

Agnieszka Niebisz, Karolina Pladzyk, Mariusz Jasik, Waldemar Karnafel

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii Akademii Medycznej w Warszawie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a przewlekłe zapalenie trzustki

Carbohydrates metabolism disorders and chronic pancreatitis

STRESZCZENIE

WSTĘP. Przewlekłe zapalenie trzustki predysponuje do zaburzeń gospodarki węglowodanowej, takich jak: cukrzyca wtórna, cukrzyca typu 2, upośledzona tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) oraz nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*). Celem pracy jest analiza zaburzeń gospodarki węglowodanowej, które towarzyszą przewlekłemu zapaleniu trzustki.

MATERIAŁ I METODY. Analizie danych klinicznych poddano 200 kolejnych chorych na przewlekłe zapalenie trzustki, hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Chorób Przemiany Materii w latach 1999–2003. Przeanalizowano najczęstsze przyczyny przewlekłego zapalenia trzustki, a także określono procentową częstość i typy zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Przy rozpoznawaniu IFG za prawidłową przyjęto wartość 5,6 mmol/l (100 mg/dl) według najnowszych zaleceń *American Diabetes Association* (ADA) i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD).

WYNIKI. Średni wiek chorych na przewlekłe zapalenie trzustki wynosił $50,11 \pm 13,27$ roku (20–82). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdzono u 146 (73%) pacjentów, najczęściej, bo u 81 (40,5%) z nich, była to cukrzyca wtórna. Nieprawidłową glikemię na czczo rozpoznano u 29 (14,5%) pacjentów.

Najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki u 120 (60%) badanych było nadużywanie alkoholu. W tej podgrupie najczęściej występowała cukrzyca wtórna (54 chorych — 45%), natomiast 71,1% chorych wymagało leczenia insuliną. Średnia dobową glikemia wynosiła $8,8 \pm 2,95$ mmol/l.

WNIOSKI. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u 75% chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki. Najczęstszym typem cukrzycy jest cukrzyca wtórna. U większości pacjentów konieczne jest leczenie insuliną. Chorzy z przewlekłym zapaleniem trzustki wymagają częstych kontroli glikemii.

Słowa kluczowe: cukrzyca, inne specyficzne typy cukrzycy, przewlekłe zapalenie trzustki

ABSTRACT

INTRODUCTION. Chronic pancreatitis (CP) predisposes to disturbances of carbohydrate metabolism such as: secondary diabetes, diabetes type 2, an impaired glucose tolerance (IGT) and to an impaired fasting glucose (IFG). The aim of the study is analysis of the carbohydrates metabolism disorders associated with CP.

MATERIAL AND METHODS. An analysis of clinical data was conducted in 200 next patients with CP hospitalized in Department and Clinic of Gastroenterology and Metabolic Diseases in years 1999–2003. The percentage frequency of disturbances of carbohydrate metabolism and its types were measured. As a normal range of fasting glucose we accepted levels below 5,6 mmol/l (100 mg/dl), according to the latest recommendations of *American Diabetes Association* (ADA) and *Polish Diabetological Association* (PDA). The most common causes of CP were

Adres do korespondencji: Agnieszka Niebisz
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa
tel.: (0 22) 599 28 38; faks: (0 22) 599 18 38
e-mail: aganiebisz@esculap.pl

Diabetologia Praktyczna 2005, tom 6, 1, 15–20
Copyright © 2005 Via Medica

Nadesłano: 4.02.2005 Przyjęto do druku: 14.02.2005

analysed, in those subgroups frequency of disturbances of carbohydrate metabolism and its types were measured.

RESULTS. The mean age of patients was $50,11 \pm 13,27$ years (20–82). An impaired carbohydrate metabolism coexisted with CP in 146 (73%) patient, the most frequent type of diabetes was secondary diabetes — 81 (40,5%) patients IFG in 29 (14,5%) patients was diagnosed. The most common cause of CP alcohol abuse — in 120 (60%) cases, in this subgroup the most frequent type of diabetes was secondary diabetes — in 54 (45%) patients. 71,1% of patients needed an insulin treatment. An average 24-hours blood glucose level was $8,8 \pm 2,95$ mmol/l.

