

Thomas A. Buchanan

Department of Medicine, University of Southern California Keck School of Medicine, Los Angeles, California, Stany Zjednoczone

Czy można zapobiegać cukrzycy typu 2 i w jaki sposób?

(How) can we prevent type 2 diabetes?

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes* 2007; 56: 1502–1507

Wstęp

W ciągu ostatnich 6 lat przeprowadzono kilkanaście badań z randomizacją, w których oceniano wpływ zmiany stylu życia i interwencji farmakologicznej na różne etapy rozwoju cukrzycy typu 2 w grupach osób cechujących się zwiększonym ryzykiem tej choroby [1–7]. Wykazano możliwość redukcji zachorowań na cukrzycę typu 2 o 25–62% w ciągu 3–6 lat. W rezultacie dyskusja nad społecznym problemem występowania cukrzycy typu 2 rozszerzyła się z relatywnie wąskiego zagadnienia samej terapii na szersze, obejmujące działania prewencyjne, mające na celu zapobieganie chorobie. Celem działań prewencyjnych lub skutecznego leczenia wczesnych postaci choroby jest zahamowanie progresji lub odwrócenie kierunku procesów chorobowych. Konieczne jest określenie strategii leczenia stanów przedcukrzycowych oraz wczesnych postaci tej choroby. Dotychczasowe dane pozwalają w pewien sposób określić skuteczność danych interwencji oraz stworzyć zalecenia mające zastosowanie w praktyce klinicznej. W niniejszym artykule opisano koncepcje i dane naukowe na temat działań prewencyjnych i dane naukowe na temat działań prewencyjnych w cukrzycy typu 2, w kontekście mechanizmów biologicznych choroby. Przedstawiono także propozycje zaleceń postępowania, oparte na połączeniu

wiedzy na temat mechanizmów biologicznych choroby oraz danych z dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych.

W jaki sposób rozwija się cukrzyca typu 2?

Hiperglikemia jest wynikiem niedostatecznej sekrecji insuliny w odniesieniu do zapotrzebowania organizmu. W cukrzycy hiperglikemia wzrasta do wartości, przy których znacznie zwiększa się ryzyko retinopatii cukrzycowej. W cukrzycy typu 2 dochodzi do względnego niedoboru insuliny spowodowanego zwiększonym zapotrzebowaniem na ten hormon, będącym następstwem przewlekłej insulinooporności. W wieloletnich badaniach sekrecji i działania insuliny w populacji Indian Pima [8], latynoskich kobiet z cukrzycą ciężarnych [9], Latynosów, osób rasy białej i czarnej (*Insulin Resistance Atherosclerosis Study*) [10] wykazały, że zaburzenia wydzielania i oddziaływania insuliny występują na długo przed rozwojem cukrzycy typu 2. Zarówno insulinooporność, jak i nieprawidłowa sekrecja insuliny ulegały progresji w ciągu lat. Procesy te poprzedzały wystąpienie objawów klinicznych cukrzycy, powodowały chorobę, a następnie nasilały się w trakcie jej trwania.

Przejęcie ze stanu prawidłowej tolerancji do objawowej cukrzycy trwa wiele lat i przebiega z pośrednim stadium upośledzonej tolerancji glukozy (upośledzona tolerancja glukozy i/lub nieprawidłowa glikemia na czczo). Progresja może nastąpić w ciągu kilku lat [8, 10] lub po znacznie dłuższych okresach [11, 12]. Zrozumienie zależności między postępowaniem klinicznym choroby (ocenianym przez pomiary stężenia glukozy krążącej we krwi) a jej progresją

