

Podział cukrzycy i kryteria jej rozpoznania.

Przewlekłe powikłania cukrzycy.

Prof. dr hab. med. Maciej T. Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych
Collegium Medicum UJ

Plan wykładu

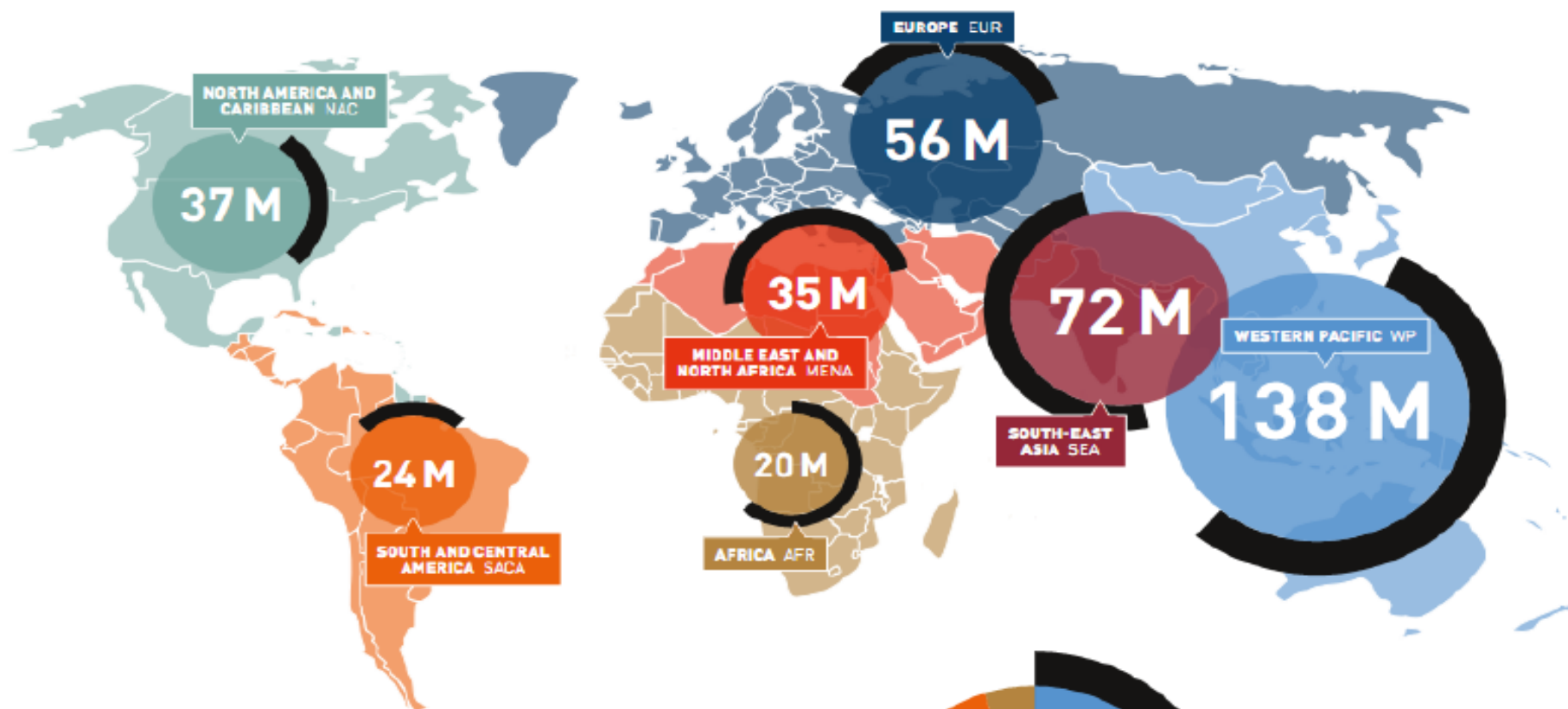
1. Definicja i epidemiologia cukrzycy
2. Podział cukrzycy
3. Kryteria rozpoznania cukrzycy
4. Algorytm diagnostyczny cukrzycy ciążowej
5. Przewlekłe powikłania cukrzycy

Definicja cukrzycy

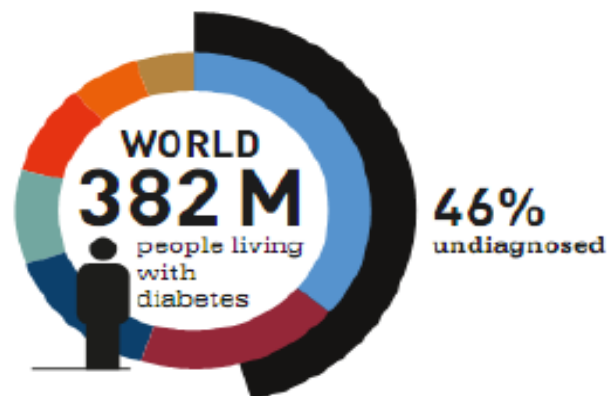
- Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, która cechuje się hiperglikemią wynikającą z upośledzenia wydzielania insuliny lub z upośledzenia działania insuliny albo też z obu tych procesów.
- Przewlekłe podwyższony poziom glukozy związany jest z upośledzoną funkcją, trwałym uszkodzeniem lub też niewydolnością różnych organów, w szczególności oczu, nerek, nerwów, serca oraz naczyń krwionośnych.

*Report of the Expert Committee on
the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
Diabetes Care 1998*

Number of people with diabetes by IDF Region, 2013



Większość stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2!



Epidemiologia cukrzycy w Polsce

Skala problemu w Polsce:

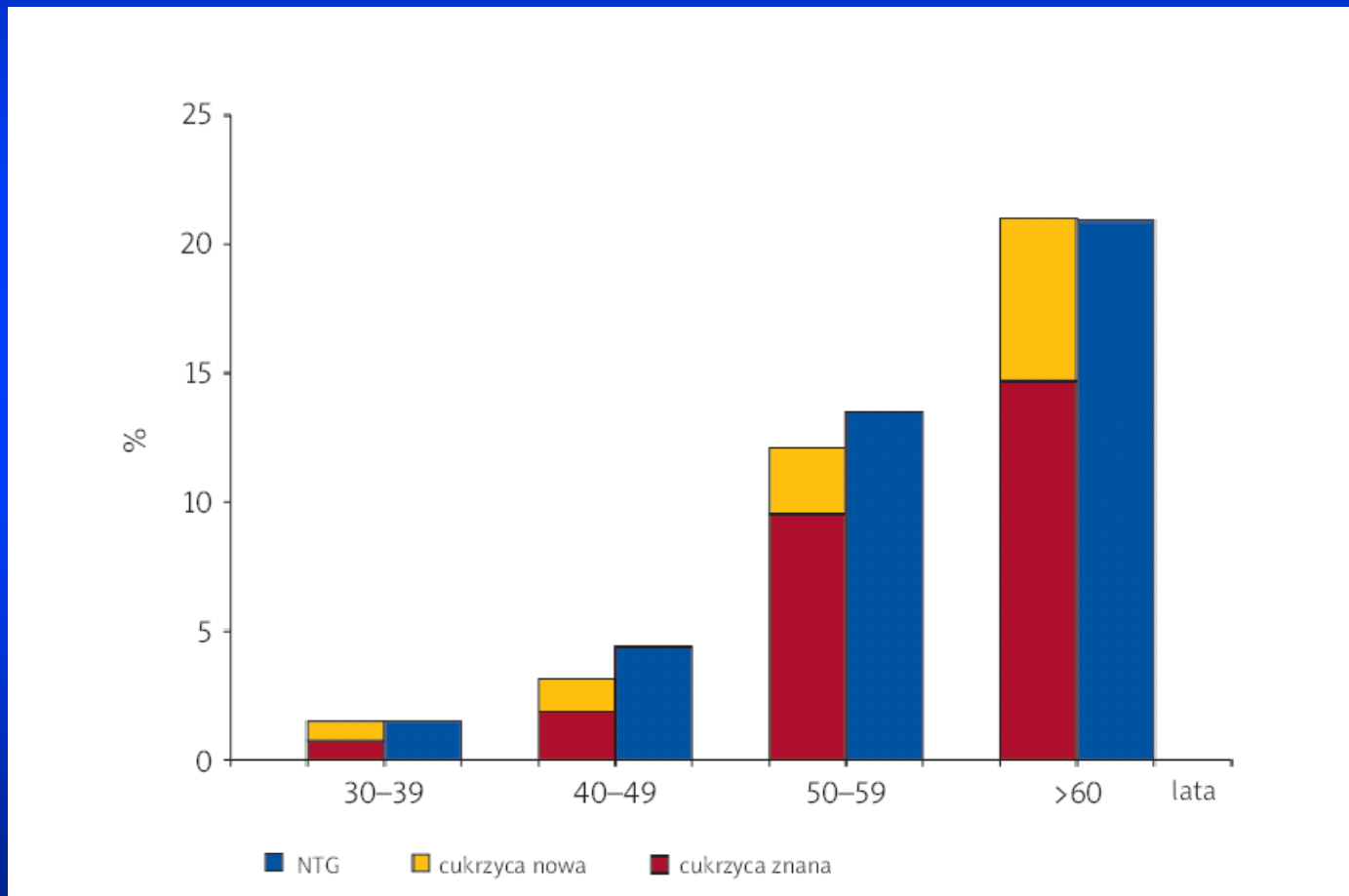
około 8%-9% populacji polskiej - ok. 2.7-3.0 mln osób - **ok. 85 - 90% z cukrzycą typu 2**

- Przypadki leczone 2 130 000

- Przypadki niezdiagnozowane i nieleczone
600 000 - 1 mln

- około 180 000 przypadków cukrzycy typu 1, z tego około 20 000 w populacji pediatrycznej

Chorobowość z powodu cukrzycy w populacji ślaskiej (Ruda Śląska Halemba)



Plan wykładu

1. Definicja i epidemiologia cukrzycy
- 2. Podział cukrzycy**
3. Kryteria rozpoznania cukrzycy
4. Algorytm diagnostyczny cukrzycy ciążowej
5. Przewlekłe powikłania cukrzycy

Etiologiczny podział cukrzycy (1997)

I. Cukrzyca typu 1

A) Wywołana czynnikiem immunologicznym

B) Idiopatyczna

II. Cukrzyca typu 2

III. Inne specyficzne typy cukrzycy

A. Genetyczne zaburzenia funkcji komórek β trzustki

B. Genetyczne zaburzenia działania insuliny

C. Choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki

D. Endokrynopatie

E. Cukrzyca wywołana lekami lub/i chemikaliami

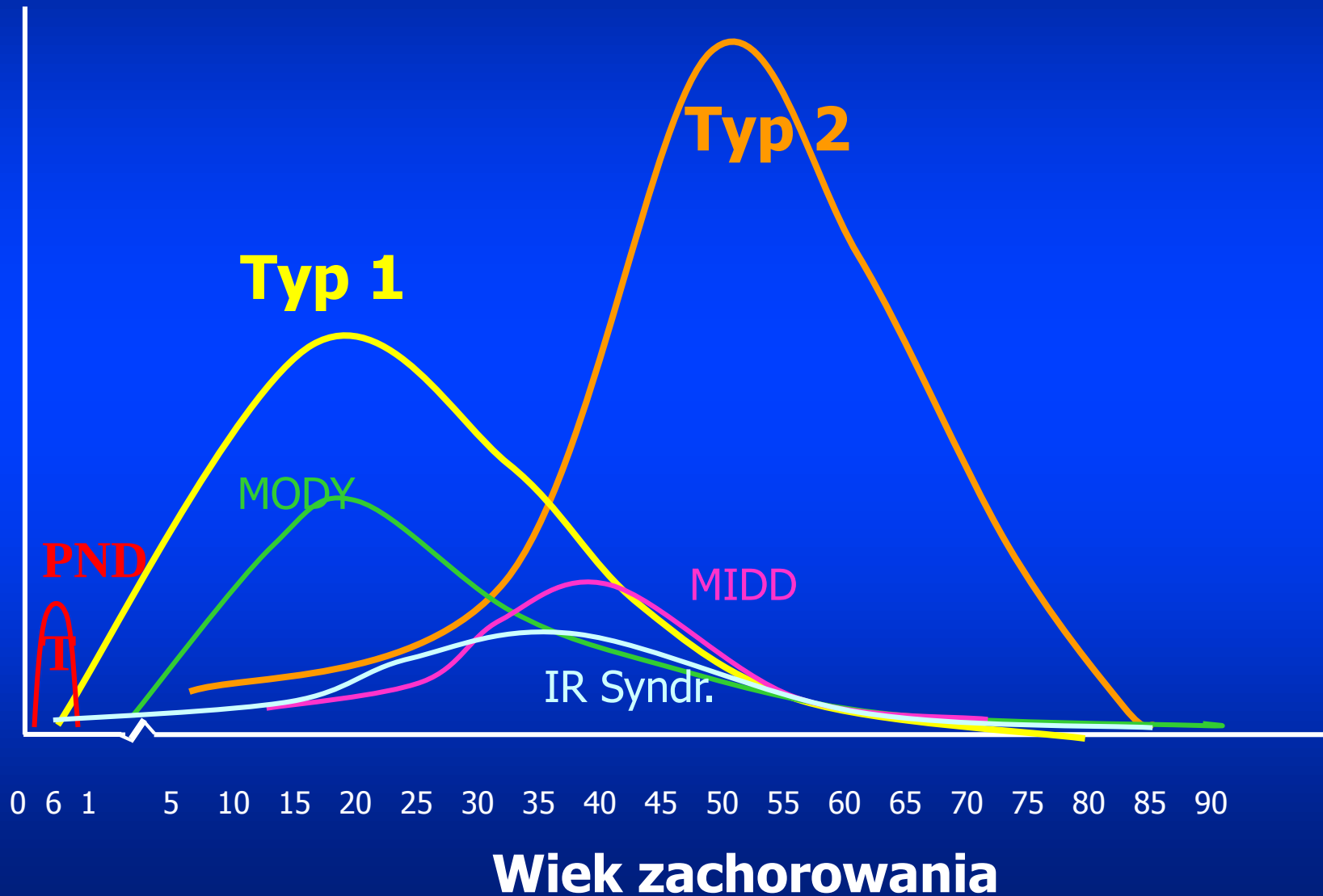
F. Infekcje

G. Rzadkie formy cukrzycy spowodowanej reakcją immunologiczną

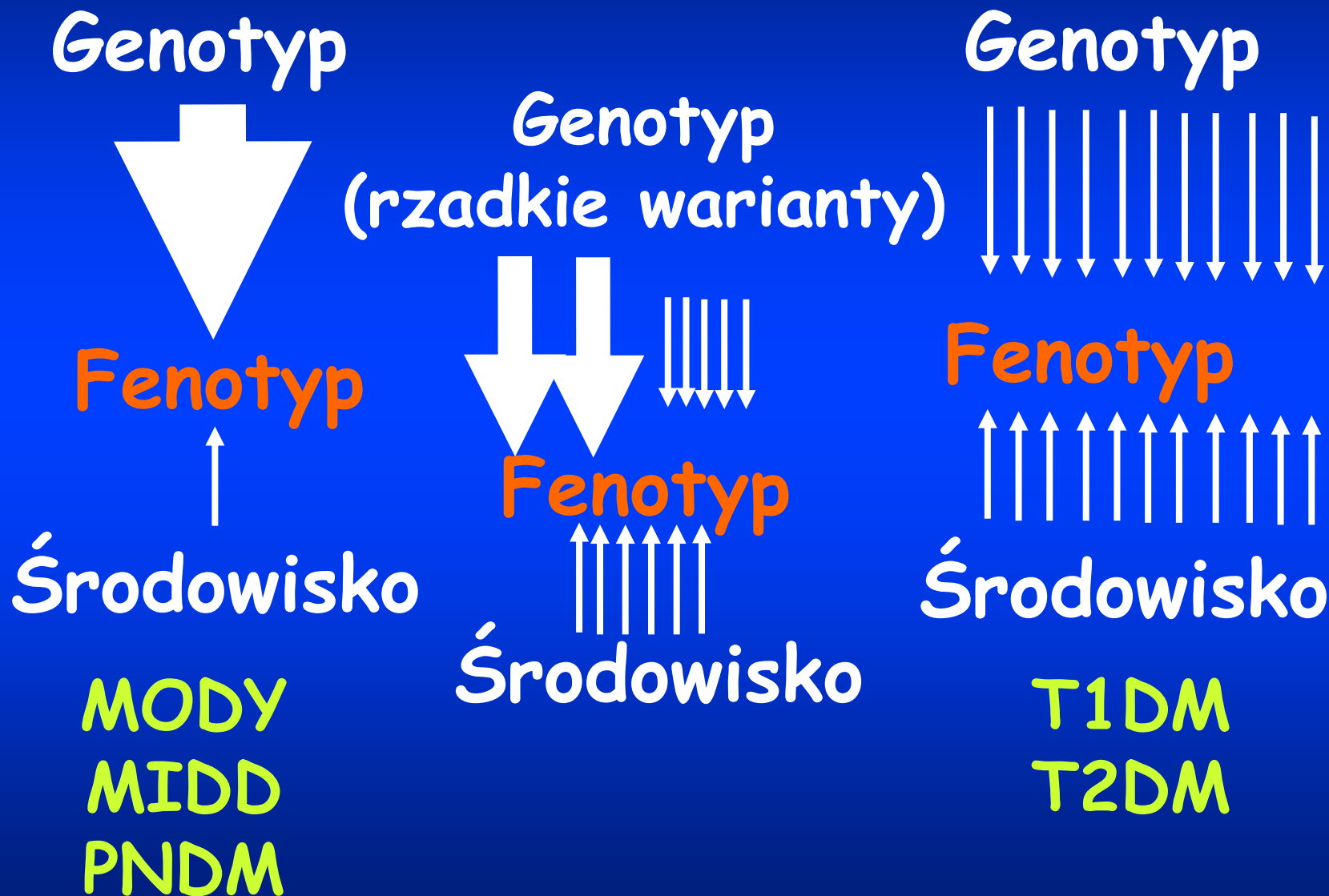
H. Inne zespoły genetyczne czasami związane z cukrzycą

