

Leszek Czupryniak

Klinika Diabetologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Beta-protekcja — patofizjologiczny element terapii cukrzycy typu 2

Beta-cell pretection — pathophysiological element of type 2 diabetes management

Wstęp

Cukrzyca typu 2 jest chorobą, która coraz częściej — i słusznie — zwraca uwagę lekarzy, społeczności, władz lokalnych i państwowych oraz organizacji światowych. W szybkim tempie rośnie liczba osób z rozpoznaną nietolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2. Dane epidemiologiczne pochodzące z badań przeprowadzonych już w XXI wieku wskazują, że zapadalność na cukrzycę istotnie wzrasta u osób po 50. roku życia, a w starszych grupach wiekowych (np. u kobiet w wieku 80–89 lat) częstość występowania cukrzycy może wynosić prawie 50% [1].

Skuteczne leczenie tego schorzenia stanowi szczególne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Szacuje się, że w Polsce jest 2 mln chorych na cukrzycę [2]. W początkowym okresie, który może trwać nawet 10 lat, cukrzyca ma charakter bezobjawowy i często wykrywa się ją przypadkowo. Jej etiopatogeneza jest złożona, a przebieg kliniczny ma charakter postępujący — mimo stosowanego leczenia kontrola metaboliczna ulega powolnemu, stopniowemu pogorszeniu, co wiąże się z koniecznością stałego monitorowania i intensyfikacji terapii [3]. Pacjenci z cukrzycą żyją o 10–15 lat krócej niż ich rówieśnicy bez tego schorzenia [4]. Aby skutecznie kontrolować glikemię, niezbędna jest modyfikacja stylu życia, zwłaszcza dotycząca diety (co zazwyczaj jest bardzo trudne do zaakceptowania przez pacjentów) oraz

leczenie wielokierunkowe, mające na celu nie tylko kontrolę glikemii, ale także ciśnienia tętniczego i profilu lipidowego, jak również zaprzestanie palenia tytoniu oraz stałe przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego [5]. Cel leczenia cukrzycy, czyli redukcja ryzyka rozwoju powikłań naczyniowych i narządowych, zazwyczaj świetnie rozumieją lekarze, natomiast dużo trudniej uświadamiają go sobie pacjenci, zwłaszcza że korzystny efekt aktualnie stosowanego leczenia będzie zauważalny dopiero za 10–20 lat. Wszystkie wymienione wyżej fakty pokazują, jak trudnym zadaniem jest leczenie chorych na cukrzycę.

Cukrzyca — choroba o złożonej patogenezie

Rozwój cukrzycy typu 2 jest uwarunkowany występowaniem dwóch podstawowych zaburzeń — zmniejszenia wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę i niewydolności sekrecyjnej komórki beta. Według aktualnej wiedzy zmniejszona insulinowrażliwość występuje powszechnie nie tylko u chorych na cukrzycę typu 2, ale również m.in. u osób z otyłością i nadciśnieniem tętniczym. Aby u pacjentów z insulinopornością wartości stężenia glukozy w osoczu komórki beta trzustki były prawidłowe, należy doprowadzić do kilkakrotnego wzrostu ilości produkowanej insuliny. U osób nawet bardzo otyłych, u których trzustka będzie w stanie wyprodukować odpowiednio dużo insuliny, nie dojdzie do rozwoju cukrzycy [6].

Przez wiele lat dyskutowano nad względnym udziałem insulinoporności i dysfunkcji komórki beta w rozwoju cukrzycy. Pod koniec lat 80. DeFronzo i wsp. [7] zaproponowali model historii naturalnej cukrzycy, według którego wzrostowi insulinoporności, pojawiającemu się wraz ze starzeniem się u wszystkich ludzi, towarzyszy zwiększenie produkcji insuli-

Adres do korespondencji: dr med. Leszek Czupryniak
ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź
tel.: (042) 677 66 66, faks: (042) 678 64 80
e-mail: bigosik@poczta.onet.pl
Copyright © 2007 Via Medica
Nadesłano: 23.03.2007 Przyjęto do druku: 03.04.2007