Adres do korespondencji: Thomas A. Buchanan, MD
Room 6602, General Hospital, 1200 N. State St.
Los Angeles, CA 90033

e-mail: buchanan@usc.edu

Diabetologia Praktyczna 2007, tom 8, 10, 371–378

Copyright © 2007 by *American Diabetes Association*

Tłumaczenie: lek. Magdalena Błońska

Wydanie polskie: VM Group, Grupa Via Medica

biologiczną (oceniającą głównie na podstawie zmian w nieprawidłowej sekrecji insuliny w stosunku do zapotrzebowania organizmu) ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia działań prewencyjnych w kontekście mechanizmów klinicznych i biologicznych. W przeprowadzonym prezentowanym badaniu prospektywnym z udziałem latynoskich kobiet z cukrzycą ciężarnych uzyskano interesujące rezultaty [9]. Stężenie glukozy na czczo, będące wyrazem kompensacji przez komórki beta trzustki w warunkach insulinooporności, zmieniało się w niewielkim stopniu. Funkcję komórek beta oceniono przy użyciu wskaźnika podatności (DI, *disposition index*) uwzględniającego ostrą odpowiedź sekrecji insuliny na podaż dożylną glukozy, zaś insulinooporność oceniano metodą Bergmana (*minimal model method*). Odnotowano spadek funkcji komórek beta z około 50% normy do około 10–20% normy. Dalsza redukcja czynności komórek wysp trzustkowych powodowała bardziej gwałtowny wzrost stężeń glukozy na czczo. Podobne zmiany dotyczyły wartości glikemii mierzonych w 2. godzinie testu doustnego obciążenia glukozą, które odzwierciedlały w bardziej wyraźny sposób spadek czynności komórek beta. Rezultaty niniejszego badania były zgodne z wynikami uzyskanymi w badaniu przekrojowym, które przeprowadzili Ferrannini i wsp. [13]. Jak przedstawiono na rycinie 7, zmniejszenie insulinooporności o około 70–75% wiązało się ze stosunkowo niewielkim zwiększeniem glikemii w 2. godzinie OGTT z około 5,6 mmol/l do około 8,6 mmol/l (co odpowiada przejściu od prawidłowej do upośledzonej tolerancji glukozy). Dalsza utrata funkcji komórek beta o 20–25% była powiązana ze znacznie większym wzrostem glikemii w 2. godzinie testu — do około 23 mmol/l. W opisanych badaniach wykazano, że wartości glukozy krążącej we krwi w bardzo słaby sposób odzwierciedlają pogarszanie się funkcji komórek beta (prawie niezmienione wartości glikemii przy spadku czynności komórek beta). Sygnał staje się silniejszy (dochodzi do istotnych klinicznie zmian wartości glikemii) dopiero wówczas, gdy czynność komórek beta jest już bardzo upośledzona. W rezultacie klinicznie istotne zmiany wartości glikemii wskazują na uszkodzenie komórek wyspowych w relatywnie późnym okresie rozwoju cukrzycy typu 2, ale być może wystarczająco wcześnie, by ocenić indywidualną odpowiedź na zaplanowane interwencje mające na celu zapobieganie cukrzycy. To zagadnienie będzie omawiane w dalszej części niniejszego artykułu, dotyczącej strategii postępowania klinicznego u pacjentów z grup wysokiego ryzyka.

Co to jest prewencja cukrzycy?

W kontekście mechanizmów biologicznych cukrzycy typu 2 (wzrost glikemii spowodowany niewystarczającą kompensacją przez komórki beta w warunkach wzrastającej insulinooporności) działania prewencyjne powinny się opierać na stabilizacji (lub nawet poprawie) funkcji komórek beta oraz wartości glikemii. Jeżeli u osoby obciążonej wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy czynność komórek beta przestanie się pogarszać, a wartości glikemii przestaną wzrastać, to nie dojdzie do rozwoju choroby. Z kolei w kontekście badań klinicznych rozpoznanie cukrzycy traktuje się jako zmienną zerojedynkową i ustala je się na podstawie poziomu glikemii (poniżej lub powyżej progu diagnostycznego). W tym kontekście istnieją dwie podstawowe drogi postępowania, dzięki którym jest możliwe obniżenie skumulowanego wskaźnika zachorowalności na cukrzycę, gdzie czas interwencji jest ściśle powiązany z czasem rozwoju choroby. Pierwsza z nich dotyczy modyfikacji mechanizmów biologicznych cukrzycy typu 2. Jeżeli interwencja spowolni pogarszanie się czynności komórek beta i wzrost glikemii, to w ciągu 3–6-letniego okresu badania mniejsza liczba badanych spełni kryteria diagnostyczne cukrzycy. Spowolnienie procesu opóźni wystąpienie cukrzycy. Im większe spowolnienie, tym dłuższy okres do wystąpienia choroby. Jeżeli u niektórych pacjentów interwencja spowoduje zatrzymanie pogarszania się parametrów komórek beta, to zostanie u nich zatrzymany proces rozwoju cukrzycy, co oznacza skuteczną prewencję. Drugą drogą, mającą na celu zmniejszenie liczby nowych przypadków cukrzycy w okresie 3–6 lat, jest obniżenie glikemii w grupie osób poddanych badanej interwencji rozpoczynających terapię. Nawet w przypadku braku wpływu na pogarszanie się funkcji komórek beta mniejsza liczba badanych, u których zastosowano taką interwencję, zachoruje na cukrzycę w tym okresie obserwacji. W tym przypadku leżące u podstaw procesu pogorszenia funkcji komórek trzustkowych jest zamaskowane, gdyż pierwotnie ocenianym punktem jest konkretna wartość glikemii (ponad progiem rozpoznania cukrzycy), a nie dynamika jej zmian. Próg cukrzycy „przekroczy” mniejsza liczba badanych, gdyż z założenia zostali oni umieszczeni dalej od progu, a nie dlatego, że proces upośledzenia czynności komórek beta przebiegał u nich wolniej.

