

12. PODIPLOMSKI TEČAJ IZ HOSPITALNE DIABETOLOGIJE

Diagnoza, klasifikacija in patogeneza sladkorne bolezni

Prim.doc.dr.Maja Ravnik-Oblak, dr.med., svetnica
Kl. odd. za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uvod

Sladkorna bolezen je ena najstarejših diagnosticiranih bolezni, ena najbolj razširjenih kroničnih bolezni, po poteku bolezni ena najbolj nepredvidljivih in ena najbolj psihično obremenjujočih.

Klinična slika sladkorne bolezni je prvič opisana v Ebersovem papirusu, ki so ga našli v ruševinah nekega templja v Egiptu in za katerega se je izkazalo, da je pravzaprav obširen medicinski priročnik. Papirus naj bi bil star približno 4000 let (1). Indijski mislec Susruta je v 3. stoletju pred našim štetjem prvi razlikoval med tipoma 1 in 2 sladkorne bolezni. Suhi in mladi bolniki, ki so imeli klinično sliko sladkorne bolezni, so umrli kmalu po pojavu bolezni, starejši in debeli pa so živeli dalj časa.

Pri Svetovni zdravstveni organizaciji ocenjujejo, da ima na svetu kar 246 milijonov odraslih ljudi (5,9 % prebivalstva) sladkorno bolezen. Pričakuje se, da bo do leta 2025 na svetu več kot 380 milijonov bolnikov s sladkorno boleznijo (7,1 % prebivalstva), leta 2030 pa 438 milijonov (7,8 %). Še vsaj toliko oseb ima moteno toleranco za glukozo, ki predstavlja predstopnjo v razvoju sladkorne bolezni (2- 5). Na podlagi opravljene mednarodne ankete so ocenili, da je bilo v Sloveniji leta 2007 v celotni populaciji približno 125.000 bolnikov s prepoznano sladkorno boleznijo, kar predstavlja 6,25 %, med odraslimi (starimi od 20 do 79 let) pa je bilo leta 2006 po ocenah Mednarodne federacije za sladkorno bolezen (IDF – International Diabetes Federation in Zveze evropskih medicinskih sester za sladkorno bolezen (FEND – Federation of European Nurses in Diabetes) v Sloveniji 9,8 % sladkornih bolnikov (5).

Opredelitev sladkorne bolezni

Sladkorna bolezen je skupina presnovnih motenj, za katero je značilna hiperglikemija, ki je posledica nezadostnega izločanja insulina ali njegovega pomanjkljivega delovanja ali obojega. Kronična hiperglikemija povzroča kronično okvaro, motnjo ali celo odpoved delovanja različnih organov, posebno oči, ledvic, živcev, srca in žilja (6).

Razvrstitev sladkorne bolezni

Trenutno veljavno razvrstitev je leta 1999 objavila Svetovna zdravstvena organizacija. Etiološka razdelitev sladkorne bolezni zajema vse oblike kronične hiperglikemije in

upoštevajo njihove etiopatogenetične značilnosti. Sladkorna bolezen je razvrščena v štiri klinične oblike in dve vmesni kategoriji motene presnove glukoze (6) (tabela 1).

Tabela 1. Razvrstitev sladkorne bolezni in drugih stanj zmanjšane tolerance za glukozo.

Sladkorna bolezen

tipa 1

- avtoimunsko povzročena
- idiopatična

tipa 2

drugi tipi

nosečnostna

Mejna bazalna glikemija (MBG)

Motena toleranca za glukozo (MTG)

Sladkorna bolezen tipa 1

Ta oblika nastane večinoma zaradi uničenja celic B v trebušni slinavki in je največkrat povzročena avtoimunsko, redko pa gre tudi za enako obliko brez znakov avtoimunskega dogajanja (idiopatična oblika). Klinična slika je izrazita, zdravljenje z insulinom nujno. Obstaja tudi avtoimunska oblika, ki se pojavi običajno v srednji starosti in počasi napreduje, tako da po poteku spominja bolj na bolezen tipa 2 - LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults). Večina bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 zbolijo do 30. leta starosti, čeprav zanjo ni starostne omejitve.