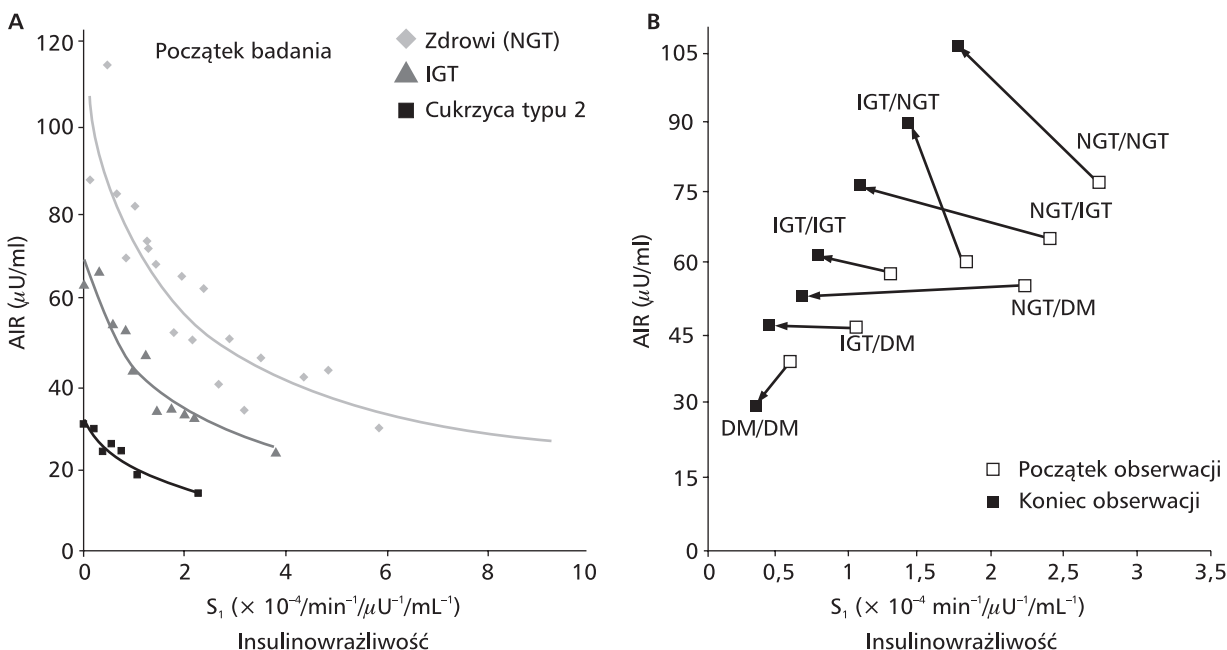
ny. Na tym etapie u pacjentów z insulinoopornością tolerancja glukozy pozostaje prawidłowa, dlatego w rutynowych badaniach osoby te ocenia się jako zdrowe. Cukrzyca rozwija się dopiero wówczas, gdy wyczerpują się możliwości zwiększonej produkcji insuliny, czyli komórka β przestaje wydzielać niezbędną jej ilość. Tak zwana dysfunkcja komórki β rozwija się jednak powoli i towarzyszący jej wzrost glikemii (najpierw poposiłkowej, a następnie w warunkach na czczo) zwykle trudno jest zauważyć, gdyż nie wiąże się z występowaniem nasilonych objawów klinicznych. Opisany wyżej mechanizm powstawania cukrzycy oznacza jednak, że insulinooporność *per se* nie jest jedynym czynnikiem prowadzącym do wystąpienia tej choroby. Dopiero gdy zmniejszona efektywność działania insuliny współwystępuje z upośledzeniem jej wydzielania, wówczas dochodzi do cukrzycy. Dysfunkcja komórki beta jest zatem czynnikiem wyzwalającym, **niezbędnym** do powstania choroby [8] (ryc. 1).

Cukrzyca — choroba o postępującym charakterze

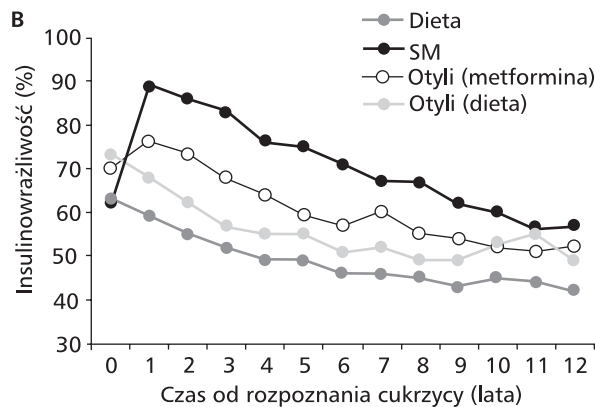
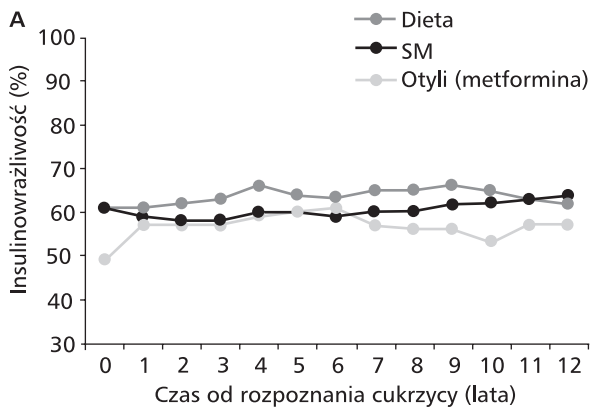
Złożona patogeneza cukrzycy, czyli warunek współistnienia insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny przez komórki β , odgrywa określoną rolę w determinowaniu postępującego charak-