CONCLUSIONS. 3/4 of the patients with a chronic pancreatitis are diagnosed with carbohydrate metabolism disorders, the most common type of diabetes is secondary diabetes. The majority of patients need an insulin treatment. Patients with chronic pancreatitis need a monitoring of blood glucose levels.

Key words: diabetes, other specific types of diabetes, chronic pancreatitis

Wstęp

W organizmie człowieka trzustka pełni dwójną funkcję: endokrynną oraz egzokrynną. Przy jakiegokolwiek patologii tego narządu upośledzone zostają obie wspomniane funkcje, dlatego w przebiegu przewlekłego zapalenia mięszu trzustki zwykle obserwuje się zaburzenia wydzielania insuliny przez komórki β .

Na częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki wpływa wiele czynników, do których należą: skłonność genetyczna, grupa etniczna, choroby współistniejące, domniemana przyczyna przewlekłego zapalenia trzustki oraz klasyfikacja morfologiczna [1–3]. W przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki patogeneza zaburzeń gospodarki węglowodanowej może wynikać z bezwzględnego niedoboru insuliny oraz z insulinooporności tkanek obwodowych. Uszkodzone komórki β trzustki wydzielają mniej insuliny. Nawet wśród pacjentów z euglikemią obserwuje się upośledzoną rezerwę insulinową. Niedocenianą, choć ważną rolę, odgrywa stymulacja wydzielania insuliny przez hormony jelitowe, takie jak: glukozozależny polipeptyd insulinotropowy (GIP, *glucose-dependent insulinotropic peptide*) oraz peptyd glukagonopodobny 1 (GLP-1, *glukagon-like peptide*). Jest to kolejny dowód na ścisły związek funkcji zewnątrz-

i wewnątrzwydzielniczej trzustki — upośledzone wydzielanie enzymów trawiennych zmniejsza stymulację sekrecji insuliny [4, 5]. Komórki α wysp trzustki wydzielające glukagon są mniej wrażliwe na uszkodzenie. Obserwowano nawet ich hiperplazję skorelowaną z upośledzeniem wydzielania glukagonu, co może się objawiać okresami hipoglikemii. W tej grupie pacjentów jest to również niebezpieczne w stosunku do powikłań odległych, jak hiperglikemia [5, 6]. W piśmiennictwie odnotowano, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u ponad połowy chorych na przewlekłe zapalenie trzustki [7]. Zmniejszenie wydzielania insuliny ściśle wiąże się ze zmianami morfologicznymi w mięszu trzustki, stwierdzanymi między innymi w endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*). Zaburzenia gospodarki węglowodanowej skorelowane ze zwapnieniami mięszowymi występują nawet u 90% pacjentów [5–9]. Najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki jest nadużywanie alkoholu, a objawy choroby występują po kilkunastu latach spożywania 100–150 g alkoholu na dobę (w przeliczeniu na czysty etanol). W tej grupie pacjentów wykazano największy odsetek cukrzycy wtórnej do patologii trzustki. Wśród chorych, u których przyczyna przewlekłego schorzenia jest inna, zaburzenia gospodarki węglowodanowej są rzadsze, natomiast jeśli zaburzenia te występują, to najczęściej w postaci cukrzycy typu 2 lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*). Zarówno cukrzyca wtórna do patologii trzustki, jak i pierwotna powodują takie same skutki odległe, dlatego bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie i leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej [5, 9–11].

Cel pracy

1. Określenie:

- częstości zaburzeń gospodarki węglowodanowej w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki;
- typów zaburzeń gospodarki węglowodanowej;
- ewentualnego występowania stanu przedcukrzycowego, na przykład: nieprawidłowej tolerancji węglowodanów oraz nieprawidłowej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), predysponującego do wystąpienia cukrzycy w przyszłości.

