

Stanowisko *American Diabetes Association*

# Rozpoznawanie i klasyfikacja cukrzycy

## Diagnosis and classification of diabetes mellitus

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, supl. 1: S5-S10

### Definicja i opis cukrzycy

Termin „cukrzyca” oznacza grupę zaburzeń metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią spowodowaną nieprawidłowościami wydzielania lub działania insuliny bądź kombinacją obu tych stanów. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z występowaniem odległych powikłań, zaburzeniami funkcji i niewydolnością niektórych narządów, szczególnie oczu, nerek, serca, oraz powikłaniami ze strony układu nerwowego i naczyń krwionośnych.

W rozwoju cukrzycy biorą udział różne mechanizmy patogenetyczne, od autoimmunologicznego zniszczenia komórek  $\beta$  trzustki z następczym niedoborem insuliny do zaburzeń powodujących insulinoporność. Przyczyną nieprawidłowego metabolizmu (węglowodanów, tłuszczów i białek) występującego w cukrzycy jest upośledzone działanie insuliny w tkankach docelowych. Ograniczone działanie insuliny wynika z zaburzeń jej wydzielania i/lub zmniejszonej odpowiedzi tkankowej w jednym lub kilku punktach szlaków metabolicznych od niej zależnych. Upośledzenie wydzielania insuliny i zaburzenie jej funkcji często współistnieją u jednego pacjenta, dlatego zazwyczaj nie można określić podstawowej przyczyny hiperglikemii.

Objawy nasilonej hiperglikemii to: poliuria, polidypsja, spadek masy ciała, czasami nadmierny apetyt i zaburzenia ostrości widzenia. Przewlekłej hiperglikemii może również towarzyszyć zmniejszenie tempa wzrostu i skłonność do niektórych infekcji. Do ostrych, zagrażających życiu powikłań cukrzycy

należą kwasica ketonowa i nieketonowy stan hiperosmolarny.

Do przewlekłych powikłań cukrzycy należą: retinopatia zagrażająca utratą wzroku, nefropatia powodująca niewydolność nerek, polineuropatia obwodowa, zagrażająca wystąpieniem owrzodzeń stóp, amputacjami kończyn i powstaniem stawów Charcota, oraz neuropatia autonomiczna wywołująca dolegliwości ze strony układu pokarmowego, moczowo-płciowego, krążenia, która może też prowadzić do impotencji. Wśród chorych na cukrzycę znacznie częściej niż w populacji ogólnej występuje miażdżyca naczyń obwodowych, mózgowych i wieńcowych, często również nadciśnienie tętnicze oraz nieprawidłowa gospodarka lipidowa.

Znaczną część chorych na cukrzycę można zakwalifikować do jednego z dwóch głównych typów etiopatogenetycznych (omówionych szczegółowo poniżej). W pierwszej kategorii (cukrzyca typu 1) główną przyczyną choroby jest całkowity niedobór insuliny. Osoby z podwyższonym ryzykiem rozwoju tego typu cukrzycy można zidentyfikować na podstawie wskaźników genetycznych oraz serologicznych wykładników procesu autoimmunologicznego, dotyczącego komórek wyspowych trzustki. W drugiej, znacznie częstszej kategorii (cukrzyca typu 2), przyczyną zaburzeń metabolizmu glikemii jest kombinacja insulinoporności i niewystarczającej, kompensacyjnej sekrecji insuliny. W cukrzycy typu 2 znaczna, bezobjawowa hiperglikemia, powodująca uszkodzenie tkanek i narządów, może się pojawić dużo wcześniej niż rozpoznanie. W tym bezobjawowym okresie nieprawidłową gospodarkę węglowodanową można zdiagnozować dzięki pomiarowi glikemii na czczo i wynikiem doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

Stopień hiperglikemii (jeśli jest obecna) może zmieniać się w czasie w zależności od nasilenia cho-

Typy/stadia cukrzycy	Normoglikemia	Hiperglikemia			
	Prawidłowy metabolizm glukozy	Upośledzona tolerancja glukozy (IGT) lub upośledzona glikemia na czczo (IFG)	Niewymagająca insuliny	Wymagająca insuliny do kontroli metabolicznej	Wymagająca insuliny ze wskazań życiowych
Typ 1*	←	→	→	→	→
Typ 2	←	→	→	→	→
Inne specyficzne typy**	←	→	→	→	→
Cukrzyca ciężarnych**	←	→	→	→	→