teru tego schorzenia. Cukrzyca to choroba progresywna, więc długotrwałe stosowanie jednego leku w stałej dawce nie pozwala utrzymać kontroli glikemii na jednakowym poziomie; po kilku latach skuteczność danego preparatu maleje, a wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) stopniowo wzrasta. Jest to sytuacja zupełnie odmienna od leczenia na przykład stosowanego u osób z hipercholesterolemią, w przypadku których ustalenie optymalnej dawki preparatu pozwala na kontrolę stężenia cholesterolu w osoczu na niezmiennym poziomie przez wiele lat [9].

Po raz pierwszy w pełni wykazano to w badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [3, 10], które było najważniejszą próbą kliniczną przyczyniającą się do poznania historii naturalnej cukrzycy typu 2. Postęp choroby oceniany na podstawie tego badania ma podwójny charakter, gdyż powolnemu wzrostowi glikemii towarzyszy stopniowe zwiększanie ryzyka wystąpienia powikłań o charakterze mikro- i makroangiopatii [11]. W wyniku stałego wzrostu częstości powikłań naczyniowych chorzy na cukrzycę coraz dotkliwiej odczuwają ciężar choroby, a u opiekujących się nimi lekarzy nasila się poczucie odpowiedzialności za ich zdrowie, co powoduje, że relacja lekarz–pacjent nabiera szczególnego charakteru.



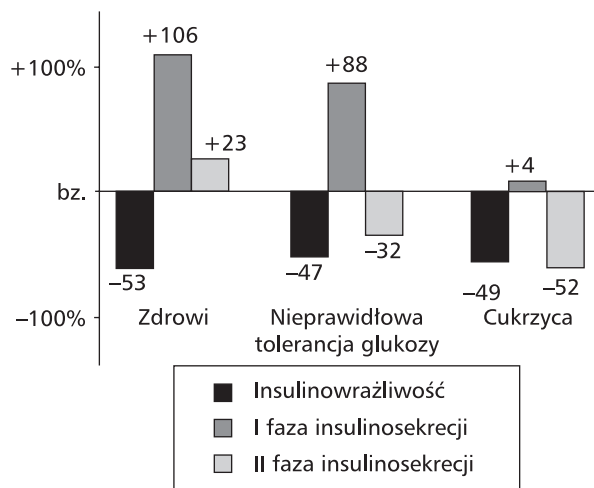
Rycina 1A. Ocena związku między funkcją komórek beta, wyrażoną ich insulinową odpowiedzią na dożylny bodziec (AIR), a parametrem S_1 (wrażliwość na insulinę). Insulinowrażliwość była najmniejsza u chorych na cukrzycę typu 2, a największa u zdrowych osób. Najwyższą odpowiedź na bodziec glikemiczny odnotowano u zdrowych badanych; **B.** Wyniki ponad 5-letniej obserwacji. Rozwój cukrzycy typu 2 jest zdeterminowany zaburzeniami sekrecji insuliny. Oporność na insulinę rośnie u wszystkich pacjentów, ale cukrzyca występuje tylko u tych chorych, u których jest zaburzona odpowiedź insulinowa na bodziec glikemiczny; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; IGT (*impaired glucose tolerance*) — nieprawidłowa tolerancja glukozy; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca (wg [8])



Rycina 2A. Insulinooporność (wg HOMA) w ciągu 12 lat od rozpoznania cukrzycy w badaniu UKPDS; **B.** Czynność komórki β (wg HOMA) w ciągu 12 lat od rozpoznania cukrzycy w badaniu UKPDS (wg [12])