2. Ustalenie przyczyn przewlekłego zapalenia trzustki i określenie częstości oraz typu zaburzeń gospodarki węglowodanowej w zależności od patogenezy schorzenia.
3. Określenie rodzaju oraz skuteczności leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej w tej grupie chorych.

Material i metody

Analizie danych klinicznych poddano 200 kolejnych historii chorób pacjentów hospitalizowanych w klinice z powodu przewlekłego zapalenia trzustki w latach 1999–2003 (tab. 1).

Wśród chorych na przewlekłe zapalenie trzustki określono procentową częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej, ich typ, ze szczególnym uwzględnieniem zachorowalności na inne specyficzne typy cukrzycy (np. cukrzycę wtórną) oraz występowanie stanów przedcukrzycowych, do których należą: nieprawidłowa tolerancja glukozy i nieprawidłowa glikemia na czczo. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami *American Diabetes Association* (ADA) i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) dotyczącymi rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej za górną granicę prawidłowej glikemii na czczo przyjęto wartość 5,6 mmol/l (100 mg/dl) [12, 13]. Ponadto, w zależności od najczęstszych przyczyn, przewlekłe zapalenia nerek podzielono na następujące podgrupy: poalkoholową, spowodowaną kamicią żółciową oraz idiopatyczną. W każdej z nich określono częstość oraz typ zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Wśród chorych na przewlekłe zapalenie trzustki przeanalizowano rodzaj leczenia hipoglikemizującego oraz jego skuteczność okre-

ślona na podstawie średniej dobowej glikemii, którą obliczono jako średnią z poszczególnych pomiarów stężenia glukozy w surowicy krwi wykonywanych od rozpoczęcia leczenia podczas dobowych profili glikemii. Dane poddano analizie statystycznej za pomocą programu statystycznego SPSS. Wśród chorych na przewlekłe zapalenie trzustki oraz na cukrzycę określono na podstawie testu korelacji Pearsona wykonanego za pomocą programu SPSS współczynniki korelacji (r) między aktywnością amylazy w surowicy w chwili rozpoczęcia hospitalizacji a średnią dobową glikemią.

Wyniki

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdzono u 146 (73%) pacjentów hospitalizowanych z powodu przewlekłego zapalenia trzustki. Nieprawidłową tolerancję glukozy rozpoznano u 7 (3,5%) chorych, natomiast nieprawidłową glikemię na czczo aż u 29 (14,5%) z nich. Najczęstszym typem cukrzycy w analizowanej grupie była cukrzyca wtórna, zaliczana do innych specyficznych typów cukrzycy, którą stwierdzono w 81 (40,5%) przypadkach, cukrzycę typu 2 rozpoznano u 25 (12,5%) pacjentów, a cukrzycę typu 1 tylko u 4 (2%) (tab. 2).

Analizując rodzaje zaburzeń gospodarki węglowodanowej w podgrupach chorych poniżej oraz powyżej 40. roku życia, stwierdzono, że w obu podgrupach najczęstszym typem zaburzeń jest cukrzyca wtórna, dużo częściej występująca wśród osób młodszych ($n = 19$, 76% vs. $n = 62$, 51,23%) (tab. 3).

Najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki było nadużywanie alkoholu, stwierdzone u 120 (60%) pacjentów, kamicię dróg żółciowych wykryto u 26 (13%), natomiast w 54 przypadkach (27%) przyczyna była nieznaną. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej stwierdzono u 41 chorych z idiopatycznym, przewlekłym zapaleniem trzustki, w gru-

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

Liczba pacjentów (n)	200
Przedział wiekowy (lata)	20–82
Średni wiek (lata)(\pm SD)	50,11 \pm 13,27
Liczba pacjentów < 40. roku życia	38 (19%)
Liczba pacjentów \geq 40. roku życia	162 (81%)
Kobiety	51 (25,5%)
Mężczyźni	149 (74,5%)