**Rycina 1.** Zaburzenia metabolizmu glukozy: typy oraz stadia. \*Nawet jeśli jako pierwszy objaw cukrzycy wystąpi kwasica ketonowa, chorzy mogą w krótkim czasie osiągnąć normoglikemię i nie wymagać przejściowo terapii (np. remisja, tzw. „miodowy miesiąc”). \*\*W rzadkich przypadkach tych kategorii (tj. zatrucie Vacorem, cukrzyca typu 1 w ciąży) chorzy mogą wymagać insuliny ze wskazań życiowych

roby podstawowej (ryc. 1). Obecność choroby podstawowej o małym stopniu zaawansowania może nie wywoływać hiperglikemii. Ten sam proces może doprowadzić do upośledzonej tolerancji glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) lub upośledzonej glikemii na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*), nie powodując jawnej cukrzycy. U niektórych chorych na cukrzycę odpowiednią kontrolę glikemii można osiągnąć dzięki redukcji masy ciała, uprawianiu aktywności fizycznej i/lub stosowaniu doustnych leków hipoglikemizujących. Osoby te nie wymagają insulinoterapii. Inni chorzy z zachowanym szczątkowym wydzielaniem insuliny, otrzymujący insulinę egzogenną, aby uzyskać zadowalającą kontrolę glikemii, nie wymagają insulinoterapii ze wskazań życiowych. Chorzy, u których jest zniszczona większość komórek  $\beta$  trzustki, bez endogennej produkcji insuliny, wymagają podaży insuliny egzogennej, aby przeżyć. Stopień upośledzenia metabolicznego u pacjenta może postępować, ulec częściowej regresji lub pozostawać na tym samym poziomie. Dlatego też wielkość hiperglikemii lepiej odzwierciedla ciężkość zaburzeń metabolicznych i ich wyrównanie niż etiologię procesu.

### Klasyfikacja cukrzycy i innych stanów zaburzonej gospodarki węglowodanowej

Przyporządkowanie chorego do odpowiedniej kategorii cukrzycy zależy w dużym stopniu od okoliczności rozpoznania, a u wielu chorych jednoznaczna kwalifikacja nie jest prosta. U kobiety z rozpoznaną cukrzycą ciężarnych (GDM, *gestational diabetes mellitus*) po zakończeniu ciąży może utrzymywać

się hiperglikemia wynikająca *de facto* z cukrzycy typu 2. Natomiast u osoby, u której cukrzycę spowodowało przyjmowanie dużych dawek hormonów steroidowych, po zakończeniu terapii gospodarka węglowodanowa może być prawidłowa, a następnie po wielu epizodach zapalenia trzustki ponownie może wystąpić cukrzyca. Kolejnym przykładem są pacjenci leczeni tiazydami, u których po wielu latach rozpoznano cukrzycę. Ponieważ tiazydy rzadko wywołują ciężką hiperglikemię, najprawdopodobniej istniejąca cukrzyca typu 2 ulega zaostrzeniu pod wpływem przyjmowania leków z tej grupy. Dlatego zarówno dla chorego, jak i dla klinicysty zakwalifikowanie pacjenta do odpowiedniej kategorii nie jest tak ważne, jak zrozumienie patogenezy hiperglikemii i jej efektywne leczenie.

### Cukrzyca typu 1 (zniszczenie komórek $\beta$ prowadzące z reguły do całkowitego niedoboru insuliny)

**Cukrzyca spowodowana procesem immunologicznym.** Ta forma cukrzycy, która stanowi zaledwie 5–10% wszystkich przypadków tej choroby — wcześniej określana jako cukrzyca insulinozależna, cukrzyca typu 1 lub cukrzyca młodocianych — jest spowodowana autoagresją typu komórkowego prowadzącą do zniszczenia komórek  $\beta$  trzustki. Wskaźnikami niszczenia komórek wyspowych są między innymi: przeciwciała przeciwko komórkom wyspowym, przeciwciała przeciwko insulinie, przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD<sub>65</sub>, *glutamic acid decarboxylase*) i przeciwciała przeciwko fosfatazom tyrozynowym IA-2 i IA-2 $\beta$ . U 85–90% chorych

z hiperglikemią na czczo stwierdza się obecność jednego lub więcej z tych przeciwciał. Choroba ta ściśle się wiąże z układem HLA, między innymi z genami DQA i DQB, jak również z genami DRB. Allele HLA-DR/DQ mogą wpływać ochronnie lub predysponująco na rozwój choroby.

W tej formie cukrzycy tempo niszczenia komórek  $\beta$  jest bardzo różne, szybkie głównie u niemowląt i dzieci, a powolne przede wszystkim u dorosłych. U części pacjentów, szczególnie u dzieci i młodzieży, pierwszym objawem choroby jest kwasica ketonowa. U innych występuje łagodna hiperglikemia, która może przejść w ciężką hiperglikemię i/lub kwasicę ketonową pod wpływem stresu bądź infekcji. U pozostałych osób, szczególnie u dorosłych, może zostać zachowana szczątkowa funkcja komórek  $\beta$  trzustki, wystarczająca do zapobiegania wystąpieniu kwasicy ketonowej przez wiele lat, lecz tacy chorzy wymagają insulinoterapii do przeżycia i pojawia się u nich ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej. W późniejszym etapie choroby wydzielanie insuliny zanika całkowicie lub jest bardzo małe, co można ocenić na podstawie stężenia C-peptydu w surowicy. Cukrzyca wywołana procesami immunologicznymi występuje najczęściej u dzieci i młodzieży, jednak może się pojawić nawet w 8. i 9. dekadzie życia.

