

Czy można zapobiegać rozwojowi cukrzycy typu 2 — co nowego opublikowano na ten temat na początku 2015 roku?

Is it possible to prevent the development of diabetes type 2 — what new they published to this subject at the beginning of 2015?

Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

Cukrzyca to plaga XXI wieku. Obecnie z powodu tej choroby cierpi już ponad 250 mln osób. Przewiduje się, że w 2030 roku osób dotkniętych cukrzycą będzie około 435 mln. W Polsce na cukrzycę choruje obecnie ~3,05 mln osób, a w roku 2029 liczba tych chorych zwiększy się do 3,4 mln. W niniejszym opracowaniu przedstawiono nowe wyniki badań w zakresie zapobiegania rozwojowi cukrzycy.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 223–232

Słowa kluczowe: cukrzyca, ryzyko rozwoju choroby, zapobieganie

ABSTRAKT

Diabetes is a plague of the 21st century. At present because of this illness is enduring as many as over 250 mln persons. They predict, around in the year 2030 persons touched with diabetes will be an about 435 mln persons. In Poland at present ~3,05 mln persons is having diabetes, and in 2029 the number of these sick persons will rise up to 3.4 mln. In hereby drawing up the author presents new findings on the prevention of the development of diabetes.

Choroby Serca i Naczyń 2015, 12 (4), 223–232

Key words: diabetes, risk of the development, prevention

WPROWADZENIE

Cukrzyca to plaga początku XXI wieku [1]. Liczba dotkniętych nią chorych szybko się zwiększa [2]. Cukrzycy towarzyszy również ryzyko rozwoju późnych powikłań choroby typu ślepoty, niewydolności nerek, amputacji kończyn dolnych czy też zwiększone ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych [3]. Wśród czynników biorących udział w patogenezie tego schorzenia najistotniejszym jest otyłość, ponieważ towarzyszą jej wzrost in-

sulinooporności, aktywacja układu immunologicznego oraz wzrost syntezy cytokin i adipokina. Wyniki nowych badań sugerują, że przewlekły stan zapalny tkanki tłuszczowej oraz pobudzenie komórek β są wynikiem adaptacji układu immunologicznego do otyłości. Stan zapalny i autoimmunologiczny w czasie hiperglikemii prowadzi do zwiększenia ekspresji antygenów na komórkach β . Prowadzi to do przyspieszonej apoptozy komórek β . U 10% fenotypowych chorych na cukrzycę typu 2 występują przeciwciała. Wśród cytokin, których stężenie wzrasta jeszcze przed rozwojem cukrzycy typu 2, należy wymienić: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), interleukinę 1β (IL- 1β), IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18, czynnik chemotaktyczny monocytów 1 (MCP-1, *monocyte che-*

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
e-mail : wgrzeszczak@sum.edu.pl

Tabela 1. Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy w badanej grupie (na podstawie [4])

Płeć	Rok			
	1970	1980	1990	2000
Kobiety				
Wiek	46 (4)	47 (5)	47 (4)	46 (4)
BMI [kg/m ²]	25,0 (4,3)	24,8 (4,5)	25,6 (5,3)	26,4 (6,0)
Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy (liczba/1000 osób)	2,6 (1,5–4,5)	3,8 (2,5–5,7)	4,7 (3,3–6,7)	3,6 (2,3–5,6)
Mężczyźni				
Wiek	46 (4)	47 (5)	47 (4)	46 (4)
BMI [kg/m ²]	26,9 (3,2)	27,0 (3,4)	27,8 (3,9)	28,0 (4,3)
Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy (liczba/1000 osób)	3,4 (2,1–5,5)	4,5 (3,1–6,6)	7,4 (5,5–9,9)	7,5 (5,4–10,5)
Cała badana grupa				
Roczne ryzyko rozwoju cukrzycy (liczba/1000 osób)	3,0 (2,1–4,3)	4,1 (3,2–5,5)	6,0 (4,8–7,5)	5,5 (4,2–7,1)

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

motactic protein 1), haptoglobinę i fibrynogen. Nasilenie immunologicznego stanu zapalnego jest podobne u osób z nietolerancją glukozy i u chorych na cukrzycę.

Cukrzyca typu 2 jest wiodącą przyczyną nadumieralności. Wykazano ponadto 50-procentowy wzrost zachorowalności z powodu cukrzycy w ostatnich 10 latach. Cukrzyca jest również 7. pod względem częstości przyczyną zgonów. Większość wywoływanych przez nią powikłań dotyczy małych i dużych naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 towarzyszą zwiększone ryzyko pogorszenia czynności poznawczych oraz zwiększone ryzyko przyspieszenia ich powstania. U chorych wzrasta zagrożenie wystąpienia demencji oraz choroby Alzheimera. W przypadku chorych na cukrzycę typu 2 pogorszenie czynności poznawczych dotyczy głównie zaburzeń pamięci. W patogenezie pogarszania się pamięci patologia obejmuje przede wszystkim hipokamp. Naukowcy już wcześniej opisali fakt, że u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do zmniejszenia jego objętości. Utrzymująca się hiperglikemia zaburza mikrostruktury hipokampu.

