

Cukrzyca u chorych z mukowiscydozą

Diabetes in patients with cystic fibrosis

STRESZCZENIE

Pacjenci z mukowiscydozą (CF) żyją teraz dłużej, ze względu na lepszą opiekę medyczną, przez co cukrzyca związana z mukowiscydozą stała się u nich głównym schorzeniem towarzyszącym. Chociaż CFRD łączy cechy cukrzycy typu 1 i typu 2, jest specyficznym typem cukrzycy.

Główną przyczyną CFRD jest deficyt insuliny zależny od redukcji masy komórek beta. Pewną rolę odgrywa także insulinooporność. Wczesne rozpoznanie CFRD jest ważne, ponieważ to powikłanie jest skojarzone z niekorzystnym wpływem na przebieg CF. Ponieważ rozwój CFRD jest najczęściej bezobjawowy, tym samym wczesne rozpoznanie może być trudne. Metoda ciągłego monitorowania glikemii (CGMS) jest obecnie zalecana do badań przesiewowych.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, tom 10, nr 6, 295–298

Słowa kluczowe: mukowiscydoza (CF), cukrzyca związana z mukowiscydozą (CFRD), ciągły pomiar glukozy (CGMS)

ABSTRACT

Since patients with cystic fibrosis (CF), resulting in better medical care, living longer diabetes is associated with cystic fibrosis has become a major disease in their accompanying. Although cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) combines the features of the characteristics of type 1 diabetes and type 2 is a specific type of diabetes. The primary cause of CFRD is insulin deficiency due to reduced in beta cell mass. Insulin resistance also plays a certain role in CFRD. Early CFRD diagnosis is important because this complication is associated with adverse effects on the course of CF. Since the development of CFRD is most often asymptomatic for the early diagnosis can be difficult. The method of continuous glucose monitoring (CGMS) is currently recommended for screening.

Forum Medycyny Rodzinnej 2016, vol 10, no 6, 295–298

Key words: cystic fibrosis (CF), cystic fibrosis-related diabetes (CFRD), continuous glucose monitoring (CGMS)

Ewa Otto-Buczowska, Marzena Marciniak-Brzezińska

Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą w Gliwicach

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Ewa Otto-Buczowska
Specjalistyczne Centrum Medyczne Śląskiej Fundacji Dzieci i Młodzieży z Cukrzycą w Gliwicach
ul. Jasnogórska 16/21, 44–100 Gliwice
e-mail: em.buczowski@pro.onet.pl

Mukowiscydoza — torbielowate zwłóknienie trzustki (CF, *cystic fibrosis*); jest jednym ze stosunkowo często występujących przewlekłych schorzeń u dzieci; sposób dziedziczenia autosomalnie recesywny. Jest związana z mutacją genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), odpowiedzialnego za syntezę błonowego kanału chlorkowego, zależnego od cAMP, który zlokalizowano na chromosomie 7.

Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy w przypadku podejrzenia CF pierwszym etapem diagnostycznym jest wykonanie próby potowej [1].

Mukowiscydoza jest nadal nieuleczalną ogólnoustrojową chorobą o różnorodnej ekspresji klinicznej. O czasie przeżycia chorego decyduje progresja zmian w układzie oddechowym. Wraz z postępem możliwości terapeutycznych i wydłużeniem czasu przeżycia chorych zmienia się gama i znaczenie kliniczne chorób towarzyszących mukowiscydozie [2, 3]. Jednym z takich schorzeń jest cukrzyca (CFRD, *cystic fibrosis related diabetes*). Dawniej uważano, że cukrzyca nie występuje u chorych z mukowiscydozą lub jest bardzo rzadka. Uważano, że uszkodzenie zewnątrzwydzielniczej funkcji trzustki nie łączy się z uszkodzeniem produkujących insulinę komórek β .

Etiopatogenezą różni się ona zarówno od cukrzycy typu 1, jak i typu 2 [4]. Nie stwierdza się, obecnego w cukrzycy typu 1, podłoża autoimmunologicznego [5]. Destrukcja wysp trzustkowych związana jest ze zwłóknieniem trzustki i nie dotyczy wybiórczo komórek β . Dawniej chorzy z tym schorzeniem umierali bardzo wcześnie, zanim dochodziło do uszkodzenia części wewnątrzwydzielniczej trzustki i do ujawnienia się cukrzycy. Opisywane były jednak przypadki występowania cukrzycy u dzieci najmłodszych [6]. Obecnie poprawa leczenia mukowiscydozy sprawiła, że chorzy dożywają wieku młodzieńczego i wówczas zwykle pojawia się problem zaburzeń w se-

krecji insuliny. Innym zaburzeniem jest też występowanie insulinooporności [7, 8].

Cukrzyca u chorych z mukowiscydozą może przebiegać bezobjawowo przez długi okres, stąd też konieczne jest przeprowadzanie badań diagnostycznych w celu wczesnego wykrycia zaburzeń homeostazy glukozy [9]. Obszerne omówienie patofizjologii, diagnostyki, leczenia, a także powikłań, przedstawili autorzy amerykańscy [4].