IV. Cukrzyca ciążowa (GDM)

Etiologia cukrzycy

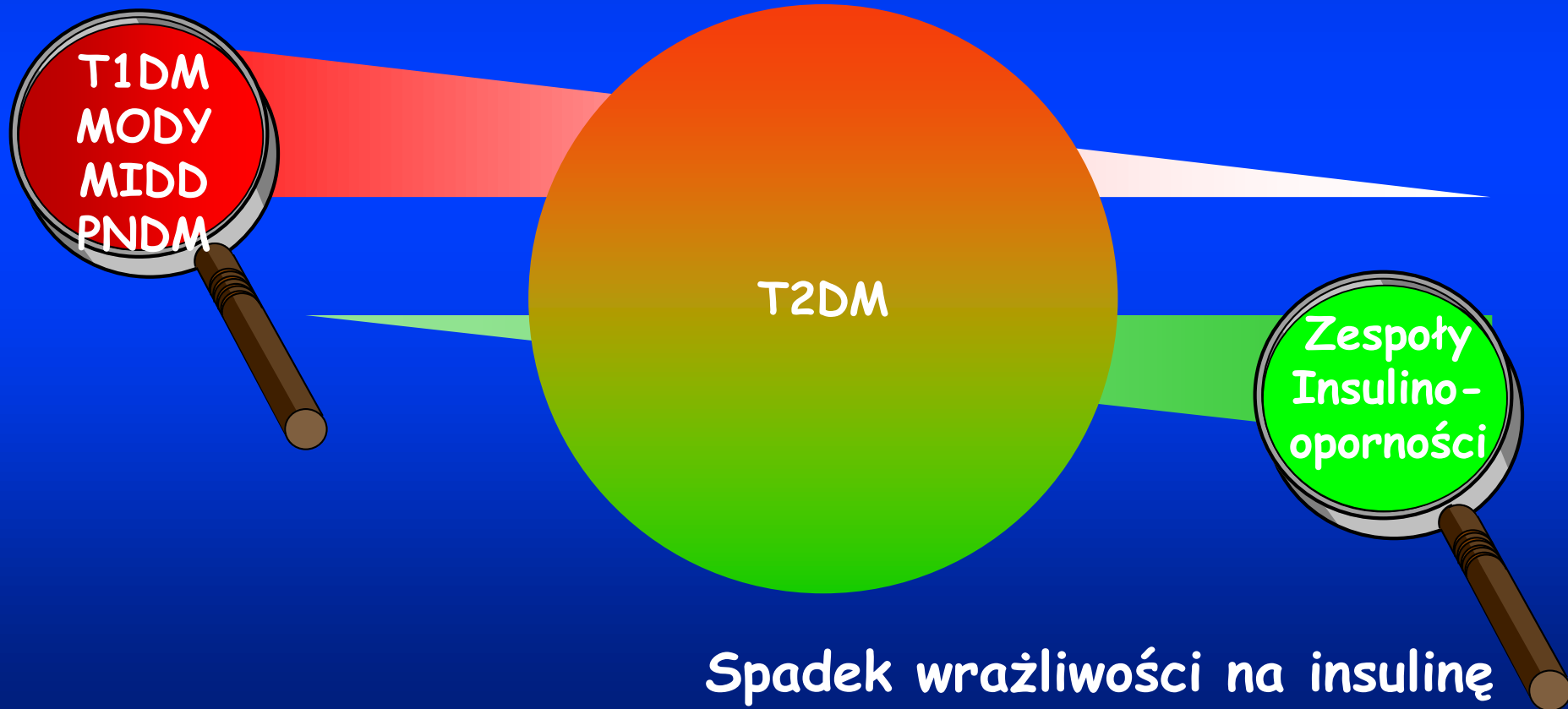


Cukrzyca monogenowa i wielogenowa

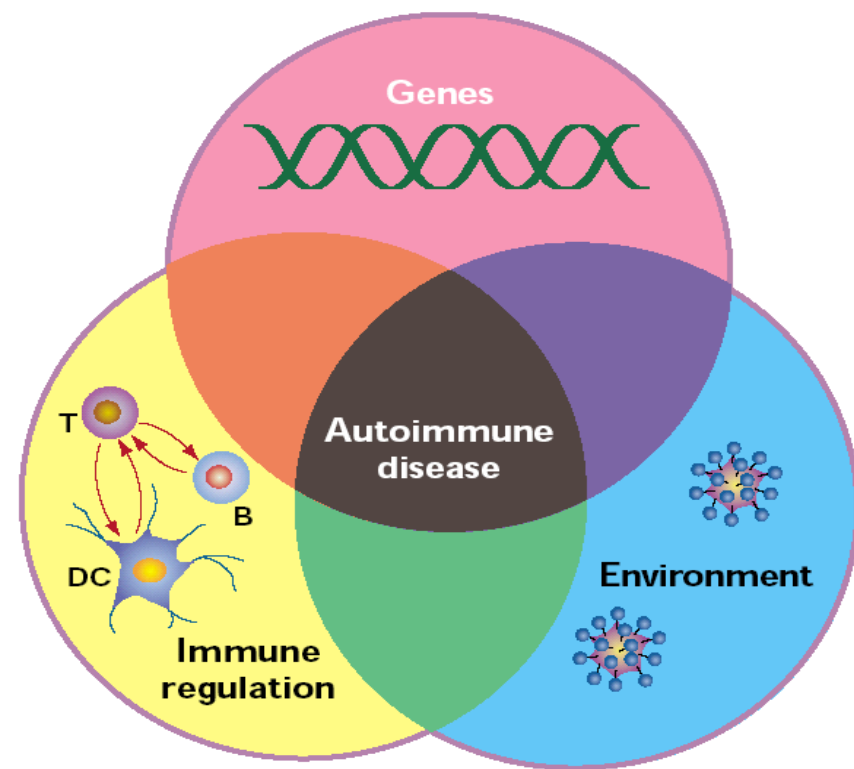


Wydzielanie insuliny i insulinowrażliwość w cukrzycy

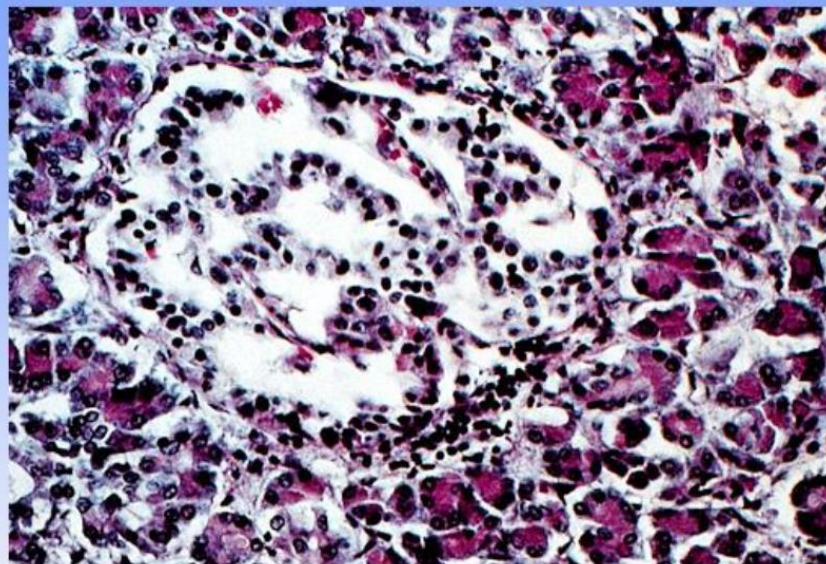
Upośledzenie wydzielania insuliny



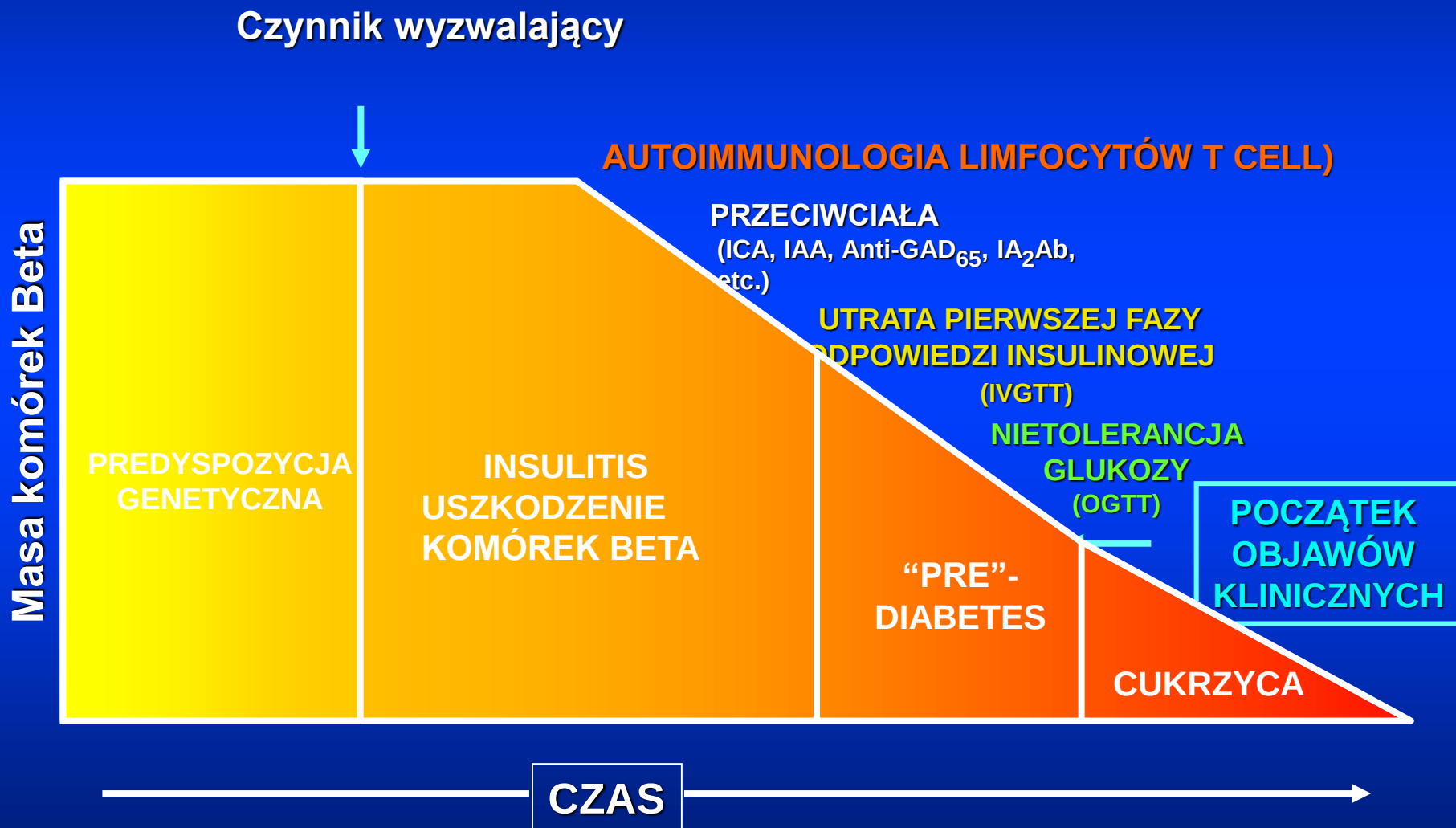
Typ 1 cukrzycy jest chorobą z autoagresji



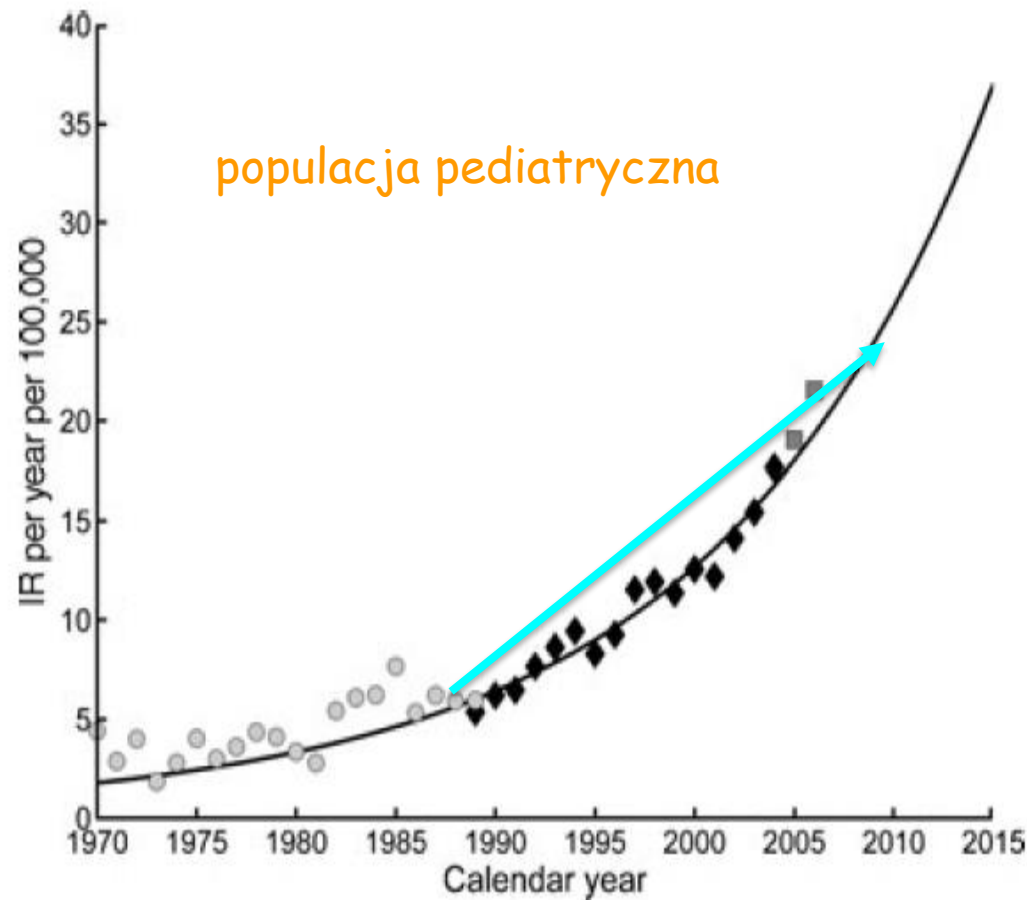
**Przekrój wyspy u chorego na cukrzycę typu 1
— masywny naciek limfocytarny**



Historia naturalna cukrzycy typu 1

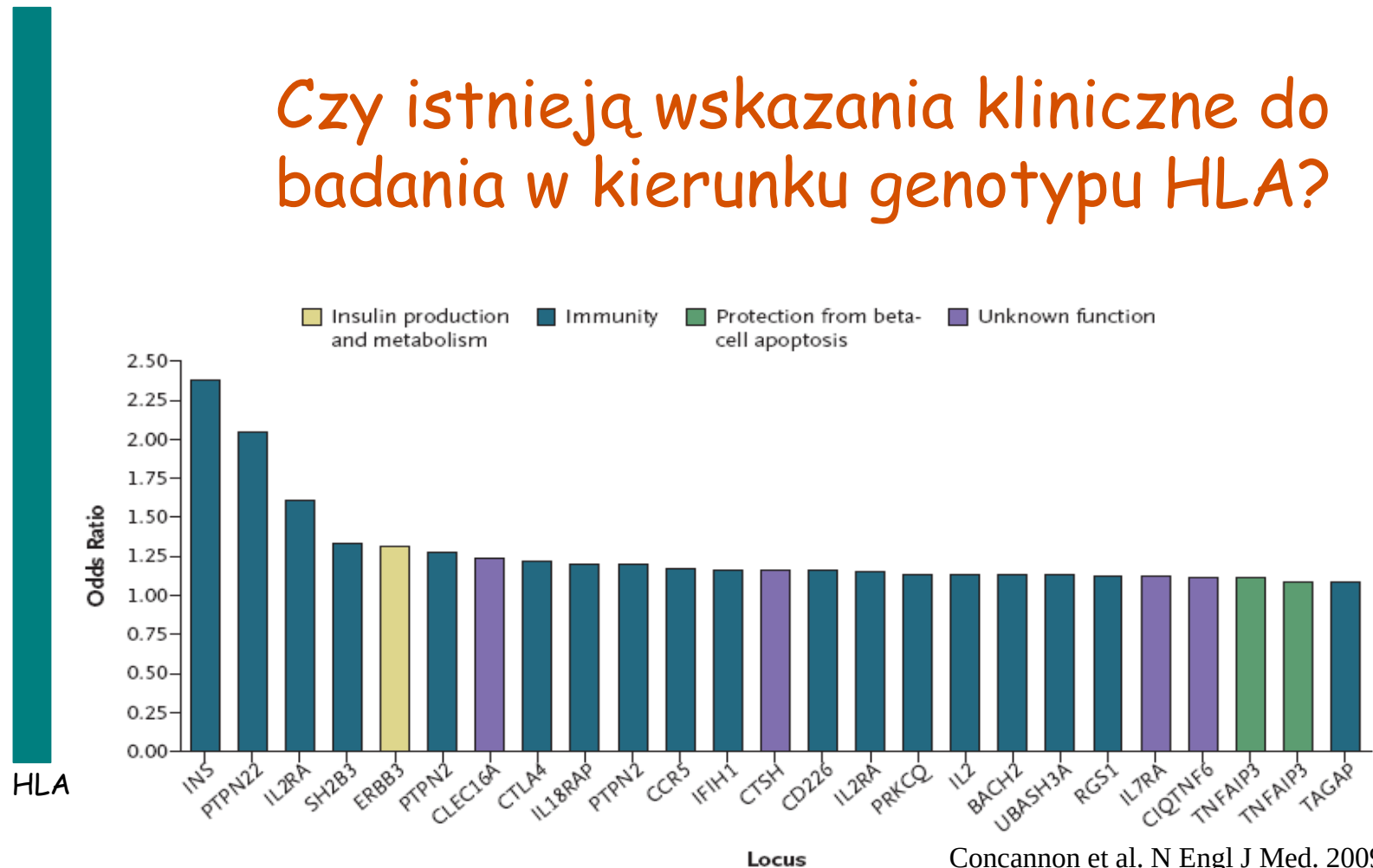


Zapadalność na cukrzycę typu 1 w Polsce



Geny predysponujące do T1DM

Czy istnieją wskazania kliniczne do badania w kierunku genotypu HLA?

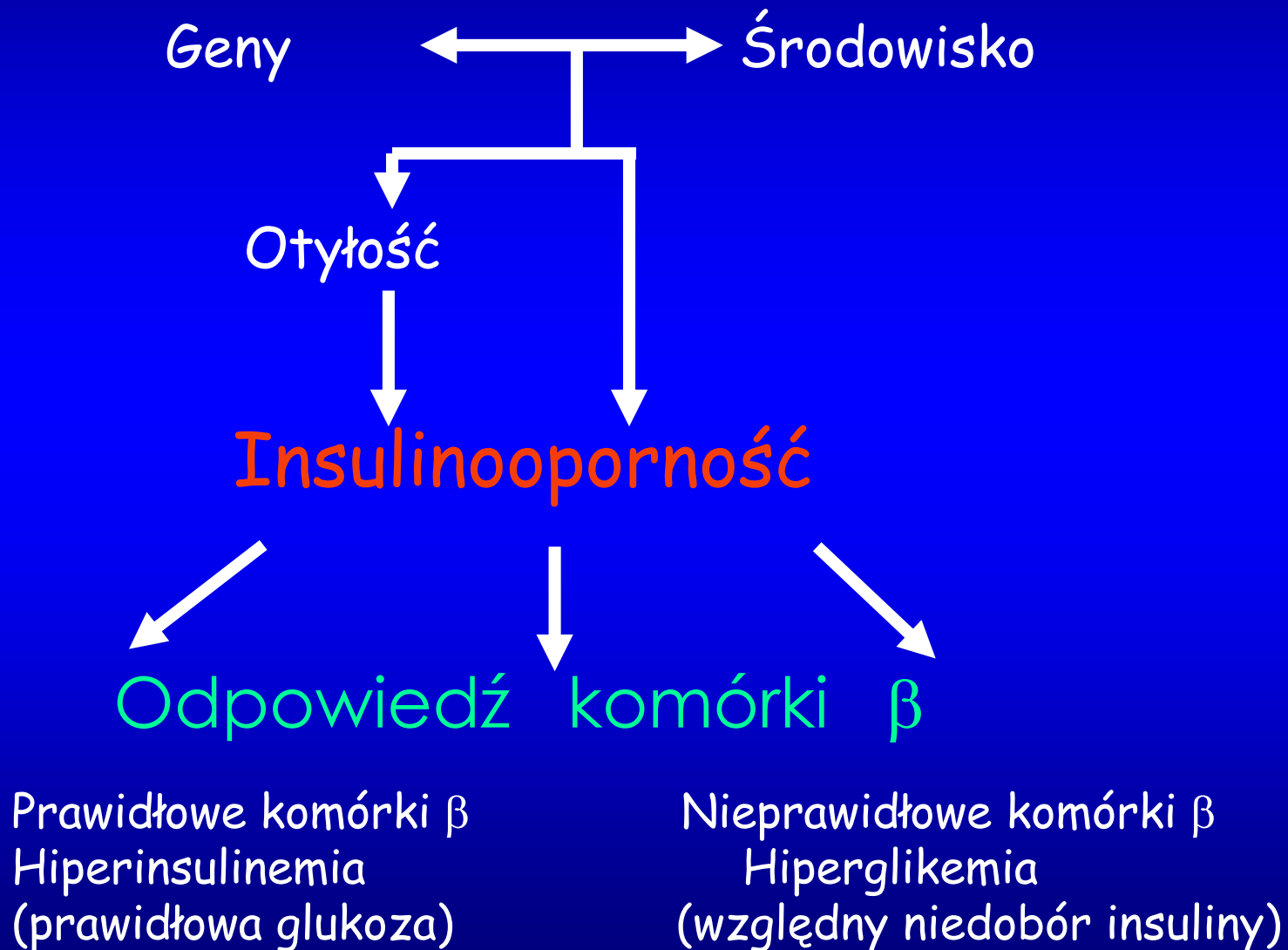


Typ 1 cukrzycy

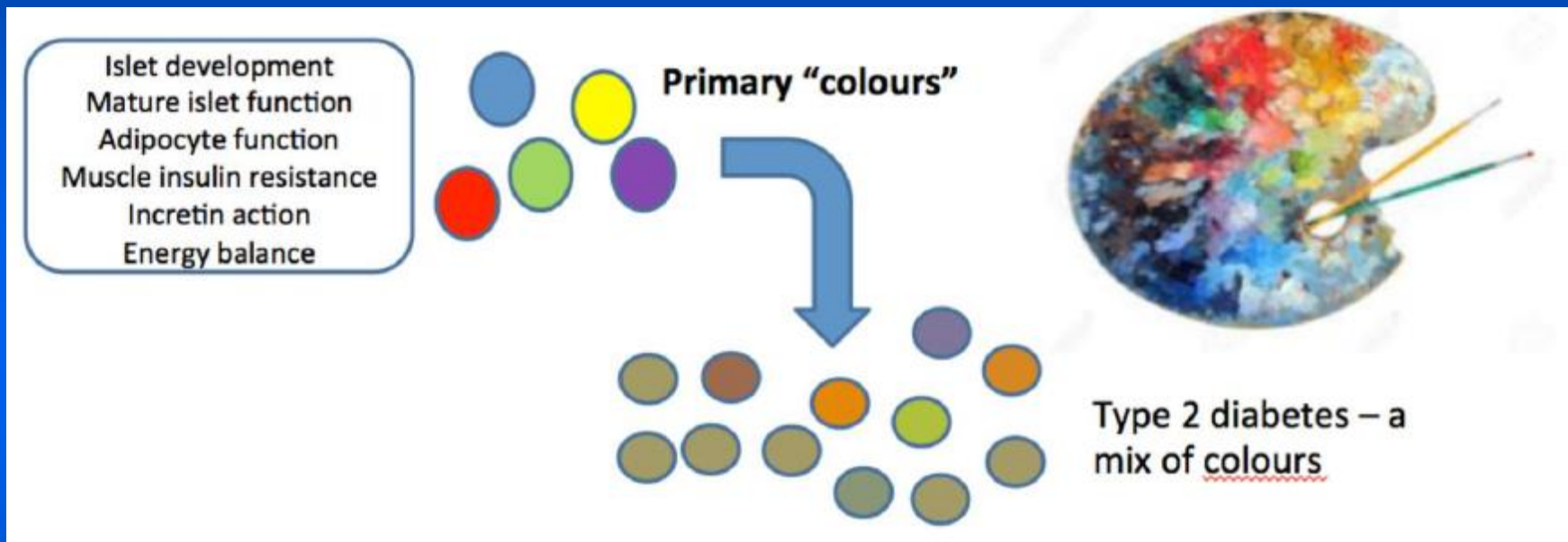
1. Bezwzględny niedobór insuliny w wyniku zniszczenia komórek β
2. Obecność markerów immunologicznych
3. Kliniczna insulinozależność
4. Wczesny początek choroby: 1-2 dekada
5. Typowo bez otyłości
6. Gwałtowny początek, krótki wywiad
7. Nasilone objawy polidypsji, poliurii, utraty masy ciała
8. Skłonność do ketoacidozy
9. Częstsze występowanie niektórych alleli HLA