Autoimmunologiczne niszczenie komórek  $\beta$  trzustki zależy od wielu predysponujących czynników genetycznych i środowiskowych, których nie poznano w wystarczającym stopniu. Otyłość występuje u nielicznych chorych w momencie rozpoznania, ale jej obecność nie wyklucza cukrzycy typu 1. U chorych na cukrzycę typu 1 częściej stwierdza się inne choroby autoimmunologiczne, na przykład chorobę Gravesa, zapalenie tarczycy Hashimoto, chorobę Addisona, bielactwo, chorobę trzewną, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, miastenię lub anemię złośliwą.

**Cukrzyca idiopatyczna.** Niektóre formy cukrzycy typu 1 mają nieznaną dotąd etiologię. U niektórych chorych występuje przewlekły niedobór insuliny i skłonność do kwasicy ketonowej, lecz bez cech procesu autoimmunologicznego. Większość pacjentów, których można zakwalifikować do tej rzadkiej kategorii, jest pochodzenia azjatyckiego i afrykańskiego. Osoby z tą formą cukrzycy cierpią na rzadkie epizody kwasicy ketonowej, a pomiędzy nimi wykazują cechy różnego stopnia niedoboru insuliny. Chorobę tę dziedziczy się genetycznie, nie ma ona cech agresji immunologicznej przeciwko komórkom wyspowym i nie wiąże się z układem określonych HLA. Pacjenci ci mogą jedynie okresowo wymagać insulinoterapii.

### **Cukrzyca typu 2 (od dominującej insulinoooporności z względnym niedoborem insuliny do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinooopornością)**

Ta forma cukrzycy, która stanowi około 90–95% wszystkich przypadków tej choroby — poprzednio nazywana cukrzycą insulinoniezależną, cukrzycą typu 2 lub cukrzycą dorosłych — dotyczy głównie osób ze znaczną insulinooopornością i raczej względnym niż bezwzględnym niedoborem insuliny. Zwykle w początkowej fazie choroby, a często do końca życia, chorzy nie wymagają insulinoterapii. Prawdopodobnie istnieje wiele mechanizmów prowadzących do ujawnienia się tej formy cukrzycy. Chociaż etiologia nie jest dokładnie znana, wiadomo, że tej chorobie nie towarzyszy autoimmunologiczna destrukcja komórek wyspowych trzustki oraz nie stwierdza się żadnej z przyczyn cukrzycy wymienionych poniżej i powyżej.

U większości pacjentów występuje otyłość, która odpowiada za pewnego stopnia insulinoooporność. U niektórych chorych, mimo że nie są oni otyli według tradycyjnych kryteriów oceny, procentowo zawartość tkanki tłuszczowej może być zwiększona i odkładać się głównie w jamie brzusznej. W grupie chorych na cukrzycę typu 2 kwasica ketonowa występuje rzadko, może się pojawić w przebiegu dodatkowej choroby, na przykład infekcji. Ta forma cukrzycy często pozostaje nierozpoznana przez wiele lat, ponieważ hiperglikemia rozwija się stopniowo i we wczesnych stadiach choroby nie jest na tyle nasilona, by chory zauważył jakiegokolwiek klasyczne objawy cukrzycy. Jednakże tacy pacjenci należą do grupy podwyższonego ryzyka rozwoju powikłań makro- i mikronaczyniowych. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się stężenie insuliny w granicach wartości prawidłowych lub nieznacznie podwyższone, podczas gdy wobec zwiększonych wartości glikemii u tych pacjentów należałoby oczekiwać wyższych stężeń insuliny, gdyby mieli prawidłowo funkcjonujące komórki  $\beta$ . Wynika z tego, że u tych chorych wydzielanie insuliny jest nieprawidłowe i niewystarczające do przezwyciężenia insulinoooporności, która maleje przy zmniejszeniu masy ciała i/lub farmakoterapii, lecz rzadko możliwe jest jej całkowite ustąpienie. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 wzrasta z wiekiem, stopniem nadwagi i zmniejszeniem aktywności fizycznej. Choroba ta częściej występuje wśród kobiet, u których rozpoznano cukrzycę ciążowych (GDM), u osób z nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią oraz w określonych grupach rasowych i etnicznych. Z predyspozycją genetyczną częściej wiąże się występowanie cukrzycy typu 2 niż cukrzycy

typu 1. Jednak podłoże genetyczne cukrzycy typu 2 jest niezwykle złożone i nie do końca poznane.