Sladkorna bolezen tipa 2

Je posledica nezadostnega izločanja insulina iz celic B trebušne slinavke zaradi njihove degenerativne spremembe, zmanjšane občutljivosti za delovanje insulina v nekaterih tkivih (predvsem mišicah) in čezmernega nastajanja glukoze v jetrih. Bolniki so lahko vrsto let brez težav, zdravljenje z insulinom potrebujejo šele po več letih ali celo desetletjih trajanja bolezni. Bolezen večinoma diagnosticirajo po 40. letu, vrh pojavnosti je med 60. in 70. letom. Sladkorni boleznijo tipa 2 je podobna od insulina neodvisna sladkorna bolezen, ki se pojavlja v mladosti z avtosomnim dominantnim dedovanjem in za katero je značilna disfunkcija celic B ob odsotni insulinski neodzivnosti in debelosti - MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young).

Drugi tipi sladkornih bolezni

Motnje v presnovi ogljikovih hidratov se lahko pojavijo še pri številnih boleznih in stanjih. V naših krajih ta tip bolezni pogosto odkrijemo pri alkoholikih, ki so preboleli eno ali več vnetij trebušne slinavke. Pri pojačanem izločanju insulina nasprotnih hormonov (adrenalina pri feokromocitomu, tiroksina pri hipertirozi, glukokortikoidov pri hiperkorticizmu, ravnega hormona pri akromegaliji) je njihovo delovanje v tkivih, nasprotno insulinu, vzrok hiperglikemije. Sladkorna bolezen se lahko pojavi tudi po jemanju nekaterih zdravil, kot so tiazidni diuretiki, steroidi, nikotinska kislina, nekatera imunosupresivna zdravila, litij, proteaze itd. (tabela 2).

Tabela 2. Drugi tipi sladkorne bolezni.

genetične okvare delovanja celic B
genetične okvare delovanja insulina
bolezni eksokrinega dela trebušne slinavke
endokrinopatije
z zdravili ali kemikalijami povzročena sladkorna bolezen
okužbe
redke oblike imunsko povzročene sladkorne bolezni
drugi genski sindromi, včasih povezani s sladkorno boleznijo

Nosečnostna sladkorna bolezen

Pojavi se v nosečnosti, po končanem porodu oziroma dojenju pa izgine. Šele takrat je mogoče dejansko opraviti razvrstitev sladkorne bolezni, ki se je prvič pojavila v nosečnosti.

Mejna bazalna glikemija in motena toleranca za glukozo

Hiperglikemija, ki ne zadostuje diagnostičnim merilom za sladkorno bolezen, je uvrščena v mejno bazalno glikemijo (MBG) ali moteno toleranco za glukozo (MTG) glede na upoštevanje glikemije na tešče ali izvid oralnega glukoznega tolerančnega testa (OGTT). Obe kategoriji sta označeni kot »prediabetes« in pomenita dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni in srčnožilnih obolenj, ne pa tudi mikrovaskularnih. Bolnik z MTG je potreben enakega zdravljenja kot tisti z blago hiperglikemijo.

Klinična slika

Klinična slika je pri odkritju sladkorne bolezni običajno bolj izražena pri tipu 1 in je posledica hude hiperglikemije in glikozurije (tabela 3).

Tabela 3. Simptomi in znaki sladkorne bolezni

Simptomi zaradi osmotske diureze

poliurija, nikturija
žeja in polidipsija
motnje vida
zaspanost in izsušenost
Simptomi in znaki zaradi pomanjkanja insulina
hiperglikemija z masivno glukozurijo
huda utrujenost
mišična oslabelost
izguba teže
ketoza, ketoacidoza

Simptomi zaradi zmanjšane odpornosti za okužbe

okužbe kože

genitalni pruritus

Simptomi in znaki zaradi izčrpanja kalorij

zvečan apetit

zmanjšanje teže

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je raven hiperglikemije običajno prenizka, da bi povzročila težave, vendar zadostna, da povzroča kronične okvare. Pred diagnozo je lahko prisotna že leta ali desetletja, tako da ima polovica bolnikov že ob odkritju sladkorne bolezni kronične okvare: retinopatijo, nefropatijo, periferno in avtonomno nevropatijo ali znake ateroskleroze: bolezen srčnih, možganskih in perifernih arterij.

