

Ele Ferrannini¹, Monica Nannipieri¹, Ken Williams², Clicerio Gonzales³,
Steve M. Haffner², Michael P. Stern²

¹Metabolism Unit, Department of Internal Medicine and C.N.R. Institute of Clinical Physiology, University of Pisa School of Medicine, Pisa, Italy

²Division of Clinical Epidemiology, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at San Antonio, Texas

³Centro de Estudios en Diabetes, American British Cowdray Hospital and Endocrinology and Metabolism Service, Division of Internal Medicine, Specialty Hospital of the National Medical Center, Mexican Social Security Institute, Mexico City, Mexico

Charakterystyka rozwoju cukrzycy typu 2 u chorych z prawidłową i upośledzoną tolerancją glukozy

Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2004; 53: 160–165

STRESZCZENIE

Wartości stężenia glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) wskazują, jakie jest ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Nie wiadomo, czy hiperglikemia rozwija się stopniowo, czy też narasta skokowo. W grupie mężczyzn i nieciążarnych kobiet w wieku 35–64 lat, biorących udział w badaniu populacyjnym *Mexico City Diabetes Study*, podczas doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) sprawdzano stężenie glukozy i insuliny w surowicy. Testy te przeprowadzono w czasie badania wstępnego (n = 2279) oraz po 3,25 (n = 1740) i 7 latach (n = 1711) obserwacji.

Wśród osób z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*) w czasie wszystkich trzech badań (osoby niechorujące, n = 911) wartość FPG wzrosła nieznacznie (0,23 ± 0,79 mmol/l, średnia ± SD; p < 0,0001) w okresie 7 lat. Natomiast wystąpienie cukrzycy wśród osób z NGT (n = 98) poprzedzał

znaczny wzrost FPG, niezależnie od czasu zachorowania (3,06 ± 2,57 i 2,94 ± 3,11 mmol/l, odpowiednio w 3,25. i 7. roku obserwacji; p < 0,0001 vs. osoby niechorujące). Podobnie u osób z upośledzoną tolerancją glukozy, które zachorowały na cukrzycę (n = 75), wartość FPG wzrosła o 3,14 ± 3,83 i 3,12 ± 3,61 mmol/l (p < 0,0001 vs. osoby niechorujące). U 3/4 osób, które zachorowały na cukrzycę, obserwowano wzrost FPG powyżej 90. percentyla rozkładu wzrostu glikemii u osób niechorujących na cukrzycę. U osób, które zachorowały na cukrzycę, stwierdzono wyższe wyjściowe wartości wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) (30,4 ± 4,9 vs. 27,3 ± 4,0 kg/m²; p < 0,001) i insulinemii na czczo (120 ± 78 vs. 84 ± 84 pmol/l; p < 0,02) niż u osób niechorujących, mimo że nie zaobserwowano zmian żadnego z tych parametrów przed zachorowaniem. Przeciwnie, zmiany stężenia insuliny, w stosunku do wcześniejszych oznaczeń, w 2. godzinie testu tolerancji glukozy wykazywały istotną statystycznie odwrotną zależność (p < 0,0001) z odpowiadającymi zmianami w FPG. W czasie 3-letniej obserwacji stwierdzono, iż początek cukrzycy charakteryzuje się częściej skokowym niż stopniowym wzrostem glikemii, co można w pewnym stopniu wyjaśnić zmniejszeniem uwalniania insuliny w odpowiedzi na stymulację glukozą.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, upośledzona tolerancja glukozy, glikemia na czczo, insulinemia

Adres do korespondencji: Ele Ferrannini

Department of Internal Medicine

Via Roma 67

56126 Pisa, Italy

e-mail: ferranni@ifc.cnr.it

Copyright © 2004 by American Diabetes Association, Inc.

American Diabetes Association nie odpowiada

za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 2, 105–112

Tłumaczenie: lek. Anna Szyndler

Wydanie polskie: Via Medica

ABSTRACT

Fasting plasma glucose concentrations (FPG) predict development of type 2 diabetes. Whether hyperglycemia evolves from normoglycemia gradually over time or as a step increase is not known. We measured plasma glucose and insulin levels during oral glucose testing in 35-to 64-year-old men and non-pregnant women from a population-based survey (Mexico City Diabetes Study) at baseline ($n = 2,279$) and after 3.25 ($n = 1,740$) and 7 years ($n = 1,711$) of follow-up. In subjects with normal glucose tolerance (NGT) on all three occasions (nonconverters; $n = 911$), FPG increased only slightly (0.23 ± 0.79 mmol/l, mean \pm SD; $P < 0.0001$) over 7 years. In contrast, conversion to diabetes among NGT subjects ($n = 98$) was marked by a large step-up in FPG regardless of time of conversion (3.06 ± 2.57 and 2.94 ± 3.11 mmol/l, respectively, at 3.25 and 7 years; $P < 0.0001$ vs. nonconverters). Likewise, in subjects who converted to diabetes from impaired glucose tolerance ($n = 75$), FPG rose by 3.14 ± 3.83 and 3.12 ± 3.61 mmol/l ($P < 0.0001$ vs. nonconverters). Three-quarters of converters had increments in FPG above the 90th percentile of the corresponding increments in nonconverters. Converters had higher baseline BMI (30.4 ± 4.9 vs. 27.3 ± 4.0 kg/m²; $P < 0.001$) and fasting plasma insulin values (120 ± 78 vs. 84 ± 84 pmol/l; $P < 0.02$) than nonconverters; however, no consistent change in either parameter had occurred before conversion. In contrast, changes in 2-h post-glucose insulin levels between time of conversion and preceding measurement were significantly ($P < 0.0001$) related to the corresponding changes in FPG in an inverse manner. We conclude that, within a 3-year time frame, the onset of diabetes is very often rapid rather than gradual and is in part explained by a fall in glucose-stimulated insulin response.