Abraham i wsp. [4] badali, jaki był trend zachorowalności na cukrzycę w ostatnich 40 latach. W tym celu do badania włączono uczestników *Framingham Heart Study*. Do badania włączono 4795 osób w wieku 40–55 lat (średni wiek 45,3 roku) niechorujących wyjściowo na cukrzycę. W badanej grupie było 51,6% kobiet oraz 48,4% mężczyzn. Przeprowadzono u nich badania w kierunku cukrzycy w latach: 1970, 1980, 1990, 2000. Cukrzycę rozpoznawano w przypadku glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) większej lub równej 126 mg/dl albo na podstawie faktu przyjmowania przez chorych leków przeciwcukrzycowych. Autorzy przeprowadzili badanie regresji ryzyka rozwoju cukrzycy zależnie od płci oraz

występowania nadwagi i otyłości. Najważniejsze wyniki badań przedstawiono w tabeli 1 [4].

Porównując pozostałe uzyskane wyniki z wynikami z roku 1970 łatwo się przekonać, że ryzyko zachorowania na cukrzycę było istotnie wyższe w badanej grupie w latach 1990–2000 (odpowiednio 1,99 [1,3–3,03] i 1,81 [1,16–2,82]). Ponadto ryzyko to w latach 1990–2000 było istotnie wyższe u mężczyzn (odpowiednio 21,6 [1,24–3,76] i 2,20 [1,24–3,92]). Nie stwierdzono wyższego ryzyka u kobiet.

Identyfikacja czynników odpowiedzialnych za rozwój cukrzycy typu 2 jest niezwykle istotna w zapobieganiu oraz w spowalnianiu progresji tej choroby. W ostatnim dziesięcioleciu XX wieku nie zaobserwowano natomiast wzrostu zachorowalności na cukrzycę mimo zwiększenia się liczby przypadków otyłości. Dlaczego? Autorzy sugerują, że mogły na to wpłynąć następujące czynniki: 1) wyczulenie na wczesną diagnostykę cukrzycy; 2) precyzyjne metody rozpoznawania. Badacze [4] podkreślają jednak bardzo wysoki odsetek osób z *prediabetes*, który wynosił odpowiednio: w latach 1999–2002 — 25,4%, w latach 2003–2006 — 24,6%, zaś w latach 2007–2010 — 27,5%.

ZAPOBIEGANIE ROZWOJOWI CUKRZYCY

Predyspozycje genetyczne

Ogromnemu wzrostowi liczby przypadków otyłości towarzyszy obecnie zwiększenie zachorowalności na cukrzycę typu 2. Antropometryczny pomiar otyłości przez oznaczenie współczynnika talia/biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*) jest wiarygodnym parametrem oceny ryzyka rozwoju cukrzycy. Epidemii otyłości towarzyszy także wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy, co jest wynikiem du-

żej ekspozycji wątroby na obecność wolnych kwasów tłuszczowych. Wzrost ich stężenia powoduje narastanie insulinooporności i hiperinsulinemii. Badania dotyczące genetycznej predyspozycji do rozwoju otyłości centralnej jako czynnika ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 są nieliczne.

Huang i wsp. [5] dokonali w swoim badaniu oceny związku między predyspozycją genetyczną do centralnej otyłości ocenianej na podstawie WHR a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Do badania włączono 2591 chorych na cukrzycę typu 2 i 3052 osób bez cukrzycy. Autorzy wykazali, że genetyczne ryzyko rozwoju otyłości centralnej pociąga za sobą wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. Taki wynik dotyczył zarówno kobiet, jak i mężczyzn.

Otyłość

Wyniki nowych badań sugerują, że przewlekły stan zapalny tkanki tłuszczowej oraz pobudzenie komórek β są wynikiem adaptacji układu immunologicznego do otyłości. Stan zapalny i autoimmunologiczny w czasie hiperglikemii prowadzi do zwiększenia ekspresji antygenów na komórkach β , co powoduje przyspieszoną apoptozę tych komórek. U 10% fenotypowych chorych na cukrzycę typu 2 występują przeciwciała.

Wśród cytokin, których stężenie wzrasta jeszcze przed rozwojem cukrzycy typu 2, należy wymienić: CRP, IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-18, MCP-1, heptoglobinę i fibrynogen. Nasilenie immunologicznego stanu

zapalnego jest podobne u osób z nietolerancją glukozy i u chorych na cukrzycę.

Grassmann i wsp. [6] za cel badania przyjęli ocenę parametrów immunologicznych zapalenia u osób z *prediabetes* i chorych na cukrzycę. Badaniem objęto 15 010 osób (7584 mężczyzn i 7426 kobiet) w wieku 35–74 lat. *Prediabetes* występowało u 1425 osób, zaś 1299 chorowało na cukrzycę. Najbardziej interesujące wyniki badań zawiera tabela 2 [6]. Autorzy na zakończenie wnioskują, że pacjenci z *prediabetes* i chorzy na cukrzycę różnią się od osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej profilem immunologicznym. Istotne różnice, zdaniem autorów, istnieją również w tym zakresie między osobami z *prediabetes* i chorymi na cukrzycę.

Szybko wzrasta liczba osób z nadwagą i otyłością. Z kolei istniejąca otyłość często prowadzi do rozwoju cukrzycy typu 2. Zmniejszenie masy ciała o 5–10% powoduje obniżenie ryzyka wystąpienia powikłań otyłości oraz pociąga za sobą znaczną poprawę jakości życia chorych. Niestety zmniejszenie masy ciała jest dość trudne do osiągnięcia.

Linaglizyd to analog glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) w 97% zgodny z naturalnym GLP-1. Jest on wskazany w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2 w dawce 0,6–1,8 mg/dobę. Zmniejszenie masy ciała po jego zastosowaniu obserwuje się w przypadku dawki od 3 mg/dobę. Przyczynami są ograniczenie apetytu oraz wzrost wydatkowanej energii.