Patogeneza cukrzycy typu 2



Genetyka T2DM- współczesna wiedza



Brak wskazań klinicznych do oceny genotypów w genach predysponujących do T2DM

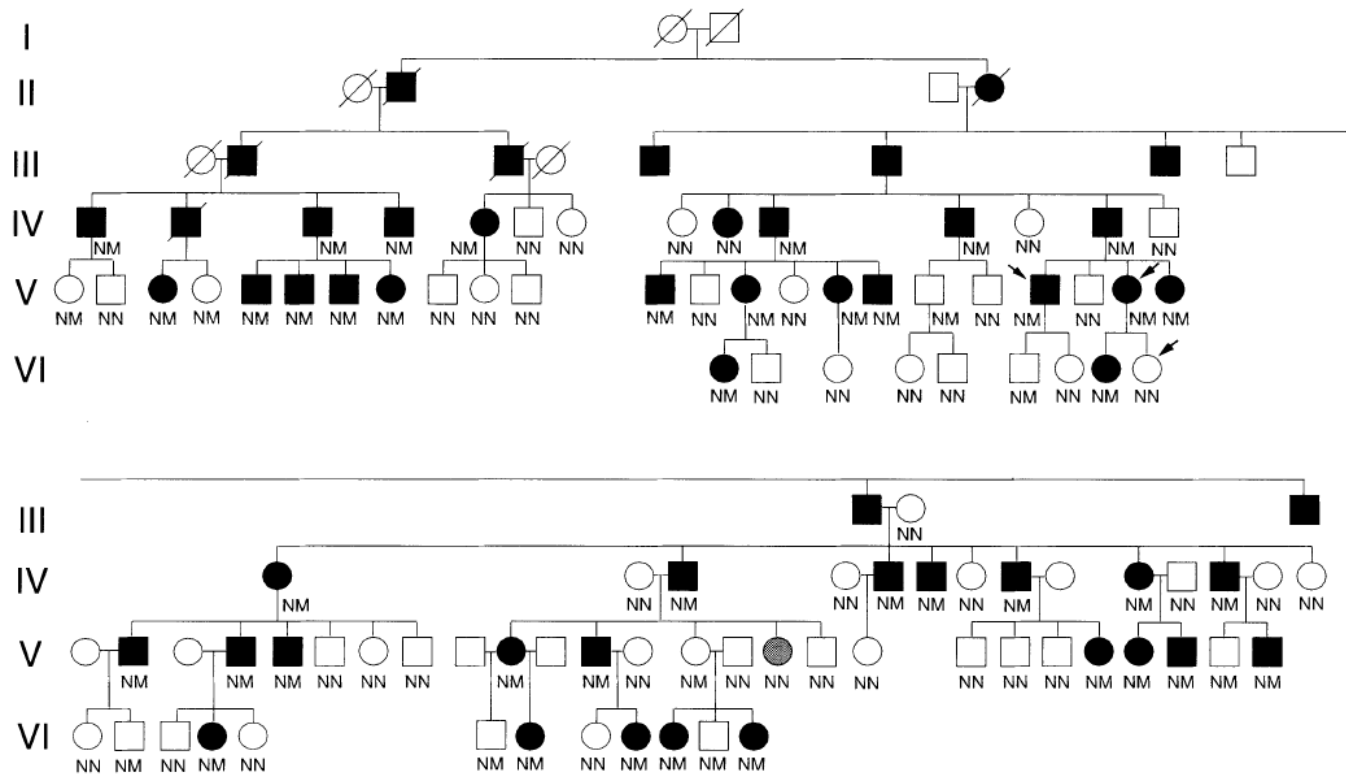
- Scott LJ et al. *Science* 2007,
- Wellcome Trust Case Control Consortium *Nature* 2007,
- Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research *Science* 2007,
- Zeggini E et al. *Nat Genet* 2008

Typ 2 cukrzycy

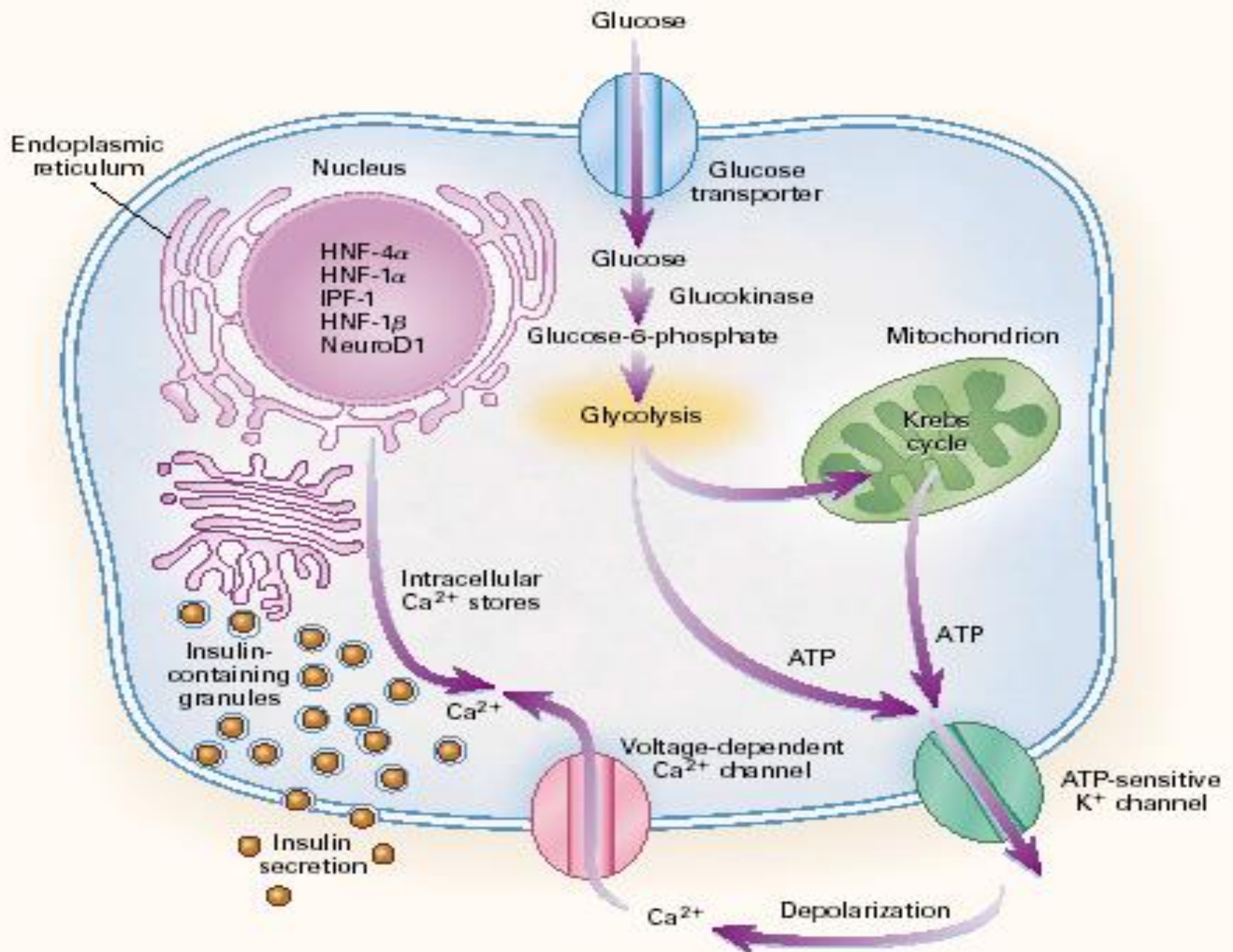
1. Współistnienie insulinooporności i względnego deficytu insuliny.
2. Kliniczna insulinoniezależność.
3. Początek w wieku średnim lub późnym
4. Bardzo często towarzysząca otyłość
5. Objawy kliniczne umiarkowane lub nieobecne.
6. Ketoacidoza może wystąpić.
7. Nieobecność markerów immunologicznych
8. Brak związku z HLA.



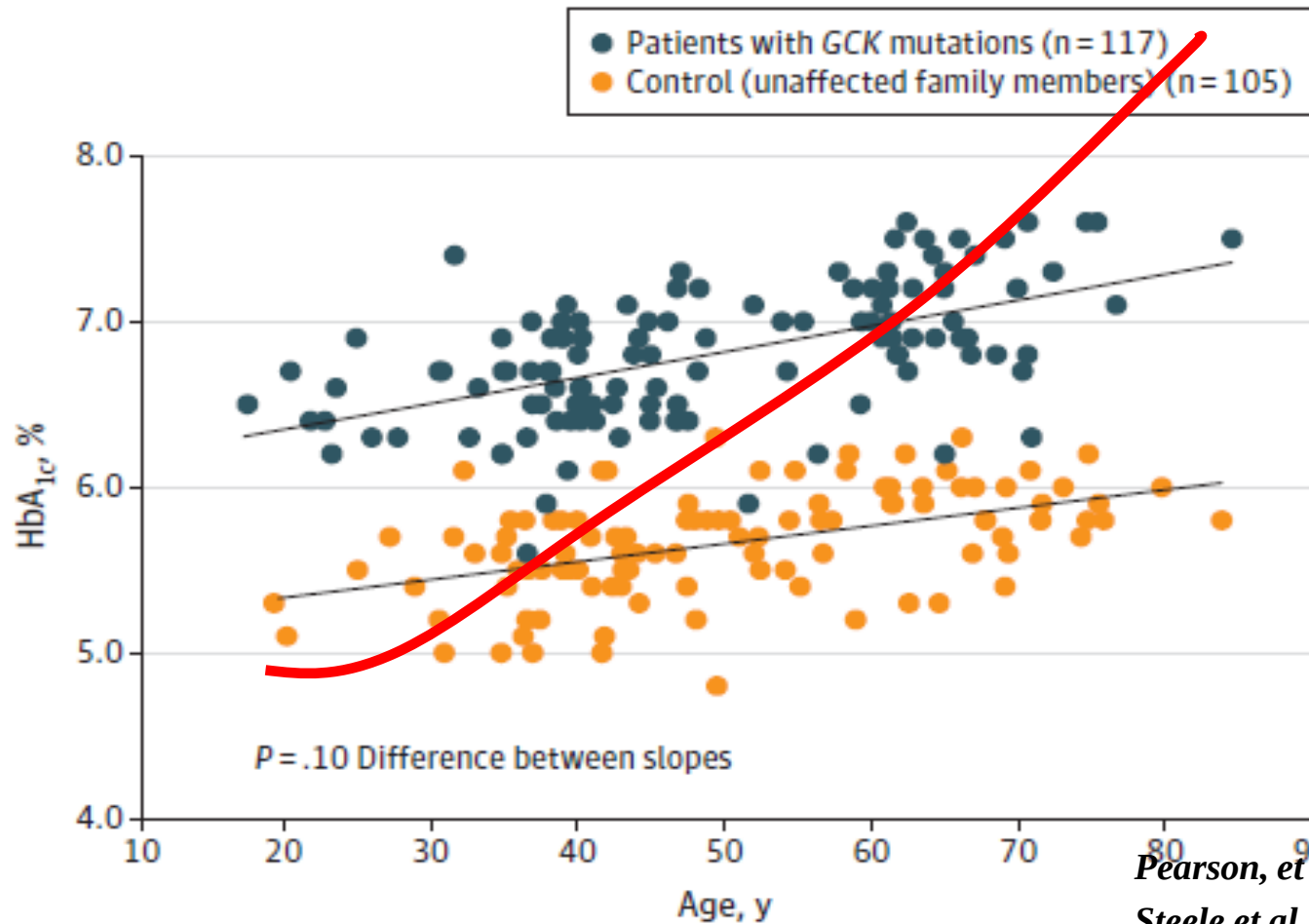
MODY - najczęstsza cukrzyca monogenowa



Tradycyjne kryteria MODY: cukrzyca zdiagnozowana <25 lat, insulinoniezależna, 1 rodzic z cukrzycą



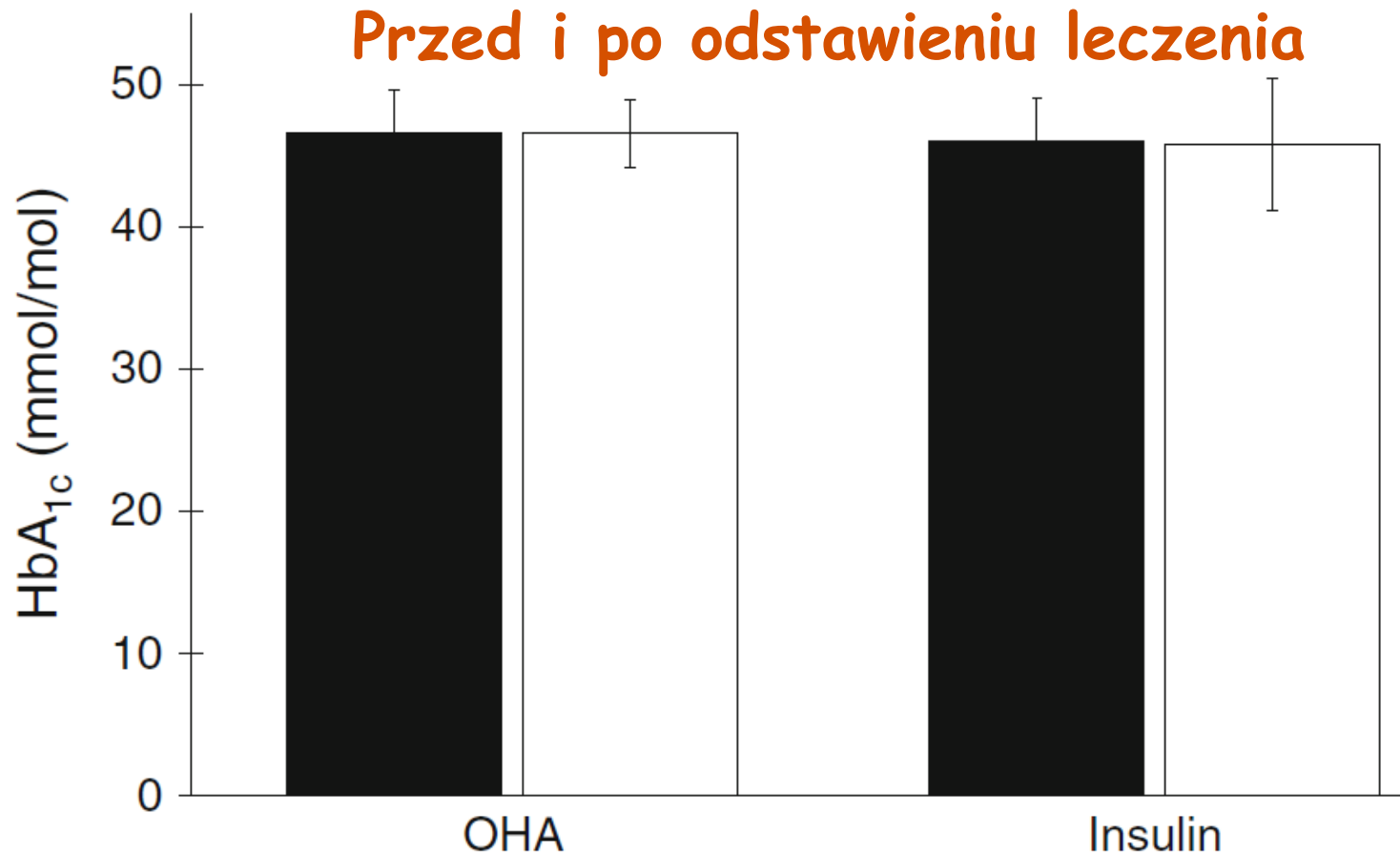
Podstawowe fenotypy cukrzycy MODY



Czynnik
Transkrypcyjny
(HNF1A)

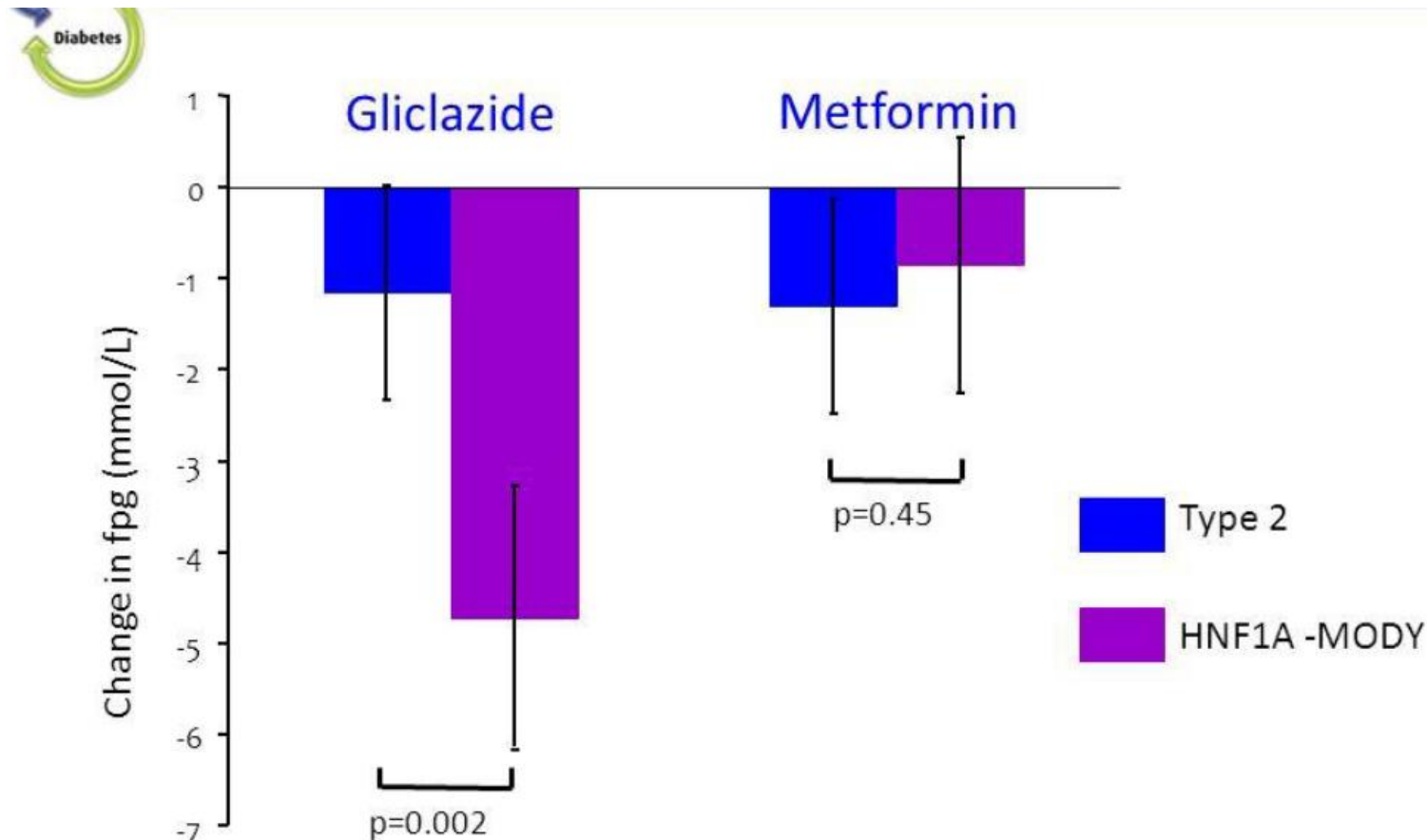
Pearson, et al Diabetes 2001
Steele et al., JAMA 2014