Key words: type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, fasting plasma glucose, plasma insulin

Wstęp

Rozwój cukrzycy typu 2 jest w pewnym stopniu możliwy do przewidzenia. W badaniach przeprowadzonych w różnych populacjach wyodrębniono kilka antropometrycznych i metabolicznych czynników zwiększających ryzyko zachorowania na cukrzycę u osób z pierwotnie prawidłową glikemią (NGT, *normal glucose tolerance*) [1–3]. Wywiad rodzinny potwierdzający istnienie cukrzycy, otyłość oraz wiek pacjenta są istotnymi czynnikami ryzyka. Dodatkowo, występowanie hiperinsulinemii na czczo i wy-

ższe stężenie glukozy na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) stanowią, niezależnie od siebie, czynniki zwiększające ryzyko rozwoju cukrzycy [4, 5]. W przeprowadzonej analizie trzech badań prospektywnych [6] obecność jednej lub więcej składowych zespołu metabolicznego, czyli hiperinsulinemii, dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego lub nietolerancji glukozy, wpływała na ryzyko rozwoju cukrzycy w ciągu 8 lat obserwacji. Wśród osób z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired plasma glucose*) częstość rozwoju jawnej cukrzycy jest 2–10-krotnie wyższa niż u osób z NGT [7, 8].

Fakt, że wyższa glikemia na czczo, chociaż mieszcząca się w zakresie wartości prawidłowych, wraz z innymi czynnikami ryzyka może zapowiadać przyszłą hiperglikemię, skłania klinicystów do przypuszczenia, iż hiperglikemia rozwija się stopniowo z normoglikemii. Samoistny postęp tej cechy „znacznikowej” u osób predysponowanych do wystąpienia cukrzycy prawdopodobnie wiąże się z ciągłym wzrostem FPG, aż do momentu przekroczenia progu diagnostycznego dla cukrzycy. W tym rozumieniu faza „przedcukrzycowa” jest okresem powolnej progresji zmian prowadzących do hiperglikemii. Scenariusz ten nie jest jednoznacznie potwierdzony. Prawdopodobnie jedynym źródłem informacji na ten temat są badania małej grupy Indian Pima ($n = 34$), u których mierzono glikemię w odstępach 2-letnich, 2 razy przed i 1 po rozpoznaniu cukrzycy. Zauważono, iż u osób, które początkowo miały prawidłową glikemię, w ciągu 2 lat poprzedzających rozpoznanie cukrzycy zaobserwowano gwałtowny wzrost stężenia glukozy o 6–8 mmol/l w 2. godzinie doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [9].

Nasunęło to następujące pytania: 1) czy początek cukrzycy często ma nagły charakter; 2) czy nagły początek charakteryzuje również postęp od IGT do cukrzycy; 3) jeżeli początek cukrzycy jest szybki, to jakie są czynniki ją wywołujące? Próbując odpowiedzieć na te pytania, przeanalizowano dane zgromadzone w badaniu populacyjnym *Mexico City Diabetes Study*, w którym 3-krotnie oceniano tolerancję glukozy w czasie 7-letniej obserwacji.

Materiał i metody

Do badania *Mexico City Diabetes Study* wytypowano 6 osiedli zamieszkałych przez osoby o niskich dochodach [10]. W okresie od lutego 1990 roku do października 1992 roku przeprowadzono w wybranych dzielnicach dokładny spis ludności oraz wybrano 3326 osób spełniających kryteria badania (mężczyźni i kobiety nieciężarne między 35. a 64. rż.).

W tej grupie zebrano szczegółowy wywiad w domu od 2813 (85%) osób, a 2279 poddano kompleksowemu badaniu lekarskiemu (odpowiedziało 69% zaproszonych). Grupa osób, u których wykonano badania kliniczne, nie różniła się pod względem płci, wieku i wywiadu w kierunku cukrzycy od grupy, w której przeprowadzono jedynie wywiad w miejscu zamieszkania. Protokół badania został zatwierdzony przez *Institutional Review Board University of Texas Health Science Center* w San Antonio; wszyscy badani wyrazili zgodę na udział w badaniu.

W kwietniu 1993 roku rozpoczęto pierwsze wizyty kontrolne (3,25 roku), aby określić zachorowalność na cukrzycę [11]. W pierwszym badaniu kontrolnym wzięło udział 76% osób (1740 z 2279). Uczestnicy badania nie różnili się pod względem wieku, płci i wywiadu w kierunku cukrzycy od osób, które nie odpowiedziały na zaproszenie. W lutym 1997 roku rozpoczęto drugie badanie kontrolne (7 lat); na zaproszenie odpowiedziało 75% uczestników pierwszego badania kontrolnego. Ponownie nie stwierdzono różnic dotyczących wieku, płci oraz wywiadu w kierunku cukrzycy między osobami badanymi i wycofującymi się z badania. W tabeli 1 przedstawiono częstość zaburzeń tolerancji glukozy u osób uczestniczących we wszystkich trzech badaniach.

Wzrost, masa ciała i stosunek obwodu talii-biodra mierzono przy zastosowaniu opisanych metod [4]. Wyniki pomiarów obwodu w talii wykorzystano do oceny dystrybucji tkanki tłuszczowej, natomiast BMI — do oceny występowania otyłości. W czasie badania wstępnego i badań kontrolnych (3,25 i 7 lat) po 12- do 14-godzinym powstrzymaniu się przez badanych od posiłków pobrano próbki krwi do oceny glikemii i insulinemii. Stężenie glukozy i insuliny badano również w czasie standardowego 2-godzinowego testu obciążenia 75 g glukozy. Próbkę krwi następnie odwirowano, a surowicę podzielono na mniejsze próbki i zamrożono w temperaturze -70°C . Glikemię mierzono przy zastosowaniu reakcji

oksydazy glukozy, a stężenie insuliny oceniano, stosując metodę radioimmunologiczną.