Tabela 2. Ocena parametrów stanu zapalnego u pacjentów z prediabetes, u chorych na cukrzycę i u osób bez tych zaburzeń (na podstawie [6])

Parametr	Zdrowi	Osoby z prediabetes	Chorzy na cukrzycę	Znamiennosć statystyczna różnic		
				Zdrowi v. osoby z prediabetes	Zdrowi v. chorzy na cukrzycę	Osoby z prediabetes v. chorzy na cukrzycę
Liczba badanych	12 152	1425	1299	–	–	–
Liczba leukocytów [G/l]	6,8	7,3	7,6	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Liczba granulocytów [G/l]	4,24	4,53	4,74	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Liczba limfocytów [G/l]	1,78	1,89	1,89	< 0,0001	< 0,0001	NS
Liczba monocytów [G/l]	0,40	0,42	0,46	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Liczba płytek krwi [G/l]	269	270	262	< 0,0013	< 0,0001	< 0,0001
Stężenie IL-1RA [pg/ml]	310,7	350,8	404,9	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Stężenie IL-18 [pg/ml]	222	233	260	0,05	< 0,0001	< 0,0001
Stężenie CRP [mg/l]	1,40	2,30	2,40	< 0,0001	< 0,0001	0,0078
Stężenie neopteryny [pmol/l]	5,40	5,40	5,90	NS	< 0,0001	< 0,0001
Stężenie albumin [g/l]	42	41	41	< 0,0001	< 0,0001	NS
Stężenie fibrynogenu [mg/dl]	315	345	359	< 0,0001	< 0,0001	0,00038
Odsetek hematokrytu (%)	41,9	42,2	41,9	NS	NS	NS

IL — interleukina; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; NS — nieznamienne statystycznie

Tabela 3. Zmiana masy ciała i innych parametrów u osób z otyłością leczonych linagliutdem lub przyjmujących placebo po 56 tygodniach obserwacji (na podstawie [7])

Parametr	Grupa leczonych linagliutdem	Grupa przyjmujących placebo	p
% zmian masy ciała	-8,6 ± 6,7	-2,6 ± 5,7	< 0,001
Utrata kilogramów	-8,4 ± 7,3	-2,8 ± 6,5	< 0,001
% chorych z utratą ≥ 5% masy ciała	63,2	27,1	< 0,001
% chorych z utratą ≥ 10% masy ciała	33,1	10,6	< 0,001
Zmiana HbA _{1c} (%)	-0,3 ± 0,28	-0,06 ± 0,3	< 0,001
Zmiana ciśnienia tętniczego [mm Hg]	-4,2 ± 12,2	-1,5 ± 12,4	< 0,001
Zmiana stężenia cholesterolu frakcji LDL (%)	-3,0	-1,0	< 0,002
Zmiana stężenia cholesterolu frakcji HDL (%)	2,3	0,7	< 0,001

HbA_{1c} — hemoglobina glikowana; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości

Pi-Sunyer i wsp. [7] badali wpływ stosowania linagliutdu w dawce 3 mg/dobę na zmniejszenie masy ciała u osób otyłych wyjściowo bez cukrzycy typu 2. Do badania włączono 5731 osób z otyłością, bez cukrzycy (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] wyjściowo ≥ 30 kg/m²). Badanie prowadzono wśród leczonych linagliutdem (2487) oraz w grupie przyjmującej placebo (1244). Najistotniejsze wyniki podano w tabeli 3 [7].

Autorzy, reasumując, stwierdzają, że linagliutdy w dawce 3,0 mg/dobę podawany podskórnie powoduje istotną redukcję masy ciała oraz prowadzi do poprawy wyrównania zaburzeń metabolicznych (glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidów) u chorych z otyłością.

Wysiłek fizyczny + metformina

W wielu programach cukrzycowych wskazuje się, że można zapobiegać rozwojowi cukrzycy. Wykazano to między innymi w badaniach DPP (*Diabetes Prevention Program*) i DPPOS (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study*) [8].

W zapobieganiu cukrzycy typu 2 kluczowe znaczenie mają wysiłek fizyczny oraz zmniejszenie masy ciała. Redukcja masy ciała oraz regularne wykonywanie ćwiczeń fizycznych istotnie zwiększają, zależny od insuliny, pobór glukozy przez mięśnie. Niezwykle istotna wydaje się zatem wiedza na temat homeostazy glukozy u chorych na cukrzycę typu 2 podczas wysiłku fizycznego.

U wspomnianych chorych regulacja wątrobowej produkcji glukozy jest zaburzona. Glukoneogeneza na czczo jest u nich wyższa o 65–70%. Uzyskane dotychczas wyniki badań na temat wpływu wysiłku na glukoneogenezę są niejednoznaczne. Wykazano, że po wysiłku glukoneogeneza wątrobowa maleje. Nie wszyscy badacze jednak potwierdzają to stwierdzenie.

Metformina jest lekiem stosowanym w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, którego wpływ na glikemię polega na hamowaniu wątrobowej glukoneogenezy. Sugeruje się, że jest to efekt zmniejszenia prekursorów tego procesu (zmniejszenie wyłapywania mleczanów przez wątrobę). Sugeruje się również, że może to być efekt wzrostu wrażliwości na insulinę poprzez aktywację kinazy białkowej aktywowanej przez monofosforan adenozyny (AMPK, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*) w mięśniach. Glukoneogeneza maleje o 12–26% po podaniu 1,0 metforminy (2 razy/d.). U chorych na cukrzycę typu 2 leczonych pochodną sulfonilomocznika glukoneogeneza maleje o 64% po podaniu metforminy w dawce 500 mg (2 razy/d.).