Leczenie farmakologiczne nie ma wpływu na wyrównanie metaboliczne w GCK-MODY

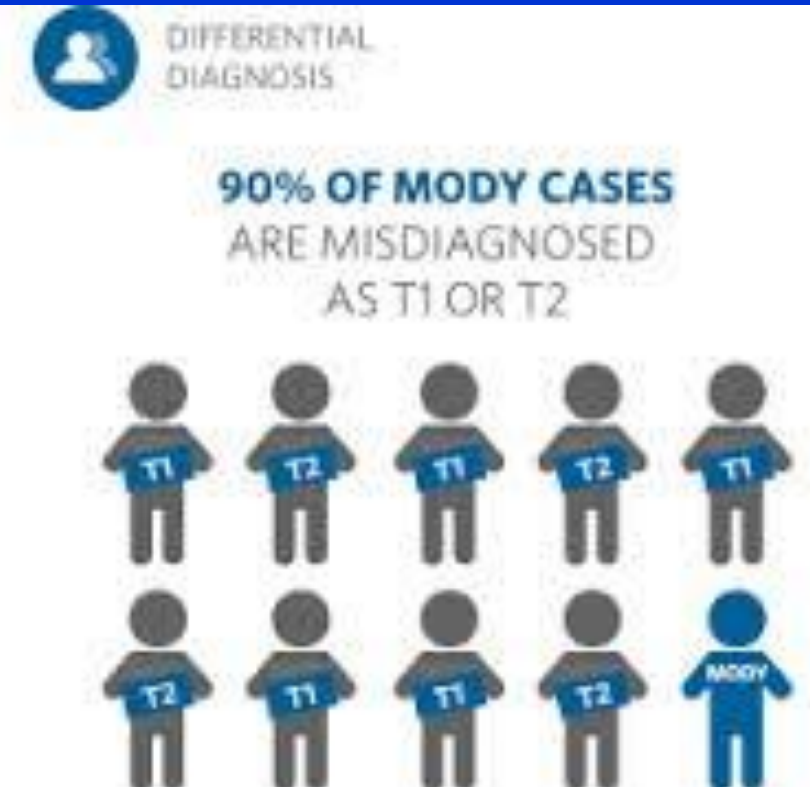


HNF1A MODY (MODY3)- farmakogenetyka z cukrzycy

Pochodne SU lekiem z wyboru w cukrzycy
HNF1A MODY



Pacjenci z HNF1A MODY

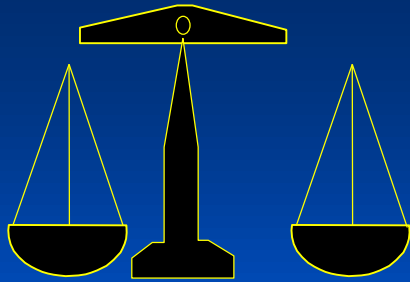


HNF1A MODY - otyłość zwykle nie jest obecna

Sulfonylomocznik? Kto by pomyślał!



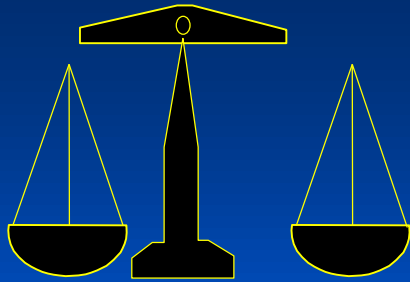
Pearson et al. *Diab Med* 2000



MODY

Typ 1

Dwie generacje	96%	1-4%
Trzy generacje	74%	2%
Nieobecność autoprzeciwciał	98%	5%
Peptyd C po 3 latach choroby	++++	—
Rasa kaukaska	+	+
Towarzyszące cechy fenotypowe	+	-
Choroby z autoagresji	-	+
Badania genetyczne	+	-



MODY

Typ 2

Klinicznie nieinsulinozależna⁺

+

Rodzice z cukrzycą

1

1-2

Otyłość

+/-

+++

Obecność autoprzeciwciał -

-

Rasa kaukaska/inne

+++ / ++

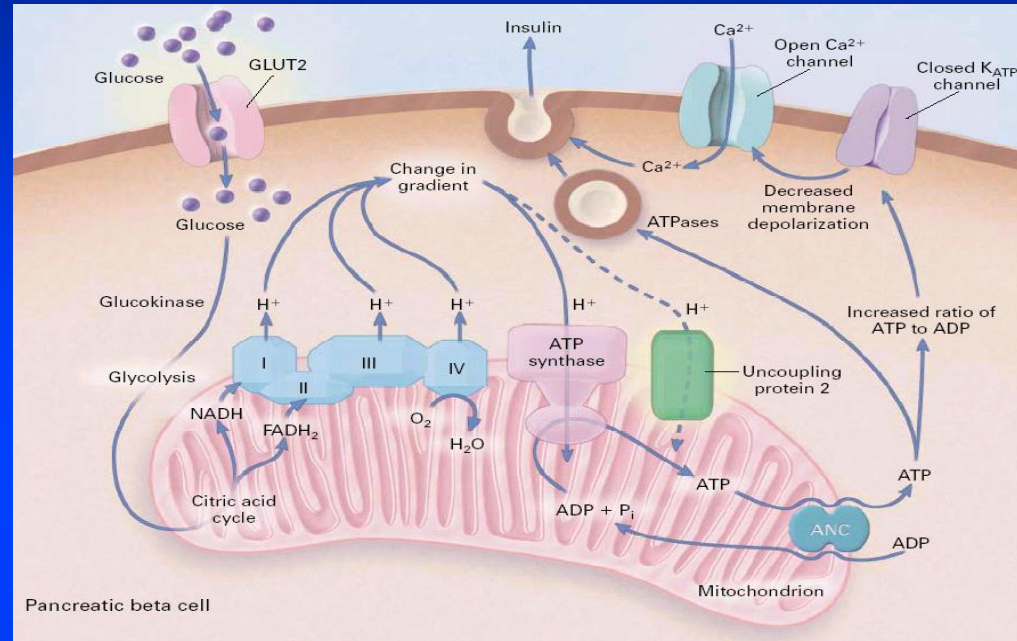
++ / +++

Badania genetyczne

+

-

MIDD- mitochondrial diabetes with deafness



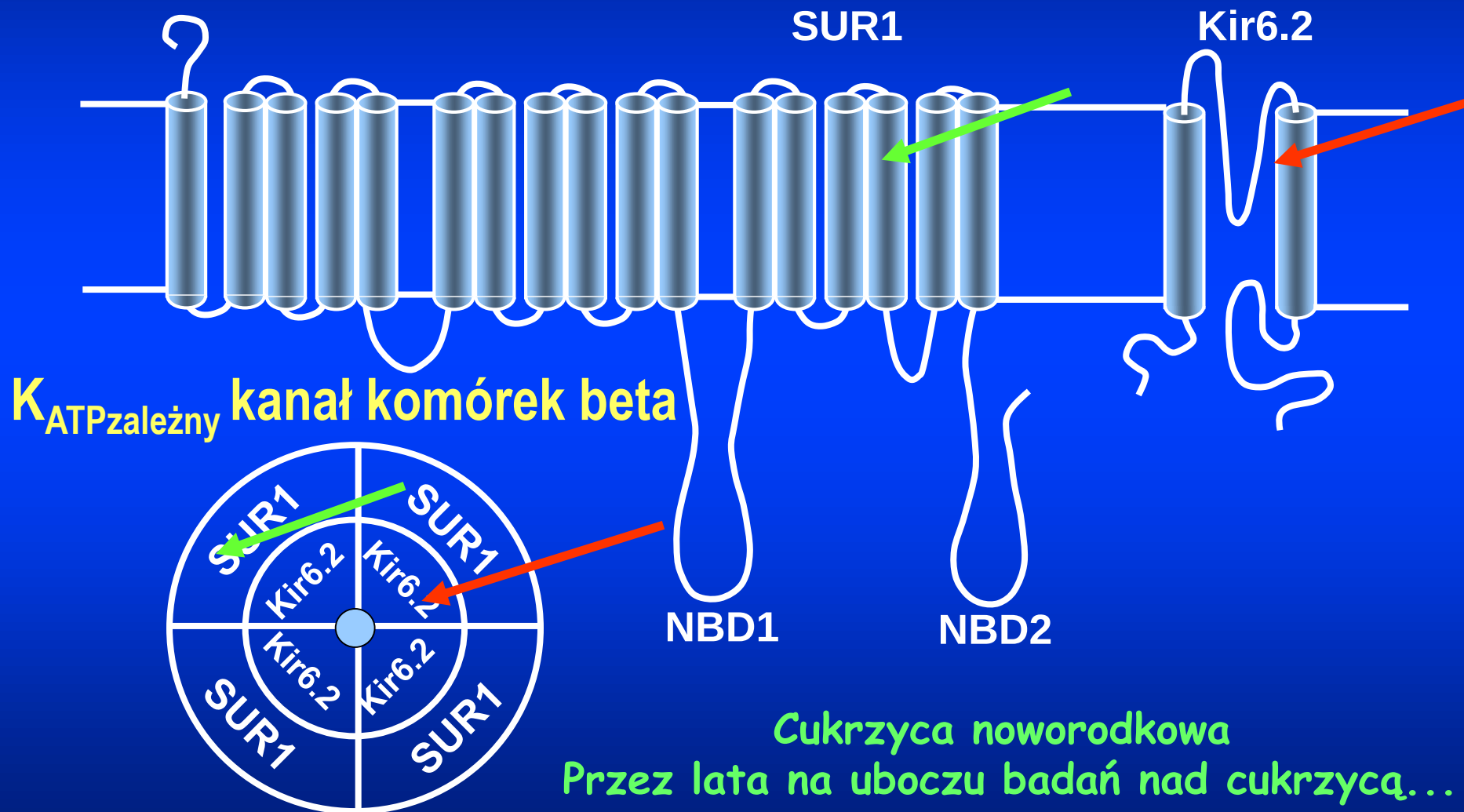
- 1-2% wszystkich przypadków cukrzycy
- matczyzny sposób dziedziczenia
- początek w dzieciństwie lub wczesnej młodości
- mechanizm związany z upośledzeniem wydzielania insuliny
- Metformina nie jest zalecana w MIDD

Cukrzycy zwykle towarzyszy głuchota.

Cukrzyca noworodkowa

Przez lata na uboczu badań
nad cukrzycą...

Mutacje genów Kir6.2 i SUR1 związane są z PNDM



Charakterystyka kliniczna PNDM związanej z mutacjami genu Kir6.2

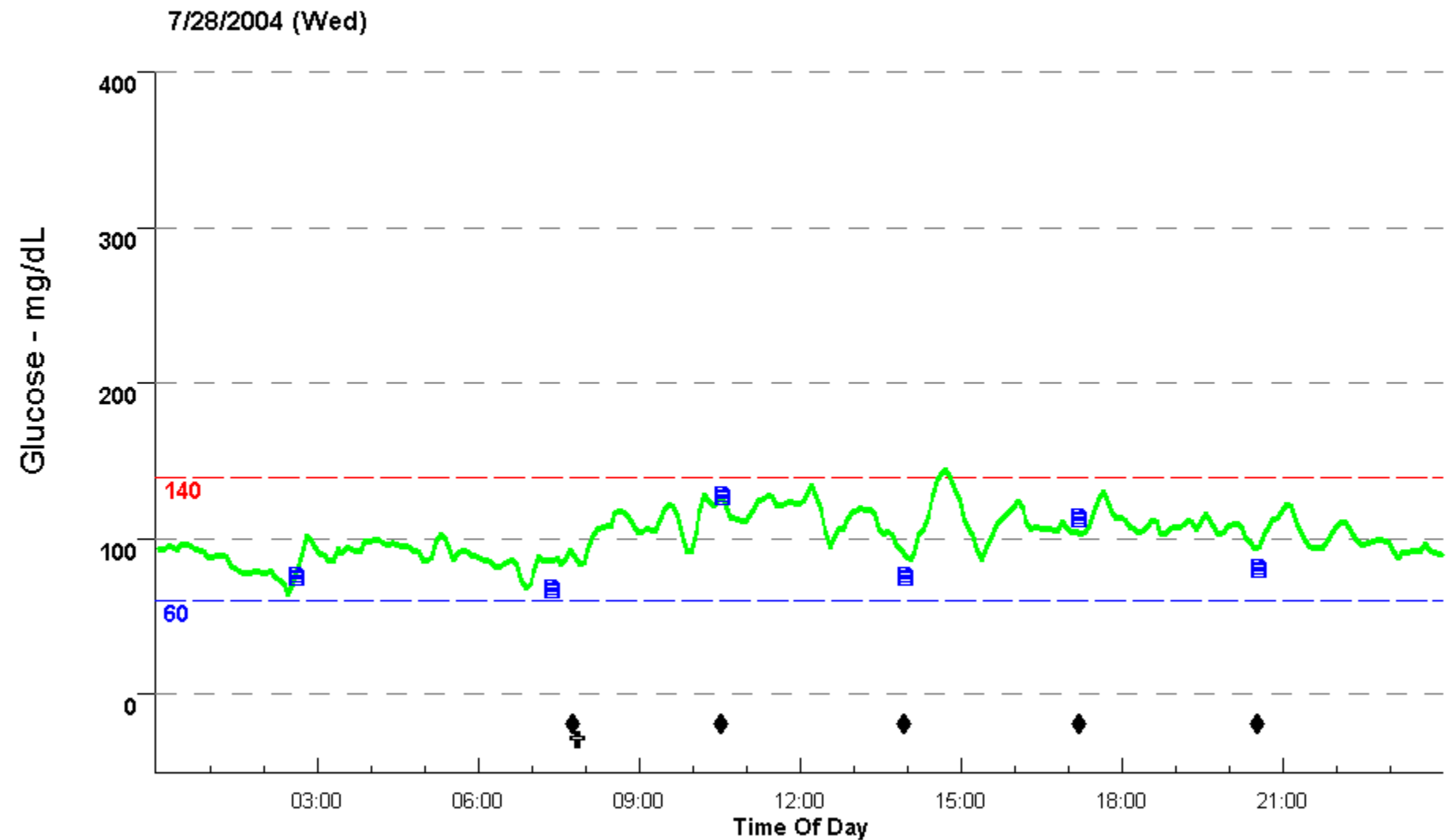
- Cukrzyca
 - Początek: od urodzenia do 26 tyg. życia
 - Znaczna hiperglikemia z/bez ketozy
 - Brak autoprzeciwciał p/antygenom komórek beta trzustki
 - Peptyd C < 200 pmol/l
- Niska urodzeniowa masa ciała (w wyniku upośledzonej płodowej sekrecji insuliny)

Cukrzyca noworodkowa -
wymaga różnicowania z typem 1 cukrzycy...

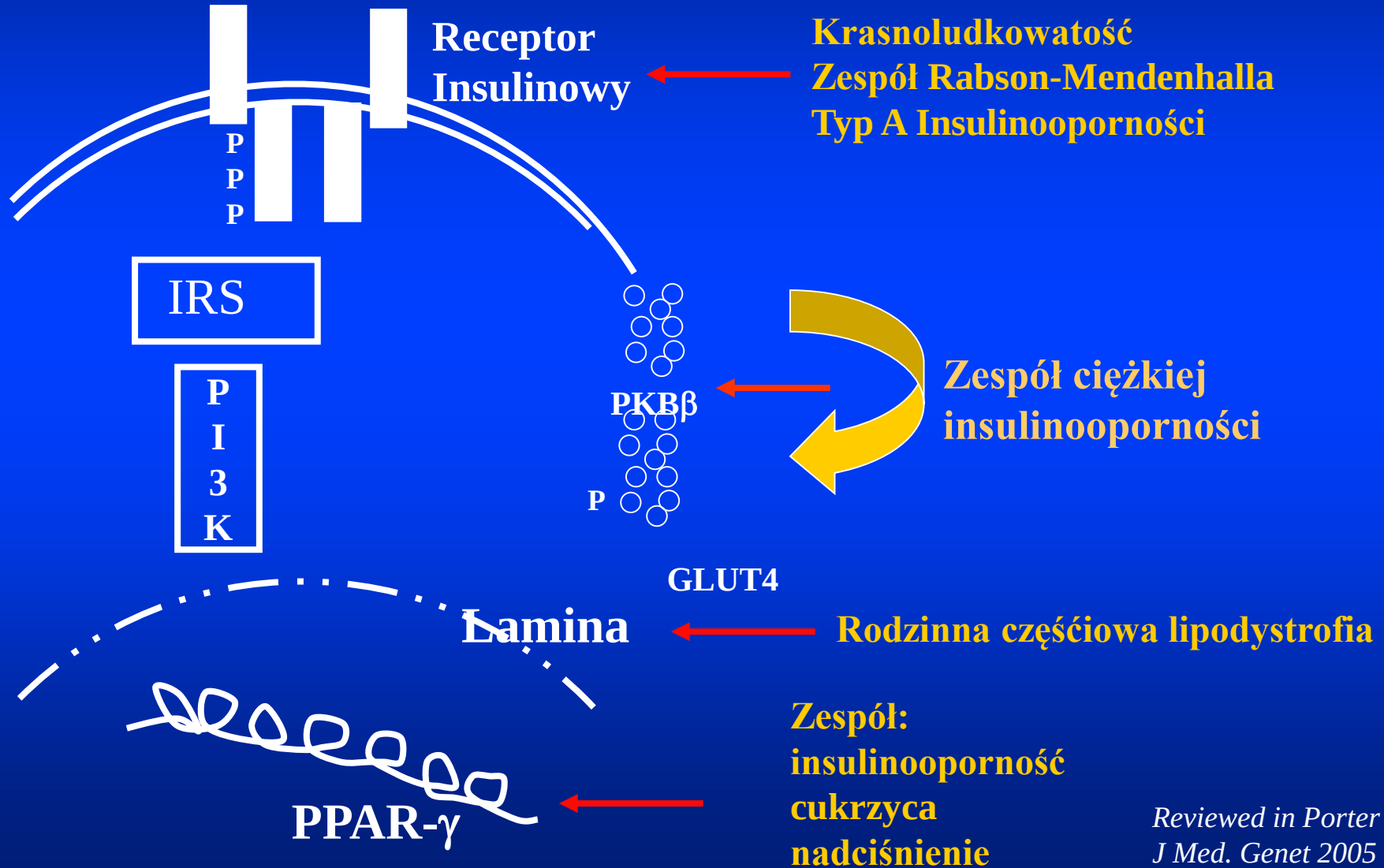
Mutacje Kir6.2- pacjenci z cukrzycą noworodkową bez objawów neurologicznych



Cukrzyca noworodkowa - pacjent na pochodnej SU - zapis CGMS



Monogenowe formy cukrzycy związanej z insulinoopornością



Monogenowe formy cukrzycy związane z opornością na insulinę

Wspólne cechy kliniczne rzadkich mutacji w genach:

Laminy, receptora insuliny, PPAR γ , AKT2 (PKP β):

1. Oporność na insulinę
2. Hiperinsulinemia
3. Wczesny początek
4. Nieprawidłowości ilości i rozkładu tkanki tłuszczowej

Kadowaki et al. Science 1988

Baroso et al. Nature 1999

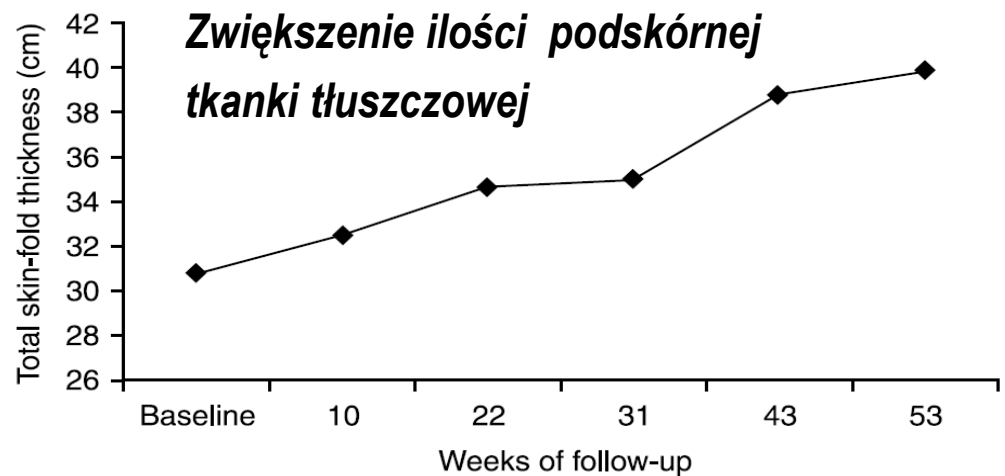
George et al. Science 2004

Klupa et al. in press

Zespół ciężkiej oporności na insulinę – Anomalie ilości i rozkładu tkanki tłuszczowej (mutacja laminy)



**TZD w lipodystrofii związanej
z mutacjami LMNA**



Diagnostyka różnicowa form cukrzycy w oparciu o badania genetyczne...

