateczne w stosunku do potrzeb, z uwagi na oporność tkanek na działanie insuliny.

#### PRZYCZYNY

Najprawdopodobniej jest kilka przyczyn cukrzycy typu 2, ale nie wszystkie zostały poznane. Do najważniejszych czynników ryzyka należą:

- starszy wiek
- otyłość (większość chorych na cukrzycę typu 2 to osoby otyłe, a otyłość zwiększa oporność na insulinę)
- brak aktywności fizycznej.

Ryzyko rozwoju cukrzycy jest także zwiększone:

- u kobiet z cukrzycą rozpoznaną podczas ciąży w wywiadzie
- u osób z nadciśnieniem tętniczym
- u osób z zaburzeniami lipidowymi
- w niektórych grupach etnicznych (Indianie, Azjaci, Afrykanie, Latynosi, mieszkańcy Oceanii)
- u osób z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym.

#### OBRAZ KLINICZNY

Cukrzyca typu 2 często przez wiele lat pozostaje nierozpoznana, co wynika ze stopniowego narastania stężenia glukozy we krwi i braku charakterystycznych objawów. Mimo to podwyższone stężenie glukozy już od samego początku zwiększa ryzyko późnych powikłań cukrzycy.

Stężenie insuliny we krwi może być u chorych prawidłowe lub nieznacznie podwyższone, niewystarczająco jednak, żeby pokonać oporność. Na początku choroby nie trzeba podawać insuliny, część chorych nigdy tego nie wymaga. U chorych na cukrzycę typu 2 rzadko występuje kwasica ketonowa i jest ona raczej skutkiem dodatkowych czynników, takich jak infekcja i inne sytuacje stresowe.

Jest kilka sposobów zmniejszania insulinooporności. Należą do nich obniżenie masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej oraz leczenie farmakologiczne. U chorych na cukrzycę typu 2 mimo leczenia zwykle nie udaje się jednak uzyskać prawidłowej wrażliwości na insulinę.

### INNE SPECYFICZNE TYPY CUKRZYCY

#### DEFEKTY GENETYCZNE DZIAŁANIA KOMÓREK $\beta$ TRZUSTKI

U niektórych chorych przyczyną cukrzycy jest defekt genetyczny upośledzający działanie komórek  $\beta$  trzustki. Cukrzyca rozwija się u nich wcześnie, zwykle <25 r.ż. Ten typ określa się jako MODY (maturity-onset diabetes of the

young). W większości przypadków charakteryzuje się ona niedostatecznym wydzielaniem insuliny i prawidłowym (lub nieznacznie upośledzonym) jej działaniem. Wyróżnia się kilka podtypów cukrzycy MODY.

#### DEFEKTY GENETYCZNE DZIAŁANIA INSULINY

Opisano kilka bardzo rzadko występujących zespołów genetycznych, których jednym z istotnych elementów patofizjologii jest ciężkie upośledzenie działania insuliny.

Jedne z nich są spowodowane mutacjami w genie kodującym receptor dla insuliny (gen *INSR*). Można w nich stwierdzić znaczną hiperinsulinemię, rogowacenie ciemne (acanthosis nigricans), a u kobiet wirylizację i powiększone torbielowate jajniki. Ciężkimi postaciami choroby spowodowanej mutacjami w genie *INSR*, które z powodu cech dysmorfii rozpoznawane są w już dzieciństwie, są:

- leprechaunizm
- zespół Rabsona-Mendenhalla.

Również zespoły genetyczne związane z nieprawidłowościami tkanki tłuszczowej wykazują silne upośledzenie działania insuliny. Należą do nich zespoły związane z otyłością, takie jak spowodowane mutacjami w genach kodujących receptor melanokortyny 4 (*MC4R*), leptynę (*LEP*) lub receptor dla leptyny (*LEPR*), oraz zespoły związane z nieprawidłową dystrybucją tkanki tłuszczowej, takie jak rodzinna lipodystrofia częściowa, będąca następstwem odziedziczenia mutacji w genie kodującym laminę A/C (*LMNA*).

#### CUKRZYCA WYNIKAJĄCA Z USZKODZENIA TRZUSTKI

Każdy proces uszkodzający trzustkę (zapalenie, uraz, infekcja, operacyjne usunięcie trzustki, rak trzustki, ciężka mukowiscydoza lub hemochromatoza) może wywołać cukrzycę.