Hansen i wsp. [9] przedstawili zmiany w homeostazie glukozy przed, w trakcie oraz 45 min po wysiłku u osób zdrowych i u chorych na cukrzycę typu 2 (tab. 4) [8, 9].

Autorzy [9] wykazali, że klirens metaboliczny glukozy w stosunku do wartości wyjściowych był podobny podczas wysiłku u chorych na cukrzycę typu 2 i w grupie kontrolnej. Istotnej poprawie uległ u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych metforminą. Badacze sugerują zatem, że stosowaniu metforminy towarzyszy istotna poprawa homeostazy glukozy w trakcie wysiłku.

Czynniki niebariatryczne

Powszechnie panuje pogląd, że cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą i trudno się z tym nie zgodzić. Jednak, z całą pewnością, cukrzycę typu 2 można kontrolować, choć mówi się, że nie można jej wyleczyć. Uważa się, że rozpoczęte leczenie hipoglikemizujące może być nie tylko kontynuowane, ale — co ważniejsze — bardzo intensyfikowane. Jak wykazano w badaniach, remisję cukrzycy typu 2 może spowodować zmniejszenie

Tabela 4. Najciekawsze wyniki z przeprowadzonych badań (na podstawie [8, 9])

Badany parametr	Wyjściowo			W trakcie wysiłku			45 min po wysiłku		
	DM2	DM2 + Met	Grupa kontrolna	DM2	DM2 + Met	Grupa kontrolna	DM2	DM2 + Met	Grupa kontrolna
Stężenie insuliny [pmol/l]	72 ± 11	64 ± 10	44,3	2,565 ± 286	2608 ± 458	1566 ± 129	4363 ± 942	5239 ± 928	3735 ± 441
Stężenie C-peptydu [pmol/l]	742 ± 87	621 ± 72	492 ± 43	30686 ± 3544	28109 ± 3508	15654 ± 4380	16411 ± 5859	14312 ± 5505	18161 ± 5161
Stężenie glukagonu [pg/ml]	266 ± 97	297 ± 86	72 ± 11	14362 ± 5024	13633 ± 4936	15654 ± 4380	16411 ± 5859	14312 ± 5505	18161 ± 5161
Stężenie kortyzolu [mg/ml]	91 ± 11	87 ± 14	72 ± 11	4932 ± 424	4610 ± 450	4290 ± 481	8379 ± 811	7609 ± 973	7022 ± 730

DM2 (*diabetes mellitus type 2*) — cukrzyca typu 2; Met — metformina

masy ciała, głównie u chorych leczonych bariatrycznie. W przeprowadzonym, randomizowanym badaniu *Look Head* wykazano, że u chorych na cukrzycę, którzy zmienili styl życia, doszło do remisji cukrzycy typu 2, co dowodzi, że nie tylko operacje bariatryczne są skuteczne w tym zakresie. Zmiana stylu życia prowadzi do remisji choroby nie tylko ze względu na poprawę czynności komórek β , ale również w wyniku poprawy wrażliwości hepatocytów na insulinę. Autorzy z *American Diabetes Association* (ADA) incydenty wyróżnili 3 grupy remisji:

- 1) częściowej remisji — po roku odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) w zakresie 5,7–6,4%, zaś stężenie FPG 100–125 mg/dl;
- 2) całkowitej remisji — po roku odsetek HbA_{1c} poniżej 5,7%, zaś FPG poniżej 100 mg/dl;
- 3) długo utrzymującej się remisji — po 5 latach HbA_{1c} poniżej 5,7%, zaś FPG poniżej 100 mg/dl.

Karter i wsp. [10] postanowili zidentyfikować czynniki niebariatryczne związane z remisją cukrzycy typu 2. Do badania zakwalifikowali 12 2781 dorosłych z tą chorobą. Najciekawsze wyniki przedstawiono w tabeli 5, natomiast w tabeli 6 podano liczbę remisji zależnie od przebiegu choroby.

Autorzy po przeprowadzeniu badań i analiz wnioskują, że remisja u chorych na cukrzycę typu 2 jest możliwa, jednak występuje rzadko. Największe szanse na remisję mają osoby:

- w wieku poniżej 45 lat;
- z cukrzycą trwającą krócej niż 2 lata;
- z wyjściowym HbA_{1c} poniżej 5,7%;
- u których w ostatnim roku nie stosowano leków przeciwcukrzycowych;
- z BMI w zakresie 30–35 kg/m^2 ;
- z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1.;
- bez dyslipidemii.

Tabela 5. Incydenty remisji cukrzycy typu 2 (na podstawie [10])

Grupy remisji	Liczba osób/ /1000 osobolat	95-proc. CI
Częściowa remisja	2,8	2,6–2,9
Całkowita remisja	0,24	0,20–0,28
Długo utrzymująca się remisja	0,04	0,01–0,06

CI (*confidence interval*) — przedział ufności**Tabela 6. Incydenty remisji cukrzycy typu 2 w całej badanej grupie i w poszczególnych podgrupach chorych (na podstawie [10])**

Grupa chorych	Liczba incydentów remisji/1000 osobolat	95% CI
Cała grupa	3,00	2,86–3,34
Cukrzyca trwająca < 2 lat	8,77	8,15–9,39
Cukrzyca trwająca > 10 lat	0,67	0,53–0,80
Wyjściowa terapia — bez leków	24,80	29,56–26,04
Wyjściowa terapia — leki doustne	0,51	0,44–0,57
Wyjściowa terapia — insulinoterapia	0,10	0,04–0,17