- wpływa na sposób leczenia
- pomaga przewidzieć tempo narastania hiperglikemii u nosicieli mutacji
- określa rokowanie u poszczególnych osób w rodzinie

Ale...

- ma zastosowanie wyłącznie w cukrzycy monogenowej
- jest kosztowna
- jest czasochłonna

.

Przyszłość diagnostyki molekularnej należy do sekwencjonowania nowej generacji (NGS)

Diabetologia (2013)
DOI 10.1007/s0012

SHORT COMMUNICATION

Improved
targeted

S. Ellard · H. L.
G. Hysenaj · K.
A. T. Hattersley

Received: 26 March
© The Author(s) 2013

Abstract

Aims/hypothesis Genetic diabetes reanalysis according to generation sequencing of multiple genes targeted next-generation sequencing in all known *Methods* We selected genes that have been reported to be pathologically inherited

TABLE 1 Mutations identified by NGS and confirmed by Sanger sequencing in patients with diabetes

Proband's ID number	Sex	Age at diagnosis, y	Previous negative gene screening	Gene with currently identified mutation	Nucleotide change / three letter amino-acid description	Reference
M007-1	F	29	<i>HNF1A</i> and <i>GCK</i>	<i>GCK</i>	c.703A>G/p.(Met235Val)	Garcia-Herrero et al ²⁷
M013-1	F	23	<i>HNF1A</i>	<i>HNF4A</i> <i>NEUROD1</i>	c.724G>A/p.(Val242Met) c.308G>C/p.(Arg103Pro)	rs202105574, unpublished, HGMD® rs149703259, unpublished HGMD®
M038-1	F	23	<i>GCK</i>	<i>GCK</i>	c.491T>C/p.(Leu164Pro)	rs193922296 likely pathogenic (submitted to ClinVar NCBI, August 18, 2011)
M043-1	M	18	<i>HNF1A</i>	<i>GCK</i>	c.952G>A/p.(Gly318Arg)	Dusatkova et al ²⁸
M048-1	M		<i>HNF1A</i>	<i>GCK</i>	c.781G>A/p.(Gly261Arg)	Beer et al ²⁹
M050-1	F	33	<i>HNF1A</i>	<i>HNF1B</i> <i>HNF4A</i>	c.1127C>T/p.(Thr376Ile) c.124G>A/p.(Gly42Arg)	not reported previously Colclough et al ³⁰
M069-1	F	18	<i>HNF1A</i> and <i>GCK</i>	<i>GCK</i>	c.944T>A/p.(Leu315His)	Dusatkova et al ²⁸
M076-1	F	20	<i>HNF1A</i>	<i>GCK</i>	c.952G>A/p.(Gly318Arg)	Dusatkova et al ²⁸
M080-1	M	36	<i>HNF1A</i>	<i>GCK</i>	c.660C>A/p.(Cys220Term)	Ziemssen et al ³¹
M095-1	F	27	<i>HNF1A</i>	<i>GCK</i>	c.1313T>C/p.(Phe438Ser)	Lorini et al ³¹
M103-1	M	36	<i>HNF1A</i>	<i>GLIS3</i>	c.745G>A/p.(Gly249Arg)	not reported previously
M104-1	M	26	<i>HNF1A</i>	<i>PTF1A</i> <i>HNF4A</i>	c.75C>A/p.(Asp25Glu) c.1022T>G/p.(Leu341Arg)	rs376887768, unpublished, HGMD® Pearson et al ³²
M127-1	F	36	<i>GCK</i>	<i>GCK</i>	c.523G>A/p.(Gly175Arg)	Gloyn et al ³³
M137-1	F	45	<i>HNF1A</i>	<i>HNF4A</i>	c.299G>A/p.(Arg100Gln)	rs371557531, unpublished, HGMD®
M140-1	M	9	<i>HNF1A</i>	<i>GCK</i>	c.904G>C/p.(Val302Leu)	Osbak et al ³⁴
M144-1	F	15	<i>HNF1A</i> and <i>GCK</i>	<i>HNF4A</i>	c.401G>A/p.(Arg134Gln)	Harries et al ³⁵
M158-1	F	45	<i>HNF1A</i>	<i>GCK</i>	c.781G>A/p.(Gly261Arg)	Dusatkova et al ²⁸
M206-1	F	37	<i>GCK</i>	<i>HNF1A</i>	c.1594G>A/p.(Ala532Thr)	COSM935976, unpublished, HGMD®

Abbreviations: ID, identification; F, female; HGMD®, The Human Gene Mutation Database; M, male



Ellard et al., Diabetologia 2013
Szopa et al., PAMW 2015

Plan wykładu

1. Definicja i epidemiologia cukrzycy
2. Podział cukrzycy
- 3. Kryteria rozpoznania cukrzycy**
4. Algorytm diagnostyczny cukrzycy ciążowej
5. Przewlekłe powikłania cukrzycy

Diagnoza cukrzycy



Glikemia na czczo

$2 \times > 125 \text{ mg/dl (7,0 mmol/l)}$

OGTT- 120 minut

$> 200 \text{ mg/dl (11,1 mmol/l)}$

Symptomy + glukoza

$> 200 \text{ mg\% (11,1 mmol/l)}$

- Rozpoznanie na podstawie dwukrotnego pomiaru FPG
- OGTT w przypadku wątpliwości diagnostycznych
 - $100 \text{ mg/dl} \leq \text{FPG} \leq 125 \text{ mg/dl}$
 - osoby starsze bez nadwagi z dużym ryzykiem cukrzycy i FPG w granicach normy

Kryteria rozpoznania Prediabetes



Stan przedcukrzycowy = zwiększone ryzyko:

- a) incydentów sercowo-naczyniowych
- b) progresji do T2DM

Prediabetes

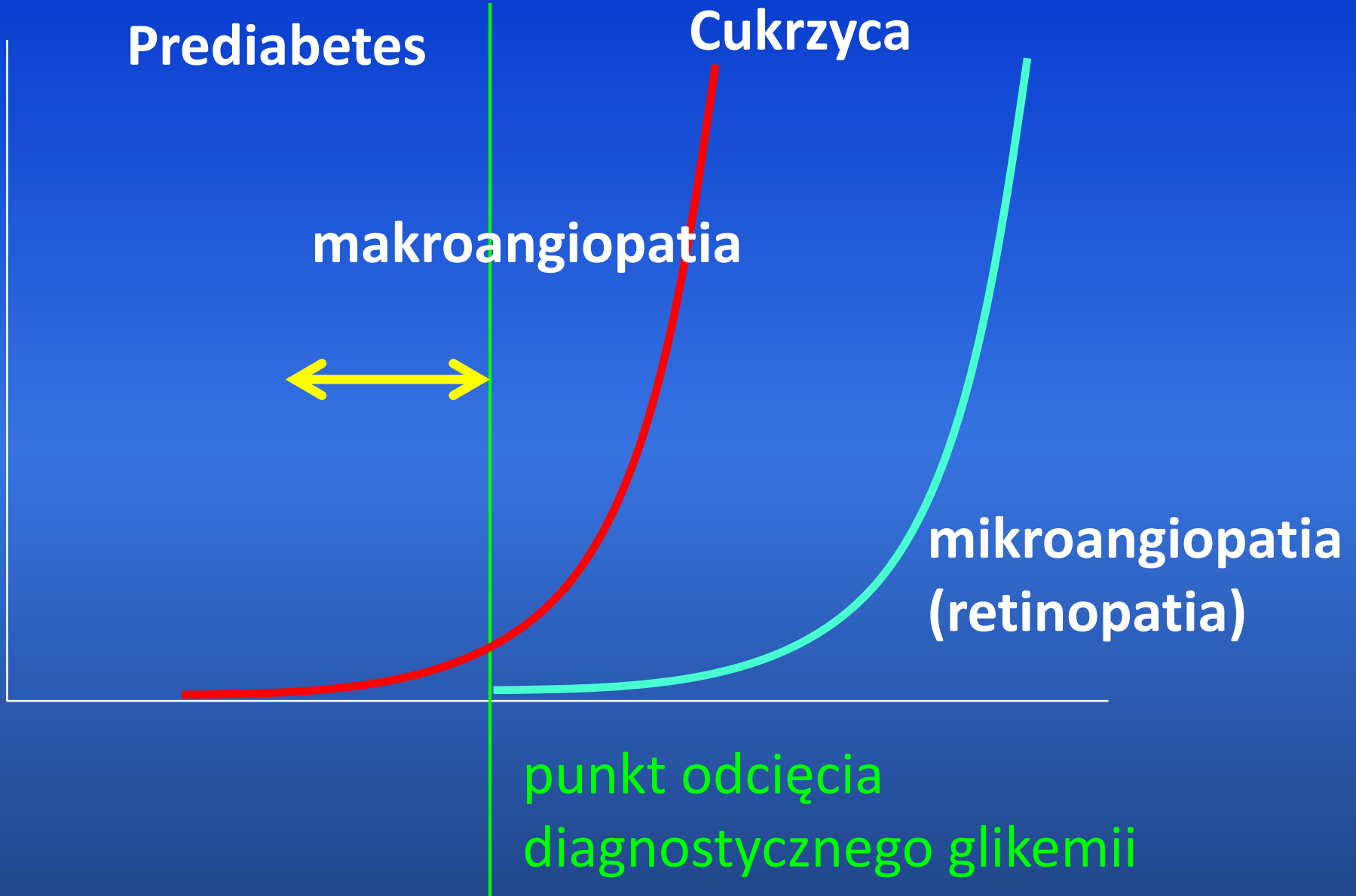
Cukrzyca

makroangiopatia



**mikroangiopatia
(retinopatia)**

punkt odcięcia
diagnostycznego glikemii



Cukrzyca typu 1

-
rozpoznawana najczęściej
wśród ostrych objawów

Cukrzyca typu 2

-
rozpoznawana najczęściej
w wyniku badań przesiewowych

Cukrzyca ciążowa

-
odrębny algorytm diagnostyczny
odrębne kryteria rozpoznania

**Średni czas trwania cukrzycy
przed rozpoznaniem**

≈ 10 lat

**w populacji nie objętej
metodami przesiewowymi**

**U ok. 50% pacjentów występują objawy późnych
powikłań cukrzycy już w momencie rozpoznania**

Wskazania do diagnostyki przesiewowej

Raz w roku:

- z BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwodem w talii > 80 cm (K); >94 cm (M)
- z cukrzycą w wywiadzie rodzinnym
- mało aktywnych fizycznie
- kobiety, które urodziły dziecko o masie ciała > 4 kg
- z chorobą układu sercowo-naczyniowego
- z dyslipidemią
- z nadciśnieniem tętniczym
- kobiety z zespołem policystycznych jajników

Co trzy lata:

- Każdego > 45 r.ż.

Plan wykładu

1. Definicja i epidemiologia cukrzycy
2. Podział cukrzycy
3. Kryteria rozpoznania cukrzycy
4. Algorytm diagnostyczny cukrzycy ciążowej
5. Przewlekłe powikłania cukrzycy

Podział cukrzycy u kobiet w ciąży

- **Cukrzyca ciążowa** – różnego stopnia zaburzenia tolerancji węglowodanów lub cukrzyca rozwijająca się, lub po raz pierwszy rozpoznana w ciąży (zwykle po ciąży ustępuje).
- **Cukrzyca przedciążowa** – cukrzyca typu 1 lub 2 (rzadziej inne typy cukrzycy – uwarunkowane genetycznie) występująca przed ciążą.

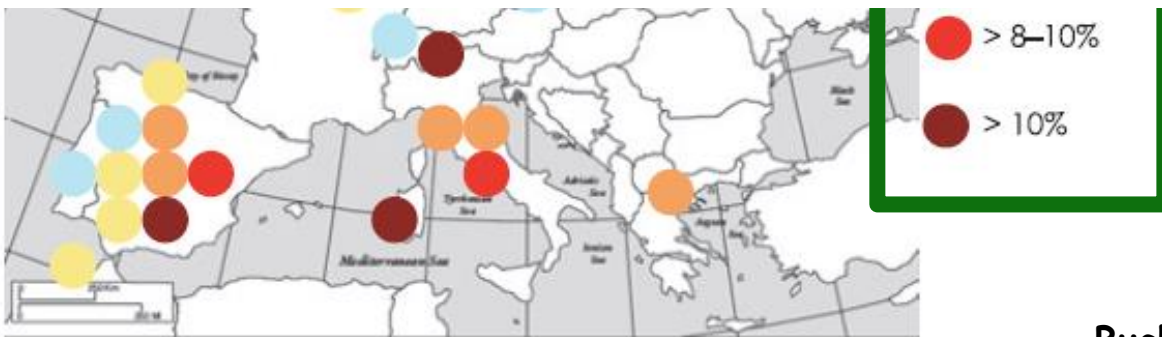
Rok 2013 – nowe pojęcie – **cukrzyca w ciąży**

GDM w Europie - odsetek ciąż

- Część danych sprzed około dekady
- Różne i zmieniające się kryteria diagnozy GDM
- Dynamiczne trendy epidemiologiczne dotyczące np. wieku zachorowania, masy ciała etc.



2–12% wszystkich ciąż
w tym 90% - cukrzyca ciążowa
około 10% - cukrzyca przedciążowa (T1DM lub T2DM)



Konsekwencje nierozpoznanej lub źle leczonej cukrzycy dla matki i dziecka

- stany przedrzucawkowe
- wielowodzie

Ryzyko powikłań jest ściśle związane ze stopniem hiperglikemii.

Dobra kontrola metaboliczna zmniejsza ryzyko powikłań.

- hipokalcemia
- hipomagnezemia
- policytemia

WHO 2013 – kryteria diagnostyczne

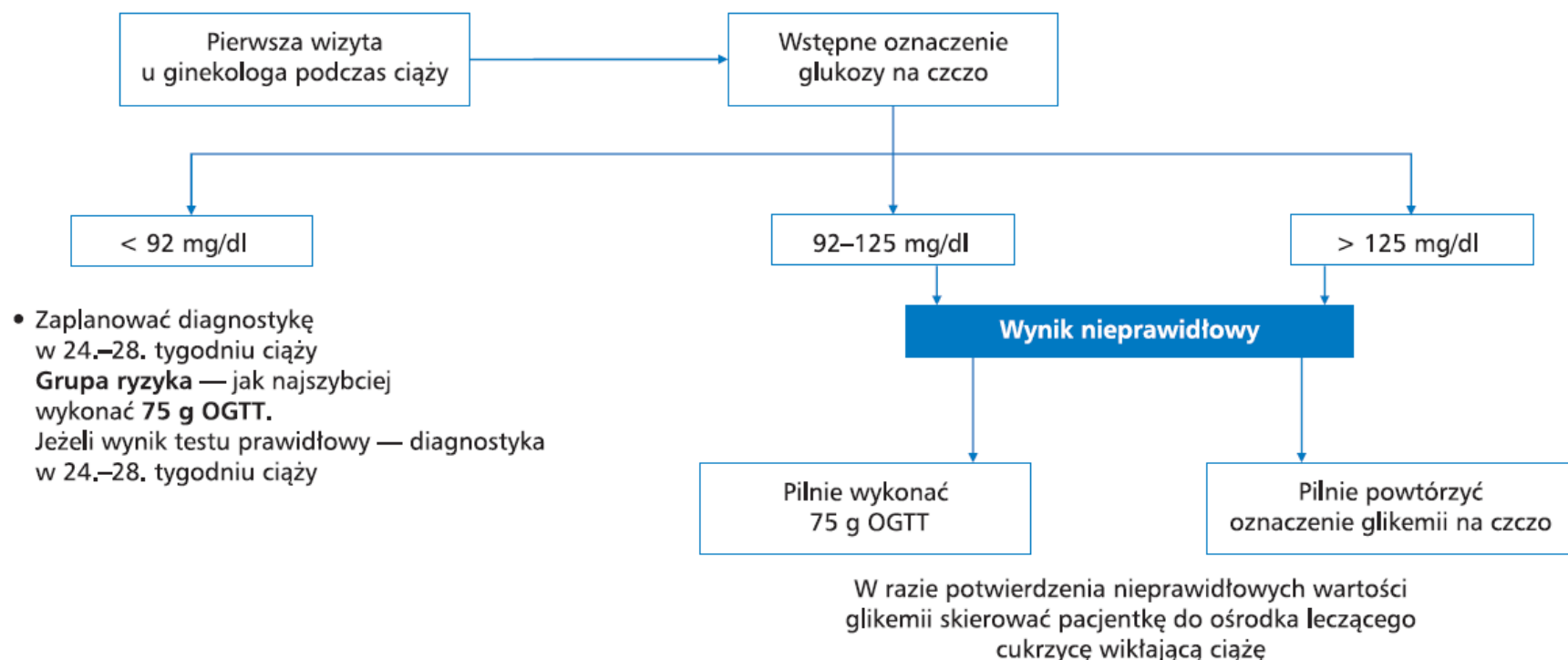
Cukrzyca w ciąży (spełniająca kryteria ogólne rozpoznania cukrzycy)

- Stężenie glukozy w osoczu na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)
- Stężenie glukozy w osoczu po 2 h w OGTT $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl)
- Przygodne stężenie glukozy w osoczu $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) w przypadku objawów cukrzycy

Cukrzyca ciążowa (GDM)

- Stężenie glukozy w osoczu na czczo 5,1–6,9 mmol/l (92–125 mg/dl)
- Stężenie glukozy w osoczu po 1 h w OGTT $\geq 10,0$ mmol/l (>180 mg/dl)
- Stężenie glukozy w osoczu po 2 h w OGTT: 8,5–11,0 mmol/l (153–199 mg/dl)

Schemat diagnostyczny GDM w I trymestrze



Rycina 23.1. Wykrywanie cukrzycy u kobiet w I trymestrze ciąży. Zaleca się wykonanie 75 g OGTT — diagnostykę jednostopniową. Uwaga: przygodna glikemia na czczo w I trymestrze, powyżej 92 a poniżej 125 mg/dl, nie może być podstawą rozpoznania cukrzycy w ciąży; wymagane jest wykonanie OGTT, po odpowiednim przygotowaniu ciężarnej do tego badania

Badania przesiewowe w kierunku cukrzycy ciążowej mają w Polsce charakter uniwersalny!

Wszystkie ciężarne powinny być diagnozowane w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy. Wstępne oznaczenie stężenia glukozy na czczo celem diagnostyki w kierunku hiperglikemii ciążowej powinno być zlecone na początku ciąży, podczas pierwszej wizyty u ginekologa. U ciężarnych z grupy ryzyka (patrz tab. 23.1) należy od razu, już podczas pierwszej wizyty w czasie ciąży, zlecić wykonanie testu diagnostycznego (75 g OGTT) opisanego w rozdziale 1.