#### CUKRZYCA W PRZEBIEGU CHOROÓB UKŁADU DOKREWNEGO

Kilka hormonów ma działanie przeciwne niż insulina:

- hormon wzrostu
- kortyzol
- glukagon
- adrenalina.

Ich nadmiar może zwiększyć ryzyko wystąpienia cukrzycy. Zwiększone wydzielanie tych hormonów obserwuje się w akromegalii, zespole Cushinga, glukagonoma czy guzie chromochłonnym.

#### CUKRZYCA POLEKOWA

Niektóre leki mogą zwiększać ryzyko wystąpienia cukrzycy. Do najczęściej stosowanych z nich należą:

- diuretyki tiazydowe
- $\beta$ -adrenolityki
- statyny
- glikokortykosteroidy.

#### CUKRZYCA U CIĘŻARNYCH

Cukrzycę u ciężarnych nazywa się każdą formę podwyższonego stężenia glukozy we krwi, którą rozpoznano w czasie ciąży. Definicję tę stosuje się niezależnie od tego, czy zastosowano leczenie insuliną, czy tylko dietą. Rozpoznając cukrzycę u ciężarnych, nie jesteśmy w stanie przewidzieć, czy stan ten utrzyma się po zakończeniu ciąży. Nie wyklucza to również możliwości, że podwyższone, choć nierozpoznane było podwyższone stężenie glukozy we krwi przed zajściem w ciążę.

Cukrzycę rozpoznaje się u 1-14% kobiet podczas ciąży, w zależności od populacji. W ponad 90% przypadków cu-

krzyca ustępuje po ciąży, ale pozostaje ona nadal istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia cukrzycy w czasie kolejnej ciąży lub w ciągu dalszego życia.

#### NIEPRAWIDŁOWA TOLERANCJA GLUKOZY I NIEPRAWIDŁOWE STĘŻENIE GLUKOZY NA CZCZO

W obu tych stanach zwiększone jest stężenie glukozy, które przekracza wartości prawidłowe, jest jednak zbyt niskie, by rozpoznać cukrzycę:

- nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo definiuje się jako  $\geq 100$  mg/dl, ale  $< 126$  mg/dl
- nieprawidłową tolerancję glukozy definiuje się jako stężenie glukozy po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia glukozą (75 g)  $\geq 140$  mg/dl, ale  $< 200$  mg/dl.

Ponieważ oba te stany wskazują na podwyższone ryzyko rozwoju cukrzycy, nazywa się je również „stanem przedcukrzycowym”. Do kategorii tych możemy zakwalifikować również osoby z  $HbA_{1c}$  5,7-6,4%. U osób z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo i nieprawidłową tolerancją glukozy ryzyko rozwoju cukrzycy można zmniejszyć dzięki:

- redukcji masy ciała
- zwiększeniu aktywności fizycznej.

#### KRYTERIA ROZPOZNANIA CUKRZYCY

Cukrzycę można rozpoznać na podstawie jednego z 4 poniższych kryteriów:

- glikemia na czczo  $\geq 126$  mg/dl (na czczo, po co najmniej 8 godz. bez spożywania posiłków)\*
- stężenie glukozy  $\geq 200$  mg/dl po 2 godz. w teście doustnego obciążenia 75 g glukozy rozpuszczonej w wodzie\*
- $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  (badanie powinno zostać przeprowadzone w odpowiednio certyfikowanym laboratorium)\*
- objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i zmniejszenie masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu  $\geq 200$  mg/dl.

#### U KOBIET W CIĄŻY

U ciężarnych wg IADPSG stosuje się ostrzejsze kryteria rozpoznania cukrzycy niż u kobiet niebędących w ciąży. U każdej kobiety, u której nie rozpoznano wcześniej cukrzycy, należy między 24 a 28 tygodniem ciąży wykonać test polegający na doustnym podaniu na czczo roztworu zawierającego 75 g glukozy. W czasie jego trwania należy trzykrotnie oznaczyć stężenie glukozy w osoczu krwi żyłnej. Jeżeli podczas testu przynajmniej jeden z pomiarów spełnia poniższe kryteria, należy rozpoznać cukrzycę:

- glikemia na czczo  $\geq 92$  mg/dl
- glikemia po 1 godz.  $\geq 180$  mg/dl
- glikemia po 2 godz.  $\geq 153$  mg/dl.