Diagnostika

Diagnozo sladkorne bolezni napravimo na osnovi klinične slike in izvida glukoze v krvi na tešče ali naključno (6).

Pri bolnikih z glikemijo na tešče od vključno 6.1 do vključno 6.9 mmol/l opravimo OGTT (6).

Določitev HbA1c (deleža glikiranega hemoglobina) ni priporočljiva metoda za diagnozo sladkorne bolezni (6,7).

Merila za diagnozo sladkorna bolezen

1. Simptomi sladkorne bolezni in naključna glukoza v plazmi $\geq 11,1$ mmol/l.
(Naključno pomeni kadarkoli preko dneva, ne glede na čas zadnjega obroka hrane. Značilni simptomi sladkorne bolezni so poliurija, polidipsija in nepojasnjena izguba telesne teže.)

ALI

2. Glukoza v plazmi na tešče $\geq 7,0$ mmol/l.
(Na tešče pomeni brez kaloričnega vnosa vsaj 8 ur.)

ALI

3. Glukoza v plazmi 2 uri po začetku OGTT $\geq 11,1$ mmol/l.
Test se izvaja po navodilih SZO (6) s 75 g glukoze, raztopljene v vodi.

Pri osebah brez simptomov sladkorne bolezni je treba diagnostične kriterije potrditi s ponovnim testiranjem na drug dan.

Tabela 4. Vrednosti glukoze v plazmi za diagnozo MBG, MTG in sladkorne bolezni

	glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)		glukoza v plazmi v 2. uri OGTT (mmol/l)
MBG	6,1 - 6,9		/
MBG (izolirana)	6,1 - 6,9	in	< 7,8
MTG (izolirana)	< 6,1	in	7,8 – 11,0
MBG in MTG	6,1 - 6,9	in	7,8 – 11,0
Sladkorna bolezen	≥	ali	≥ 11,1

Tabela 5. Prediabetes (hiperglikemija, ki ne zadošča kriterijem za diagnozo sladkorne bolezni)

	glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)		glukoza v plazmi v 2. uri OGTT (mmol/l)
MBG	6,1 - 6,9		/
MBG (izolirana)	6,1 - 6,9	in	< 7,8
MTG (izolirana)	< 6,1	in	7,8 – 11,0
MBG in MTG	6,1 - 6,9	in	7,8 – 11,0

Laboratorijske metode:**1. Določitev glukoze**

Določitev glukoze v krvi:

venozna ali kapilarna kri (serum ali plazma)

Metoda: encimsko-polarografska Beckman –Glucose analyzer 2

Referentna vrednost: 3,8-6,1 mmol/l

Določitev glukoze v urinu:

Metoda: glukoza-oksizadna encimska reakcija Keto-Diastix listič

2. Oralni glukozno tolerančni test

Test izvajamo po vsaj treh dneh neomejenega uživanja ogljikovih hidratov (več kot 150 g ogljikovih hidratov dnevno). Izvajamo ga zjutraj med 7. in 9. uro na tešče (brez kaloričnega vnosa vsaj 8 ur, pitje vode je dovoljeno). Preiskovanec zaužije 75 gramov glukoze, raztopljene v 250 do 300 ml vode, ki jo spiže v 5 minutah (pozor: čas testa se šteje od prvega požirka). Prvi vzorec krvi vzamemo pred zaužitjem glukozne raztopine in drugega v 120. minuti po njem. V primeru, da je že prva vrednost glukoze diagnostična, testa ne nadaljujemo.