Czynniki ryzyka hiperglikemii w ciąży – OGTT w I trymestrze

- ciąża po 35. roku życia
- w wywiadzie porody dzieci o dużej masie ciała (> 4000 g)
- urodzenie noworodka z wadą rozwojową
- zgony wewnątrzmaciczne w wywiadzie
- nadciśnienie tętnicze
- nadwaga lub otyłość
- rodzinny wywiad w kierunku cukrzycy typu 2
- rozpoznanie cukrzycy ciążowej w poprzednich ciążach
- wielorództwo
- zespół policystycznych jajników

Plan wykładu

1. Definicja i epidemiologia cukrzycy
2. Podział cukrzycy
3. Kryteria rozpoznania cukrzycy
4. Algorytm diagnostyczny cukrzycy ciążowej
5. **Przewlekłe powikłania cukrzycy**

Przewlekłe powikłania cukrzycy

retinopatia

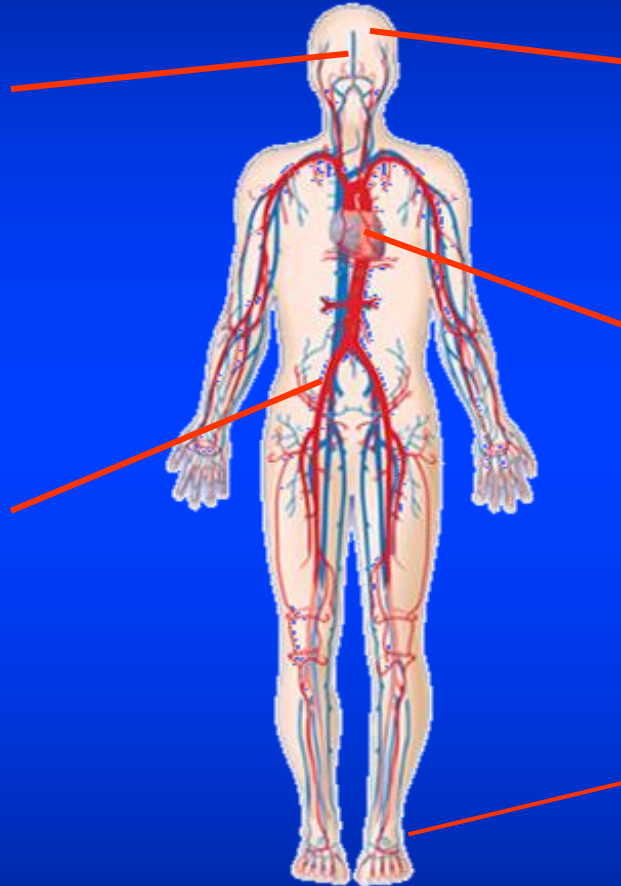


Najczęstsza przyczyna ślepoty u dorosłych osób w okresie pracy zawodowej

nefropatia



Najczęstsza przyczyna wystąpienia skrajnej niewydolności nerek



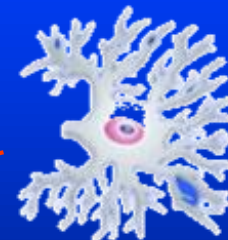
Udar mózgu

1.2- do 1.8-wzrost występowania



Choroba sercowo-naczyniowa(CHSN)

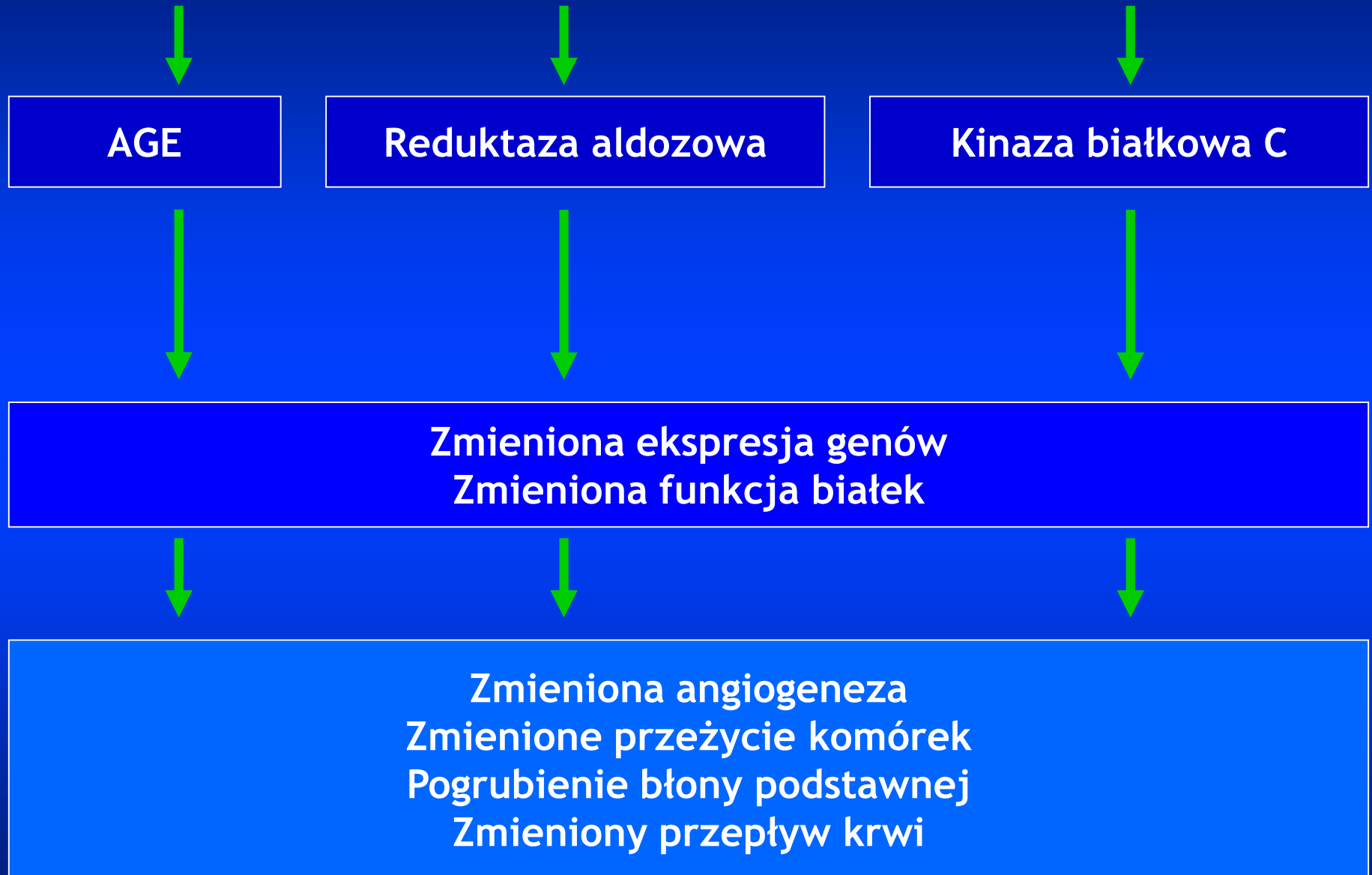
75% pacjentów umiera z powodu ChSN



neuropatia

Najczęstsza przyczyna nie spowodowanych urazem amputacji kończyn dolnych

Hiperglikemia

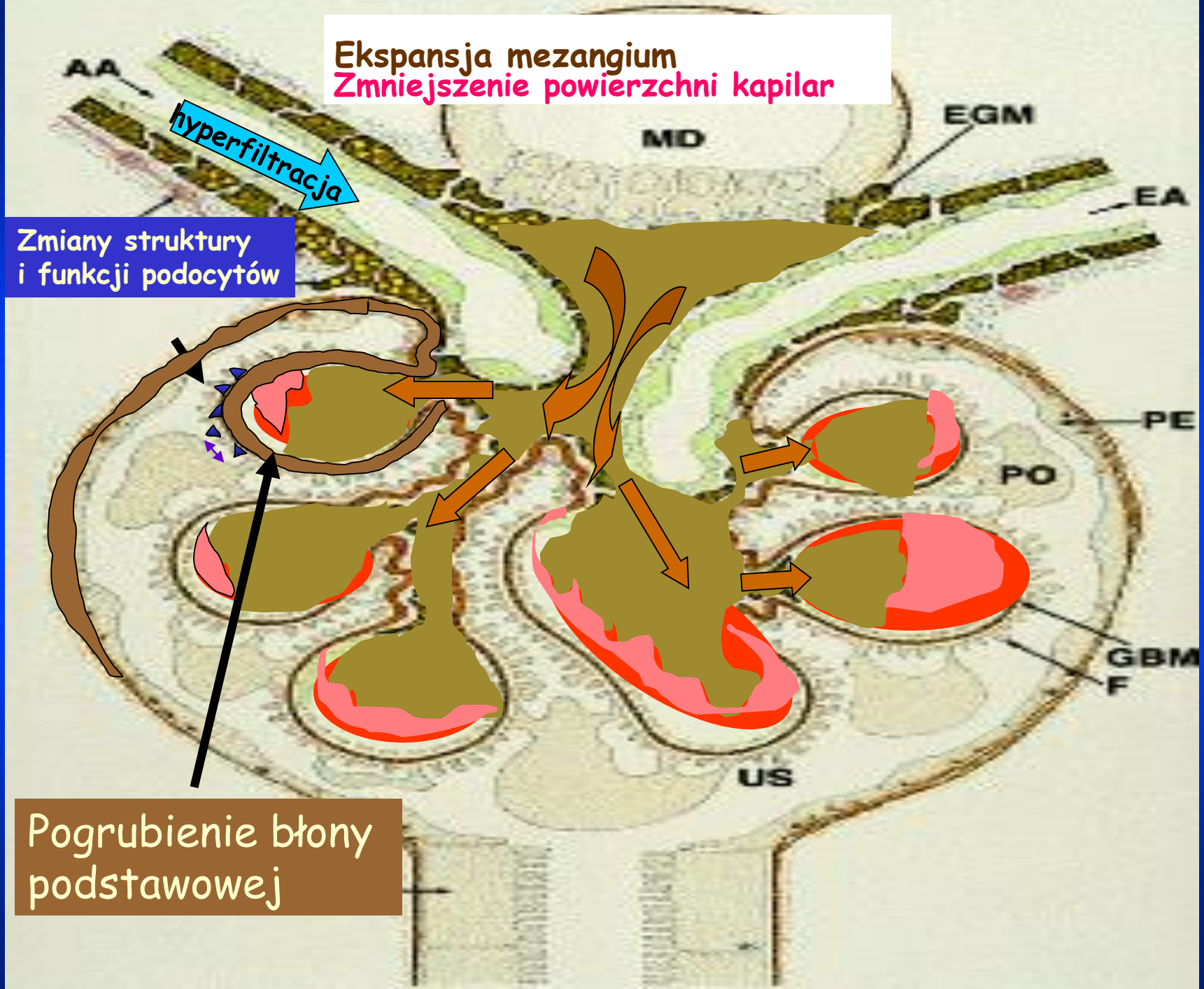


Ekspansja mezangium
Zmniejszenie powierzchni kapilar

hyperfiltracja

Zmiany struktury
i funkcji podocytów

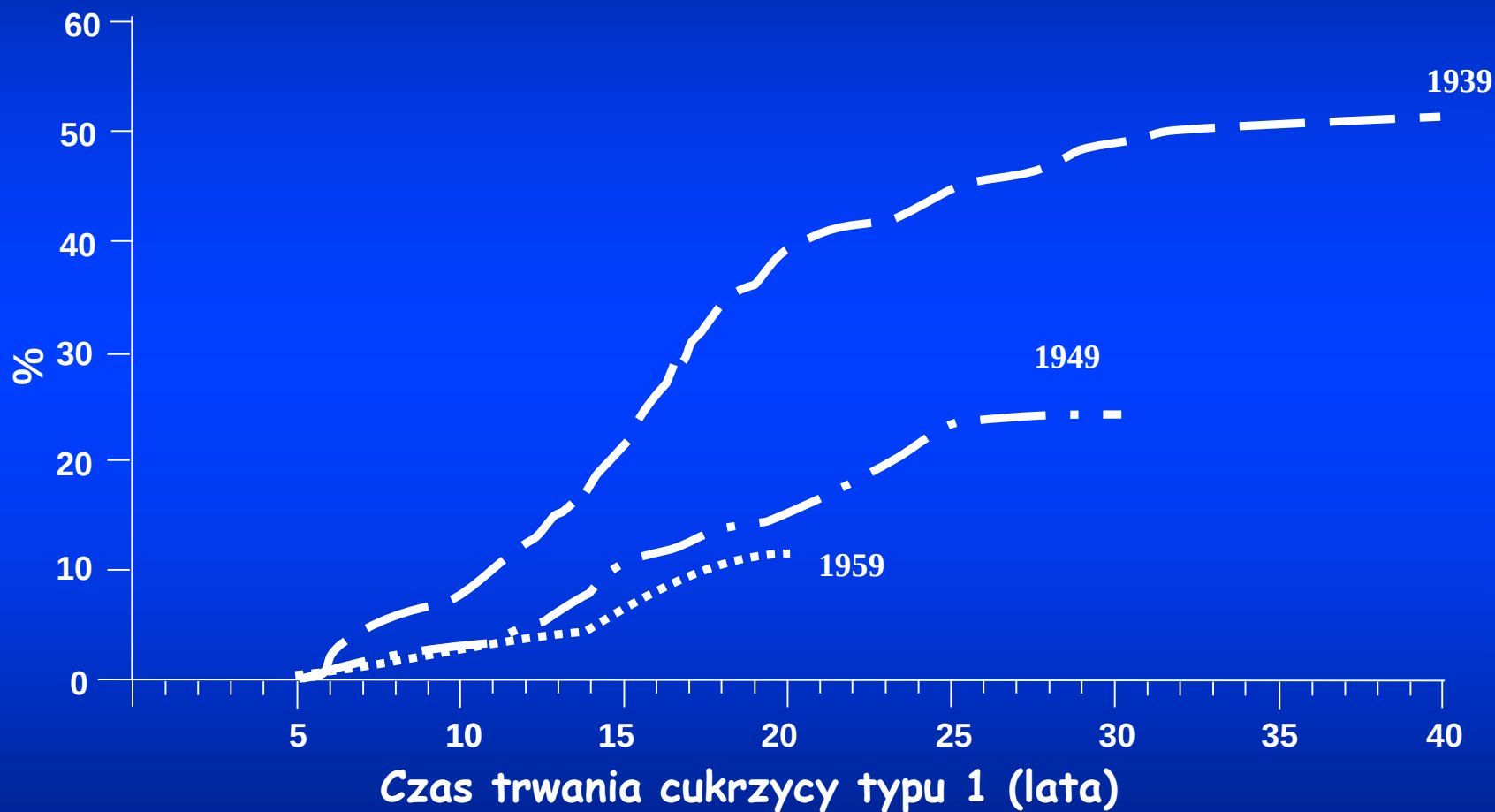
Pogrubienie błony
podstawowej



Nefropatia cukrzycowa- klasyfikacja Mogensena

Czas trwania cukrzycy	Stopień/stadium	Klinika
Początek choroby	Powiększenie wymiaru nerek i nasilenie filtracji kłębkowej	Bez objawów
2-5 lat	Przedkliniczne + zmiany histologiczne	Pogrubienie błony podstawnej
5-10(15) lat	Początkowa klinicznie nefropatia	Albuminuria, nadciśnienie tętnicze, Zmniejszony GFR
10(15)-25 lat	Jawna nefropatia	Utrwalony, jawny białkomocz, Nadciśnienie tętnicze, Obrzęki, zaburzenia metabolizmu lipidów
>15 lat	Terminalna niewydolność nerek	Brak możliwości zatrzymania postępu choroby

Ryzyko nefropatii w cukrzycy typu 1



Wg Krolewskiego i wsp.

Zapadalność na nefropatię cukrzycową



Wg Krolewskiego i wsp.

Prawidłowy mocz

Zawiera około 100 mg białka, w tym:

- < 30% albuminy surowicy krwi,
- ok. 5-10% immunoglobulin IgG,
- ok. 3% IgA (postać wydzielnicza)
- ok. 5-8% innych białek krwi (głównie drobnocząsteczkowe)
- ok. 40% mukoproteiny – tzw. białko: Tamma Horsfalla i białka wydzielane przez komórki dróg moczowych

Albuminuria

Stężenie albuminy w moczu:

- ♦ 30 - 300 mg/24 h
- ♦ 20 - 200 $\mu\text{g}/\text{min}$
- ♦ Wskaźnik albumina/kreatynina (ACR)

mężczyźni > 2,5 mg/mmol

kobiety > 3,5 mg/mmol

Definition of Microalbuminuria

- A urinary albumin excretion rate of greater than 20 mcg/min but less than 200 mcg/min on two of three urine samples collected over a six month period. This is approximately 30 - 300 mg/24 hrs.

Definicja albuminurii: wydalenie albumin w ilości 20 - 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ w co najmniej dwóch z trzech próbek moczu zebranych w okresie od 3 do 6 miesięcy.

Odpowiada to 30-300 mg/24 godziny.

Oznaczenie albuminurii- pobieranie materiału

1. Przygodna próbka moczu (do badań przesiewowych)
2. Próbka moczu rannego (do badań przesiewowych)
3. Próbka moczu z całej doby
4. Krótkotrwała zbiórka moczu przy zbiórce ambulatoryjnej dla przeprowadzenia badań klirensowych

Białkomocz - definicja

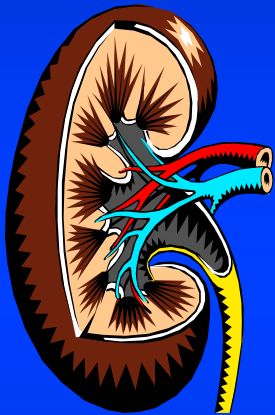
- Wydalanie białek z moczem $> 500 \text{ mg}/24 \text{ h}$
- Stwierdzone co najmniej 2 razy w ciągu okresu dwutygodniowego
- U pacjenta wykluczono:
 - Infekcję układu moczowego
 - Inne choroby nerek
 - Niewydolność krążenia

= ok. 300 mg albumin / 24 godz

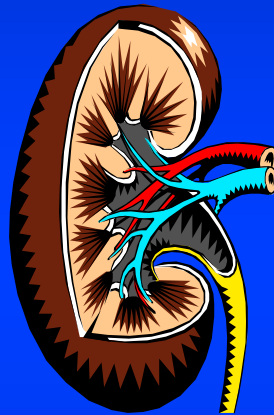
= $200 \mu\text{g}/\text{min}$ albumin z moczem