DIAGNOSTYKA

Przedmiotem dyskusji ciągle jeszcze jest ustalenie, w jakim okresie należy rozpocząć badania profilaktyczne, a także jakie wartości glikemii u chorych wymagają już wdrożenia leczenia. W ostatnich latach ukazało się wiele prac poświęconych temu zagadnieniu [10–12].

Ukazało się wiele doniesień dotyczących kryteriów rozpoznawania CERD [13, 14]. Autorzy brytyjscy przedstawili obszerne omówienie, przygotowane na podstawie zebranego piśmiennictwa dotyczącego wieloletnich badań zmierzających do ustalenia kryteriów rozpoznawania CFRD. Uważają, że w badaniach należy przyjąć wartości stwarzające zagrożenie dla układu oddechowego, a nie przyjęte w „klasycznym” rozpoznaniu cukrzycy, dlatego za taką wartość przyjęto poziom glukozy we krwi > 8 mmol/l (144 mg/dl) [15]. Jednak zdaniem autorów włączenie insulinoterapii może być wskazane już przy poziomach niższych niż dotychczas przyjmowano. Autorzy francuscy zwrócili uwagę, że ważnym wskazaniem do przeprowadzenia badań diagnostycznych w kierunku CFRD jest pogorszenie stanu ogólnego pacjenta [16]. Jednak doustny test tolerancji glukozy zdaniem tych autorów nie jest wystarczająco czułą metodą diagnostyczną. Stosuje się różne modyfikacje testu dla oceny sekrecji insuliny i insulinooporności [17]. Na konieczność modyfikacji testów diagnostycznych dla rozpoznawania CFRD i decyzji o włączeniu insulinoterapii uwagę zwracają także autorzy australijscy [18, 19].

Wielu autorów uważa, że w diagnostyce przydatne jest zastosowanie ciągłego pomiaru glukozy (CGMS, *continuous glucose monitoring system*) i że za pomocą tej metody możliwe jest wykrycie znacznie więcej nieprawidłowości w metabolizmie glukozy niż przy zastosowaniu doustnego testu tolerancji glukozy u pacjentów, u których doszło do pogorszenia się stanu ogólnego [20, 21]. Na przydatność metody ciągłego pomiaru glukozy w monitorowaniu CFRD uwagę zwracali również polscy autorzy [9]. Problemy związane z diagnostyką CFRD oparte na analizie dużego wielośrodkowego materiału przedstawili autorzy niemieccy [22]. Obszerne omówienie problemów diagnostycznych CFRD, w oparciu o bardzo obszerne piśmiennictwo, przedstawili autorzy angielscy [15]. W świetle tych danych uważa się, że kryteria rozpoznania, a co za tym idzie wdrożenia leczenia, w tym typie muszą być odmienne od stosowanych w innych typach cukrzycy [23, 24].

Autorzy niemieccy, na obszernym materiale ponad dwustu tysięcy pacjentów w wieku powyżej 18. r.ż. przeprowadzili analizę przebiegu CFRD w zestawieniu z grupą pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 [25]. Stwierdzili oni istotne różnice pomiędzy tymi typami cukrzycy w częstości występowania powikłań naczyniowych u osób dorosłych.

LECZENIE CFRD

Sposób prowadzenia insulinoterapii musi być bardzo indywidualny i wymaga bardzo starannego monitorowania homeostazy glukozy [26]. Zaburzenia metabolizmu glukozy manifestują się głównie poposiłkową hiperglikemią. Leczeniem z wyboru w cukrzycy towarzyszącej mukowiscydozie jest insulinoterapia [10, 27].

Pamiętać należy, że w mukowiscydozie bardzo ważne jest zapewnienie pacjentom dodat-

niego bilansu energetycznego. U chorych tych nie można stosować ograniczeń dietetycznych, bowiem przebieg choroby u osób z niedożywieniem jest znacznie cięższy. Tak więc należy dostosować terapię insulinową indywidualnie do potrzeb każdego pacjenta [28].

Uważa się, że terapia insuliną jest zasadą w leczeniu CFRD, chociaż rozważane są także możliwości zastosowania w przyszłości nowych leków doustnych [29, 30]. Zasadą jest stosowanie małych dawek insuliny podawanych do posiłków. Na początku leczenia zwykle nie jest potrzebne stosowanie insuliny długo działającej. Później jednak konieczne staje się zastosowanie pełnej intensywnej insulinoterapii. Wybór metody prowadzenia insulinoterapii zależy głównie od sposobu żywienia chorych. Coraz częściej u chorych z mukowiscydozą, dla zapewnienia należytego przyrostu masy ciała, stosowane jest dokarmianie przez stosowanie w godzinach nocnych dożołądkowego wlewu substancji odżywczych. Wówczas konieczne staje się włączenie insuliny długo działającej. Obecnie coraz szersze zastosowanie znajduje insulinoterapia przy użyciu pompy insulinowej. Leczenie metodą ciągłego podskórnego wlewu insuliny u chorych z cukrzycą towarzyszącą mukowiscydozie sprawdza się bardzo dobrze i powinno znaleźć powszechne zastosowanie.