Koncentracijo glukoze določamo v venski plazmi, ki jo je potrebno separirati takoj po odvzemu krvi, ker le tako preprečimo padec glukoze v vzorcu. Kadar to ni mogoče, je potrebno uporabiti inhibitorje glikolize, npr. natrijev fluorid (6 mg / ml polne krvi). Zmanjšanje glukoze v vzorcu prepreči tudi hitro hlajenje. Vzorec krvi takoj potopimo v ledeno vodo, plazmo pa separiramo najkasneje v 30 minutah. Plazmo je do določitve koncentracije glukoze potrebno zamrzniti (6,7)
Pri otrocih in odraslih, težkih manj kot 43 kg, je obremenitev z glukozo 1,75 g/kg telesne teže do največ 75 g.

75 gr OGTT

0' : $\geq 7,0$ mmol/l

120' : $\geq 11,1$ mmol/l)

75 gr OGTT diagnostični test pri nosečnicah:

0' : $\geq 5,1$ mmol/l

60' : $\geq 10,0$ mmol/l

120' : $\geq 8,5$ mmol/l

3. Glikiran hemoglobin A1c

Hemoglobin je beljakovina, ki je normalna sestavina eritrocitov. Eritrociti v krvi vsebujejo verige hemoglobina, na katere se vežejo sladkorji neencimsko in nepovratno. Glukoza, ki se veže na hemoglobin, je proporcionalna koncentraciji glukoze v krvi. Delež HbA1c, na katerega je vezan krvni sladkor, odraža višino le tega v približno osmih tednih.

Povprečna vrednost krvnega sladkorja = $2 \times \% \text{HbA1c} - 6$

Metode:

Ionsko izmenjalna tekočinska kromatografija – HPLC Variant, Diamant (Bio-Rad)

Afinitetna kromatografija Imx (Abbott)

Imunoturbidimetrična metoda 717 Hitachi (Hitachi)

Encimoimunokemijska metoda DCA 2000 (Bayer)

Vzorec:

Kapilarna ali venozna polna kri

Referenčna vrednost: 4,4 % - 6,4 %

Vloga insulina pri sladkorni bolezni

Tvorba, izločanje in mehanizem delovanja insulina. Insulin nastaja v celicah B Langerhansovih otočkov trebušne slinavke. Prvi proizvod je preproinsulin (109 aminokislin), kateremu se hitro odcepi del molekule in nastane proinsulin (86 aminokislin). Njegova terciarna struktura se preoblikuje z dvema disulfidnima vezema (ki sta na insulinski molekuli med verigama A in B). Proinsulin se cepi v insulin (51 aminokislin) in vezalni peptid (C-peptid, 31 aminokislin), štiri aminokislina se pri tem

odcepijo. Končni izločki celic B so insulin (95 %), peptid C v ekvimolarni količini in proinsulin (5 %). Z eksocitozo se izločijo v krvni obtok.

Biosinteza insulina v celicah B izredno občutljivo reagira na spremembe v koncentraciji glukoze. Dražljaj je najmočnejši v zgornjem območju njene normalne koncentracije. Signal za biosintezo (in izločanje) prihaja od receptorja za glukozo, ki je na površini celice B. Poleg glukoze pospešijo izločanje insulina še druge snovi (maščobne kisline, ketoni, aminokisline, posebno arginin in levcin) in izzovejo različne vzorce izločanja insulina.

Pri zdravi osebi je osnovna (antikatabolna) koncentracija insulina približno 10 nmol/l (5 do 15 mE/l). Dnevno izloča 340 nmol (50 enot) insulina. Največja koncentracija je v splahnličnem področju, kamor se insulin izloča iz pankreasa. Pri prvem prehodu skozi jetra se ga ekstrahira 20 do 70 % (ekstrakcija je večja po hranjenju, ko so potrebni večji učinki insulina v jetrih).

Insulin se v krvi v glavnem nahaja v nevezani obliki. Za njegovo delovanje je potrebna vezava na specifični receptor (glikoprotein) na površini celice.

Na poti od mesta nastanka do mesta učinkovanja insulina lahko pride do številnih nepravilnosti, ki povzročijo odpornost nanj.

Insulin in presnova hranil. Glavno delovanje insulina kot anabolnega hormona je skladiščenje energije in pospeševanje celične rasti. Omogoča vstopanje glukoze v nekatera tkiva, kjer se oksidira ali se vskladišči kot glikogen v mišicah in jetrih.