### Inne specyficzne formy cukrzycy

**Defekty genetyczne komórek  $\beta$  trzustki.** Istnieje forma cukrzycy związana z upośledzeniem funkcji komórek  $\beta$  w wyniku uszkodzenia pojedynczego genu. Ten typ choroby charakteryzuje się wczesnym wystąpieniem hiperglikemii (z reguły przed 25 rż.). Określono go jako cukrzycę typu 2 u osób młodych (MODY, *maturity onset diabetes of the young*). Schorzenie to charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny przy jej prawidłowym lub minimalnie upośledzonym działaniu, zaś dziedziczy się je autosomalnie dominująco. Dotychczas zidentyfikowano 6 *loci* na różnych chromosomach, których mutacje prowadzą do wystąpienia choroby. Najczęstsza postać wiąże się z mutacją genu wątrobowego czynnika transkrypcyjnego, nazywanego również wątrobowym czynnikiem jądrowym  $1\alpha$  (HNF, *hepatocyte nuclear factor*) na chromosomie 12. Druga forma wiąże się z mutacją genu dla glukokinazy na chromosomie 7p, powodującą powstanie defektywnej cząsteczki glukokinazy. Glukokinaza przekształca glukozę do glukozo-6-fosforanu, co z kolei stymuluje wydzielanie insuliny z komórek  $\beta$ . W ten sposób służy ona jako „czujnik glukozowy” dla tych komórek. Z powodu defektu genu glukokinazy dopiero wyższe niż normalnie stężenie glukozy powoduje prawidłowe wydzielanie insuliny przez komórki  $\beta$ . Rzadziej spotykane formy cukrzycy są spowodowane mutacjami innych czynników transkrypcyjnych, między innymi HNF- $4\alpha$ , HNF- $1\beta$ , IPF-1 i NeuroD1.

Wykazano, że mutacje punktowe mitochondrialnego DNA wiążą się ze współwystępowaniem cukrzycy i upośledzenia słuchu. Najczęstsza mutacja dotyczy pozycji 3243 genu leucyny tRNA i prowadzi do zamiany A-na-G. Identyczna mutacja występuje u chorych z zespołem MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i zespół podobny do udaru mózgu), cukrzyca nie należy jednak do składowych tego zespołu, co sugeruje inną fenotypową ekspresję tej mutacji.

W kilku rodzinach zidentyfikowano zaburzenia genetyczne odpowiedzialne albo za nieprawidłowe przekształcanie proinsuliny w insulinę, albo za produkcję zmutowanej insuliny, co jest przyczyną jej nieprawidłowego łączenia się z receptorem. Są to zaburzenia dziedziczone autosomalnie dominująco i odpowiadają one za łagodną nietolerancję glukozy.

**Genetyczne defekty działania insuliny.** Istnieją rzadkie przypadki cukrzycy związane z uwarunkowanymi genetycznie nieprawidłowościami działa-

nia insuliny. Efekty metaboliczne, występujące wraz z mutacją genu receptora insuliny, rozciągają się od hiperinsulinemii i łagodnej hiperglikemii do ciężkiej cukrzycy. U niektórych chorych może współwystępować rogowacenie czarne, u kobiet — wirylizacja i powiększone policystyczne jajniki. W przeszłości zespół ten nazywano zespołem insulinooporności typu A. Choroba Donahue i zespół Rabsona-Mendenhalla to dwa zespoły genetyczne występujące u dzieci, związane z mutacją genu receptora insuliny z następczym upośledzeniem funkcji receptora i ciężką insulinoopornością. W pierwszym z nich występują charakterystyczne zmiany w obrębie twarzy i z reguły kończy się on śmiercią w dzieciństwie, natomiast drugi łączy się z hiperplazją szyszynki i nieprawidłową budową zębów i paznokci.

W cukrzycy występującej u chorych z lipoatrofią i insulinoopornością nie wykazano żadnych zmian w strukturze i funkcji receptora insuliny. Zakłada się więc, że defekt polega na zaburzeniach dalszych dróg przekaźnictwa.

**Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki.** Każdy proces prowadzący do uszkodzenia dużej części mięszu trzustki może doprowadzić do rozwoju cukrzycy. Nabyte przyczyny obejmują: zapalenie trzustki, uraz, infekcję, pankreatektomię, raka trzustki. Aby doszło do rozwoju cukrzycy, zniszczeniu musi ulec znaczna część mięszu trzustki, jednak rak trzustki może dawać objawy cukrzycy we wczesnej fazie rozwoju, bez zajęcia dużej części gruczołu, najprawdopodobniej w innym mechanizmie niż niszczenie komórek  $\beta$ . Zwłóknienie torbielowate i hemochromatoza w zaawansowanym stadium również mogą upośledzać funkcję komórek  $\beta$  i prowadzić do upośledzenia wydzielania insuliny. Pankreatopatii włóknisto-wapniejącej mogą towarzyszyć bóle brzucha promieniujące do pleców i zwapnienia w rzucie trzustki, widoczne na zdjęciu przeglądowym jamy brzusznej. W czasie autopsji stwierdza się zwłóknienie trzustki i obecność kamieni wapniowych w przewodach zewnątrzwydzielniczych.