WNIOSKI

Znacząca poprawa leczenia mukowiscydozy, jaką przyniosły ostatnie lata, i znaczne wydłużenie życia pacjentów sprawiają, że coraz większym problemem stają się schorzenia towarzyszące, w tym CFRD, a także powikłania o charakterze mikro- i makroangiopatii. Konieczna jest więc możliwie najwcześniejsza diagnostyka tych schorzeń oraz ich adekwatne leczenie.

PIŚMIENNICTWO

1. Walkowiak J., Pogorzelski A., Sands D. i wsp. Zasadę rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. *Stand. Med. Pediatr.* 2009; 6: 1–28.
2. Jarosz-Chobot P. Cukrzyca u pacjentów z mukowiscydozą. *Diabetologia na co dzień.* 2011; 3: 14–15.
3. Otto-Buczowska E., Chwalba A. Cystic fibrosis-related diabetes. W: Otto-Buczowska E. (red.). *Alteration in glucose homeostasis in children.* New York: Nova Science Publishers 2015: 197–202
4. Kelly A., Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12: 318–31.
5. Gottlieb P.A., Yu L., Babu, S. i wsp. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care* 2012; 35: e57.
6. Casas L., Berry D.R., Logan K. i wsp. Cystic fibrosis related diabetes in an extremely young patient. *J. Cyst. Fibros.* 2007; 6: 247–249.
7. Moran A., Becker D., Casella S.J. i wsp. CFRD Consensus Conference Committee. Collaborators (26) Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care* 2010; 33: 2677–2683.
8. Choose Destination File 8. Zirbes J., Milla C.E. Cystic fibrosis related diabetes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2009; 10: 118–123.
9. Piechowiak K., Trippenbach-Dulska H., Walicka-Serzysko K. The course of glucose intolerance in children with cystic fibrosis: a retrospective study - preliminary report. *Dev. Period. Med.* 2015; 19: 80–91.
10. Mozzillo E., Raia V., Fattorusso V., Falco M. i wsp. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35: e78.
11. Ode K.L., Frohnert B., Laguna T. i wsp. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Diabetes* 2010; 11: 487–492.
12. Rana M., Munns C.F., Selvadurai H.C. i wsp. Increased detection of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch. Dis. Child.* 2011; 96: 823–826.
13. Brodsky J., Dougherty S., Makani R. i wsp. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2011; 34: 292–295.
14. Kanat M., Mari A., Norton L. i wsp. Distinct beta-cell defects in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2012; 61: 447–453.
15. Waugh N., Royle P., Craigie I. i wsp. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. *Health Technol. Assess.* 2012; 16: iii-iv, 1–179.
16. Khammar A., Stremmer N., Dubus J.C. i wsp. Value of continuous glucose monitoring in screening for diabetes in cystic fibrosis. *Arch. Pediatr.* 2009; 16: 1540–1546.
17. Battezzati A., Mari A., Zazzeron L. i wsp. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165: 69–76.
18. Hameed S., Jaffé A., Verge C.F. Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) — the end stage of progressive insulin deficiency. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46: 747–760.
19. Hameed S., Jaffé A., Verge C.F. Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes. *Curr. Opin. Pediatr.* 2015; 27: 525–533.
20. Dyce P., Daniels J., Dunne J. i wsp. Continuous glucose monitoring for cystic fibrosis: sweet success or bitter disappointment. [W:] North American Cystic Fibrosis Conference. Orlando: Pediatric Pulmonology 2012: 420.
21. Schiaffini R., Brufani C., Russo B. i wsp. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 4: 705–710.
22. Scheuing N., Holl R.W., Dockter G. i wsp. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One.* 2013; 8: e81545.
23. Duda-Sobczak A., Zozulińska-Ziótkiewicz D. Cukrzyca związana z mukowiscydozą *Diabetologia Praktyczna* 2008; 9: 140–144.
24. Lek N., Acerini C.L. Cystic fibrosis related diabetes mellitus - diagnostic and management challenges. *Curr. Diabetes Rev.* 2010; 6: 9–16.
25. Konrad K., Scheuing N., Badenhoop K. i wsp. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013; 29: 568–575.
26. Hameed S., Morton J.R., Field P.I. i wsp. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97: 464–467.
27. Minicucci L., Haupt M., Casciaro R. i wsp. Slow-release insulin in cystic fibrosis patients with glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Pediatr. Diabetes.* 2012; 13: 197–202.
28. Bremer A.A. The use of insulin in cystic fibrosis-related diabetes: a philosophical difference from the use of insulin in type 1 and type 2 diabetes. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47: 1039–1041.
29. Ballmann M., Hubert D., Assael B.M. i wsp. CFRD Study group. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 70.
30. Brennan A.L., Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis-related diabetes. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 36: 236–250.