



Stanisław Surma – autor tekstu

Absolwent II Liceum Ogólnokształcącego z Oddziałami Dwujęzycznymi
im. M. Konopnickiej w Katowicach



Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Strojek** – konsultacja tekstu

Konsultant Krajowy w dziedzinie Diabetologii

NOTATKA EDUKACYJNA - CUKRZYCA

Pod pojęciem cukrzyca kryje się wiele patologii, których wspólnym mianownikiem jest stan hiperglikemii. Hiperglikemia, czyli podwyższenie stężenia glukozy we krwi może być spowodowana bardzo wieloma mechanizmami. Dzięki opisaniu mechanizmów patogenetycznych, które leżą u podstaw cukrzycy, WHO (ang. *World Health Organization*) dokonało podziału tej jednostki chorobowej na 4 główne grupy:

- 1) Cukrzyca typu 1 (w Polsce dotyczy około 10% populacji)
- 2) Cukrzyca typu 2 (85% populacji)
- 3) Inne specyficzne typy cukrzycy (2-5% populacji)
- 4) Cukrzyca ciężarnych

Cukrzyca typu 1 przede wszystkim spowodowana jest patologiami związanymi z układem immunologicznym. Organizm człowieka produkuje przeciwciała przeciwko komórkom beta trzustki, co w konsekwencji prowadzi do braku insuliny i rozwoju cukrzycy. Ten typ cukrzycy należy do większej grupy chorób z autoagresji. Cukrzyca typu 1 dotyczy generalnie osób młodych i szczupłych. Wyniki badań pokazują, że istnieje wiele mechanizmów, które mogą wpłynąć na aktywację układu odpornościowego przeciwko komórkom beta. Jednym z bardziej prawdopodobnych przyczyn powstania T1D są zaburzenia w populacjach limfocytów. Wiadomo, że witamina D, może ochronić przed powstaniem T1D, ponieważ reguluje wzajemne interakcje pomiędzy populacjami limfocytów, poprzez co zapobiega możliwym patologią. W obrębie T1D również można znaleźć wyjątki:

- Cukrzyca LADA, to cukrzyca typu 1 ale pojawiająca się u osób starszych
- Idiopatyczna cukrzyca typu 1, w której stwierdza się brak przeciwciał

Cukrzyca typu 2 dotyka większą ilość osób, ponieważ jest to tzw. cukrzyca cywilizacyjna, spowodowana czynnikami, środowiskowymi, genetycznymi i stylem życia. Jest to główny typ cukrzycy występujący w Polsce, bo aż 80% diabetyków cierpi właśnie na T2D. Patogeneza tej cukrzycy jest bardzo złożona i istnieje wiele mechanizmów, które mogą do niej prowadzić. Główną przyczyną T2D jest stan insulinooporności, czyli trzustka fizjologicznie wydziela insulinę, natomiast ta nie może wywrzeć swojego działania regulatorowego w poszczególnych tkankach. Tkanki są po prostu odporne na działanie tego hormonu. Istnieją 3 typy insulinooporności:

- 1) Insulinooporność przedreceptorowa, czyli może wystąpić mutacja w genie kodującym insuliny (zepsuty klucz, a zamek działa). W tym typie, insulina nie jest rozpoznawana przez swój receptor, więc nie może wywierać działania biologicznego
- 2) Insulinooporność receptorowa, czyli tym razem mutacja może dotyczyć któregoś białka budującego receptor insulinowy (klucz prawidłowy, ale zamek jest zepsuty). W tym typie insulina jest prawidłowa, ale nie może się połączyć ze swoim receptorem
- 3) Insulinooporność wewnątrzkomórkowa, czyli przekazywanie sygnału wewnątrz komórki jest upośledzone. Istnieje wiele białek, które przekazują sygnał, którego celem jest aktywacja GLUT4 na błonie komórkowej. Mutacja w jednym małym białku może zaburzyć cały ten proces i doprowadzić do tego, że GLUT4 nie pojawi się na błonie komórkowej. Również nadmiar odkładających się tłuszczów może upośledzić transdukcję sygnału.