Gospodarka wapniowa

Wapń w organizmie człowieka, poza istotnym wpływem na mineralizację krwi, odgrywa również ważną rolę w wielu procesach biologicznych — bierze udział w powstawaniu insulinooporności i wydzielaniu insuliny, wpływając w znaczny sposób na homeostazę wapniową. Wydzielanie insuliny wskutek wzrostu glikemii zależy od stężenia Ca^{2+} . Wzrostowi zawartości wapnia w cytozolu komórki towarzyszy zwiększenie ekspresji transporterów GLUT4 w mięśniach, co prowadzi do wzrostu, zależne-

Tabela 7. Związek między stężeniem całkowitym wapnia a ryzykiem rozwoju cukrzycy u badanych osób (na podstawie [11])

Parametr	Tercyl stężenia wapnia			p dla trendu	HR
	Niskie	Średnie	Wysokie		
Liczba badanych	222	235	250	–	–
Stężenie wapnia [mg/dl]	9,01 ± 0,28	9,60 ± 0,13	10,20 ± 0,29	–	–
Cukrzyca (%)	9,0	10,4	13,2	–	–
Ryzyko rozwoju cukrzycy	1,0	1,21 (0,67–2,17)	1,40 (0,79–2,46)	0,24	1,51 (1,01–2,27)

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka

go od insuliny, transportu glukozy do komórek. Wydaje się, że zaburzenia homeostazy glukozy mogą odgrywać ważną rolę w rozwoju cukrzycy typu 2.

W dotychczas przeprowadzonych badaniach dowiedziono, że stężenie wapnia jest wyższe u chorych z cukrzycą w porównaniu do osób nią nie dotkniętych.

Becerra-Tomas i wsp. [11] w prospektywnym badaniu analizowali zależności między całkowitym stężeniem wapnia a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 u chorych z grupy wysokiego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Do badania włączono 7447 osób z grupy PREDIMED obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Byli poddani obserwacji przez 4,78 roku; w tym czasie zidentyfikowano 77 nowych przypadków cukrzycy. W tabeli 7 zaprezentowano zależności między stężeniem całkowitym wapnia a ryzykiem rozwoju cukrzycy u badanych osób [11].

Autorzy, podsumowując swoje spostrzeżenia, stwierdzili, że wzrostowi wartości stężenia wapnia towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 w grupie osób obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Witamina D

Obecnie postuluje się związek między występowaniem powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę a niedoborem witaminy D. W wielu badaniach wykazano powiązania między niskim stężeniem tej witaminy a ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

W badaniu FIELD analizowano związek między stężeniem witaminy D a obecnością powikłań mikro- i makronaczyniowych u chorych na cukrzycę. Herrmann i wsp. [12] badali zależność między stężeniem witaminy D a ryzykiem rozwoju powikłań naczyniowych u chorych na cukrzycę. Ścisłe rzecz biorąc, autorzy badali zależność między wyjściową wartością 25OHD a ryzykiem wystąpienia incydentu dotyczącego dużych naczyń (zawał, udar) i małych naczyń (retionopatia, nefropatia, neuropatia, amputacja) u chorych na cukrzycę. Badanie

Tabela 8. Ryzyko wystąpienia makro- i mikronaczyniowych powikłań u chorych na cukrzycę typu 2 zależnie od stężenia 25OHD (na podstawie [12])

Powikłanie Stężenie 25OHD [μmol/l]	Model	
	Niedopasowany	Dopasowany
Makronaczyniowe		
> 63	1,00	1,00
50–63	0,99 (0,84–1,17)	1,00 (0,84–1,18)
36–50	1,07 (0,91–1,24)	1,10 (0,94–1,28)
< 36	1,19 (1,02–1,40)	1,21 (1,03–1,43)
Mikronaczyniowe		
> 63	1,00	1,00
50–63	0,98 (0,86–1,13)	0,95 (0,82–1,09)
36–50	1,07 (0,97–1,21)	1,02 (0,89–1,16)
< 36	1,18 (1,03–1,34)	1,10 (0,95–1,26)

prowadzono przez 5 lat trwania badania FIELD. Ryzyko wystąpienia makro- i mikronaczyniowych powikłań u chorych na cukrzycę typu 2 zależnie od występującego stężenia 25OHD przedstawiono w tabeli 8.

Autorzy na zakończenie swojej pracy wnioskujeją, że u chorych na cukrzycę typu 2 niskiemu stężeniu 25OHD towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju powikłań makro- i mikronaczyniowych.

W badaniach naukowych wykazano, że zmniejszenie masy ciała prowadzi do obniżenia ryzyka rozwoju cukrzycy. Opierając się na badaniach wstępnych, dowiedziono, że niedobór witaminy D bierze udział w patogenezie cukrzycy typu 2. Wysunięto hipotezę, że nieadekwatne stężenie tej witaminy odgrywa ważną rolę w patogenezie cukrzycy. Dlaczego? Otóż niedobór ten prowadzi do zaburzeń czynności komórek β trzustki oraz do nasilenia insulinooporności. W prospektywnych badaniach korelacyjnych wykazano ujemną korelację między stężeniem 25OHD a ryzykiem rozwoju cukrzycy.