Diagnozę IGT i cukrzycy w czasie badania wstępnego i kontrolnego stawiano według kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (*American Diabetes Association*) [12]. Upośledzoną tolerancję glukozy rozpoznawano, gdy FPG była mniejsza niż 7,0 mmol/l, a glikemia w 2. godzinie OGTT wynosiła 7,8–11,1 mmol/l. Cukrzycę rozpoznawano, gdy FPG $\geq 7,0$ mmol/l, a glikemia w 2. godzinie OGTT $\geq 11,1$ mmol/l. Osoby podające w wywiadzie cukrzycę oraz przyjmujące w czasie badania insulinę lub doustne leki hipoglikemizujące, niezależnie od stężenia glukozy, traktowano jako osoby chore na cukrzycę. Osoby, które nie przyjmowały insuliny, uznano za chore na cukrzycę typu 2. Pacjentów przyjmujących insulinę, którzy zachorowali w wieku powyżej 40 lat, u których BMI przekraczało 30 kg/m², także zaklasyfikowano jako chorych na cukrzycę typu 2. U pozostałych badanych przyjmujących insulinę (n = 78) rozpoznano cukrzycę typu 1 lub nie udało się ich odpowiednio sklasyfikować, dlatego wykluczono ich z badania. Występowanie cukrzycy u co najmniej jednego z rodziców lub rodzeństwa traktowano jako obciążający wywiad rodzinny.

Osoby, u których w czasie obserwacji rozpoznano cukrzycę, a podczas pierwszego badania stwierdzono NGT lub IGT, oznaczono odpowiednio jako NGT-D_(1,2) i IGT-D_(1,2). Osoby, u których rozpoznano cukrzycę między 2. a 3. badaniem, oznaczono odpowiednio jako NGT-D_(2,3) i IGT-D_(2,3). Osoby, u których wynik OGTT w czasie wszystkich trzech badań był prawidłowy, uznano za zdrowe i traktowano jako grupę kontrolną.

Analiza statystyczna

Porównania między grupami przeprowadzono przy zastosowaniu analizy ANOVA, a do analiz retrospektywnych wykorzystano test Bonferroni-Dunna. Porównania porównywano standardowymi metodami za pomocą testu χ^2 i analizy regresji liniowej.

Tabela 1. *Mexico City Diabetes Study**

	Badanie 1.	Badanie 2.	Badanie 3.	Brakujące b3	Brakujące b2	b1 + b2 + b3
n	2279	1740	1711	193	165	1544
NGT	1702	1226	1160	133	133	1168
IGT	265	172	165	25	19	164
Cukrzyca	312	342	386	35	13	212

*Liczebność i stan metaboliczny chorych biorących udział w badaniu wstępnym (badanie 1.), w 3,25 roku później (badanie 2.) i 7 lat później (badanie 3.); brakujące dane z badania 3. (brakujące b3) i badania 2. (brakujące b2); kompletne dane zebrane podczas wszystkich trzech badań (b1 + b2 + b3); NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy

Tabela 2. Fenotyp osób, które zachorowały na cukrzycę w czasie badania wstępnego

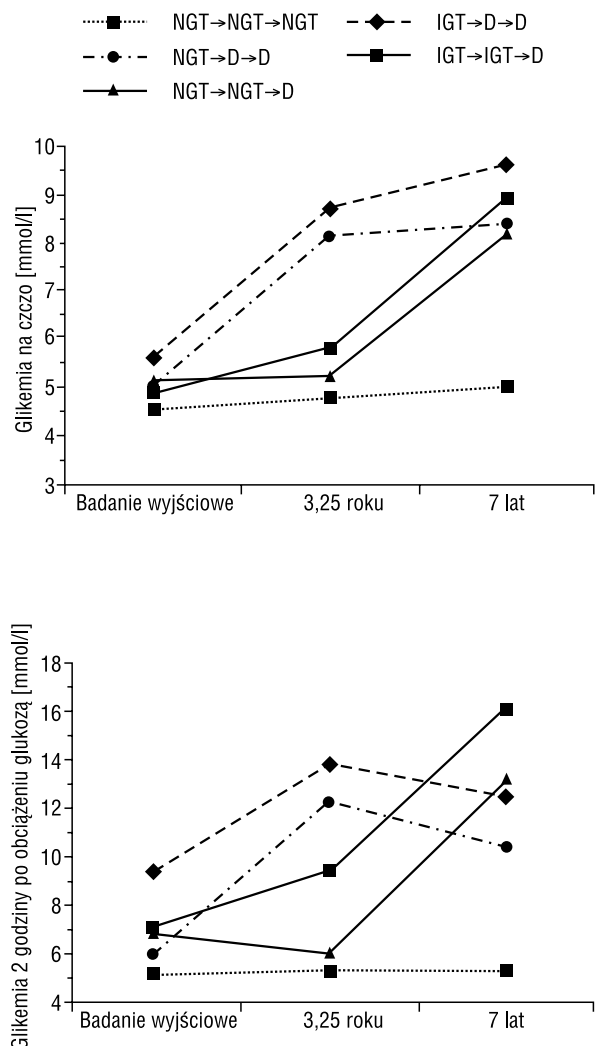
	Z NGT	Z IGT	Niechorujące	ANOVA
n	98	75	911	
Płeć (M/K)	46/52	34/41	397/514	NS
Wiek (lata)	47 ± 7	47 ± 7	46 ± 8	NS
Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy (%)	41*	56*	29	0,0001
BMI [kg/m ²]	30,2 ± 5,0*	30,5 ± 4,7*	27,3 ± 4,0	0,0001
Obwód talii [cm]	102 ± 14*	102 ± 16*	94 ± 11	0,0001
Glikemia na czczo [mmol/l]	5,02 ± 2,73*	5,33 ± 0,75*	4,56 ± 0,61	0,0001
Glikemia w 2. godzinie OGTT [mmol/l]	6,28 ± 1,64*	8,53 ± 1,65*	5,17 ± 1,28	0,0001
Insulinemia na czczo [pmol/l]	120 ± 78*	114 ± 72*	84 ± 84	0,0001
Insulinemia w 2. godzinie OGTT [pmol/l]	690 ± 576*	780 ± 438*	450 ± 372	0,0001