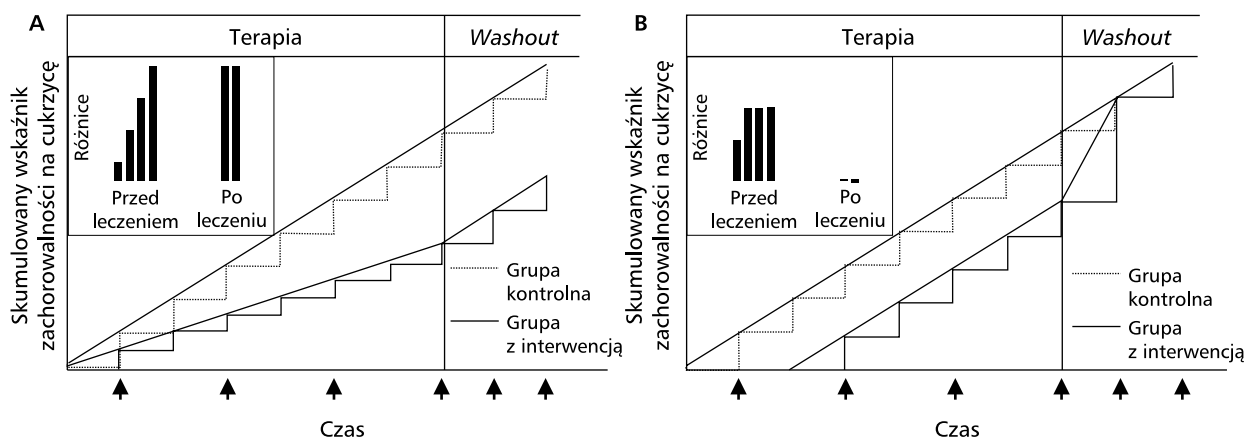
Schematycznie przedstawione powyżej badania będą wyglądać inaczej, jeżeli za pierwotnie oceniany wynik przyjmie się skumulowany wskaźnik zachorowalności na cukrzycę lub wskaźnik przeżycia

bez cukrzycy. Na rycinie 1 przedstawiono przykłady różnych spodziewanych wartości skumulowanego wskaźnika zachorowalności na cukrzycę w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. Na rycinie 1A przedstawiono obniżenie rocznego wskaźnika zachorowalności w grupie interwencji spowalniającej metaboliczne pogorszenie czynności komórek beta, w porównaniu z grupą kontrolną bez interwencji. Nachylenie krzywych przedstawiających skumulowany wskaźnik zachorowalności w okresie leczenia jest odmienne. Każdego roku różnica między grupami się powiększa (ryc. 1A, opis). W grupie interwencji po zakończeniu leczenia prawdopodobnie dojdzie do wznowienia procesów biologicznych leżących u podstawy cukrzycy typu 2. Częstość nowych przypadków cukrzycy będzie taka sama w obu grupach, zatem krzywe zachorowalności staną się równoległe. Jednak liczba chorych na cukrzycę w grupie interwencji pozostanie niższa niż w grupie kontrolnej, co odzwierciedla spowolnienie lub zatrzymanie procesów pogarszania czynności komórek beta, osiągnięte w trakcie leczenia (zatrzymanie lub spowolnienie „zegara” cukrzycy).