Tabela 2. Występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej chorych na przewlekłe zapalenie trzustki

	n	%
Częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej	146	73
Stan przedcukrzycowy		
nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	7	3,5
nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	29	14,5
Typy cukrzycy		
cukrzyca typu 1	4	2
cukrzyca typu 2	25	12,5
inne specyficzne typy cukrzycy (cukrzyca wtórna)	81	40,5

impaired glucose tolerance (IGT) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; *impaired fasting glucose* (IFG) — nieprawidłowa glikemia na czczo

Tabela 3. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej w zależności od wieku chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki

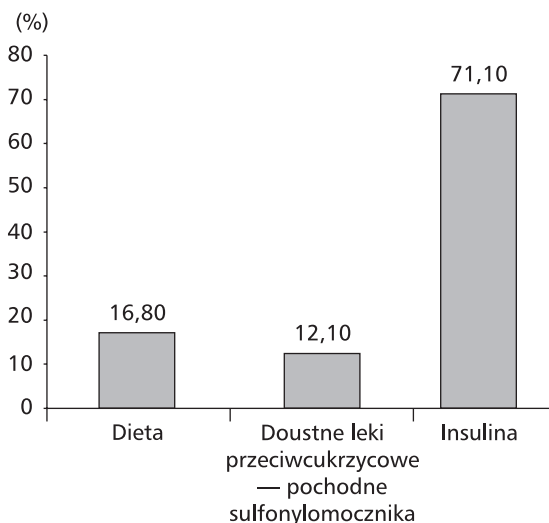
Podgrupa pacjentów	< 40. roku życia		≥ 40. roku życia	
	n	%	n	%
Liczba pacjentów w podgrupie	38		162	
Częstość zaburzeń gospodarki węglowodanowej	25	65,78	121	74,69
Stan przedcukrzycowy				
nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	0	0	7	5,78
nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	1	5	28	23,14
Typy cukrzycy				
cukrzyca typu 1	4	16	0	0
cukrzyca typu 2	1	4	24	19,83
inne specyficzne typy cukrzycy (cukrzyca wtórna)	19	76	62	51,23

Tabela 4. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a patogeneza przewlekłego zapalenia trzustki

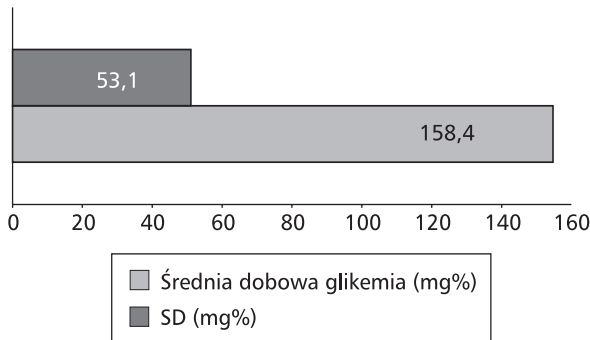
	Przewlekłe zapalenie trzustki					
	Poalkoholowe		Kamicze		Idiopatyczne	
	n	%	n	%	n	%
Liczba pacjentów	120	60	26	13	54	27
Zaburzenia gospodarki węglowodanowej	79	65,8	16	61,5	41	75,9
Stany przedcukrzycowe						
nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT)	3	2,5	1	3,8	3	5,6
nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG)	14	11,7	3	11,5	12	22,2
Typy cukrzycy						
cukrzyca typu 1	2	1,6	0	0	2	3,7
cukrzyca typu 2	6	5	5	19,3	14	25,9
inne specyficzne typy cukrzycy (cukrzyca wtórna)	54	45	7	26,9	10	18,5

pie chorych z poalkoholowym, przewlekłym zapaleniem trzustki występowały w 79 przypadkach, natomiast w przewlekłym zapaleniu trzustki spowodowanym kamicą żółciową — w 16. Cukrzycę wtórną do patologii trzustki rozpoznawano najczęściej wśród pacjentów, u których przyczyną schorzenia było nadużywanie alkoholu — 54 (45%) chorych (tab. 4).

