

STAN PRZEDCUKRZYCOWY – CO POWINNIŚMY WIEDZIEĆ?

Opracowanie:

prof. dr hab. n. med. Monika Karczewska-Kupczewska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

MERCK

DiabNewsletter

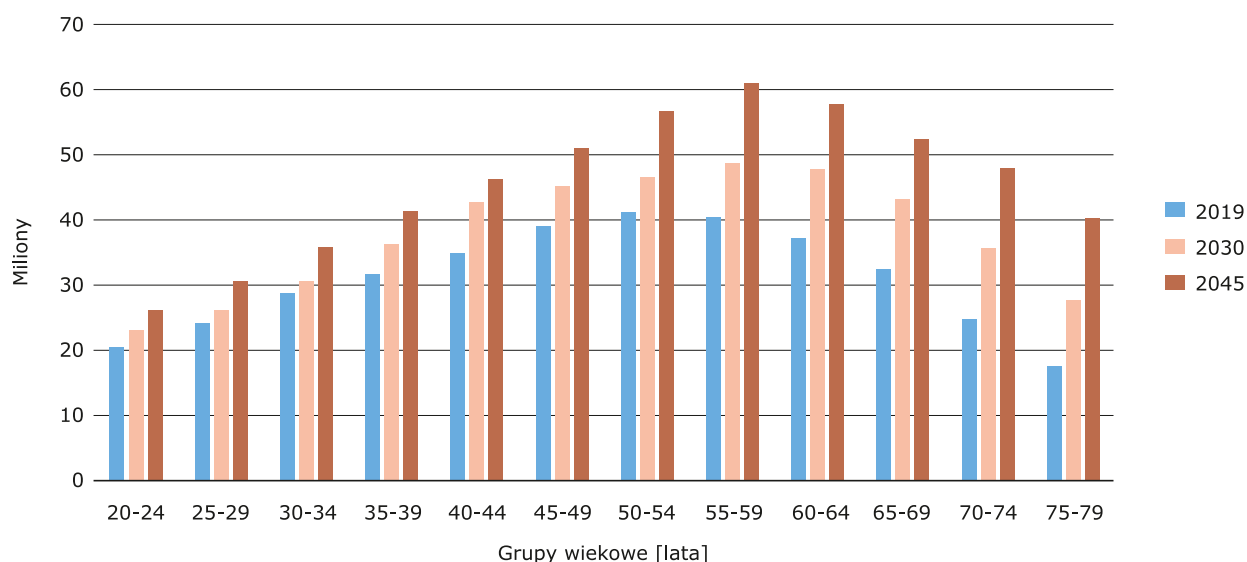
Stan przedcukrzycowy (ang. *prediabetes*) jest stanem, w którym stwierdza się glikemię wyższą niż wartości prawidłowe, natomiast niższą niż w przypadku rozpoznania cukrzycy. Stan przedcukrzycowy określany jest jako nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. *impaired fasting glucose*, IFG) i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. *impaired glucose tolerance*, IGT). IFG rozpoznajemy w przypadku stwierdzenia stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej pomiędzy 100 a 125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). IGT diagnozujemy w sytuacji stwierdzenia stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej pomiędzy 140 a 199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) w 120. minucie doustnego testu tolerancji glukozy (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT).

Podobnie jak występowanie cukrzycy, częstość stanu przedcukrzycowego we współczesnym społeczeństwie stale narasta. Co 11. dorosły na świecie ma cukrzycę, z tego co drugi jest niezdiagnozowany. Z kolei IGT ma co 13. dorosły. Według raportu IDF (*International Diabetes Federation*) w 2019 r. na całym świecie 373,9 mln dorosłych w wieku 20-79 lat ma IGT, a przypuszcza się, że w 2045 r. liczba ta wzrośnie do 548,4 mln osób (Wykres 1). Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki problem ten dotyczy ok. 1/3 dorosłej populacji (ok.