Poznanie złożoności etiopatogenezy cukrzycy pozwoliło odpowiedzieć na pytanie: które z dwóch podstawowych zaburzeń wywołujących cukrzycę — insulinooporność czy niewydolność sekrecyjna komórki β — jest odpowiedzialne za systematyczne pogarszanie się kontroli metabolicznej choroby. Analiza wyników badania UKPDS wskazuje, że w ciągu 12 lat od rozpoznania cukrzycy zmniejszona insulinooporność utrzymuje się na zasadniczo niezmiennym poziomie (ok. 60% insulinooporności typowej dla zdrowych osób), natomiast czynność komórki beta stopniowo maleje. Należy podkreślić, że stosowanie pochodnych sulfonilomocznika w pierwszym roku leczenia poprawia czynność komórki β o około 50%, ale nie hamuje dalszego pogarszania się insulinooporności [12, 13] (ryc. 2).

Rezultaty badań klinicznych opublikowane w ostatnich 2 latach potwierdzają te obserwacje. Boorsma i wsp. [14] w badaniu *Hoorn IGT* przedstawili wyniki obserwacji grupy osób z nieprawidłową tolerancją glukozy (ryc. 3), w której co rok oceniano insulinooporność oraz wczesną (I) i późną (II) fazę wydzielania insuliny. W ciągu 3-letniej obserwacji u wszystkich badanych wrażliwość na insulinę zmniejszyła się o około 50%, ale cukrzyca rozwinęła się jedynie u tych osób z nieprawidłową tolerancją glukozy, u których nie wystąpił kompensacyjny wzrost I fazy wydzielania insuliny, a ponadto doszło do 52-procentowej redukcji wydzielania insuliny w późnej fazie. Również badania Festy i wsp. [8] wskazują, że cukrzyca rozwija się jedynie u tych osób, u których komórka β nie jest w stanie adekwatnie zareagować na wzrost zapotrzebowania na insulinę, spowodowany nasileniem insulinooporności. Cnop i wsp. [15], prowadząc 7-letnią obserwację krewnych w linii prostej osób chorych na cukrzycę typu 2, także

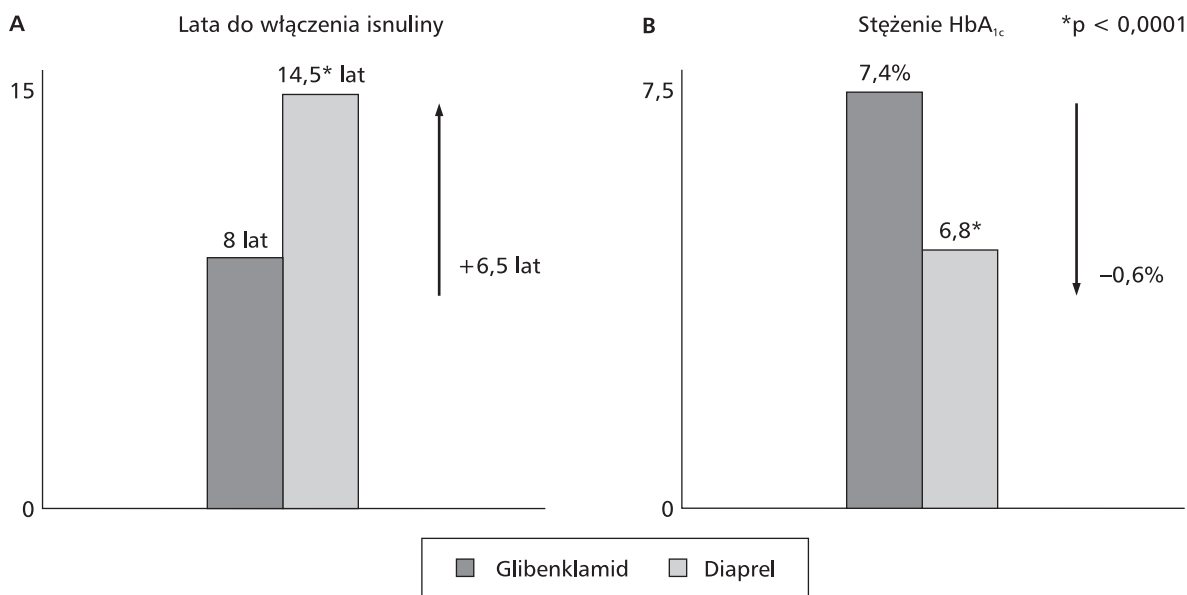


Rycina 3. Wyniki 3-letniej obserwacji IGT (n = 50) (wg [14])

odnotowali, że upośledzenie czynności komórki β jest podstawowym czynnikiem warunkującym wystąpienie nieprawidłowej tolerancji glukozy w tej populacji [15]. Narastająca dysfunkcja komórki β wydaje się zatem główną przyczyną nie tylko wystąpienia cukrzycy, ale także jej postępującego charakteru.