Insulin zavira odpuščanje glukoze iz jeter v kri, ne glede na njen izvor; pospešuje sintezo beljakovin in zavira proteolizo, kar je najpomembnejše za mišice, kjer je beljakovin največ; v maščobnem tkivu pa spodbuja nastanek maščob in zavira lipolizo.

Izločanje insulina je stalno, vendar pa močno naraste po absorpciji hranil po obroku, ko se njegova koncentracija v krvi poveča za približno šestkrat. Najmočnejši dražljaj za izločanje insulina je dvig koncentracije glukoze v krvi, insulinemijo pa povečajo še druge sestavine mešanega obroka. Osnovna zanka delovanja je: dvig koncentracije glukoze - dvig koncentracije insulina - posledični padec koncentracije glukoze - posledični padec koncentracije insulina.

Insulin je življenjskega pomena za ravnotežje med anabolnimi in katabolnimi procesi. Pri njegovem pomanjkanju prevlada katabolizem.

Patogeneza sladkorne bolezni

Sladkorna bolezen tipa 1

Ločimo jo na imunsko povzročeno in idiopatično obliko bolezni.

Imunsko povzročena sladkorna bolezen tipa 1. Čeprav je klinična slika ob pojavu bolezni običajno hudo izražena in nenadna, pa je navadno le končni proces tihega večletnega avtoimunskega procesa, ki počasi okvarja celice B Langerhansovih otočkov. Ob rojstvu je masa celic B normalna. Nekateri posamezniki so zaradi genetične predispozicije sprejemljivi za razvoj bolezni. Morda je pomembna navzočnost ali odsotnost več genov, vendar je najočitnejša povezava z geni MHC (major histocompatibility complex) sistema na kratki ročici šestega kromosoma. Povezanost med geni HLA sistema, ki sodelujejo pri

oblikovanju imunskega odziva, in sladkorno boleznijo tipa 1 nas navaja na misel, da je nastanek bolezni povezan z imunskimi mehanizmi.

Čeprav je genetična osnova očitno pomembna, pa vsekakor ni edina odločujoča. Drugače si ni mogoče razlagati, da zbolijo manj kot 50 % enojajčnih dvojčkov, potem ko eden že ima sladkorno bolezen tipa 1. Po drugi strani ne zbolijo vsi nosilci antigenov z visokim statističnim tveganjem za bolezen. Za nastanek bolezni je očitno pomembno tudi delovanje okolja. Pri bolniku z genetično predispozicijo začne določen sprožilec proces propadanja celic B. Sprožilec ni znan, osumljeni pa so virusi (rubella, citomegalovirus, morda Cocksackie B in influenza), čeprav dokazi (sezonsko javljanje tipa 1 v času splošnih okužb, po epidemijah) niso trdni. Nimamo namreč dokaza o uničenju celic B med okužbo samo.

V latentnem obdobju se aktivira imunski sistem. Trajanje aktivacije ni dobro znano. Posledica te aktivacije je uničenje celic B. Toleranca za glukozo je v tej fazi še normalna, vendar sposobnost izločanja insulina že popušča. Ko propade 75 % celic B, se razvije trajna hiperglikemija. Za vzdrževanje življenja je potrebno trajno nadomeščanje insulina.

Idiopatična sladkorna bolezen tipa 1. Ta oblika bolezni je mnogo redkejša kot imunsko povzročena oblika. Gre za obliko bolezni s spremenljivo potrebo po insulinu in genetičnim ozadjem, brez povezave z antigeni HLA. Večina bolnikov z idiopatično obliko je afriškega ali azijskega porekla (8).