Poza tymi wszystkimi mechanizmami biochemicznymi istnieje jedno podstawowe wytłumaczenie powstawania cukrzycy i klasyfikacji jej do chorób cywilizacyjnych. **Teoria osłabionego fenotypu**, mówi o tym, że na drodze ewolucji doszło do zaniku pewnych cech genetycznych. Taki stan rzeczy był skutkiem coraz lepszej sytuacji ludzi na ziemi. Tysiące lat temu ludzie walczyli o jedzenie i często przymierali głodem, więc wiadomą rzeczą było, że ich geny były „przyzwyczajone” do takich warunków środowiska. W miarę upływu tysiącleci ludzie osiągnęli dobrobyt, poprzez co genu uległy swoistemu osłabieniu i dzisiaj w dobie komputerów i śmieciowego jedzenia organizm nie jest w stanie utrzymać prawidłowej fizjologii i dochodzi do rozwoju chorób takich jak cukrzyca, otyłość itd.

Inne specyficzne typy cukrzycy skupiają kilkadziesiąt różnych rzadziej występujących cukrzyc. Do tej grupy możemy zaliczyć między innymi:

- 1) Cukrzycę mitochondrialną
- 2) Cukrzycę MODY 1-11
- 3) Cukrzycę noworodków PNDM
- 4) Cukrzyce wtórne

Spośród tych typów cukrzycy, najczęściej mogą wystąpić dwie odmiany MODY:

- 1) MODY2 – mutacja genu kodującego kluczowy enzym glikolizy – glukokinazę
- 2) MODY3 – mutacja hepatocytowego czynnika jądrowego 1-alfa

Jednym z kluczowych mechanizmów wydzielania insuliny przez komórki beta, jest wytworzenie ATP w procesie glikolizy. ATP powoduje depolaryzację błony komórkowej i napływ jonów wapnia do wnętrza komórki. Jony wapniowe powodują ruchy cytoplazmy i dochodzi do wydzielania insuliny, zmagazynowanej w pęcherzykach. Brak możliwości wytworzenia ATP blokuje te mechanizmy i uniemożliwia wydzielenie insuliny.

Aktywacja transkrypcji genu insuliny możliwa jest dzięki czynnikom transkrypcyjnym. Istnieje wiele rozmaitych czynników transkrypcyjnych, natomiast najczęściej występuje w genie HNF-1alfa. Mutacja nawet w jednym czynniku transkrypcyjnym, w dość istotny sposób hamuje ekspresję genu insuliny.

Cukrzyca ciążynych, również dzieli się na kilka podtypów:

- 1) Cukrzyca ciążowa GDM (ang. *Gestational Diabetes Mellitus*)

2) Cukrzyca w ciąży PGDM (ang. *Pregestational Diabetes Mellitus*)

Do GDM dochodzi na skutek współistnienia predyspozycji genetycznej do cukrzycy, zwiększenia metabolizmu związanego z ciążą oraz diabetogennego wpływu hormonów wydzielanych przez łożysko.

Dziecko matki, która cierpiała obojętnie na jaki podtyp cukrzycy ciężarnych, nigdy nie urodzi się z cukrzycą. Cukrzyca może się u niego pojawić w późniejszym okresie czasu.

Farmakoterapia cukrzycy, w dzisiejszych czasach ma coraz więcej do zaoferowania diabetikom. Istnieje kilka głównych grup leków przeciwcukrzycowych:

W typie 1 jedynym skutecznym lekiem jest insulina. Chroni ona chorych przed śmiercią i umożliwia w miarę normalne życie.

W typie 2 stosuje się:

- 1) Leki hamujące enzymatyczny rozkład disacharydów w jelicie, poprzez co uniemożliwiają wchłanianie glukozy. Taki lek to **AKARBOZA**.
- 2) Leki stymulujące trzustkę do wydzielania insuliny – **POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA** oraz analogi hormonów inkretynowych – **GLP1-ANALOGI**. Hormony inkretynowe są wydzielane w przewodzie pokarmowym (GLP-1 glukagonopodobny peptyd 1 oraz GIP – glukagonozależny insulinopodobny polipeptyd) i po dostarczeniu do organizmu pokarmu, stają się stymulatorami wydzielania insuliny.
- 3) Leki, które zapobiegają zbyt szybkiemu rozkładowi hormonów inkretynowych, dzięki czemu przedłużają czas stymulacji trzustki do wydzielania insuliny – **DPP-IV BLOKERY** (DPP-IV – diepeptydylopeptydaza-IV jest enzymem rozkładającym hormony inkretynowe)
- 4) Leki hamujące wchłanianie zwrotne glukozy z nerek – **SGLT-2 BLOKERY** (SGLT-2 jest transporterem glukozy w nerkach)
- 5) Leki zmniejszające insulino oporność – **TIAZOLIDENODIONY**. Są to substancje poprawiające wewnątrzkomórkowe przekaźnictwo sygnału, pochodzące od receptora insulinowego.
- 6) Leki zwiększające insulino-wrażliwość tkanek – **METFORMINA**.
- 7) W przypadku, kiedy leki doustne nie wyrównują poziomu glikemii, stosuje się **INSULINĘ**.

Nieleczona cukrzyca prowadzi do nieodwracalnych powikłań, dotyczących całego organizmu. Powikłania cukrzycy można podzielić na dwie główne grupy:

- 1) **Przewlekłe** – mikroangiopatie i makroangiopatie
- 2) **Ostre** – śpiączki

Mikroangiopatie są powikłaniami spowodowanymi uszkodzeniami mikronaczyń. Do takich patologii prowadzi stan hiperglikemii, który jest toksyczny dla organizmu i powoduje uszkodzenia strukturalne naczyń, dlatego mówi się o glukotoksyczności. Do zmian o charakterze mikroangiopatycznym zaliczamy:

- 1) Cukrzycową chorobę oczu (retinopatia cukrzycowa), które konsekwencją może być zaćma, jaskra krwotoczna, czy neuropatia w obrębie układu wzrokowego

- 2) Cukrzycową chorobę nerek (nefropatia cukrzycowa), która może doprowadzić do skrajnej niewydolności nerek i konieczności dializ
- 3) Neuropatia – uszkodzenie nerwów i co za tym idzie upośledzenie przewodzenia impulsów nerwowych. Konsekwencją tego może być min. przeczulica, kurcze mięśniowe, samoistne bóle itd.
- 4) Zespół stopy cukrzycowej – najczęstsza przyczyna amputacji kończyn u chorych na cukrzycę. Dochodzi do powstawania ciężko gojących się ran, modzel, upośledzenia czucia i ukrwienia kończyny.

Makroangiopatie dotyczą patologicznych zmian w obrębie dużych naczyń krwionośnych. Patogeneza tego rodzaju powikłań jest taka sama jak zmian mikroangiopatycznych. Do powikłań mikroangiopatycznych zaliczamy:

- 1) Chorobę niedokrwienną serca (cukrzyca = choroba niedokrwienna serca)
- 2) Chorobę tętnic obwodowych

Ostre powikłania cukrzycy to:

- 1) Ketonow1 kwasicę metaboliczną – spowodowana przez toksyczne działanie ciał ketonowych. Może doprowadzić do śpiączki ketonowej.
- 2) Kwasica mleczanowa – spowodowana znacznym niedotlenieniem organizmu, bądź jego zatrucia. Ryzyko zgonu u pacjentów z kwasicą mleczanową to 50%.
- 3) Stan hiperglikemiczno-hipermolarny – spowodowany hiperglikemią, która prowadzi do odwodnienia organizmu. Nieleczona prowadzi do śpiączki hiperosmolarnej.

Piśmiennictwo:

- 1) Diabetologia 2015 L. Czupryniak, K. Strojek Via Medica Gdańsk 2015
- 2) Diabetologia Praktyczny Poradnik pod red. K. Strojka wydanie III uzup. i uaktualnione Termedia Poznań 2014
- 3) Nowe trendy w diabetologii 2012/2013 pod red. L. Czupryniaka wyd. I Termedia Poznań 2012
- 4) Cukrzyca pod red. Jacka Sieradzkiego wyd. II tom I Via Medica Gdańsk 2015
- 5) Mutations In NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus Maciej T. Małecki at all. 1999 Nature Genetics.
- 6) Mutacje w genach MODY: czy tylko cukrzyca ? M. T. Małecki Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna Via Medica 2004