Aktualne możliwości ochrony komórki beta

Jeżeli narastająca dysfunkcja komórki β odgrywa kluczową rolę w powstawaniu i rozwoju cukrzycy typu 2, to szczególnego znaczenia nabiera możliwość stosowania leków charakteryzujących się właściwościami ochronnymi wobec komórki β . Dotychczas wykazano, że takie cechy można przypisać trzem grupom leków: hormonom inkretynowym i inhibitorom enzymów inaktywujących inkretyny,



Rycina 4. Różny czas zachowania zachowania funkcji komórek beta i kontroli glikemii w zależności od zastosowanej terapii; 19-letnia retrospektywna obserwacja 274 pacjentów z cukrzycą typu 2; **A.** Lata do rozpoczęcia leczenia insuliną od chwili rozpoznania cukrzycy typu 2; **B.** Stężenie HbA_{1c} w okresie obserwacji podczas leczenia preparatem Diaprel i glibenklamidem* *Według [27]

tiazolidinedionom oraz niektórym pochodnym sulfonylomocznika.

Hormony inkretynowe, głównie glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), odgrywają istotną rolę w regulacji gospodarki węglowodanowej. Wydzielane przez enterocyty w reakcji na spożycie posiłku w sposób zależny od wartości glikemii poprzez swoisty receptor stymulują wydzielanie insuliny przez komórki β . Ten mechanizm pobudzania insulinosekrecji, nazwany osią jelitowo-trzustkową, poznano wiele lat temu, ale zainteresowanie nim wzrosło szczególnie w ostatnich 2 latach, gdy do terapii wprowadzono eksenatyd, analog GLP-1 oraz wildagliptynę i sitagliptynę, doustne inhibitory dipeptydylopeptydazy-IV (DPP-IV), enzymu inaktywującego inkretyny [16]. Eksenatyd charakteryzuje się skutecznością hipoglikemizującą zbliżoną do insuliny, ale w przeciwieństwie do niej sprzyja redukcji masy ciała [17]. Ponadto inkretyny hamują opróżnianie żołądka oraz zmniejszają łaknienie [16]. Udowodniono, że stymulacja receptora dla GLP-1 wywołuje także proliferację komórek β oraz hamuje ich apoptozę. Działanie to potwierdzono zarówno w przypadku analogów GLP-1, jak i inhibitorów DPP-IV [18, 19].

Wykazano również, że tiazolidinediony — rosiglitazon i pioglitazon, a także ich prekursor, troglitazon, mają właściwości chroniące komórki β przed szkodliwym działaniem stresu oksydacyjnego i cytokin prozapalnych [20, 21]. Wyniki badań *in vitro* potwier-

dzo w próbach klinicznych [22, 23]. W opublikowanych w grudniu 2006 roku badaniu *A Diabetes Outcome Progression Trial* (ADOPT) wykazano, że stosowanie rosiglitazonu poprawia czynność komórek β w większym stopniu, niż mogłoby to wynikać z jego działania hipoglikemizującego [23].

Do leków o działaniu ochronnym w stosunku do komórki β i o największej dostępności w Polsce należy gliklazyd. W badaniach nad śródbłonkiem przeprowadzonych w latach 90. ubiegłego wieku udowodniono, że oprócz wpływu hipoglikemizującego ma on także określone działanie antyoksydacyjne [24]. Wyniki najnowszych badań wskazują, że gliklazyd nie tylko chroni komórkę β przed bezpośrednim destrukcyjnym wpływem nadtlenu wodoru [25], ale także hamuje postęp apoptozy wywołanej przez hiperglikemię [26]. Właściwości beta-protektoryjne gliklazydu potwierdziły wyniki badań klinicznych, w których wykazano, że stosowanie gliklazydu wiąże się z niemal 2-krotnie dłuższym zachowaniem czynności insulinosekrecyjnej komórki β w porównaniu z glibenklamidem [27] (ryc. 4).