\* W przypadku braku objawów podwyższonego stężenia glukozy rozpoznanie wymaga uzyskania dwóch nieprawidłowych wyników, np. można rozpoznać cukrzycę na podstawie dwóch wyników glikemii na czczo  $\geq 126$  mg/dl uzyskanych z dwóch prób krwi w odrębnych dniach lub na podstawie dwóch wyników glikemii na czczo  $\geq 126$  mg/dl oraz  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  uzyskanych tego samego dnia

# Epidemiologia cukrzycy

DARIUSZ MOCZULSKI

## WSTĘP

Według danych WHO (World Health Organization) liczba osób chorych na cukrzycę wzrosła na świecie ze 108 milionów w 1980 roku do 422 milionów w 2014 roku. Daje to wzrost częstości jej występowania w populacji dorosłej z 4,7 do 8,5%. Częstość ta rośnie szybciej w krajach o niskich i średnich dochodach niż w tych o wysokich dochodach. Wzrost częstości występowania cukrzycy odzwierciedla wzrost częstości występowania nadwagi i otyłości. Wynika on po części ze zwiększenia się populacji na świecie, starzenia się oraz z coraz częstszego występowania cukrzycy w młodszych grupach wiekowych.

## CUKRZYCA TYPU 1

### ZAPADALNOŚĆ

Rozróżnianie cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2 nie zawsze jest łatwe, ponieważ często wymaga dodatkowej diagnostyki. Nie ma dokładnych danych, na podstawie których można szacować częstość występowania cukrzycy typu 1.

Według projektu WHO DIAMOND stwierdza się duże różnice w częstości występowania cukrzycy typu 1: od >60 do <0,5 przypadku rocznie na 100 000 dzieci w wieku <15 lat. Cukrzyca typu 1 występuje najczęściej w populacjach skandynawskich, o wiele rzadziej w Azji i Ameryce Łacińskiej.

W ciągu kilku ostatnich dekad roczna zapadalność na cukrzycę typu 1 rosła w krajach o wysokim dochodzie.

Najwyższą zapadalność na cukrzycę typu 1 obserwuje się między 10 a 14 r.ż.

### CZYNNIKI RYZYKA

#### ● Predyspozycje genetyczne

Z badań epidemiologicznych wynika, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 jest większe u osób, u których choroba występuje wśród krewnych pierwszego stopnia, czyli matki, ojca lub rodzeństwa. O predyspozycji genetycznej do cukrzycy typu 1 mogą również w sposób pośredni świadczyć:

- duże różnice zapadalności w poszczególnych grupach etnicznych
- silny związek między ryzykiem cukrzycy typu 1 a ryzykiem innych chorób autoimmunologicznych.

Wykazano również związek pomiędzy wariantami genetycznymi w genach układu HLA zlokalizowanymi na chromosomie 6 a predyspozycją genetyczną do cukrzycy typu 1.

#### ● Czynniki środowiskowe

Wystąpienie cukrzycy typu 1 jest najprawdopodobniej wynikiem interakcji między predyspozycją genetyczną a czynnikami środowiskowymi. Podejrzewa się, że na rozwój cukrzycy typu 1 wpływają infekcje wirusowe i spożycie mleka krowiego.

## CUKRZYCA TYPU 2

### CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I ZAPADALNOŚĆ

Szacuje się, że ponad 90% przypadków cukrzycy to cukrzyca typu 2, dlatego chorobowość i zapadalność na ten typ choroby właściwie odzwierciedla chorobowość i zapadalność na cukrzycę ogółem. Ponieważ w początkowym okresie cukrzyca typu 2 przebiega w sposób bezobjawowy i nie jest odpowiednio wcześniej rozpoznawana, dane jej dotyczące mogą być zaniżone.

Obserwowany wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 w ostatnich dekadach wiązał się ze zmianą stylu życia oraz z rosnącą liczbą osób otyłych: wzrost częstości występowania otyłości wyprzedzał o kilka lat wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2.

W ostatnich dekadach obserwuje się także, że cukrzyca typu 2 rozpoznawana jest u coraz młodszych osób.

### CZYNNIKI RYZYKA

#### ● Predyspozycje genetyczne

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że ryzyko cukrzycy typu 2 jest większe u osób, u których choroba występuje rodzinnie. Ryzyko wzrasta, jeśli na cukrzycę typu 2 choruje jedno z rodziców, i jest jeszcze większe, jeśli chorują oboje. Ryzyko to zwiększa także choroba u brata lub siostry.