Sladkorna bolezen tipa 2

Za nastanek sladkorne bolezni tipa 2 sta pomembni dve patofiziološki entiteti: odpornost proti insulinu in oslABLjena sposobnost celic beta trebušne slinavke za izločanje insulina. Genska osnova za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 je precej močnejša kot pri tipu 1, saj je na primer verjetnost zbolelosti med enojajčnimi dvojčki skoraj popolna (pri tipu 1 le 50-%). Kljub velikemu številu zbolelih pa genska okvara ni pojasnjena. Nastop bolezni v nasprotju s tipom 1 običajno ni buren in verjetno poteka prek faze zmanjšane tolerance za glukozo. Zdi se, da so sladkorna bolezen tipa 2, motena toleranca za glukozo in mejna bazalna glikemija etiopatogenetično enotne, razlika je samo v izraženosti hiperglikemije, ki je odvisna od genske izraženosti za motnjo tolerance. Insulin se v vseh primerih sorazmerno dobro izloča.

Mehanizmi za nastanek trajne hiperglikemije potekajo na treh ravneh:

- v trebušni slinavki, pri kateri je moteno spoznavanje koncentracije glukoze, zato izločanje insulina ni usklajeno s spodbujanjem;
- v perifernih tkivih (mišičnih in maščobnih celicah), kjer postanejo celice neodzivne na delovanje insulina;
- v jetrih, kjer je povečana tvorba glukoze med glukoneogenezo zaradi pomanjkljivega zaviranja z insulinom ali povečanega delovanja glukagona.

V patogenezi sladkorne bolezni tipa 2 sodelujejo vsi trije, delež posameznega pa ni znan (9).

Primeri

1. primer:

moški, 56 let, TV 170 cm, TT 95 kg, bančni uslužbenec
družinska anamneza: mama, brat in 2 teti po očetovi strani so sladkorni bolniki
prejšnje bolezni: 1 leto pekoče in vroče noge ponoči
problem: med prebolevanjem pljučnice so mu določili KS 12 mmol/l
tip sladkorne bolezni?

2. primer:

ženska, starost 26 let, TV: 172 cm, TT 76 kg, nosečnost 24 tednov
družinska anamneza: mama in teta sta sladkorni bolnici
prejšnje bolezni: nič
problem: pri pregledu urina je glukoza ++
tip sladkorne bolezni?

3. primer:

ženska, 23 let, TV 178 cm, TT 63kg, študentka
družinska anamneza: ni sladkorne bolezni
prejšnje bolezni: otroške bolezni, pogosti respiratorni infekti
problem: pred 1 mesecem viroza, od takrat žejna, utrujena, shujšala je 5 kg, pogosto hodi na vodo, zaspana, slabše vidi. KS 17 mmol/l, HbA1c 9,2 %, glikozurija 3, acetonurija 2.
tip sladkorne bolezni?

4. primer:

moški, 52 let, TV 174 cm, TT 63 kg, monter centralne kurjave
družinska anamneza: ne ve
prejšnje bolezni: pred 5 leti vnetje trebušne slinavke
problem: nekaj mesecev žeja, shujšal 3 kg, pogostejše mikcije, ponoči 1-2 x, zaradi žeje spil 2 l brizganca/dan + občasno pivo, KS 16 mmol/l
tip sladkorne bolezni?

Literatura:

1. Borisov P. Zgodovina medicine. Ljubljana, Cankarjeva založba 1985; 9-31.
2. Wild S, Roglic G, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-53.
3. Diabetes and impaired glucose tolerance. Global burden: prevalence and projections, 2010 and 2030. Dosegljivo na: URL: <http://www.diabetesatlas.org/book/export/html>
4. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Globalestimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice 2010; 87: 4-14.
5. Nacionalni program za obvladovanje sladkorne bolezni 2010-2020. Dosegljivo na: URL: <http://www.endodiab.si/dotAsset/6990.pdf>
6. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999: 1-59. <http://www.who.int>

7. Paulweber B, Valensi P, Lindström J, Lalic NM, McKee M, Kissimova-Skrabek K, et al. IMAGE-A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2 Diabetes. *Hormone and Metabolic Research* 2010; 42: S1-S36.
8. Slama G. Type 1 diabetes: an overview. V Pickup JC, Williams G, ur. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science Ltd, Oxford, 2003: 3.1.-3.17.
9. Kastilambros N, Tentolouris N. Type 2 diabetes: an overview. V Pickup JC, Williams G, ur. *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science Ltd, Oxford, 2003: 4.1.-4.19.