Dane wyrażono jako średnie ± SD. *p < 0,05 vs. osoby niechorujące; (test Bonferroni-Dunna lub test χ^2); BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy

Wyniki

W okresie między 1. a 2. badaniem 49 osób z NGT i 43 osoby z IGT zachorowały na cukrzycę; u podobnej liczby rozpoznano cukrzycę między 2. a 3. badaniem (41 z NGT i 30 z IGT). Po uwzględnieniu osób z NGT (n = 8) i IGT (n = 2), które zachorowały między badaniem 1. a 3. (a nie stawily się na badanie 2.), 98 pacjentów z grupy z NGT i 75 pacjentów z grupy z IGT zachorowało na cukrzycę w czasie 7-letniej obserwacji, co oznacza zachorowalność wynoszącą 1,01 osobolat (95% CI, 0,09–1,12) dla osób z NGT i 4,62 osobolat (4,07–5,18) dla osób z IGT. U 911 osób stwierdzono prawidłową tolerancję glukozy podczas wszystkich trzech badań. Pacjenci, u których rozpoznano cukrzycę w czasie badania, nie różnili się pod względem płci i rozkładu wieku od osób niechorujących, jednak mieli wyższą masę ciała i wyższe stężenia insuliny (tab. 2).

Przed zachorowaniem, czyli w okresie normoglikemii, glikemia na czczo i w 2. godzinie testu tolerancji glukozy były znamienne wyższe w obu grupach osób, które zachorowały w czasie badania niż wśród osób niechorujących (tab. 2). W tej ostatniej grupie zaobserwowano niewielki liniowy wzrost wartości FPG w czasie 7-letniej obserwacji (o $0,23 \pm \pm 0,79$ mmol/l; p < 0,0001). Natomiast wystąpienie cukrzycy u zdrowych osób było poprzedzone nagłym, dużym podwyższeniem FPG (ryc. 1) niezależnie od czasu zachorowania ($3,06 \pm 2,57$ i $2,94 \pm 3,11$ mmol/l, odpowiednio w czasie badania 2. i 3.). Glikemia na czczo u osób z IGT była znamienne wyższa niż u osób, które nie zachorowały w czasie badania (tab. 2). Po rozpoznaniu cukrzycy, niezależnie od czasu rozpoznania (badanie 2. czy 3.), zaobserwowano wśród tych chorych wzrost FPG podobny (odpowiednio



Rycina 1. Średnia glikemia na czczo (wykres górny) i 2 godziny po obciążeniu glukozą (wykres dolny) w czasie wszystkich trzech badań kontrolnych w grupach osób, które zachorowały na cukrzycę i z prawidłową tolerancją glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*). D (*diabetes*) — cukrzyca

Tabela 3. Zmiany glikemii na czczo podczas doustnego testu tolerancji glukozy w czasie 2. i 3. badania

Grupa	n	FPG _(1,2)	FPG _(2,3)	2-h PG _(1,2)	2-h PG _(2,3)
NGT-NGT-NGT	911	0,23 ± 0,79	0,17 ± 0,71	0,17 ± 1,49	-0,06 ± 1,40
NGT-D-D	49	3,06 ± 2,57	—	6,21 ± 4,42	—
NGT-NGT-D	31	0,18 ± 0,97	3,15 ± 3,41	-0,05 ± 1,57	6,90 ± 5,23
IGT-D-D	43	3,14 ± 3,81	—	4,41 ± 4,53	—
IGT-IGT-D	9	0,45 ± 0,33	2,82 ± 3,40	0,52 ± 1,21	5,03 ± 4,11
IGT-NGT-D	10	0,05 ± 0,86	2,31 ± 2,11	-2,77 ± 1,65	8,52 ± 0,10
NGT-IGT-D	21	1,03 ± 1,00	3,25 ± 3,80	2,86 ± 1,33	7,18 ± 5,96
NGT-IGT-IGT	22	0,96 ± 1,12	-0,08 ± 0,91	2,79 ± 1,52	0,10 ± 1,11
NGT-NGT-IGT	87	0,30 ± 0,90	0,40 ± 0,70	-0,08 ± 1,33	2,77 ± 1,36
IGT-IGT-IGT	16	0,55 ± 0,60	0,09 ± 0,79	-0,01 ± 1,21	0,36 ± 1,37
IGT-NGT-NGT	56	-0,13 ± 0,99	0,18 ± 0,84	-2,40 ± 1,08	-0,36 ± 1,39
IGT-IGT-NGT	17	0,31 ± 0,67	-0,22 ± 0,64	-0,07 ± 0,75	-2,72 ± 1,58
IGT-NGT-IGT	19	-0,35 ± 0,96	0,73 ± 0,68	-2,50 ± 1,16	2,95 ± 1,22
NGT-IGT-NGT	58	0,93 ± 0,68	-0,41 ± 0,75	2,70 ± 1,48	-2,69 ± 1,41