Duże różnice w częstości występowania cukrzycy typu 2 w różnych grupach etnicznych pośrednio potwierdzają predyspozycje genetyczne do jej rozwoju. Mimo wielu badań podłoże genetyczne cukrzycy nie jest jasne. Wykryto wiele wariantów genetycznych, które wykazują związek z cukrzycą typu 2, jednak wpływ każdego na ryzyko zachorowania jest niewielki, tylko częściowo więc tłumaczą one predyspozycję genetyczną. Podłoże genetyczne wydaje się bardzo złożone.

Dziś na podstawie badań genetycznych nie można precyzyjnie określić grupy, w której w przyszłości rozwinię się cukrzyca typu 2, ani indywidualizować jej leczenia.

#### ● Czynniki środowiskowe i konstytucyjne

Wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 i pojawianie się choroby u coraz młodszych osób wynika z rosnącej liczby osób z nadwagą i otyłością oraz ze zmian stylu życia (mniejszej aktywności fizycznej i niewłaściwej diety).

### WIEK

Zapadalność na cukrzycę typu 2 rośnie z wiekiem. W ostatnich dekadach obserwuje się wzrost zachorowania na cukrzycę typu 2 we wszystkich grupach wiekowych, nawet wśród młodzieży, szczególnie w grupach etnicznych z większym ryzykiem tej choroby.

### NADWAGA I OTYŁOŚĆ

Otyłość jest istotnym czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2. Wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 obserwowany na całym świecie poprzedzany jest wzrostem zapadalności



na nadwagę i otyłość. U osób otyłych ryzyko choroby jest kilkakrotnie większe niż u tych z prawidłową masą ciała.

#### **DIETA**

W badaniach epidemiologicznych wykazano związek między dietą a ryzykiem zapadalności na cukrzycę typu 2. Dieta zawierająca duże ilości błonnika, warzyw i owoców zmniejsza ryzyko cukrzycy, natomiast dieta uboga w te składniki predysponuje do jej wystąpienia.

#### **WYSIŁEK FIZYCZNY**

Wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2 wynika także z niedostatecznej aktywności fizycznej. Wyśiłek fizyczny istotnie zmniejsza ryzyko choroby. By je zmniejszyć, zaleca się zwiększenie wysiłku fizycznego do minimum 30 minut dziennie co najmniej 5 dni w tygodniu.

### **UPOŚLEDZONA TOLERANCJA GLUKOZY**

Upośledzona tolerancja glukozy i nieprawidłowe stężenie glukozy na czczo są czynnikami ryzyka cukrzycy. U takich osób zaleca się rozpoczęcie działań profilaktycznych mających opóźnić rozwój cukrzycy typu 2.

### **CUKRZYCA U CIĘŻARNYCH**

Do najważniejszych czynników ryzyka wystąpienia cukrzycy u ciężarnych należą:

- starszy wiek
- nadwaga albo otyłość
- historia rodzinna cukrzycy
- rozpoznanie cukrzycy podczas poprzedniej ciąży.

Częstość występowanie cukrzycy u kobiet w ciąży jest różna w różnych populacjach na świecie. Cukrzyca ciężarnych jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

### **PODSUMOWANIE**

- Na świecie ponad 8,5% populacji dorosłych choruje na cukrzycę.
- Ponad 90% przypadków cukrzycy to cukrzyca typu 2.
- Najważniejsze czynniki ryzyka cukrzycy typu 2 to: starszy wiek, nadwaga, otyłość oraz mała aktywność fizyczna.
- Najwyższą zapadalność na cukrzycę typu 1 obserwuje się między 10 a 14 r.ż.
- Cukrzyca ciężarnych jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

# Obraz kliniczny cukrzycy

DARIUSZ MOCZULSKI

## WSTĘP

Klasyczne objawy cukrzycy pojawiają się dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi. Oстрыm objawem cukrzycy, występującym u osób z nierozpoznaną i nieleczoną cukrzycą typu 1, jest kwasica ketonowa.

## NATURALNY PRZEBIEG CHOROBY

### CUKRZYCA TYPU 1

Cukrzyca typu 1 ujawnia się z reguły gwałtownie. Chorobę rozpoznaje się na podstawie klasycznych objawów, takich jak:

- zwiększone pragnienie
- oddawanie dużej ilości moczu
- zmniejszenie masy ciała
- ogólne osłabienie
- kwasica ketonowa.