**Endokrynopatie.** Istnieją hormony o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny: hormon wzrostu, kortyzol, glukagon, epinefryna. Nadmierne wydzielanie tych hormonów (akromegalia, zespół Cushinga, *glucagonoma*, *pheochromocytoma*) może powodować powstanie cukrzycy. Choroba ta powstaje z reguły u pacjentów z wcześniejszym defektem wydzielania insuliny, a hiperglikemia zazwyczaj ustępuje po przywróceniu prawidłowego stężenia hormonów.

Hipokaliemia towarzysząca *somatostatinoma* i *aldosteronoma* może, częściowo przez zahamowanie wydzielania insuliny, powodować wystąpienie

cukrzycy. Hiperglikemia znika po radykalnym usunięciu guza.

**Cukrzyca polekowa i spowodowana substancjami chemicznymi.** Wiele leków upośledza wydzielanie insuliny. Z reguły ich stosowanie nie jest bezpośrednią przyczyną cukrzycy, lecz u osób z insulinopornością mogą one przyspieszać jej wystąpienie. W takich przypadkach klasyfikacja nie jest łatwa, ponieważ trudno odtworzyć kolejność występowania przyczyn cukrzycy oraz znaczenie dysfunkcji komórek  $\beta$  lub insulinoporności dla jej rozwoju. Niektóre toksyny, takie jak Vacor (trutka na szczury) i dożylny preparat pentamidyny, mogą powodować zniszczenie komórek  $\beta$  trzustki, jednak takie reakcje na szczęście są rzadkie. Istnieją także leki i hormony upośledzające działanie insuliny, na przykład kwas nikotynowy czy hormony steroidowe. Wśród chorych otrzymujących interferon  $\alpha$  obserwowano występowanie cukrzycy związanej z obecnością przeciwciał przeciwko komórkom wyspowym, co (w niektórych przypadkach) prowadzi do znacznego niedoboru insuliny. Lista leków wymieniona w tabeli 1 jest niepełna, lecz przedstawia najczęściej spotykane preparaty, hormony i toksyny powodujące wystąpienie cukrzycy.

**Infekcje.** Za niszczenie komórek  $\beta$  trzustki mogą odpowiadać niektóre wirusy. Cukrzyca ujawnia się wśród chorych na wrodzoną różyczkę, u większości z nich są jednak obecne wskaźniki immunologiczne i HLA charakterystyczne dla cukrzycy typu 1. Ponadto, w niektórych przypadkach obecność wirusa *Coxsackie B*, wirusa cytomegalii, adenowirusa i wirusa świnki może się wiązać z powstawaniem cukrzycy.

**Rzadko spotykane immunologiczne formy cukrzycy.** Do tej kategorii należą dwie znane formy cukrzycy, lecz z pewnością pojawi się ich więcej. „Zespół sztywnego człowieka” (*stiff-man syndrome*) jest chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się sztywnością i bolesnymi skurczami mięśni osiowych. U chorych występują z reguły wysokie miana przeciwciał GAD i średnio u 1/3 z nich rozwija się cukrzyca.

Obecność przeciwciał przeciwko receptorowi insuliny może powodować wystąpienie cukrzycy poprzez blokowanie wiązania cząsteczki hormonu z receptorem w komórkach docelowych, choć w niektórych przypadkach przeciwciała połączone z receptorem mogą działać jak agoniści insuliny i powodować hipoglikemię. Przeciwciała przeciwko receptorowi insuliny wykrywa się czasami u chorych z układowym toczniem rumieniowatym i innymi chorobami autoimmunologicznymi. Jak w innych stanach skrajnej oporności na insulinę, u pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi insuliny często występu-

je rogowacenie czarne. W przeszłości zespół ten nazywano zespołem insulinoporności typu B.

**Inne zespoły genetyczne związane z występowaniem cukrzycy.** Wielu zespołom genetycznym, między innymi zespołom: Downa, Klinefeltera i Turnerera, towarzyszy częstsze występowanie cukrzycy. Zespół Wolframa jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, charakteryzującą się występowaniem cukrzycy z dużym niedoborem insuliny i brakiem komórek  $\beta$  wysp trzustkowych, stwierdzanym w czasie autopsji. Dodatkowymi cechami charakterystycznymi są: występowanie moczówki prostej, hipogonadyzm, atrofia nerwu wzrokowego i niedosłuch czuciowy. Pozostałe zespoły wymieniono w tabeli 1.