Wydalanie albumin z moczem dobowym

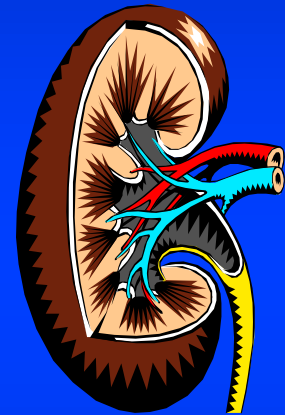
Prawidłowe



Albuminuria



Makroalbuminuria



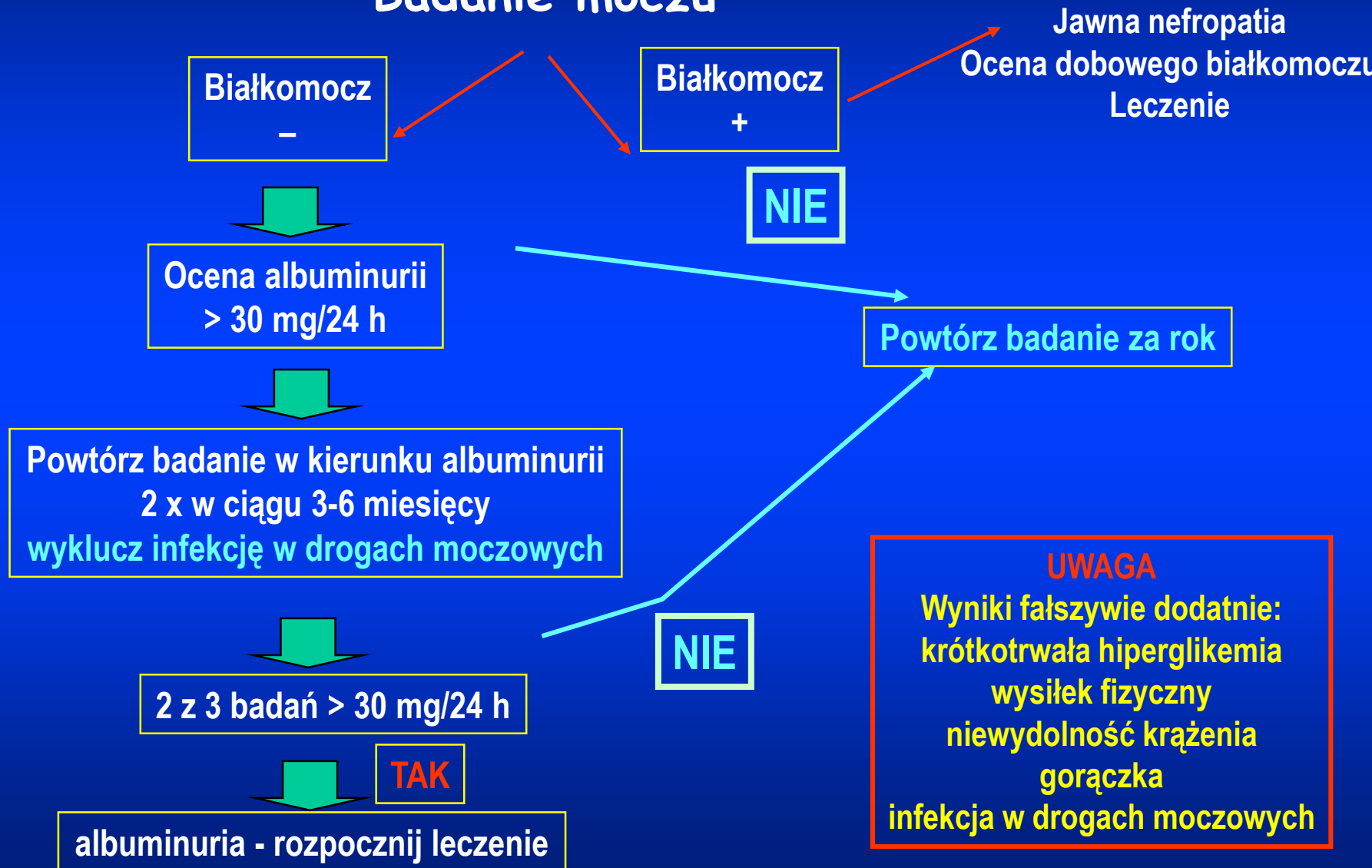
3 - 30 mg/24h

30 - 300 mg/24h

> 300 mg/24h

Albuminuria, białkomocz- badania przesiewowe

Badanie moczu



Klasyczny model Mogensena - problemy

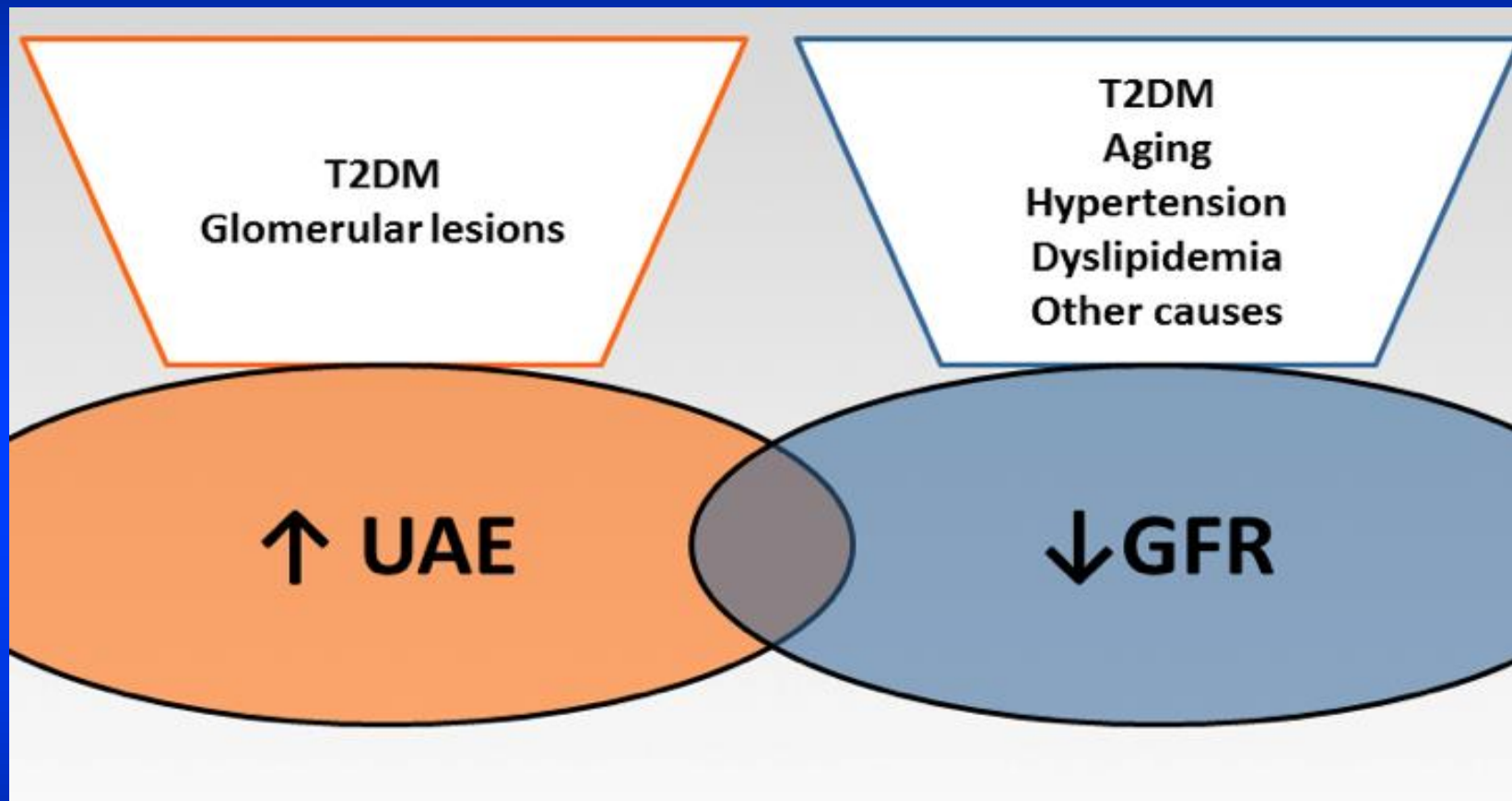
1. Hiperfiltracja kłębuszkowa nie zawsze ma wpływ na rozwój mikroalbuminurii w typie 1 cukrzycy podczas 15 lat obserwacji (JDC)
2. Mikroalbuminuria często ulega regresji do normoalbuminurii niezależnie od blokady systemu RAA.
3. Wg. badania EDIC u pacjentów mikroalbuminurią 10% przeszło w fazę jawnego białkomoczu, 15% upośledzonego GFR, 4% ESRD a 40% wykazało regresję do normoalbuminurii.
4. Rozwinięcie się zaawansowanej przewlekłej choroby nerek często nie jest związane z progresją od mikroalbuminurii do jawnego białkomoczu
5. Normoalbuminuria jest relatywnie częstym zjawiskiem u pacjentów z cukrzycą i CKD z brakiem udokumentowanej innej przyczyny choroby nerek (około 30%).

Pojęcie nefropatii cukrzycowej powinno
być zastąpione przez cukrzycową
chorobę nerek.

Cukrzycowa choroba nerek (definicja)

Uszkodzenie nerek spowodowane cukrzycą
(a nie u chorego na cukrzycę!)

Zwiększona albuminuria i obniżony GFR – dwa filary Cukrzycowej Choroby Nerek



Cukrzycowa choroba nerek: najczęstsza choroba nerek rozpoznawana jedynie na podstawie domniemania; nie wykonuje się rutynowo biopsji nerki w celu potwierdzenia rozpoznania.

Wzajemne relacje kategorii albuminurii i GFRu - populacja USA

Percentage of US Population by eGFR and Albuminuria Category: KDIGO 2012 and NHANES 1999-2006				Persistent albuminuria categories Description and range			
				A1	A2	A3	
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased	
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30mg/mmol	
GFR categories (mL/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	55.6	1.9	0.4	57.9
	G2	Mildly decreased	60-89	32.9	2.2	0.3	35.4
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	3.6	0.8	0.2	4.6
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	1.0	0.4	0.2	1.6
	G4	Severely decreased	15-29	0.2	0.1	0.1	0.4
	G5	Kidney failure	<15	0.0	0.0	0.1	0.1
				93.2	5.4	1.3	100.0

Propozycja nomenklatury – DKD vs. CKD

Table 8 | CGA staging of CKD: examples of nomenclature and comments

Cause	GFR category	Albuminuria category	Criterion for CKD	Comment
Diabetic kidney disease	G5	A3	Decreased GFR, Albuminuria	Most common patient in the low clearance clinic
Idiopathic focal sclerosis	G2	A3	Albuminuria	Common cause of nephrotic syndrome in childhood
Kidney transplant recipient	G2	A1	History of kidney transplantation	Best outcome after kidney transplantation
Polycystic kidney disease	G2	A1	Imaging abnormality	Most common disease caused by a mutation in a single gene
Vesicoureteral reflex	G1	A1	Imaging abnormality	Common condition in children
Distal renal tubular acidosis	G1	A1	Electrolyte abnormalities	Rare genetic disorder
Hypertensive kidney disease	G4	A2	Decreased GFR and albuminuria	Usually due to long-standing poorly controlled hypertension, likely to include patients with genetic predisposition- more common in blacks- who should be referred to nephrologist because of severely decreased GFR
CKD presumed due to diabetes and hypertension	G4	A1	Decreased GFR	Should be referred to nephrologist because of severely decreased GFR
CKD presumed due to diabetes and hypertension	G2	A3	Albuminuria	Should be referred to nephrologist because of albuminuria
CKD presumed due to diabetes and hypertension	G3a	A1	Decreased GFR	Very common, may not require referral to nephrologist
CKD cause unknown	G3a	A1	Decreased GFR	May be the same patient as above

Abbreviations: CGA, Cause; GFR, glomerular filtration rate; albuminuria, category; G1G, glomerular filtration rate; G2G, glomerular filtration rate; G3G, glomerular filtration rate; G4G, glomerular filtration rate; G5G, glomerular filtration rate.

Postępowanie i leczenie nefropatii cukrzycowej

- Wyrównanie metaboliczne cukrzycy
- Intensywne leczenie hipotensyjne (docelowo $<13/80$)
- Ograniczenie podaży sodu
- Obniżenie spożycia białka ($<0,8$ g/kg/24 h)
- ACE inhibitory oraz AT1 blokery jako leki I rzutu
- Zastosowanie diuretyków pętlowych, alfa-blokerów i innych leków hipotensyjnych w razie konieczności
- Unikanie diazydów przy dyslipidemii
- Aktywne leczenie zakażeń dróg moczowych

Retinopatia cukrzycowa

- przewlekłe powikłanie cukrzycy dotyczące narządu wzroku
- zespół zmian w siatkówce cechujący się charakterystycznymi dla cukrzycy czynnościowymi i morfologicznymi nieprawidłowościami naczyń włosowatych oraz komórek neuronalnych doprowadzający w razie znacznego zaawansowania tych zmian do zaburzeń widzenia i w konsekwencji do utraty wzroku

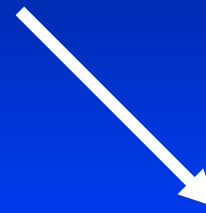
Frank: NEJM 2004; 350, 48

Antonetti: Diab.Care 2006; 55, 2401

Klasyfikacja retinopatii



Nieproliferacyjna
*(nonproliferative
diabetic
retinopathy, NDR)*

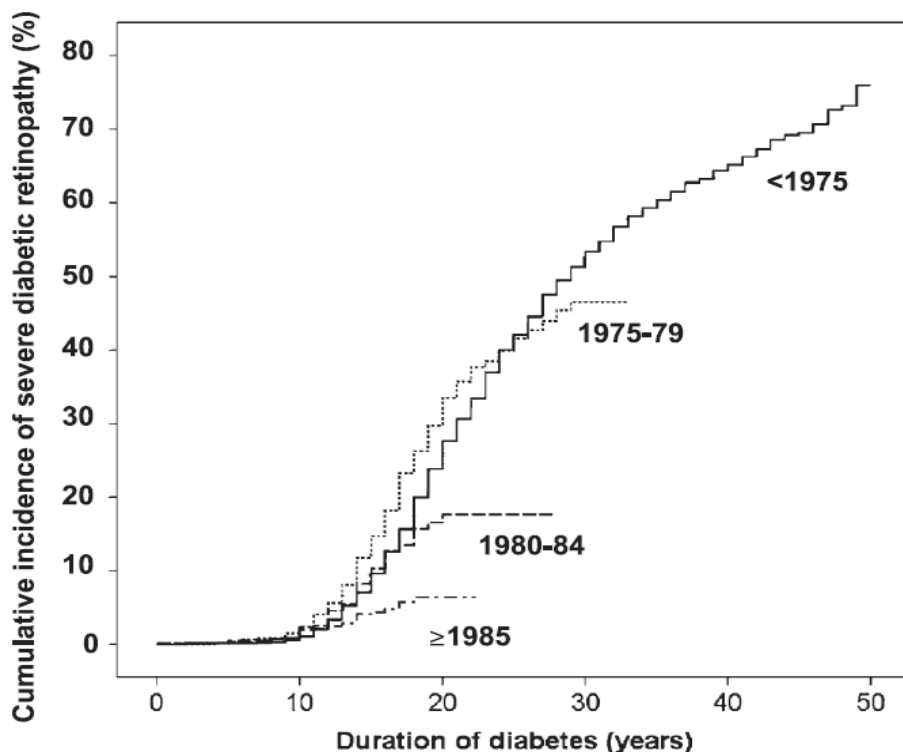


Proliferacyjna
*(proliferative diabetic
retinopathy, PDR)*

Zmiany w siatkówce w przebiegu retinopatii cukrzycowej

- Zwiększenie przepuszczalności naczyniowej
 - Zwiększony przepływ krwi
 - Pogrubienie i zmiana struktury błony podstawnej
 - Utrata pericytów
 - Mikroaneuryzmaty
 - Wybroczyny
 - Wyсіęki twarde i miękkie
-
- Nowotwórstwo naczyniowe
 - Wylewy do ciała szklistego
 - Odklejenie siatkówki

Ciężka retinopatia - zmniejszenie zapadalności u pacjentów z cukrzycą typu 1 (Finlandia)



Number at risk					
<1975:	1,440	1,428	1,108	615	190
1975-79:	517	508	353	24	
1980-84:	506	498	260		
≥1985:	1,318	774	43		

Figure 1—The cumulative incidence (%) of SDR in patients with type 1 diabetes by duration and period of diagnosis in the FinnDiane study. The numbers of patients in each cohort who were evaluated at years 0, 10, 20, 30, and 40 are shown below the graph.

Po 20 latach choroby,
skumulowana zapadalność
wyniosła
23% i 33% w
najwcześniejszych kohortach,
18% w kolejnej oraz
6% w ostatniej kohorcie.

Czynniki rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej

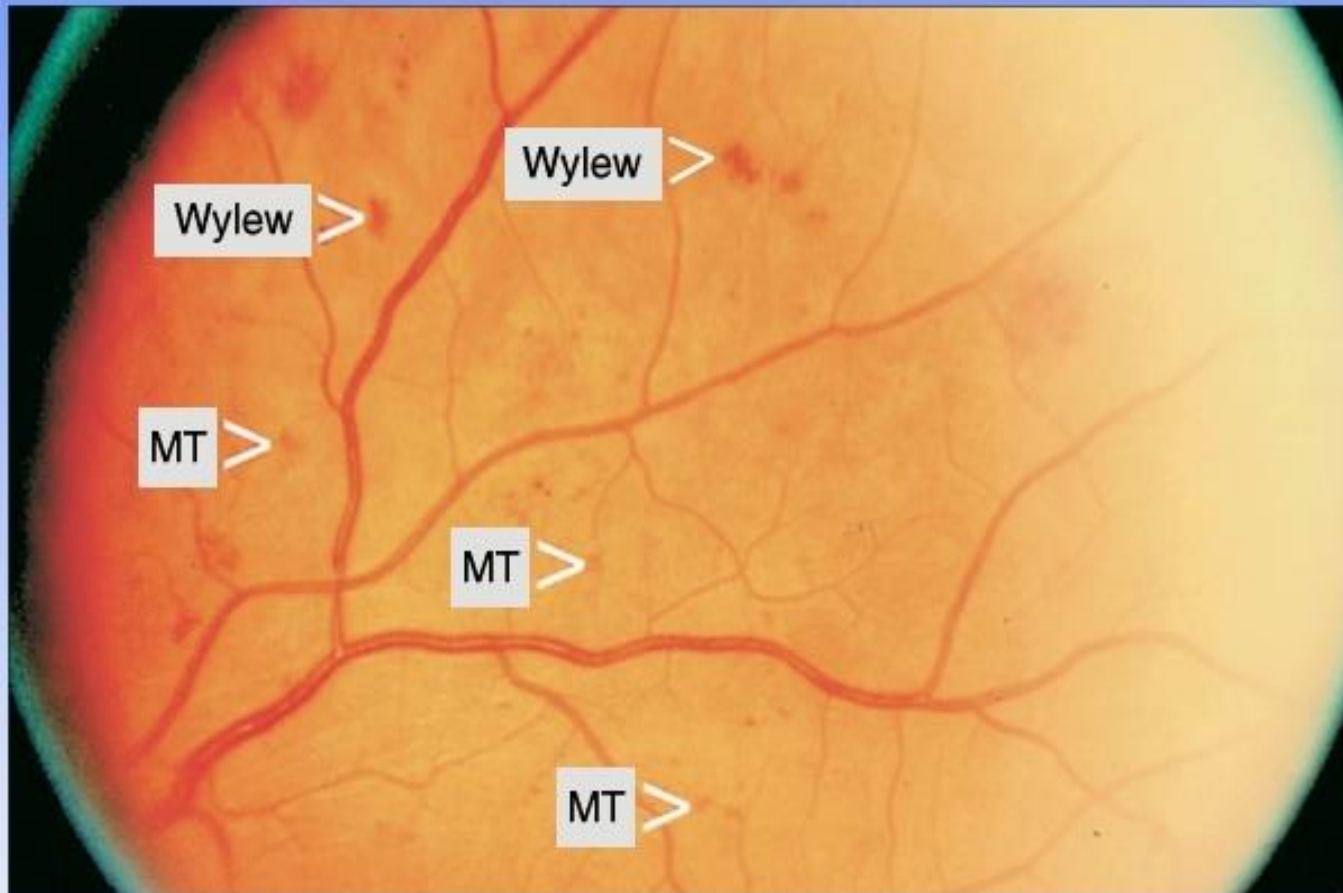
1. Czas trwania cukrzycy — najsilniejszy czynnik prognostyczny rozwoju i progresji retinopatii cukrzycowej
2. Niewyrównanie metaboliczne cukrzycy:
 - intensywne leczenie zmniejsza ryzyko rozwoju i progresji retinopatii u chorych na cukrzycę typu 1;
 - intensywne leczenie cukrzycy typu 2 zmniejsza częstość powikłań o charakterze mikroangiopatii, a obniżenie odsetka HbA_{1c} o 1% powoduje znaczną redukcję ryzyka rozwoju mikroangiopatii.
3. Nadciśnienie tętnicze
4. Zaburzenia gospodarki lipidowej
5. Cukrzycowa choroba nerek
6. Okres ciąży u kobiet chorujących na cukrzycę
7. Okres dojrzewania
8. Operacja zaćmy
9. Stany po transplantacji nerki i trzustki lub tylko nerki



Leczenie retinopatii cukrzycowej – dostępne opcje terapeutyczne

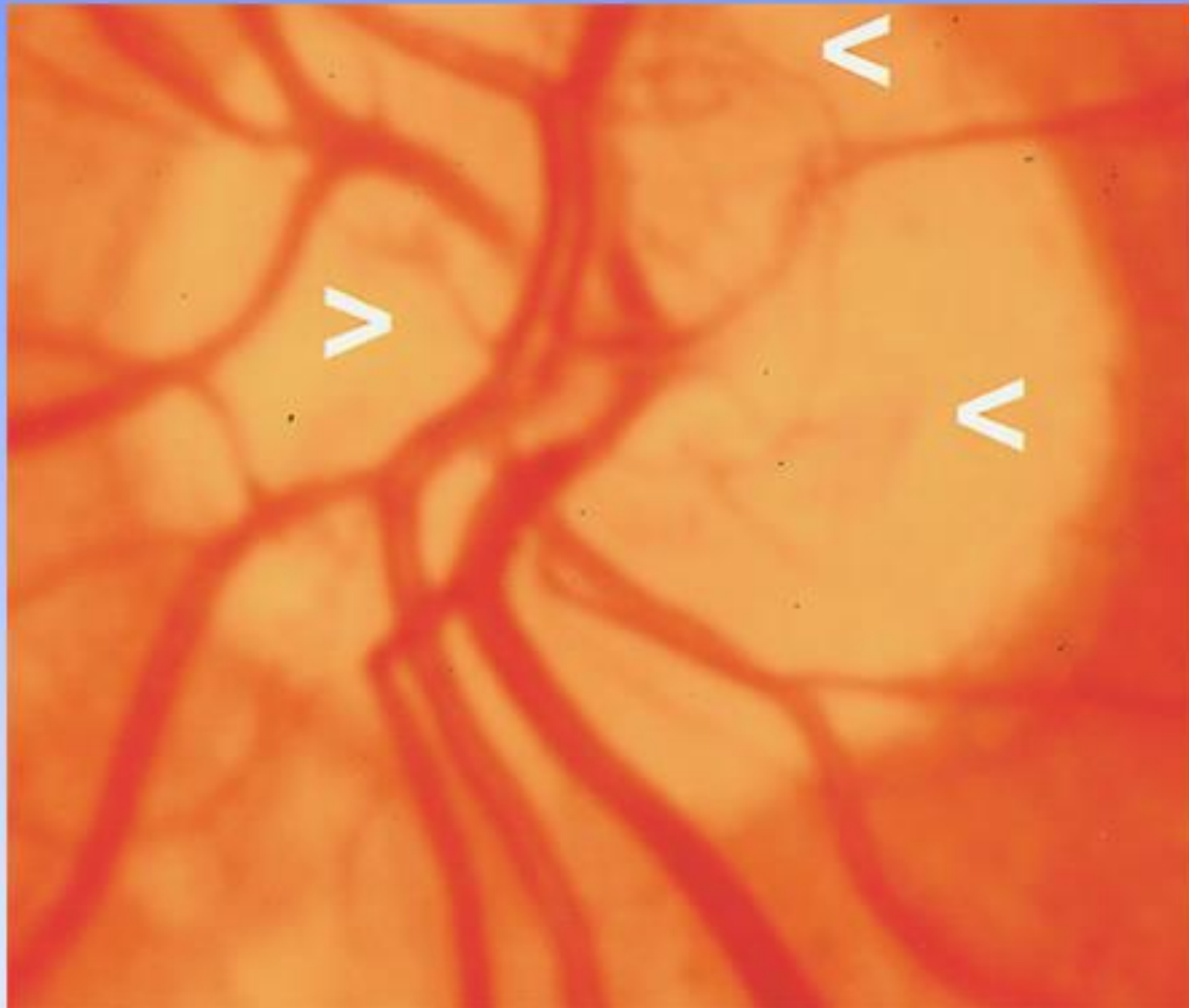
1. Optymalizacja terapii cukrzycy
 - leczenie hipoglikemizujące
 - leczenie hipotensyjne
 - leczenie hipolipemizujące
2. Fotokoagulacja siatkówki
3. Witrektomia
4. Doszklistkowe iniekcje preparatów przeciwciał anty-VEGF lub sterydów.