Kwasicy ketonowej towarzyszą odwodnienie, zaburzenia świadomości i zapach acetonu. Po rozpoczęciu leczenia insuliną objawy najczęściej ustępują. Często obserwuje się przejściową poprawę, która pozwala zmniejszyć dawkę insuliny. Poprawa ta jest z reguły przejściowa i trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy, po czym następuje pogorszenie; konieczne jest zwiększenie dawki insuliny. W kolejnych latach przebieg cukrzycy typu 1 jest stały, ale w okresach stresu i infekcji może dojść do przejściowego wzrostu zapotrzebowania na insulinę. Jeśli w wyniku długoletniego przebiegu cukrzycy typu 1 dojdzie do uszkodzenia funkcji wydalniczej nerek, zapotrzebowanie na insulinę się zmniejsza, czasami nawet z kilkudziesięciu do zaledwie kilku jednostek na dobę.

### CUKRZYCA TYPU 2

Cukrzyca typu 2 początkowo przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się dopiero po kilku latach, w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi. Klasyczne objawy to:

- osłabienie
- zmniejszenie masy ciała
- zwiększone oddawanie moczu
- nadmierne pragnienie.

Początkowym objawem może być również utrata ostrości wzroku oraz bóle nóg. U niektórych chorych jako pierwszy pojawia się świąd skóry, często zlokalizowany w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą. Wcześniej rozpoznana łatwo leczy się za pomocą diety i leków doustnych. Po kilku latach konieczne może być jednak podawanie insuliny. Z czasem dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, co znacznie utrudnia skuteczne leczenie.

## ZABURZENIA TOWARZYSZĄCE CUKRZYCY

### ZMIANY SKÓRNE

Do najczęstszych zmian skórnych towarzyszących cukrzycy należą:

- infekcje skórne
- owrzodzenia
- rogowacenie ciemne (acanthosis nigricans)
- kępki żółte wysiewne (xanthoma eruptivum).

Obok zmian skórnych, które są objawem choroby i jej powikłań albo objawem chorób towarzyszących, pojawiają się też zmiany związane ze stosowaniem insuliny.

### • Zakażenia skóry

#### BAKTERYJNE

U chorych na cukrzycę zdecydowanie częściej niż u osób zdrowych obserwuje się zakażenia bakteryjne oraz grzybicze skóry i błon śluzowych. Zwiększona podatność na zakażenia spowodowana jest zmniejszoną odpornością tkanki skórnej, zwiększonym stężeniem glukozy we krwi oraz skłonnością do odczynów wysiękowych. Świadk cukrzycowy jest przyczyną drapania, a przez to uszkodzeń naskórka, przez które wnikają drobnoustroje chorobotwórcze.

Do najważniejszych skórnych chorób bakteryjnych u chorych na cukrzycę należą:

- czyrak – zapalny guz okołomieszkowy z czopem martwiczym, powstający na skutek zakażenia gronkowcem
- róża – wywołwana przez paciorkowce; najczęściej występuje na kończynie dolnej lub twarzy. Zmiany skórne są rumieniowo-obrzękowe, dobrze odgraniczone, silnie ocieplone i zwykle bolesne podczas palpacji. Towarzyszą im wysoka gorączka, dreszcze i objawy ogólnego rozbicia.

#### GRZYBICZE

U chorych na cukrzycę często dochodzi do zakażeń drożdżakami lub grzybami dermatofitowymi. U znacznej części osób z cukrzycą stwierdza się grzybicę międzypalcową stóp, a także grzybicę dermatofitową paznokci stóp. Zakażenie drożdżakami pojawia się zwłaszcza w okolicach zewnętrznych narządów moczowo-płciowych, pachwin, pach, bruzdy międzypośladkowej, pępka i fałdów podpiersiowych oraz na błonach śluzowych jamy ustnej i w kącikach ust.

### • Owrzodzenia i rany

Zmiany mikro- i makronaczyniowe oraz neuropatia cukrzycowa są przyczyną owrzodzeń. W wyniku neuropatii cukrzycowej dochodzi do urazów i skaleczeń. Gojenie się ran jest utrudnione z powodu zaburzeń ukrwienia.

### • Rogowacenie ciemne

Rogowacenie ciemne (acanthosis nigricans) to zmiany chorobowe, które charakteryzują się brunatnym przebarwieniem i brodawkowatym rozrostem naskórka. Występują głównie w okolicy karku, pach, zgięć łokci i pachwin. Rogowacenie ciemne łagodne związane jest z cukrzycą i insulinopornością, natomiast odmiana złośliwa jest zespołem