84 milionów osób), z czego ok. 90% przypadków pozostaje nierozpoznana. W Polsce, w Wieloośrodkowym Ogólnopolskim Badaniu Stanu Zdrowia Ludności – WOBASZ II – przeprowadzonym w latach 2013-2014, wykazano, że w dorosłej populacji w wieku od 20 do 74 lat cukrzyca występuje u 8,4% osób, natomiast IFG u 18,4% osób, w tym u 23,8% mężczyzn i 13,3% kobiet. Częstość występowania IFG wzrastała wraz z wiekiem. Na przestrzeni ostatnich 35 lat liczba osób chorujących na cukrzycę zwiększyła się ponad 3,5-krotnie.

Stan przedcukrzycowy oraz cukrzyca typu 2 częściej występują u osób z nadwagą lub otyłością. Czynnikiem łączącym nadmierną masę ciała z zaburzeniami tolerancji glukozy jest insulinooporność, określana jako zmniejszona odpowiedź organizmu na insulinę, endo- lub egzogenną, w zakresie metabolizmu węglowodanów, lipidów i białek, a także działania na śródbłonek naczyń. Choć najczęściej związana z otyłością, insulinooporność może również występować u osób z prawidłową masą ciała. Czynnikiem zmniejszającymi wrażliwość tkanek na insulinę są m.in. wysokoenergetyczna dieta oraz mała aktywność fizyczna. Działanie czynników środowiskowych może być nasilane przez predyspozycję genetyczną, gdyż u osób obciążo-

Wykres 1. Liczba dorosłych (20–79 lat) z upośledzoną tolerancją glukozy według grup wiekowych, w 2019, 2030 i 2045



nych wywiadem rodzinnym cukrzycy typu 2 stwierdza się zwykle obniżoną wrażliwość na insulinę w porównaniu do osób bez takiego wywiadu. Wpływ predyspozycji genetycznej nie jest jednak do końca jasny i pozostaje przedmiotem badań.

Należy też pamiętać, że stan przedcukrzycowy może być wtórny do endokrynopatii, takich jak np. nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, hiperkortyzolemia (zespół Cushinga), akromegalia.

Głównymi tkankami, w których insulina wywiera swoje działanie, są tkanka tłuszczowa, wątroba i mięśnie szkieletowe. W tkance tłuszczowej insulina pobudza adipogenezę, lipogenezę, natomiast hamuje lipolizę. W stanie insulinooporności obserwujemy brak hamującego wpływu insuliny na proces lipolizy, co prowadzi do zwiększenia stężenia wolnych kwasów tłuszczowych we krwi i ektopowej akumulacji lipidów w wątrobie oraz mięśniach szkieletowych, co skutkuje upośledzeniem działania insuliny w tych tkankach.

Tkanka tłuszczowa jest nie tylko magazynem energii, ale także aktywnym organem endokrynnym, wydzielającym wiele aktywnych biologicznie białek, zwanych adipokinami. W otyłości zwiększone jest wydzielanie cytokin prozapalnych, nasilających insulinooporność, natomiast zmniejszone jest wydzielanie adipokin mających działanie przeciwzapalne oraz poprawiające wrażliwość na insulinę, takich jak adiponektyna. Oprócz adipocytów, w skład tkanki tłuszczowej wchodzi m.in. infiltrujące ją komórki układu immunologicznego. W otyłości dochodzi do zwiększenia ilości komórek immunologicznych z ok. 10% do ok. 40%, ponadto zmienia się ich skład – zwiększa się ilość komórek o profilu prozapalnym kosztem komórek o działaniu przeciwzapalnym, np. makrofagów M1 kosztem makrofagów M2. Prowadzi to do przewlekłej reakcji zapalnej o małym nasileniu i do zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych przez tkankę tłuszczową. Cytokiny te wykazują działanie osłabiające wrażliwość na insulinę.

W wątrobie insulina stymuluje syntezę glikogenu i lipogenezę, natomiast hamuje glikogenolizę i glukoneogenezę. W stanie insulinooporności dochodzi do zwiększonej wątrobowej produkcji glukozy, będącej skutkiem upośledzonego hamowania glikogenolizy i glukoneogenezy. Wpływ insuliny na lipogenezę jest natomiast zachowany, co prowadzi do nadmiernej akumulacji triglicerydów w komórkach wątroby i stłuszczenia wątroby.