Dane wyrażono jako średnie ± SD; dane osób, które zachorowały na cukrzycę w czasie badania — pogrubiona kursywa. FPG_(1,2) i 2-h PG_(1,2) oznaczają odpowiednio zmiany [mmol/l] glikemii na czczo i w 2. godzinie testu tolerancji glukozy między badaniami 2. a 1.; FPG_(2,3) i 2-h PG_(2,3) oznaczają odpowiednio zmiany [mmol/l] glikemii na czczo i w 2. godzinie testu tolerancji glukozy między badaniami 3. a 2.; PG (*plasma glucose*) — stężenie glukozy

3,14 ± 3,83 i 3,12 ± 3,61 mmol/l) do obserwowanego w grupie osób pierwotnie zdrowych, u których rozpoznano cukrzycę w czasie badania (ryc. 1). Stężenie glukozy w 2. godzinie testu tolerancji glukozy kształtowało się podobnie (ryc. 1), wykazując niewielki wzrost u osób niechorujących i duży wzrost we wszystkich grupach chorych, u których rozpoznano cukrzycę w czasie badania. Wzrost ten wyniósł średnio 6 mmol/l w czasie 3,25 roku — od ostatniego badania z prawidłowym wynikiem do rozpoznania cukrzycy. Zauważono, iż u osób, które zachorowały na cukrzycę między badaniami 2. a 3., z prawidłową tolerancją glikemii w chwili rozpoczęcia badania, zmiany glikemii na czczo i w 2. godzinie OGTT między badaniem 1. a 2. (w czasie poprzedzających 3,25 roku) nie różniły się znamienne (NS dla obu wartości) od odpowiednich zmian obserwowanych w grupie osób zdrowych do końca badania (tab. 3). Natomiast w grupie osób z IGT, które zachorowały między badaniem 2. a 3., zmiany glikemii na czczo (0,89 ± 0,89 mmol/l) i w 2. godzinie OGTT (2,17 ± 1,67 mmol/l) były większe niż u osób, które nie zachorowały ($p < 0,0001$ dla obu grup). U 21 osób, u których w czasie badań 1., 2. i 3. stwierdzano kolejno: NGT, IGT, a następnie cukrzycę, wartość FPG wzrosła od 4,72 ± 0,67 do 5,72 ± 0,67 i do 9,00 ± 3,89 mmol/l (odpowiednie wartości glikemii w 2. godzinie OGTT wynosiły 6,39 ± 1,06; 9,39 ± 0,78 i 16,5 ± 3,67 mmol/l), wskazując, iż rozwój cukrzycy charakteryzował się dużym wzrostem stężenia glukozy.

Aby dokonać ilościowej oceny szybkości wzrostu stężenia glukozy przed rozwojem cukrzycy, wyliczono odsetek pacjentów, u których wzrost FPG lub glikemia w czasie testu były powyżej 90. percentyla odpowiednich wzrostów w grupie kontrolnej. Jak podano w tabeli 4, w grupie osób, u których rozpoznano cukrzycę podczas 2. badania (grupy 2. i 4. w tab. 3) u ponad 3/4 pacjentów obserwowano wzrost glikemii na czczo powyżej 90. percentyla (1,33 mmol/l) rozkładu wzrostu glikemii w grupie kontrolnej, składającej się z grup 1, 3 i 5–14 (tab. 3). Podobne wartości uzyskano, porównując chorych, u których rozpoznano cukrzycę w czasie badania 3. (grupy 3, 5, 6 i 7), z odpowiednią grupą kontrolną (osoby, u których nie rozpoznano cukrzycy oraz grupy 8–14). Aby znaleźć minimalny wskaźnik szybkości wzrostu stężenia glukozy, porównano również osoby, które zachorowały na cukrzycę (z grup NGT i IGT; $n = 92$) z pacjentami, którzy w czasie badania przeszli z grupy z NGT do grupy z IGT (grupa 7, 8 i 14; $n = 101$) lub stwierdzano u nich IGT w czasie 1. i 2. badania (grupy 5, 10 i 12; $n = 42$). W tym porównaniu u 61% osób, które zachorowały na cukrzycę w czasie badania, zaobserwowano wzrost glikemii powyżej 90. percentyla (1,9 mmol/l) odpowiadających wzrostów w grupie kontrolnej i u 97% wzrost glikemii w 2. godzinie OGTT powyżej 90. percentyla rozkładu wzrostu glikemii w grupie kontrolnej (4,67 mmol/l).

We wszystkich podgrupach u pacjentów, u których rozpoznano cukrzycę w czasie badania, stwier-