Pittas i wsp. [13] za cel postawili sobie znalezienie zależności między stężeniem witaminy D a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 oraz zależność między suplemen-

Tabela 9. Najistotniejsze wyniki badań zależności między zaburzeniami lipidowymi a rozwojem cukrzycy (na podstawie [14])

Badany parametr	Osoby, u których nie rozwinęła się cukrzyca	Osoby, u których po obserwacji rozwinęła się cukrzyca	Znamiennosc statystyczna p
Wiek (lata)	61,7 ± 10,3	60,8 ± 9,5	NS
Wysiłek — MET (min/tydz.)	5,836	5,810	NS
BMI [kg/m ²]	27,6	31,1	0,0001
LP-IR	40,7	54,3	0,0001
Stężenie glukozy [mg/dl]	87,8	100,8	0,0001
Stężenie insuliny [mU/l]	6,0	9,5	0,0001
Wskaźnik HOMA-IR	1,3	2,4	0,0001
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl]	53,4	46,7	0,0001
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl]	118,0	117,6	NS
Stężenie triglicerydów [mg/dl]	123,5	152,0	0,0001
Wielkość cząsteczek HDL [nm]	9,29	9,13	0,0001
Wielkość cząsteczek LDL [nm]	20,8	20,58	0,0001
Wielkość cząsteczek VLDL [nm]	42,7	51,7	0,0001

MET (*metabolic equivalent*) — ekwiwalent metaboliczny; NS — nieznamienne statystycznie; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; LP-IR (*lipoprotein insulin resistance index*) — współczynnik oporności lipoprotein; HOMA-IR (*insulin resistance index*) — współczynnik innsulinooporności; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; VLDL (*very-low density lipoprotein*) — lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości

tacją witaminy D a ryzykiem rozwoju cukrzycy u osób z grupy wysokiego ryzyka (badanie D2d). Badanie rozpoczęło się w 2013 roku. Włączono do niego osoby w wieku 30 i więcej lat, z BMI w zakresie 24–42 kg/m². Przez 3 lata badani będą otrzymywali witaminę D w dawce 4000 j.m. lub placebo. Na niezwykle cenne wyniki tego projektu będziemy musieli jeszcze, niestety, poczekać przez kolejne 3 lata. Dopiero wówczas będą możliwe wszelkie komentarze.

Zaburzenia lipidowe

Wysokie stężenie triglicerydów oraz niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) zwykle poprzedzają rozwój cukrzycy, ponieważ stanowią przyczynę obniżenia, mediowanego przez insulinę, hamowania wydzielania cząsteczek lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL, *very-low density lipoprotein*) — często w czasie, gdy jest jeszcze hamowana wątrobowa produkcja glukozy. W rezultacie dochodzi do wydzielania dużych, bogatych w triglicerydy cząsteczek VLDL i do rozwoju hipertriglicerydemii. Na podstawie rezonansu magnetycznego wykazano, że wyższemu stężeniu VLDL i obniżonemu stężeniu cholesterolu frakcji LDL, przy mniejszym rozmiarze cząsteczek LDL i HDL i cząsteczek VLDL, towarzyszą narastanie insulinooporności oraz wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy. Oporności insulino-

wej wpływającej na to nasilenie zaburzeń lipidowych towarzyszą zmiany insulinooporności.

Mackey i wsp. [14] poszukiwali związku między zależnymi od stężenia lipidów zmianami insulinooporności, a zmianą wielkości cząsteczek lipoprotein oraz ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 2 (badanie MESA [*The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*]).

Autorzy przebadali 5314 osób w wieku 45–84 lat wyjściowo bez cukrzycy i bez chorób układu sercowo-naczyniowego. W trakcie obserwacji trwającej 7,7 roku zidentyfikowano 656 przypadków cukrzycy *de novo*. Autorzy określili wielkość cząsteczek lipoprotein metodą spektroskopii MR. W tabeli 9 zaprezentowano najistotniejsze wyniki badań.

Autorzy uznali, że wśród nowych, niezależnych czynników ryzyka rozwoju cukrzycy należy także wymienić zmiany wartości LP-IR, duże cząsteczki VLDL oraz zmiany stosunku stężeń triglicerydów/cholesterolu frakcji HDL.

Spożycie alkoholu

Umiarkowanemu spożywaniu alkoholu towarzyszy obniżenie ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2, i to zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, mimo że istnieją w tym względzie pewne różnice. Konsumpcja 24 g alkoholu dziennie obniża ryzyko rozwoju cukrzycy u kobiet o 40%, zaś u mężczyzn dawka 22 g na dzień powoduje spadek tego

Tabela 10. Ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 zależnie od palenia tytoniu (na podstawie [16])

Analizowana grupa	Nigdy niepalący	Wcześniej palący		Obecnie palący	
		HR	95% CI	HR	95% CI
Mężczyźni zależnie od wieku	1,0	1,45	1,31–1,60	1,57	1,41–1,75
Mężczyźni zależnie od wieku i edukacji oraz spożycia alkoholu, kawy i mięsa	1,0	1,40	1,26–1,55	1,43	1,27–1,61
Mężczyźni zależnie od wieku i edukacji oraz spożycia alkoholu, kawy i mięsa + BMI	1,0	1,29	1,15–1,45	1,57	1,38–1,74
Kobiety zależnie od wieku	1,0	1,06	0,96–1,16	1,05	0,96–1,16
Kobiety zależnie od wieku i edukacji oraz spożycia alkoholu, kawy i mięsa	1,0	1,18	1,07–1,30	1,13	1,03–1,25
Kobiety zależnie od wieku i edukacji oraz spożycia alkoholu, kawy i mięsa + BMI	1,0	1,23	1,10–1,37	1,47	1,32–1,65

HR (*hazard ratio*) — współczynnik ryzyka; CI (*confidence interval*) — przedział ufności BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

ryzyka zaledwie o 13%. Wpływ alkoholu na redukcję ryzyka rozwoju cukrzycy wynika z jego oddziaływania na insulinowrażliwość oraz z jego działania przeciwzapalnego, a także wpływu na stężenie adiponektyny.