Mięśnie szkieletowe są najważniejszym narządem docelowym insuliny w organizmie i odpowiadają za prawie 80% stymulowanego przez insulinę tkankowego wychwytu glukozy. Charakterystyczne dla insulinooporności jest zmniejszenie wychwytu glukozy przez miocyty podczas

stymulacji insuliną. Dalszym skutkiem tych zaburzeń jest zmniejszenie oksydacji glukozy oraz syntezy glikogenu w mięśniach.

Tkanką wrażliwą na działanie insuliny jest też śródbłonek naczyń. Insulina stymuluje aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu, przez co wywiera działanie wazodylatacyjne. W stanie insulinooporności działanie to jest osłabione, zachowane jest natomiast działanie mitogenne insuliny, co sprzyja rozwojowi miażdżycy. W stanie insulinooporności ma również miejsce nasilenie stanu zapalnego w obrębie ściany naczyń, zwiększenie gotowości prokrzepowej, a także pobudzenie układu współczulnego oraz układu renina-angiotensyna-aldosteron, co wiąże się z rozwojem miażdżycy.

IFG jest związana przede wszystkim z insulinoopornością wątrobową, natomiast IGT – z insulinoopornością mięśni szkieletowych. Należy jednak zauważyć, że stany te mogą współistnieć, insulinooporność wątrobową i mięśniową są ze sobą ściśle skorelowane. W przypadku utrzymywania się insulinooporności dochodzi do kompensacyjnego zwiększenia wydzielania insuliny przed komórki beta wysp trzustkowych. Prowadzi to do obwodowej hiperinsulinemii. Nasilenie insulinooporności jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za progresję od prawidłowej tolerancji glukozy do IGT. Osoby z IGT wykazują maksymalne nasilenie insulinooporności. Z czasem zdolność komórek beta wysp trzustkowych do syntetyzowania i wydzielania zwiększonych ilości insuliny ulega wyczerpaniu – jest to główny patomechanizm progresji od IGT do cukrzycy typu 2. W większości przypadków rozwoju cukrzycy typu 2 najpierw dochodzi do zwiększenia glikemii poposiłkowej, a następnie – glikemii na czczo. Należy podkreślić, że IFG i IGT istotnie zwiększają ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. U znacznego odsetka pacjentów stwierdza się chorobę sercowo-naczyniową już w momencie rozpoznania cukrzycy typu 2.

Jak wspomniano, insulinooporność częściej występuje u osób z nadwagą lub otyłością. Ponadto insulinooporność oraz zwiększone ryzyko stanu przedcukrzycowego i cukrzycy typu 2 stwierdza się u osób z dodatnim wywiadem rodzinnym cukrzycy, dyslipidemią aterogenną (stężenie HDL-cholesterolu poniżej 40 mg/dl i/lub stężenie triglicerydów 150 mg/dl i wyższe), zespołem metabolicznym, stłuszczeniem wątroby, nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą, chorobą niedokrwienną serca, przebytym udarem, nieskutecznością prób redukcji masy ciała pomimo stosowania diety ubogokalorycznej i wysiłku fizycznego, u kobiet z zespołem policystycznych jajników, przebytą cukrzycą ciężarnych i/lub w wywiadzie urodzeniem dziecka o masie ciała powyżej 4 kg.

Bibliografia:

1. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes – present and future perspectives. Clin Diabetes Endocrinol 2019; 5:5.
2. Rutkowski M, Wojciechowska A, Śmigielski W, Drygas W, Piwońska A, Pająk A, Tykarski A, Kozakiewicz K, Waśniewska MK, Zdrojewski T. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland in 2005-2014: results of the WOBASZ surveys. Diabet Med 2020; 37:1528-1535.
3. Matulewicz N, Karczewska-Kupczewska M. Insulinooporność a przewlekła reakcja zapalna. Post Hig Med Dośw 2016; 70:1245-1257.
4. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016; 355:i5953.
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorego na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.