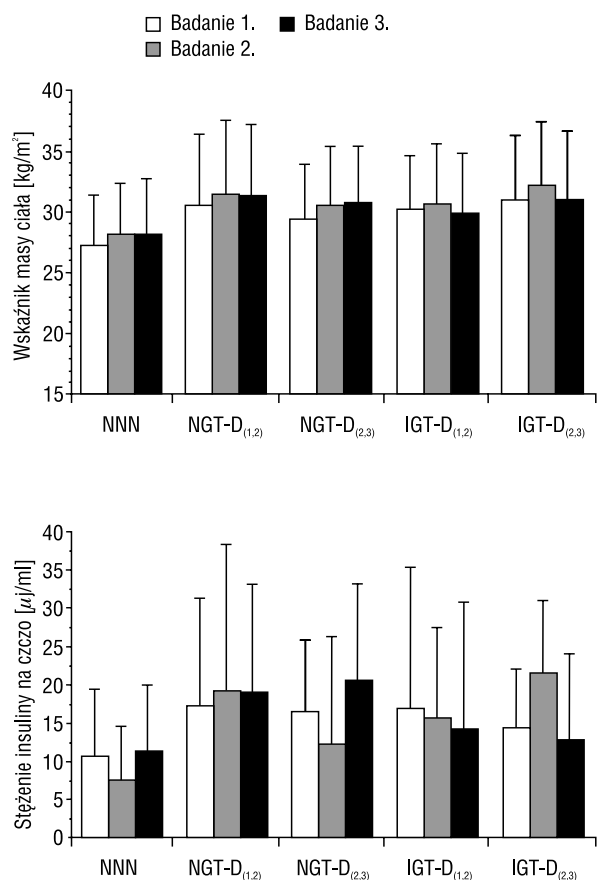
Tabela 4. Zmiany glikemii u osób, które zachorowały na cukrzycę w czasie badania

	Zachorowania w czasie b2	Grupa kontrolna	Zachorowania w czasie b3	Grupa kontrolna
n	92	1257	71	1182
FPG _(1,2) [mmol/l]	3,10 ± 3,19*	0,27 ± 0,85	—	—
90. percentyl [mmol/l]	—	1,33	—	—
> 90. percentyla wartości w grupie badanej	77%	—	—	—
2-h PG _(1,2) [mmol/l]	5,42 ± 4,53*	0,20 ± 1,75	—	—
90. percentyl [mmol/l]	—	2,38	—	—
> 90. percentyla wartości w grupie badanej	72%	—	—	—
FPG _(2,3) [mmol/l]	—	—	3,02 ± 3,33*	0,16 ± 0,74
90. percentyl [mmol/l]	—	—	—	1,12
> 90. percentyla wartości w grupie badanej	—	—	72%	—
2-h PG _(2,3) [mmol/l]	—	—	6,83 ± 5,22*	0,05 ± 1,76
90. percentyl [mmol/l]	—	—	—	2,24
> 90. percentyla wartości w grupie badanej	—	—	90%	—

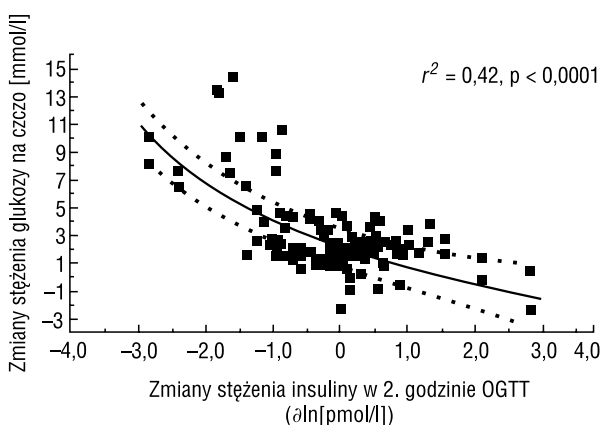
Dane wyrażono jako średnie ± SD; FPG_(1,2), 2-h PG_(1,2), FPG_(2,3), 2-h PG_(2,3) — zmiany glikemii na czczo i w 2. godzinie testu tolerancji glukozy u osób, u których rozpoznano cukrzycę (NGT i IGT razem) w czasie badania 2. (b2) i badania 3. (b3). *p > 0,0001 vs. odpowiednia grupa kontrolna; PG (plasma glucose) — stężenie glukozy

dzono wyższe BMI w trakcie badania wstępnego niż u osób zdrowych do końca badania (tab. 2). Na cukrzycę zachorowało 25% pacjentów o BMI wyższym niż średnia badanej populacji (27,7 kg/m²) i 8% osób z BMI poniżej średniej (p < 0,0001), mimo że w chwili rozpoznania nie zaobserwowano jednolitych zmian BMI w żadnej z grup osób chorujących (ryc. 2). U osób, które zachorowały, będąc początkowo w grupie z NGT i z IGT, wzrost FPG nie różnił się znacząco w zależności od wartości BMI powyżej lub poniżej średniej w populacji. W tej grupie stwierdzono wyższe stężenie insuliny na czczo niż u osób zdrowych do końca badania (tab. 2); 25% osób z hiperinsulinemią (tj. wartości na czczo powyżej średniej wynoszącej 75 pmol/l w badanej populacji) zachorowało na cukrzycę w porównaniu z 9% osób z normoinsulinemią (p < 0,0001). W tej grupie nie zaobserwowano charakterystycznych zmian stężenia insuliny na czczo w chwili rozpoznania cukrzycy (ryc. 2). Wśród osób, które zachorowały, zmiany glikemii na czczo lub w 2. godzinie OGTT nie różniły się znacząco statystycznie między osobami, które miały w rodzinie chorych na cukrzycę i tymi, u których wywiad rodzinny dotyczący cukrzycy był negatywny.