Schrieks i wsp. [15] analizowali wpływ spożycia alkoholu na insulinowrażliwość oraz glikemię. Do badania włączono prace opublikowane i dostępne w bazie *PubMed* obejmujące okres do sierpnia 2014 roku. Wykazali, że spożycie alkoholu nie wpływa na zmianę insulinowrażliwości ani na FPG. Zmniejsza jednak, jak dowiedli autorzy, HbA_{1c} i stężenie insuliny na czczo. Ponadto u kobiet powoduje obniżenie stężenia insuliny na czczo oraz poprawia insulinowrażliwość, czego nie stwierdzono u mężczyzn. W przypadku spożycia alkoholu przekraczającego dawkę 40 g na dzień wyniki były nieadekwatne. Autorzy sugerują, że spożycie alkoholu może wpływać na obniżenie glikemii, stężenia insuliny oraz HbA_{1c} u osób bez cukrzycy. Może również poprawiać insulinowrażliwość u kobiet.

Palenie tytoniu

Paleniu tytoniu towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2. W badaniu prospektywnym przeprowadzonym w 2007 roku dowiedziono, że ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 u osób palących wzrasta o około 44% (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 51,44, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,31–1,58). Z kolei w badaniach prospektywnych prowadzonych w roku 2014 wykazano wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u osób palących o 37% (OR = 1,37, 95% CI 1,31–1,44). Ryzyko to jest nieco wyższe u palących mężczyzn niż u palących kobiet. Przyczyna tego stanu nie jest jednak dotychczas poznana. W badaniach naukowych udowodniono, że palenie

tytoniu zwiększa stężenie glukozy w trakcie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) i zaburza wrażliwość na insulinę. Ponadto palenie zwiększa zużycie energii i obniża apetyt, co powoduje spadek masy ciała. Palący cechuje niższe BMI niż niepalących, ale równocześnie — większa kumulacja tłuszczu trzewnego. W tej sytuacji wydaje się prawdopodobnym, że u palących występuje zwiększona insulinoooporność wskutek większej ilości tłuszczu trzewnego. W konsekwencji zwiększa to ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2.

Palący często charakteryzuje mniejsza aktywność fizyczna, a także większe spożycie alkoholu. Spożywają również mniejsze ilości owoców i warzyw. Ponadto palący to często również osoby o niskim statusie socjoekonomicznym.

Annemieke i wsp. [16] poszukiwali powiązań między paleniem tytoniu a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, uwzględniając w tym liczne czynniki mogące modyfikować ten efekt. W swoich analizach wykorzystali dane z badania EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Do badania włączyli 12 403 chorych na typ 2 cukrzycy oraz 16 835 osób bez cukrzycy typu 2. Wszystkich podzielono na 3 grupy: 1) nigdy niepalących, 2) wcześniej palących i 3) obecnie palących. Najciekawsze wyniki badań zawarto w tabeli 10.

Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że palenie tytoniu w okresie przed badaniem oraz w jego trakcie zwiększało ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w porównaniu z nigdy niepalącymi kobietami i mężczyznami oraz niezależnie od innych czynników ryzyka. Należy podkreślić, że palenie jest czynnikiem podlegającym modyfikacji i jego zaprzestanie obniża ryzyko rozwoju choroby.

Tabela 11. Stężenie badanych parametrów zależnie od wyjściowego stężenia adiponektyny (na podstawie [18])

Badany parametr	Stężenie adiponektyny [$\mu\text{g/ml}$]				Znamiennosc statystyczna różnic
	$\leq 5,13$	$> 5,13-7,16$	$> 7,16-10,35$	$> 10,35$	
Wiek (lata)	57 ± 12	61 ± 11	66 ± 11	70 ± 11	$p < 0,001$
BMI [kg/m^2]	27,7	27,9	26,1	24,2	$p < 0,001$
CRP [mg/dl]	3	3	4	4	NS
eGFR	76	75	72	69	$p = 0,023$
Stężenie cholesterolu całkowitego [mmol/l]	4,9	4,9	4,9	4,8	NS
Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mmol/l]	1,2	1,3	1,4	1,5	$p < 0,001$
Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mmol/l]	3,0	3,1	3,0	2,9	NS
Stężenie TG [mmol/l]	1,3	1,0	0,9	0,8	$p < 0,001$

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; NS — nieznamienne statystycznie; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej; HDL (*high-density lipoprotein*) — lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoprotein*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; TG (*triglycerides*) — triglicerydy

Sen

Sen jest procesem, który uczestniczy w regulacji przemian hormonalnych i neurohormonalnych. W innych badaniach wykazano z kolei zależność typu U między długością snu a cukrzycą typu 2. Udowodniono, że dłużej i krótkiemu okresowi snu towarzyszy wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2.

Shan i wsp. [17] oceniali zależność między długością snu a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Do badania włączono dwa badania z baz *PubMed* i *Embase* przeprowadzone przed 20 marca 2014 roku. Ponadto włączono do niego 11 dobrze udokumentowanych innych badań. Łącznie poddano analizie 18 443 chorych na cukrzycę typu 2 spośród 482 502 osób. Obserwowano ich przez 2,5–6,0 lat. Autorzy wykazali, że najniższe ryzyko rozwoju cukrzycy występuje u osób, u których sen trwa 7–8 godzin na dobę, przy czym ryzyko to wzrasta o 9% na każdą godzinę skracającą sen (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 1,09, 95% CI 1,04–1,15) oraz o 14% na każdą godzinę wydłużającą go (HR = 1,24, 95% CI 1,03–1,26). Reasumując, badacze stwierdzają, że istnieje zależność typu U między czasem trwania snu a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Ryzyko to jest najniższe u osób śpiących od 7 do 8 godzin na dobę.