### Cukrzyca ciężarnych (GDM)

Cukrzyca ciężarnych oznacza każde zaburzenie tolerancji glukozy stwierdzone po raz pierwszy bądź rozpoczynające się w czasie ciąży. Definicja ta obowiązuje bez względu na sposób leczenia (dieta, insulinoterapia) i niezależnie od tego, czy stan trwa po zakończeniu ciąży. Nie wyklucza to możliwości istnienia nierozpoznanej upośledzonej tolerancji glukozy przed ciążą. Cukrzyca ciężarnych jest powikłaniem około 4% ciąż w Stanach Zjednoczonych, czyli u około 135 000 kobiet rocznie rozpoznaje się to schorzenie. Częstość GDM waha się w zakresie 1–14% ciąż w zależności od populacji. Cukrzyca ciężarnych stanowi 90% przypadków cukrzycy w przebiegu ciąży.

W czasie ciąży, szczególnie w trzecim tryestrze, obserwuje się fizjologiczne pogorszenie tolerancji glukozy.

### Upośledzona tolerancja glukozy (IGT) i upośledzona glikemia na czczo (IFG)

Komisja Ekspertów [1, 2] wyodrębniła pośrednią grupę chorych, u których stwierdzono glikemię niespełniającą kryteriów rozpoznania cukrzycy, ale wyższą niż prawidłowa. W grupie tej glikemia na czczo mieści się w przedziale 100 mg/dl (5,6 mmol/l) lub więcej, lecz mniej niż 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub w 2. godzinie po OGTT wynosi 140 mg/dl (7,8 mmol/l) lub więcej, a mniej niż 200 mg/dl (11,1 mmol/l). Na podstawie badania glikemii na czczo rozpoznaje się:

- FPG < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) = prawidłowa glikemia na czczo;
- FPG 100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l) = upośledzona glikemia na czczo (IFG);
- FPG  $\geq$  126 mg/dl (7,0 mmol/l) = wstępne rozpoznanie cukrzycy (należy potwierdzić w badaniu następnego dnia, jak opisano poniżej).

Tabela 1. Klasyfikacja etiologiczna cukrzycy

- 
- I. Cukrzyca typu 1 (zniszczenie komórek  $\beta$  trzustki, z reguły prowadzące do całkowitego niedoboru insuliny)
    - A. Immunologiczna
    - B. Idiopatyczna
  - II. Cukrzyca typu 2 (od dominującej insulinooporności ze względnym niedoborem insuliny do dominującego upośledzenia wydzielania insuliny z insulinoopornością)
  - III. Inne specyficzne typy
    - A. Genetyczne zaburzenia funkcji komórek  $\beta$  trzustki
      1. Chromosom 12, HNF-1 $\alpha$  (MODY 3)
      2. Chromosom 7, glukokinaza (MODY 2)
      3. Chromosom 20, HNF-4 $\alpha$  (MODY 1)
      4. Chromosom 13, IPF-1 (MODY 4)
      5. Chromosom 17, HNF-1 $\beta$  (MODY 5)
      6. Chromosom 2, NeuroD1 (MODY 6)
      7. DNA mitochondrialne
      8. Inne
    - B. Genetyczne zaburzenia działania insuliny
      1. Insulinooporność typu A
      2. Zespół Donahue
      3. Zespół Rabsona-Mendenhalla
      4. Cukrzyca lipoatroficzna
      5. Inne
    - C. Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki
      1. Zapalenie trzustki
      2. Uraz/pankreatektomia
      3. Nowotwory
      4. Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate)
      5. Hemochromatoza
      6. Wapniejąco-włókniejąca pankreatopatia
      7. Inne
    - D. Endokrynopatie
      1. Akromegalia
      2. Zespół Cushinga
      3. *Glukagonoma*
      4. *Pheochromocytoma*
      5. Nadczynność tarczycy
      6. *Somatostatinoma*
      7. *Aldosteronoma*
      8. Inne
    - E. Cukrzyca wywołana lekami i/lub chemikaliami
      1. Vacor
      2. Pentamidyna
      3. Kwas nikotynowy
      4. Glukokortykosteroidy
      5. Hormony tarczycy
      6. Diazoksyd
      7. Agoniści receptora  $\beta$ -adrenergicznego
      8. Tiazydy
      9. Dilantyna
      10.  $\alpha$ -interferon
      11. Inne

- F. Infekcje
  1. Różyczka wrodzona
  2. Cytomegalowirus
  3. Inne
- G. Rzadkie formy cukrzycy spowodowanej reakcją immunologiczną
  1. „Zespół sztywnego człowieka” (*stiff-man syndrome*)
  2. Przeciwciała przeciwko receptorowi insuliny
  3. Inne
- H. Inne zespoły genetyczne niekiedy związane z cukrzycą
  1. Zespół Downa
  2. Zespół Klinefeltera
  3. Zespół Turnera
  4. Zespół Wolframa
  5. Ataksja Friedreicha
  6. Płásawica Huntingtona
  7. Zespół Laurence’a-Moona-Biedla
  8. Dystrofia miotoniczna
  9. Porfiria
  10. Zespół Prader-Williego
  11. Inne