Wylewy przedsiatkówkowe oraz mikrotętniaki w retinopatii nieproliferacyjnej

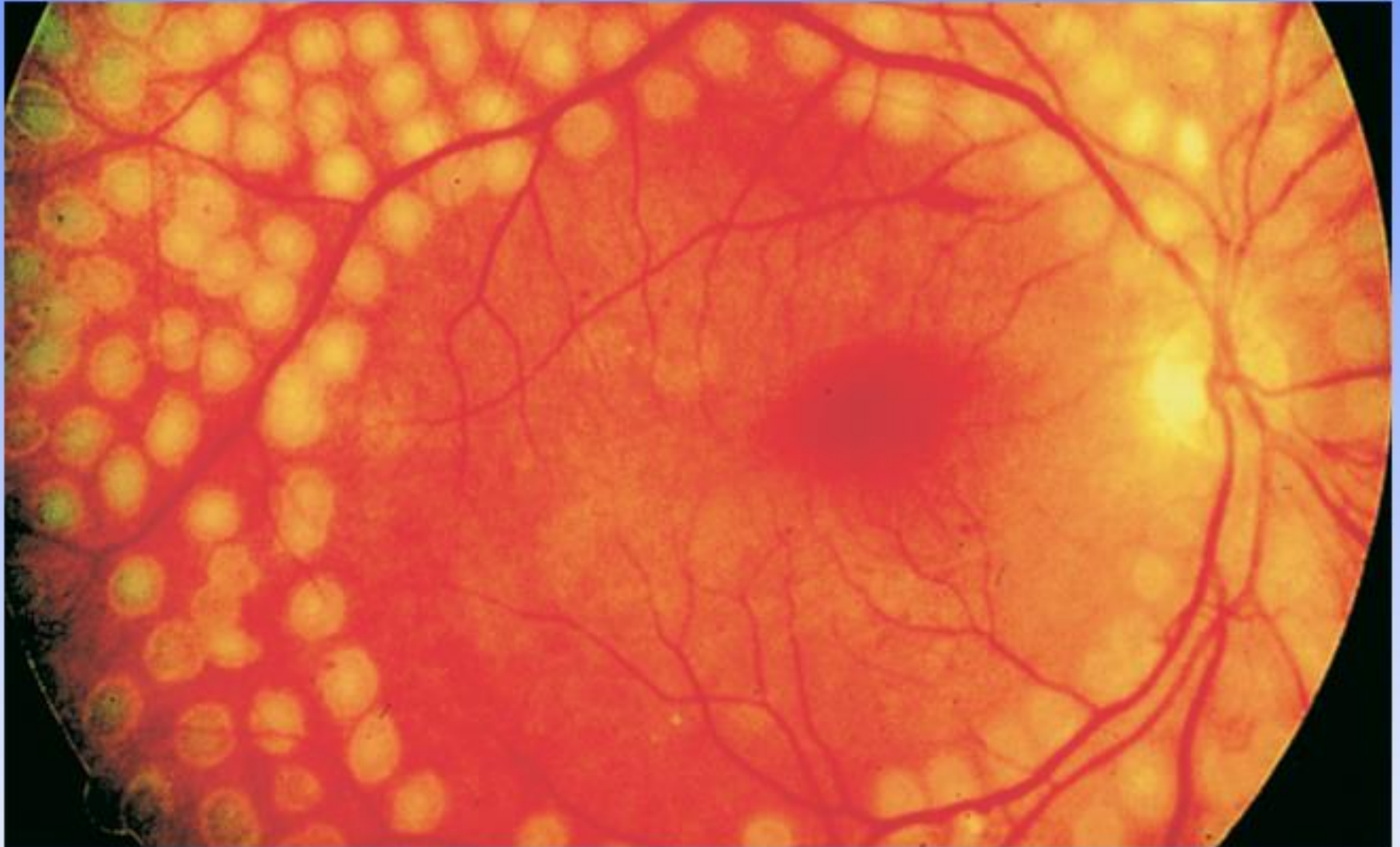


MT — mikrotętniaki

Nowotworzenie naczyń w obrębie tarczy nerwu wzrokowego



Obraz siatkówki po fotokoagulacji laserowej w proliferacyjnej retinopatii cukrzycowej



Neuropatia cukrzycowa

- najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy
- sprawia najwięcej dolegliwości
- największa chorobowość i śmiertelność
- olbrzymie nakłady finansowe w leczeniu cukrzycy

Neuropatia cukrzycowa

wg konferencji w San Antonio (1988)

- objawy podmiotowe i/lub przedmiotowe i/lub zaburzenia neurofizjologiczne
- uszkodzenie obwodowego układu nerwowego somatycznego i/lub autonomicznego
- u chorych z cukrzycą
- po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia obwodowego UN

Objawy podmiotowe neuropatii

1. Parestezje, przeczulica, niedoczulica, drętwienie, cierpięcie (zaburzenia czucia, uczucie zimnych stóp po położeniu się do łóżka)
2. Ból nieustępujący, piekący, przeszywający
3. Allodynia – nieprzyjemne odczucie związane z kontaktem z pościelą, ubraniem
4. Kurcze mięśni nóg, „zespół niespokojnych nóg”
5. Zaburzenia czucia ułożenia, osłabienie kończyn

Objawy przedmiotowe neuropatii

1. Pogorszenie czucia wibracji, położenia, temperatury, bólu, dotyku
2. Osłabienie lub brak odruchów głębokich z kończyn górnych i dolnych, ew. asymetria
3. Sucha, ciepła skóra z widocznymi pęknięciami
4. Poszerzone powierzchownie naczynia żylne
5. Palce młoteczkwate
6. Zaniki mięśniowe, drżenia pęczkowe w mięśniach

Zespół stopy cukrzycowej



13



Uszkodzenia autonomiczne - układowe

- układ sercowo - naczyniowy
- układ żołądkowo - jelitowy
- układ moczowo - płciowy
- akomodacja oka
- układ termoregulacyjny (potliwość)
- układ zmysłów (smak)
- układ endokrynnny

Neuropatia cukrzycowa- leczenie

1. Patogenetyczne

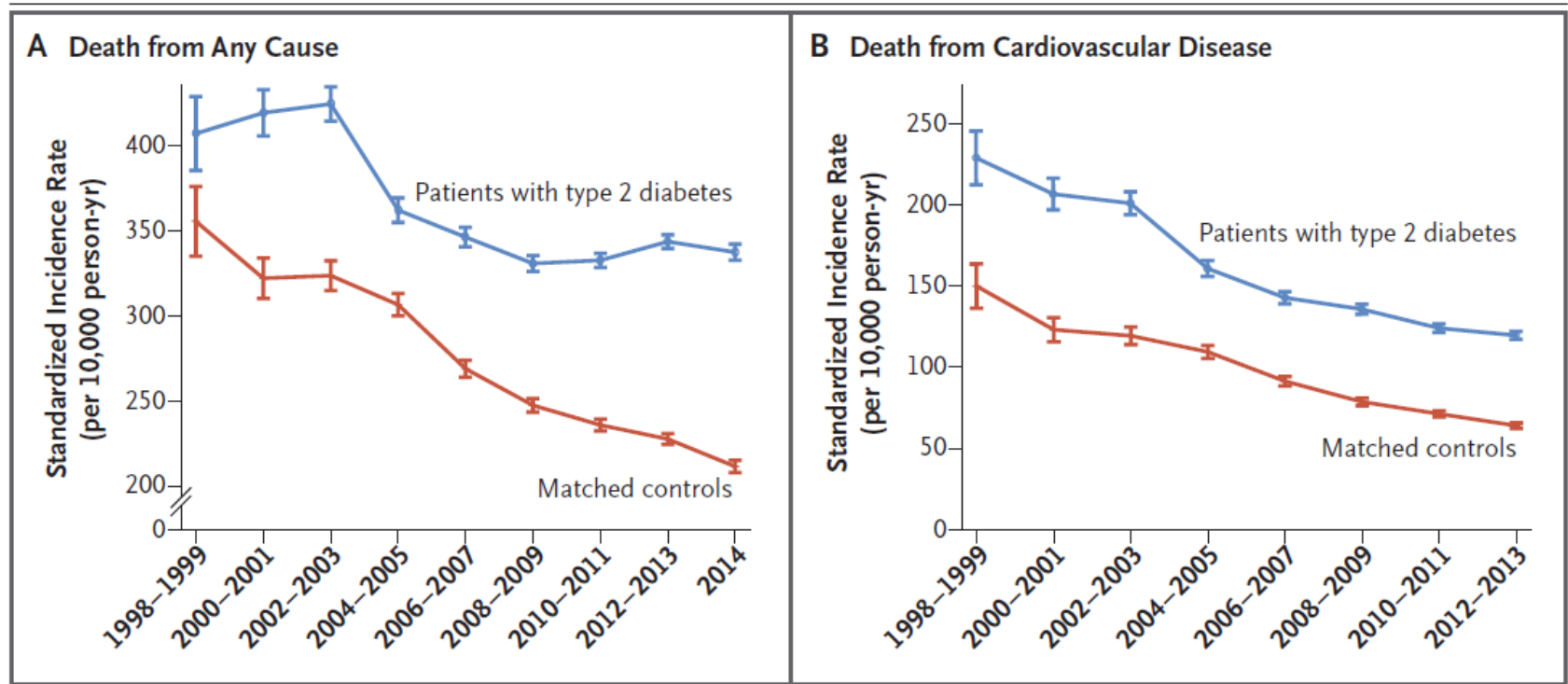
- uzyskanie jak najlepszej kontroli metabolicznej cukrzycy przy szczególnym zwróceniu uwagi na unikanie hipoglikemii
- kontrola ciśnienia tętniczego, gospodarki lipidowej, zaprzestanie palenia tytoniu, picia alkoholu
- kwas α -liponowy
- benfotiamina

Neuropatia cukrzycowa- leczenie

2. Objawowe

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
 - amitryptylina (25-150 mg/d.), imipramina (25-150 mg/d.)
- selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
 - paroksetyna (40 mg/d.), citalopram (40 mg/d.)
- leki przeciwdrgawkowe
 - gabapentyna (900-1800 mg/d.), pregabalina (150-600 mg/d.), karbamazepina (do 800 mg/d.), lamotrygina (200-400 mg/d.)
- leki przeciwarytmiczne
 - meksyletyna (do 450 mg/d.)
- leki przeciwbólowe
 - paracetamol (do 1500 mg/d.), pyralgina, niesteroidowe leki przeciwzapalne, tramadol (50-400 mg/d.), kodeina
- leki działające miejscowo
 - kapsaicyna, nitrogliceryna
- postępowanie nefarmakologiczne
 - fizykoterapia

Zgony z każdej przyczyny i zgony CV są w T2DM znacząco częstsze niż w populacji ogólnej!



Zwiększone ryzyko zgonów wynika w głównej mierze z chorób sercowo-naczyniowych.

Rawshani et al. NEJM, 2017
Lind et al., NEJM 2014

Odrębności przebiegu choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą (1)

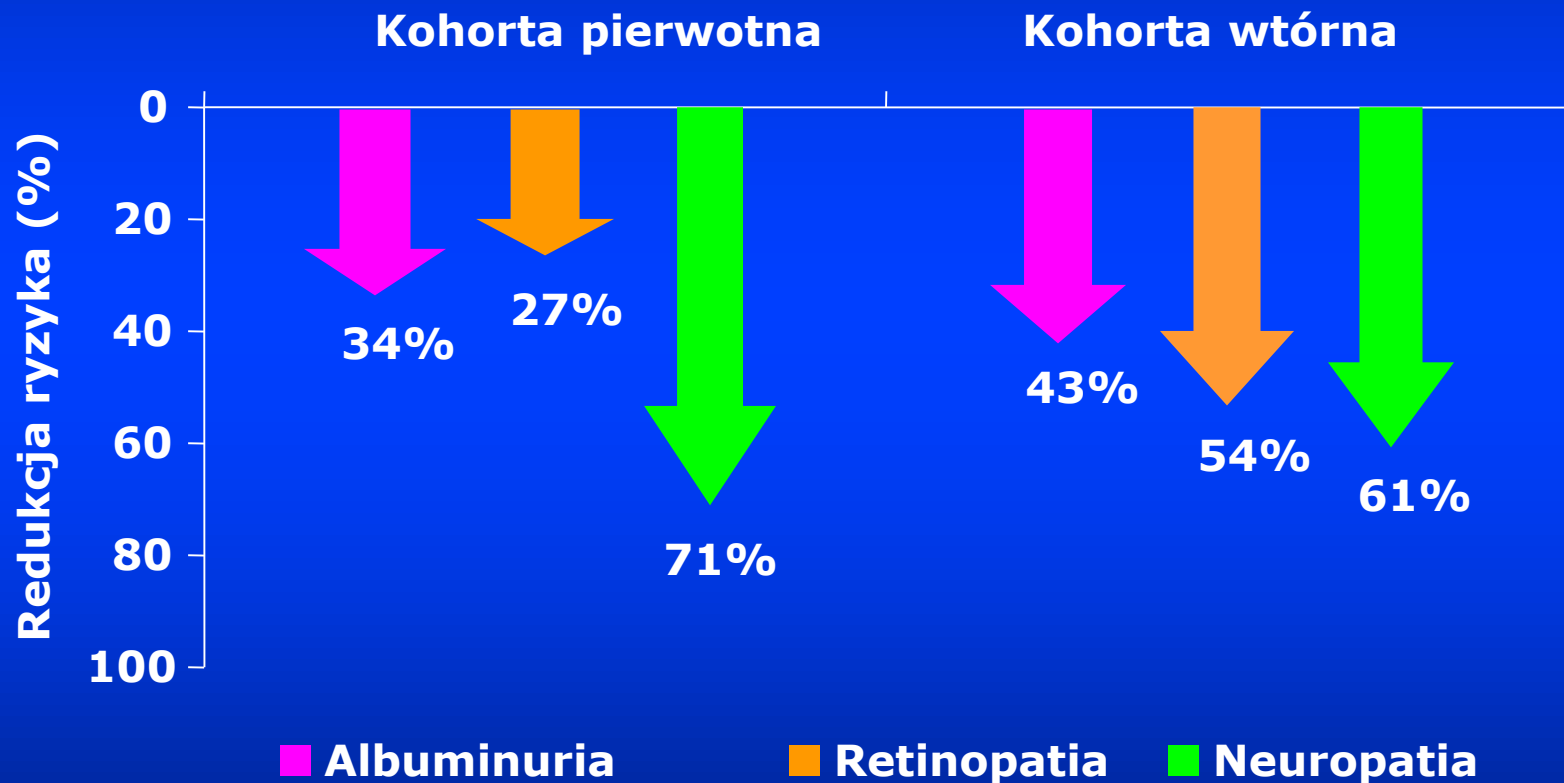
- Wczesny rozwój CHNS- cukrzyca przyspiesza rozwój zmian miażdżycowych w tt. wieńcowych
- Brak różnic w częstości występowania CHNS u kobiety i mężczyzny- „cukrzyca nie rozpoznaje płci”
- Charakterystyczna lokalizacja zmian miażdżycowych
 - lewa tętnica wieńcowa
 - małe naczynia śródścienne

Odrębności przebiegu choroby niedokrwiennej serca u osób z cukrzycą (2)

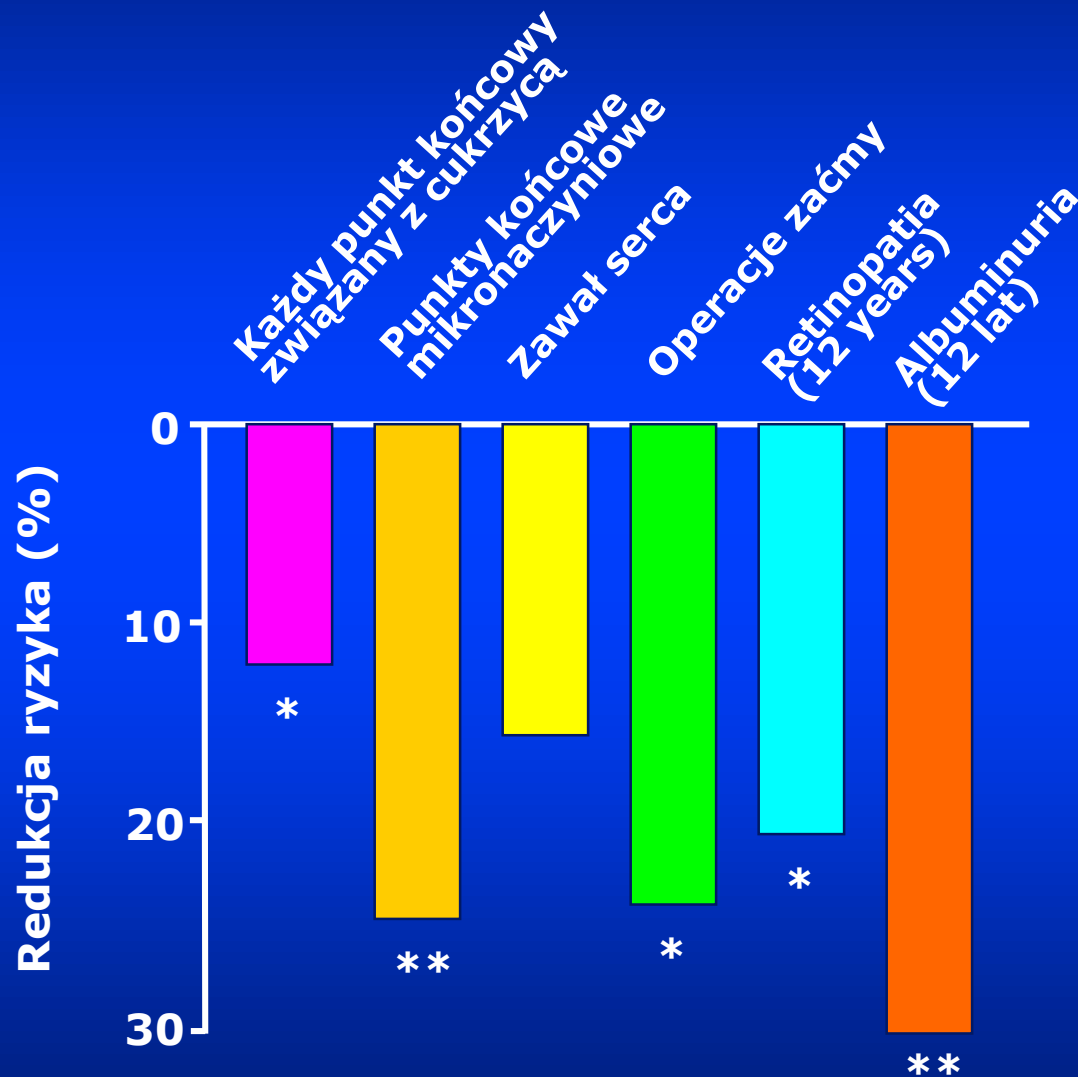
- Skąpoobjawowy obraz kliniczny CHNS będący konsekwencją neuropatii autonomicznej
- Współistnienie wielu czynników ryzyka CHNS, bo w patogenezie cukrzycy typu 2 dominuje insulinooporność
- Gorsze rokowanie, zarówno wczesne, jak i odległe

Czy poprawa wyrównania
metabolicznego może
zmniejszyć ryzyko
występowania przewlekłych
powikłań cukrzycy?

DCCT: rozwój i postęp powikłań mikroangiopatycznych



UKPDS: najważniejsze wyniki



Redukcja ryzyka,
grupa leczona
intensywnie vs.
Leczona
konwencjonalnie

HbA_{1c} średnio o
0.9% przez okres
10 lat u 3867
pacjentów z
cukrzycą typu 2

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