Odwrotnie niż w insulinemii na czczo, zmiany stężenia insuliny w 2. godzinie OGTT między momentem rozpoznania a poprzednim badaniem wykazywały (p < 0,0001) istotną odwrotną zależność z odpowiadającymi im zmianami FPG. Wyniki pomiarów wykazały podobne obniżenie stężenia insuliny w grupach chorych, w których przed rozpoznaniem



Rycina 2. BMI (średnia ± SD) i stężenie insuliny na czczo (średnie i zakres wartości kwartyli) we wszystkich trzech badaniach u osób, u których rozpoznano cukrzycę w czasie badań 2. lub 3. (odpowiednio NGT-D_(1,2), IGT-D_(1,2), NGT-D_(2,3), IGT-D_(2,3)); NNN — osoby z prawidłową tolerancją glukozy w czasie wszystkich trzech badań



Rycina 3. Zależność między zmianami FPG w czasie między ostatnim badaniem z prawidłowym wynikiem a badaniem przesądzającym o rozpoznaniu cukrzycy i odpowiadającymi im zmianami glikemii w 2. godzinie testu tolerancji glukozy (OGTT); oś Y jest skalą liniową, oś X jest logarytmowaną różnicą stężeń insuliny; puste punkty wyznaczają 95-procentowy przedział ufności dla prezentowanych danych logarytmicznych

cukrzycy stwierdzono NGT lub IGT (ryc. 3). Odsetek wariancji tej zależności wynosił 40%. Podobna lub słabsza zależność istniała między zmianami stężenia insuliny i odpowiednimi zmianami glikemii w 2. godzinie OGTT.

Dyskusja

Wśród mieszkańców ubogich przedmieść Meksyku obserwuje się stosunkowo wysoką zachorowalność na cukrzycę. Dane zebrane w czasie 7-letniej obserwacji potwierdzają wcześniej przedstawiane wyniki z badania trwającego 3,25 roku [11]. Częstość cukrzycy w tej populacji jest 4–8-krotnie większa niż odnotowywana wśród nie-Latynosów, mieszkających w Stanach Zjednoczonych [1] lub Europejczyków [13]. Ponadto, przedstawiane wyniki potwierdzają, że IGT w tej populacji, podobnie jak w innych [7, 8], zwiększa prawie 6-krotnie ryzyko wystąpienia cukrzycy. Głównym wnioskiem wynikającym z tych badań jest fakt, iż wśród osób z NGT i IGT rozwój jawnej cukrzycy wiąże się ze znacznym, szybkim wzrostem glikemii na czczo i w 2. godzinie OGTT ze względnie stabilnej normoglikemii. Ten schemat występował częściej niż powolny stały wzrost glikemii. U ponad 75% pacjentów, którzy zachorowali w czasie badania, stwierdzono wzrost glikemii przekraczający 90. percentyl wzrostu obserwowanego w tym samym czasie u osób, które pozostały zdrowe przez cały okres badania. Chorzy z grupy kontrolnej charakteryzowali się względnie stałą tolerancją glukozy, w której wzrost glikemii w czasie badania wyno-

sił średnio 0,06 mmol/l na rok. Jednak osoby, które zachorowały w czasie badania, szczególnie z rozpoznaną wcześniej IGT, miały nie tylko wyższy FPG niż osoby zdrowe, lecz u większości z nich obserwowano ponad 10-krotnie większy wzrost FPG niż u osób zdrowych w ciągu 3,5 roku poprzedzającego rozpoznanie cukrzycy. Wzrost glikemii mógł być nieoszacowany, gdyż 25% osób z niedawno rozpoznaną cukrzycą w czasie badania przyjmowało już leki hipoglikemizujące. Zastanawiające jest, że ten postęp hiperglikemii był tak samo szybki: 1) w grupie chorych z NGT i IGT; 2) w czasie 1. i 2. badania; 3) u osób z BMI ponad i poniżej średniej w badanej populacji; 4) u osób z i bez obciążającego wywiadu rodzinnego. Być może pogorszenie tolerancji glukozy w krótkim czasie jest typowe dla naturalnej historii rozwoju cukrzycy w tej populacji. W czasie 3,5-letniej obserwacji stwierdzono, że rozwój cukrzycy nie polegał na stopniowym wzroście glikemii od wartości prawidłowych, lecz na nagłym skoku glikemii powyżej progu wartości uznawanych za diagnostyczne dla cukrzycy. Oceniono, iż u osób z prawidłową tolerancją glukozy, u których cukrzyca rozwinęła się w ciągu 3 lat, mogła wystąpić względnie krótka faza IGT. Wówczas wartość FPG wzrastałaby szybciej niż u osób, które nie zachorowały na cukrzycę, co zaobserwowano w grupie pacjentów, u których rozpoznano IGT na początku badania, a następnie cukrzycę i tych, którzy przeszli przez krótką fazę IGT (tab. 3). W każdym przypadku osiągnięcie progu glikemii upoważniającego do rozpoznania cukrzycy oznaczało szybki wzrost jej wartości. Stwierdzono, iż konieczne byłoby częstsze przeprowadzanie testu tolerancji glukozy, aby dokładniej określić czas szybkiej dekomensacji. Na podstawie zaprezentowanych danych oceniono, że szybki rozwój cukrzycy odnosi się do obserwowanego dużego wzrostu glikemii w czasie 3,25 roku lub krótszym.

Opisane mechanizmy i czynniki wpływające na szybki rozwój cukrzycy pozwalają sformułować kilka hipotez. Tak jak przypuszczano, zachorowania dotyczyły częściej osób otyłych i/lub z hiperinsulinemią [4]. Po analizie całego 7-letniego okresu (dla osób, u których rozpoznano cukrzycę w badaniu 3.) stwierdzono, że ani zmiany masy ciała, ani zmiany w stężeniu insuliny na czczo nie wiązały się z zachorowaniem. Zaobserwowano raczej zależność ze spadkiem stężenia insuliny w 2. godzinie OGTT. Liczbowo przedstawiono to na rycinie 3. Średni wzrost FPG o 3,3 mmol/l łączył się ze średnim obniżeniem stężenia insuliny o 210 pmol/l w 2. godzinie OGTT. Wynosząca 42% zmienność obu tych wskaźników była spowodowana ich wzajemną zależnością. Zmniejszenie