#### IV. Cukrzyca ciężarnych (GDM)

Pacjenci z każdą formą cukrzycy mogą wymagać na pewnym etapie choroby insulinoterapii. Stosowanie insuliny nie klasyfikuje pacjenta do określonej grupy

Odpowiednie kategorie z wykorzystaniem OGTT:

- glikemia 2 godziny po obciążeniu glukozą (2hPG, *2-hours postload glucose*) < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) = prawidłowa tolerancja glukozy;
- 2hPG 140–199 mg/dl (7,8–11,1 mmol/l) = IGT;
- 2hPG  $\geq$  200 mg/dl (11,1 mmol/l) = wstępne rozpoznanie cukrzycy (należy potwierdzić w badaniu następnego dnia, jak opisano poniżej).

Stwierdzenie u danej osoby IFG i/lub IGT wskazuje na „stan przedcukrzycowy”, który wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. U kobiet niebędących w ciąży IFG i IGT nie są odrębnymi jednostkami chorobowymi, a jedynie czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Mogą one poprzedzać wystąpienie każdej z form cukrzycy wymienionej w tabeli 1. Upośledzona glikemia na czczo i upośledzona tolerancja glukozy wiążą się z zespołem oporności na insulinę, na który składają się: otyłość (szczególnie brzuszna lub trzewna), dyslipidemia (hipertriglicerydemia, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL) i nadciśnienie tętnicze. Warto wspomnieć, że zastosowanie diety mającej na celu zmniejszenie masy ciała o 5–10%, zwiększenie aktywności fizycznej i stosowanie określonych środków farmaceutycznych u osób z IGT może w pewnym stopniu zapobiegać lub opóźnić rozwój cukrzycy.

Warto zauważyć, że wiele osób z IGT pozostaje zazwyczaj w stanie euglikemii i u wielu stężenie hemoglobiny glikowanej jest prawidłowe lub zbliżone do prawidłowego. U osób z IGT hiperglikemia często występuje jedynie po doustnym obciążeniu glukozą w czasie standardowego OGTT.

#### Kryteria rozpoznania cukrzycy

Kryteria rozpoznania cukrzycy podano w tabeli 2. Możliwe są trzy sposoby rozpoznania tej choroby. Jeśli nie stwierdzi się jednoznacznej hiperglikemii, aby potwierdzić wynik diagnozy, należy powtórzyć badanie następnego dnia jedną z metod podanych w tabeli 2. Obecnie nie zaleca się rozpoznawania cukrzycy na podstawie badania stężenia HbA<sub>1c</sub>.

#### Rozpoznanie cukrzycy ciężarnych

W celu rozpoznania nieprawidłowej tolerancji glukozy w przebiegu ciąży stosuje się kryteria Carpentera i Coustana [3]. Podczas IV Międzynarodowej Konferencji ADA dotyczącej cukrzycy ciężarnych, która odbyła się w marcu 1997 roku, potwierdzono wartość stosowanych wytycznych Carpentera i Coustana, jak również wykorzystywania testu obciążenia 75 g glukozy w diagnostyce jako testu alternatywnego. Kryteria te przedstawiono poniżej.

**Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy ciężarnych.** Wcześniejsze wytyczne zalecały przepro-

**Tabela 2. Kryteria rozpoznania cukrzycy**

1. Objawy cukrzycy plus glikemia przygodna  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l). Glikemia przygodna to stężenie glukozy oznaczone o dowolnej porze dnia bez przestrzegania upływu określonego czasu od ostatniego posiłku. Klasyczne objawy cukrzycy to: polidypsja, poliuria i niewyjaśniona redukcja masy ciała  
lub
2. FPG  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l). Glikemię na czczo oznacza się po przynajmniej 8 godzinach od ostatniego posiłku  
lub
3. 2hPG  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) w czasie OGTT. Test powinien być przeprowadzony zgodnie z wytycznymi WHO, przy zastosowaniu ilości glukozy odpowiadającej 75 g bezwodnej glukozy rozpuszczonej w wodzie

W wypadku niestwierdzenia jednoznacznej hiperglikemii badania należy powtórzyć innego dnia. Trzeciego oznaczenia glikemii (OGTT) nie zaleca się w rutynowym postępowaniu klinicznym; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy

wadzenie badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u wszystkich kobiet w ciąży. Istnieją jednak czynniki kwalifikujące kobietę do grupy niskiego ryzyka wystąpienia nietolerancji glukozy w ciąży; najprawdopodobniej badania przesiewowe takich kobiet nie są opłacalne finansowo. U kobiet spełniających wszystkie poniższe kryteria nie jest konieczne wykonywanie badań przesiewowych w kierunku GDM.