Adiponektyna

Adiponektyna jest hormonem syntetyzowanym przez adipocyty. Charakteryzuje się działaniem przeciwzapalnym i zwiększającym insulinowrażliwość. U chorych z zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak oty-

łość, stany zapalne, insulinooporność i cukrzyca typu 2, jej osoczowe stężenie jest obniżone. W badaniach obserwacyjnych wykazano ujemną korelację między osoczym stężeniem adiponektyny a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2.

Adiponektyna swoje działanie wywiera poprzez aktywację AMP zależnej kinazy, hamując w ten sposób wątrobową glukoneogenezę oraz pobudzając utlenianie tłuszczów w wątrobie i w mięśniach, poprzez to zwiększając pobór przez nie glukozy. Poprawia również wydzielanie insuliny. Ponadto adiponektyna poprawia czynność komórek β trzustki.

Lindberg i wsp. [18] poszukiwali zależności między stężeniem adiponektyny a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 u chorych po zawale serca. Do badania włączono 666 chorych po przebytych zawale serca, bez cukrzycy, leczonych przezskórną interwencją wieńcową (PCI, *percutaneous coronary intervention*) w okresie od września 2006 roku do grudnia roku 2008. Przed interwencją pobrano próbki krwi w celu oznaczenia między innymi stężenia adiponektyny. Badanych obserwowano średnio 5,7 roku (5,1–6,1 roku). W trakcie obserwacji u 6% osób rozwinęła się cukrzyca. Najciekawsze wyniki badań zaprezentowano w tabeli 11.

W związku z faktem, że niskiemu stężeniu adiponektyny towarzyszyło podwyższone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 ($p < 0,001$), autorzy sugerują, że niskie stężenie adiponektyny jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 u chorych po przebytych zawale serca.

PODSUMOWANIE

W patogenezie rozwoju cukrzycy typu 2 bierze udział wiele czynników, a wśród nich czynniki genetyczne i niegenetyczne. Niniejsza praca stanowi podsumowanie wiedzy na temat czynników ryzyka rozwoju cukrzycy oparte na publikowanych ostatnio wynikach badań naukowych. Poza wspomnianymi czynnikami genetycznymi istotne znaczenie w patogenezie tego schorzenia mają również otyłość, brak aktywności fizycznej, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz lipidowej, zaburzenia gospodarki witaminą D, sen, spożycie alkoholu, palenie tytoniu oraz wiele innych czynników. Niezwykle istotne jest, abyśmy w codziennej praktyce wykorzystywali wiedzę na temat wszystkich powyższych czynników w sposób kompleksowy, gdyż tylko takie postępowanie gwarantuje sukces terapeutyczny.

PIŚMIENNICTWO

- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 94: 311–321.
- Gale E.A. Is there really an epidemic of type 2 diabetes? *Lancet* 2003; 362: 503–504.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol. Klin.* 2015; 4 (supl. A): A1–A71.
- Abraham T.M., Pencina K.M., Pencina M.J. Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2015; 38: 482–487.
- Huang T., Qi Q., Zheng Y. Genetic predisposition to central obesity and risk of type 2 diabetes: two independent cohort studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 1306–1311.
- Grassmann V., Schmitt V.H., Zeller T. i wsp. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 1356–1364.
- Pi-Sunyer X.S., Astrup A., Fujioka K. A randomized, controlled trial of 3,0 mg of liraglutide in weight management. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 11–22.
- Diabetes Prevention Program Research Group: HbA_{1c} as a predictor of diabetes and as an outcome in the Diabetes Prevention Program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015; 38: 51–58.
- Hansen M., Palsoe M.K., Helge J.W., Dela F. The effect of metformin on glucose homeostasis during moderate exercise. *Diabetes Care* 2015; 38: 293–301.
- Karter A.J., Nundy S., Parker M.M. Incidence of remission in adults with type 2 diabetes: the Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care* 2014; 37: 3188–3195.
- Becerra-Tomas N., Estruch R., Bullo M. Increased serum calcium levels and risk of type 2 diabetes in individuals at high cardiovascular risk. *Diabetes Care* 2014; 37: 3084–3091.
- Herrmann M., Sullivan D.R., Veillard A.-S. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 521–552.
- Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P.R. Rationale and design of the vitamin D and type 2 diabetes (D2d) Study: a Diabetes Prevention Trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 3227–3234.
- Mackey R.H., Mora S., Bertoni A.G. Lipoprotein particles and incident type 2 diabetes in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 2015; 38: 628–636.
- Schrieks I.C., Heil A.L.J., Hendriks H.F.J. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care* 2015; 38: 723–732.
- The InterAct Consortium; Annemieke M.W., Spijkermann D.L. van der A P.M. Smoking and long-term risk of type 2 diabetes: the EPIC InterAct Study in European Populations. *Diabetes Care* 2014; 37: 3164–3171.
- Shan Z., Ma H., Xie M. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective study. *Diabetes Care* 2015; 38: 529–537.
- Lindberg S., Jensen J.S., Pedersen S.H. Low adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 2014; 37: 3003–3008.