wydajności komórek β korelowało ze spadkiem tolerancji glukozy, chociaż prawdopodobnie miały na to wpływ również inne czynniki. Pojedyncze oznaczenie stężenia insuliny w 2. godzinie OGTT jest szacunkową metodą oceny wydolności komórek β . Działanie komórek trzustkowych β jest bardzo złożone, ponieważ ich aktywność wydzielnicza ma zarówno charakter toniczny (stałe, podstawowe uwalnianie insuliny), jak i fazowy (wydzielanie zależne od stężenia insuliny, proporcji glukoza/insulina i potencjalizacji) [14]. Szczegółowy opis funkcji komórek β pomógłby lepiej wyjaśnić obserwowane pogorszenie tolerancji glukozy. Warto zauważyć, że gdyby stężenie insuliny w 2. godzinie testu tolerancji glukozy u osób, które zachorowały na cukrzycę, było podobne do obserwowanego u zdrowych badanych, to przewidywane (ryc. 3) stężenie FPG powinno być o około 5,6 mmol/l wyższe. Sugeruje to, iż u pacjentów, którzy zachorowali w czasie badania, występowała ciężka insulinooporność, co potwierdza ogólnie przyjętą teorię patogenezy cukrzycy typu 2. Jednakże na podstawie prezentowanych wyników można sformułować bardziej uniwersalne wnioski. Rozwojowi cukrzycy typu 2 sprzyjają różne czynniki, takie jak: otyłość [4], szczególnie otyłość brzuszna, insulinooporność [6] i hiperinsulinemia [5]. Ten wieloczynnikowy model patogenezy cukrzycy jest w pełni zgodny z teorią ścisłej homeostazy glukozy, która polega głównie na wieloczynnikowej regulacji (do najważniejszych należą: insulinooporność wątroby, tkanki tłuszczowej i mięśni szkieletowych oraz uwalnianie glukagonu i insuliny). U pacjentów predysponowanych do rozwoju cukrzycy czynniki regulujące tolerancję glukozy nie są w pełni sprawne, co ostatecznie prowadzi do zaburzenia równowagi gospodarki węglowodanowej. W takich warunkach przejście z jednego do drugiego stanu może być spowodowane wystąpieniem niewielkich zmian i ujawnić się dość szybko. W przypadku nietolerancji glukozy u otyłej osoby z NGT, insulinoopornością i hiperinsulinemią progresja do jawnej cukrzycy może przybrać formę nagłego, wysokiego wzrostu glikemii w wyniku utraty funkcji relatywnie niewielkiej ilości komórek β . Uważa się, że ten model niestabilności układu homeostazy wyjaśnia mechanizm powstawania cukrzycy typu 1 [15] i odpowiedzi immunologicznej na zakażenia wirusowe [16]. Konieczne są dalsze badania prospektywne, które pozwolą określić czyn-

niki powodujące rozwój cukrzycy typu 2 u osób z prawidłową tolerancją glukozy, aby umożliwić zapobieganie i przeciwdziałanie hiperglikemii.

PIŚMIENNICTWO

- Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C., Bennett P.H.: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20–74 yr. *Diabetes* 1987; 36: 523–534.
- Zimmet P., Whitehouse S.: Bimodality of fasting and two-hour glucose tolerance distribution in a Micronesian population. *Diabetes* 1978; 27: 793–800.
- Bennett P.H., Knowler W.C., Pettitt D.J., Carraher M.J., Vasquez B.: Longitudinal studies in the development of diabetes in Pima Indians. W: Eschwege E. red. *Advances in Diabetes Epidemiology*. Elsevier, Amsterdam 1982: 65–74.
- Haffner S.M., Stern M.P., Mitchell B.D., Hazuda H.P., Patterson J.K.: Incidence of type 2 diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes* 1990; 39: 283–288.
- Haffner S.M., Valdez R.A., Hazuda H.P., Mitchell B.D., Morales P.A., Stern M.P.: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992; 41: 715–722.
- Hanley A.J., Williams K., Gonzalez C. i wsp. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2003; 52: 463–469.
- Jarrett R.J., Keen H., Fuller J.H., McCartney M.: Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance ('borderline diabetes'). *Diabetologia* 1979; 16: 25–30.
- Lindi V.I., Uusitupa M.I., Lindstrom J. i wsp.: Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes* 2002; 51: 2581–2586.
- Knowler W.C., Pettitt D.J., Savage P.J., Bennett P.H.: Diabetes incidence in Pima Indians: contributions of obesity and parental diabetes. *Am. J. Epidemiol.* 1981; 113: 144–156.
- Stern M.P., Gonzales C., Mitchell B.D., Villalpando E., Haffner S.M., Hazuda H.P.: Genetic and environmental determinants of type II diabetes in Mexico City and San Antonio. *Diabetes* 1992; 41: 484–492.
- Haffner S.M., Kennedy E., Gonzales C., Stern M.P., Miettinen H.: A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1138–1141.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
- Charles M.A., Fontbonne A., Thibault N., Warnet J.M., Rosselin G.E., Eschwege E.: Risk factors for NIDDM in white population. Paris prospective study. *Diabetes* 1991; 40: 796–799.
- Mari A., Schmitz O., Gastaldelli A., Oestergaard T., Nyholm B., Ferrannini E.: Meal and oral glucose tests for assessment of beta-cell function: modeling analysis in normal subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002; 283: E1159–E1166.
- Freiesleben De Blasio B., Bak P., Pociot F., Karlsen A.E., Nerup J.: Onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1667–1685.
- Nowak M., Bangham C.: Population dynamics of immune responses to persistent viruses. *Science* 1995; 272: 74–79.