W grupie niskiego ryzyka znajdują się kobiety:

- poniżej 25. roku życia;
- z prawidłową masą ciała;
- bez wywiadu rodzinnego w kierunku cukrzycy (tj. krewni pierwszego stopnia);
- bez stwierdzonej w przeszłości upośledzonej tolerancji glukozy;
- bez niepowodzenia położniczego;
- nienależące do grupy etnicznej wysokiego ryzyka (Amerykanki pochodzenia latynoskiego, rdzenne Amerykanki, mieszkanki wysp Pacyfiku).

Ocenę ryzyka wystąpienia GDM należy przeprowadzić podczas 1. wizyty w czasie ciąży. U kobiet z klinicznymi cechami predysponującymi do wystąpienia cukrzycy (znaczna otyłość, cukrzyca w poprzedniej ciąży, glukozuria, obciążający wywiad rodzinny) należy jak najszybciej zbadać wartość glikemii. Jeśli podczas wstępnej oceny nie rozpoznano GDM, kolejne badania trzeba przeprowadzić między 24. i 28. tygodniem ciąży. U kobiet z grupy umiarkowanego ryzyka badania powinno się przeprowadzić między 24. a 28. tygodniem ciąży.

Glikemia na czczo wyższa niż 126 mg/dl (7,0 mmol/l) lub glikemia przygodna przekraczająca wartość 200 mg/dl (11,1 mmol/l) upoważnia do rozpoznania cukrzycy. Jeśli nie stwierdzono jednoznacznej hiperglikemii, badanie należy powtórzyć w innym dniu. Jeśli wartości zostaną potwierdzone w następnym badaniu, nie jest konieczne wykonanie OGTT. W przypadku kobiet z grupy średniego i wysokiego ryzyka ze stwierdzoną hiperglikemią nieupoważnia-

jącą do rozpoznania cukrzycy możliwe są dwa rozwiązania.

**Diagnostyka jednostopniowa:** wykonanie diagnostycznego testu obciążenia glukozą, bez konieczności wstępnego badania przesiewowego. Diagnostyka jednostopniowa może być korzystna finansowo w grupie wysokiego ryzyka (np. w niektórych grupach rdzennych mieszkańców Ameryki).

**Diagnostyka dwustopniowa:** wykonanie badania glikemii po godzinie od podania 50 g glukozy, a następnie wykonanie pełnego OGTT u kobiet, u których glikemia przekraczała wartości prawidłowe w czasie wstępnej oceny. Przy zastosowaniu podejścia dwustopniowego wartość glikemii powyżej 140 mg/dl (7,8 mmol/l) identyfikuje około 80% kobiet z GDM, odsetek ten zwiększa się do 90%, gdy za wartość graniczną przyjmuje się glikemię powyżej 130 mg/dl (7,2 mmol/l).

**Tabela 3. Rozpoznanie cukrzycy ciążowej na podstawie doustnego testu tolerancji glukozy ze 100 g lub 75 g glukozy**

	[mg/dl]	[mmol/l]
Obciążenie 100 g glukozy		
Na czczo	95	5,3
1 h	180	10,0
2 h	155	8,6
3 h	140	7,8
Obciążenie 75 g glukozy		
Na czczo	95	5,3
1 h	180	10,0
2 h	155	8,6

Do rozpoznania cukrzycy wymagane są 2 lub więcej oznaczeń glikemii we krwi żyłnej. Badania powinno się przeprowadzać rano między godziną 8.00 i 14.00, po 8-godzinym powstrzymaniu się od posiłków, po przynajmniej 3 dniach normalnej diety ( $\geq 150$  g węglowodanów/d.) i nieograniczonej aktywności fizycznej. W czasie testu badany powinien zachować pozycję siedzącą i powstrzymać się od palenia tytoniu



Przy zastosowaniu każdego ze schematów badań przesiewowych diagnostyka GDM opiera się na wynikach OGTT. Kryteria diagnostyczne dla OGTT z wykorzystaniem 100 g glukozy, zaczerpnięte z pracy oryginalnej O'Sullivan i Mahana [4], zmodyfikowane przez Carpentera i Coustana [3], przedstawiono w tabeli 3. Dodatkowo rozpoznania można dokonać na podstawie wyników testu obciążenia 75 g glukozy, dla którego wartości diagnostyczne ujęto w tabeli 3, jednak badanie to nie ma tak dobrze potwierdzonej skuteczności diagnostycznej jak test z zastosowaniem 100 g glukozy.

#### PIŚMIENNICTWO

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
3. Carpenter M.W., Coustan D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 144: 768–773.
4. O'Sullivan J.B., Mahan C.M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278.