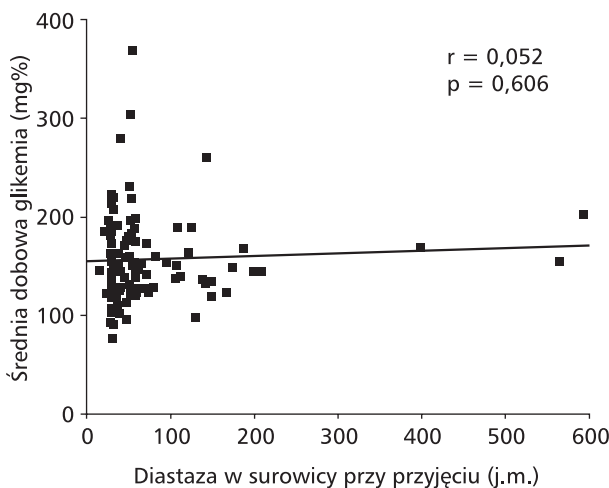
W grupie chorych na cukrzycę i przewlekłe zapalenie trzustki aż 71,1% pacjentów wymagało leczenia insuliną, u 16,8% badanych zaburzenia gospodarki węglowodanowej były skutecznie wyrównane dietą cukrzycową, natomiast 12,1% z nich przyjmowało doustne leki przeciwcukrzycowe, w większości z grupy pochodnych sulfonilomocznika (ryc. 1). Wartość średniej dobowej glikemii wynosiła $8,8 \pm 2,95$ mmol/l ($158,44 \pm 53,15$ mg/dl) (ryc. 2).



Rycina 1. Leczenie zaburzeń gospodarki węglowodanowej



Rycina 2. Średnia dobowa glikemia



Rycina 3. Współczynnik korelacji (r) między aktywnością amylazy w surowicy w momencie przyjęcia a średnią dobową glikemią

Nie stwierdzono istotnej statystycznie ($p = 0,606$) korelacji ($r = 0,052$) między aktywnością amylazy w surowicy krwi w momencie przyjęcia do szpitala a średnią dobową glikemią, będącą wykładnikiem skuteczności leczenia podczas hospitalizacji (ryc. 3).

Dyskusja

W analizowanej grupie pacjentów mężczyźni stanowią większość, co sugeruje pewną skłonność tej płci do przewlekłego zapalenia trzustki [1–3]. Przedstawione dane potwierdzają wcześniej publikowane wyniki badań na temat częstości zaburzeń gospodarki węglowodanowej wśród chorych na przewlekłe zapalenie trzustki, które stwierdzono u 75% pacjentów. Cukrzycę wtórną zaklasyfikowaną do dużej grupy innych specyficznych typów cukrzycy rozpoznano aż u ponad 1/3 chorych hospitalizowanych z powodu przewlekłego zapalenia trzustki, co było najczęstszym typem zaburzeń gospodarki wę-

glowodanowej w podgrupie zarówno młodszych, jak i starszych pacjentów. Ponadto, u 20% pacjentów stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo, określaną jako stan przedcukrzycowy, sugerujący rozpoczynające się zaburzenia wydzielania insuliny w tej grupie chorych, nieobjawiające się w danym momencie trwałą hiperglikemią, ale predysponujące do wystąpienia pełnoobjawowej cukrzycy w przyszłości [7, 8]. Najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki było nadużywanie alkoholu i właśnie w tej grupie chorych stwierdzono największy odsetek cukrzycy wtórnej, co potwierdza wcześniej przeprowadzone badania na temat związku zachorowalności na cukrzycę wtórną z domniemaną przyczyną schorzenia [5–9]. Większość pacjentów wymagała wdrożenia leczenia insuliną, co również pośrednio potwierdza słuszność rozpoznania cukrzycy wtórnej do przewlekłego zapalenia trzustki, która charakteryzuje się postępującym upośledzeniem wydzielania insuliny przez wyspy β trzustki [6, 12]. Skuteczność leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej, określona na podstawie średniej dobowej glikemii, nie była zadowalająca i podlegała dużym wahaniom, co potwierdzają wartości odchylenia standardowego. Świadczy to o chwiejnym przebiegu cukrzycy wtórnej będącej następstwem przewlekłego zapalenia trzustki i potwierdza opisywaną w piśmiennictwie skłonność do hipoglikemii z późniejszą kompensacyjną hiperglikemią, co stwarza równie duże, jak w przypadku cukrzycy pierwotnej, ryzyko wystąpienia przewlekłych powikłań [5, 6, 9–11].