Podsumowanie

Wyniki najnowszych badań wskazują, że podstawową rolę w powstawaniu i rozwoju cukrzycy odgrywa pogarszająca się czynność wewnątrzwydzielnicza komórki β , która zwykle występuje u osób z upośledzoną insulinowrażliwością. Dysfunkcja

komórki β i spowodowany nią niedobór endogennej insuliny stały się w ostatnich latach głównym zagadnieniem w terapii cukrzycy. Ochrona komórki β przed szkodliwym działaniem czynników zapalnych i/lub nasilonego stresu oksydacyjnego może odegrać w tym procesie istotną rolę, na co wskazują wyniki opublikowanego w kwietniu 2007 roku badania oceniającego skuteczność stosowania antagonisty receptora interleukiny-1 (IL-1) u chorych na cukrzycę typu 2. Wykazano bowiem, że zablokowanie działania jednej z podstawowych cytokin zapalnych o udowodnionym działaniu destrukcyjnym w stosunku do komórki β w warunkach *in vitro* bardzo korzystnie wpływa na czynność komórki β i hamowanie odczynu zapalnego [28].

PIŚMIENNICTWO

1. DECODE Study Group: Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61–69.
2. Szubiński Z.: Polskie Wieloośrodkowe Badania nad Epidemiologią Cukrzycy (PWBC) — 1998–2000. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2001; 106: 751–758.
3. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
4. Haffner S.M., Lehto S., Ronnemaa T., Pyorala K., Laakso M.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 229–234.
5. Czupryniak L.: Terapia wieloczynnikowa u chorych na cukrzycę. *Przewodnik Lekarza* 2006; 3: 52–55.
6. Strzelczyk J., Czupryniak L., Pawłowski M. i wsp.: Wczesne wyniki chirurgicznego leczenia otyłości. *Diabetol. Pol.* 2003; 10: 246–253.
7. DeFronzo R.A., Bonadonna R.C., Ferrannini E.: Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318–368.
8. Festa A., Williams K., D'Agostino R. Jr, Wagenknecht L.E., Haffner S.M.: The natural course of beta-cell function in nondiabetic and diabetic individuals: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2006; 55: 1114–1120.
9. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. i wsp.: CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
10. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
11. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. i wsp.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br. Med. J.* 2000; 321: 405–412.
12. Holman R., Czupryniak L., Stratton I.: Determinants of Beta Cell Function and Insulin Sensitivity One Year from Randomised Allocation to Diet, Sulphonylurea or Metformin Monotherapy in UKPDS Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (supl. 1): A147.
13. Czupryniak L.: Współczesne poglądy na patogenezę i leczenie cukrzycy typu 2. *Pol. Przegl. Kardiol.* 2006; 8: 345–349.
14. Boorsma W., Nijpels G., Dekker J.M., Heine R.J., Rutter L.M.: 3 Year Changes in Insulin Secretion in a Population with IGT; the Hoorn IGT Study. *Diabetes* 2006; 55 (supl. 1): 158-OR.
15. Cnop M., Vidal J., Hull R.L.: i wsp. Progressive loss of beta-cell function leads to worsening glucose tolerance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 677–682.
16. Drucker D.J., Nauck M.A.: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
17. Heine R.J., Van Gaal L.F., Johns D., Mihm M.J., Widel M.H., Brodows R.G.; GWAA Study Group: Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 559–569.
18. Li Y., Hansotia T., Yusta B., Ris F., Halban P.A., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 471–478.
19. Drucker D.J.: The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3: 153–165.
20. Shimabukuro M., Koyama K., Lee Y., Unger R.H.: Leptin- or troglitazone-induced lipopenia protects islets from interleukin 1beta cytotoxicity. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 1750–1754.
21. Ishida H., Takizawa M., Ozawa S. i wsp.: Pioglitazone improves insulin secretory capacity and prevents the loss of beta-cell mass in obese diabetic db/db mice: possible protection of beta cells from oxidative stress. *Metabolism* 2004; 53: 488–494.
22. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. i wsp.: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
23. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. i wsp.; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2427–2443.
24. Elhadd T.A., Newton R.W., Jennings P.E., Belch J.J.: Antioxidant effects of gliclazide and soluble adhesion molecules in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 528–530.
25. Kimoto K., Suzuki K., Kizaki T. i wsp.: Gliclazide protects pancreatic beta-cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 303: 112–119.
26. Del Guerra S., Grupillo M., Masini M. i wsp.: Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007; 23: 234–238.
27. Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. i wsp.: Secondary sulphonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2005; 70: 291–297.
28. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. i wsp.: Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1517–1526.