Wnioski

1. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują u 75% pacjentów chorych na przewlekłe zapalenie trzustki.
2. Najczęstszym typem cukrzycy jest cukrzyca wtórna, klasyfikowana jako inne specyficzne typy cukrzycy.
3. Występowanie u 20% pacjentów stanu przedcukrzycowego, takiego jak IGT lub IFG, klasyfikuje chorych na przewlekłe zapalenie trzustki do grupy o zwiększonym ryzyku wystąpienia cukrzycy w przyszłości, wymagającej częstych oznaczeń glikemii.
4. Najczęstszą przyczyną przewlekłego zapalenia trzustki jest nadużywanie alkoholu. W tej podgrupie chorych najczęściej stwierdza się cukrzycę wtórną.
5. Większość chorych na cukrzycę wymaga leczenia insuliną, co wskazuje na postępujące zaburzenia w zakresie wydzielania insuliny, charakterystyczne dla cukrzycy wtórnej do patologii trzustki.

6. Skuteczność leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie jest zadowalająca, wartości glikemii ulegają dużym wahaniom, a glikemia dobowa nie zależy od aktywności amylazy w surowicy w momencie przyjęcia do szpitala.

PIŚMIENNICTWO

1. Bank S., Marks I.N., Vinik A.I.: Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am. J. Gastroenterol.* 1975; 64 (1): 13–22.
2. Geller L.I., Bulgakova O.S., Pashko M.M.: Symptomatic diabetes mellitus in patients with chronic recurrent pancreatitis. *Klin. Med.* 1989; 67 (8): 83–86.
3. Burge M.R., Gabaldon-Bates J.: The role of ethnicity in post-pancreatitis diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2003; 5 (2): 183–188.
4. Zalewski L.: Odległe następstwa ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki w zakresie wydzielania insuliny, peptydu C oraz tolerancji węglowodanów. Praca doktorska. Warszawa 1995.
5. Gąsiorowska A., Czupryniak L., Loba J. i wsp.: Zaburzenia funkcji endokrynej trzustki w przebiegu przewlekłego zapalenia tego narządu. *Diabetologia Polska* 2003; 10 (1): 172–178.
6. Seligson U., Cho J.W., Nygren A. i wsp.: Is glucose intolerance after pancreatitis related to pancreatic tissue damage? *Acta Med. Scand.* 1983; 213 (2): 119–122.
7. Perusicova J.: Glucose tolerance and secretion of insulin in chronic pancreatitis. *Acta Univ. Carol. Med. Monogr.* 1989; 131: 1–92.
8. Geller L.I., Pashko M.M., Obukhova G.G.: Exocrine and endocrine pancreatic isorders in chronic pancreatitis. *Sov. Med.* 1989; (8): 4–7.
9. Apte M.V., Wilson J.S.: Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2003; 17 (4): 593–612.
10. Okuno G., Oki A., Kawakami F. i wsp.: Prevalence and clinical features of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis in Japan; a study by questionnaire. *Diabetes Res. Pract.* 1990; 10 (1): 65–71.
11. Koizumi M., Yoshida Y., Abe N. i wsp.: Secondary diabetes in Japan. *Pancreas* 1998; 16 (3): 385–391.
12. Engelgau M.M.: Diabetes diagnostic criteria and impaired glycemic states: evolving evidence base. *Clinical Diabetes* 2004; 22: 656–662.
13. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2005. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diab. Prakt.* 2004; (supl. D): D1.