Obok przedstawiono diagram ze spodziewanym efektem drugiego rodzaju interwencji, polegającej jedynie na obniżaniu wartości glikemii bez wpływu na upośledzenie czynności komórek trzustki (ryc. 1B). W przypadku takiej interwencji po początkowym zmniejszeniu liczby przypadków cukrzycy w grupie interwencji uzyskuje się krzywe skumulo-

wanego wskaźnika zachorowalności położone równoległe. Powstaje relatywnie stała różnica między frakcjami chorych na cukrzycę w grupie interwencji i grupie kontrolnej (ryc. 1B, opis). Po zakończeniu leczenia wartości glikemii szybko wzrosną, co jest spowodowane pogorszeniem czynności komórek beta w trakcie leczenia. W późniejszym czasie krzywe zbliżą się do siebie, a jeśli okres *washout* będzie wystarczająco długi — wówczas się pokryją.

Oczywiście, każdy z tych scenariuszy powoduje obniżenie glikemii w trakcie leczenia, co stanowi istotne klinicznie korzyści zdrowotne. Jednakże terapia niewpływająca na mechanizmy biologiczne cukrzycy nie może jej zapobiec, a jedynie opóźnić. Co więcej, czas opóźnienia jest ograniczony w zależności od możliwości utrzymania prawidłowych wartości glikemii od początku leczenia. Niskie początkowe wyniki w redukcji glikemii skracają czas do wystąpienia cukrzycy. Zbyt duże obniżenie powoduje objawy hipoglikemii. W przypadku terapii wpływającej na biologię choroby nie ma takich ograniczeń. Jeżeli byłaby efektywnie prowadzona, może zatrzymać progresję w kierunku cukrzycy i zapobiec tej chorobie. Nawet krótki okres tak efektywnej terapii może w dużym stopniu zahamować progresję i opóźnić wystąpienie cukrzycy na długi czas. Różnica ta mogłaby być jedynie semantyczna, gdyby okazało się, że całkowite zahamowanie biologicznych mechanizmów cukrzycy jest niemożliwe. Jednakże, jak to zostanie opisane szczegółowo w dalszej części



Rycina 1. Schematyczne przedstawienie dwóch rodzajów interwencji, które mogłyby doprowadzić do redukcji wskaźnika zachorowalności w badaniu klinicznym. Linie w kształcie schodków przedstawiają skumulowany wskaźnik zachorowalności na cukrzycę wyznaczony w trakcie kilkakrotnych oznaczeń. Proste linie wyznaczają nachylenie krzywych skumulowanych wskaźników zachorowalności w trakcie leczenia i po jego zakończeniu. W kwadratowych ramkach przedstawiono bezwzględne zmniejszenie ryzyka (frakcja chorych w grupie kontrolnej — frakcja chorych w grupie interwencji) obliczone w przedziałach oznaczonych strzałkami na osi X. **A** — interwencja spowalniająca procesy upośledzenia czynności komórek beta. Nachylenie krzywych jest różne w trakcie leczenia, a po jego zakończeniu krzywe stają się równoległe. Osiągnięta różnica między skumulowanymi wskaźnikami zachorowalności utrzymuje się także po zakończeniu leczenia. **B** — interwencja obniżająca wartości glikemii, niewpływająca na wskaźniki funkcji komórek beta. Nachylenie krzywych jest równoległe w trakcie leczenia, zaś po jego zakończeniu krzywe się łączą

artykułu, w badaniu TRIPOD (*Troglitazone in Prevention of Diabetes*) wykazano, że takie całkowite zahamowanie jest możliwe. Zapobieganie cukrzycy jest możliwe, zatem należy się skupić na rozwijaniu i wdrażaniu skutecznych terapii mających rzeczywisty wpływ na przebieg choroby.

Co ujawniają wyniki badań klinicznych?

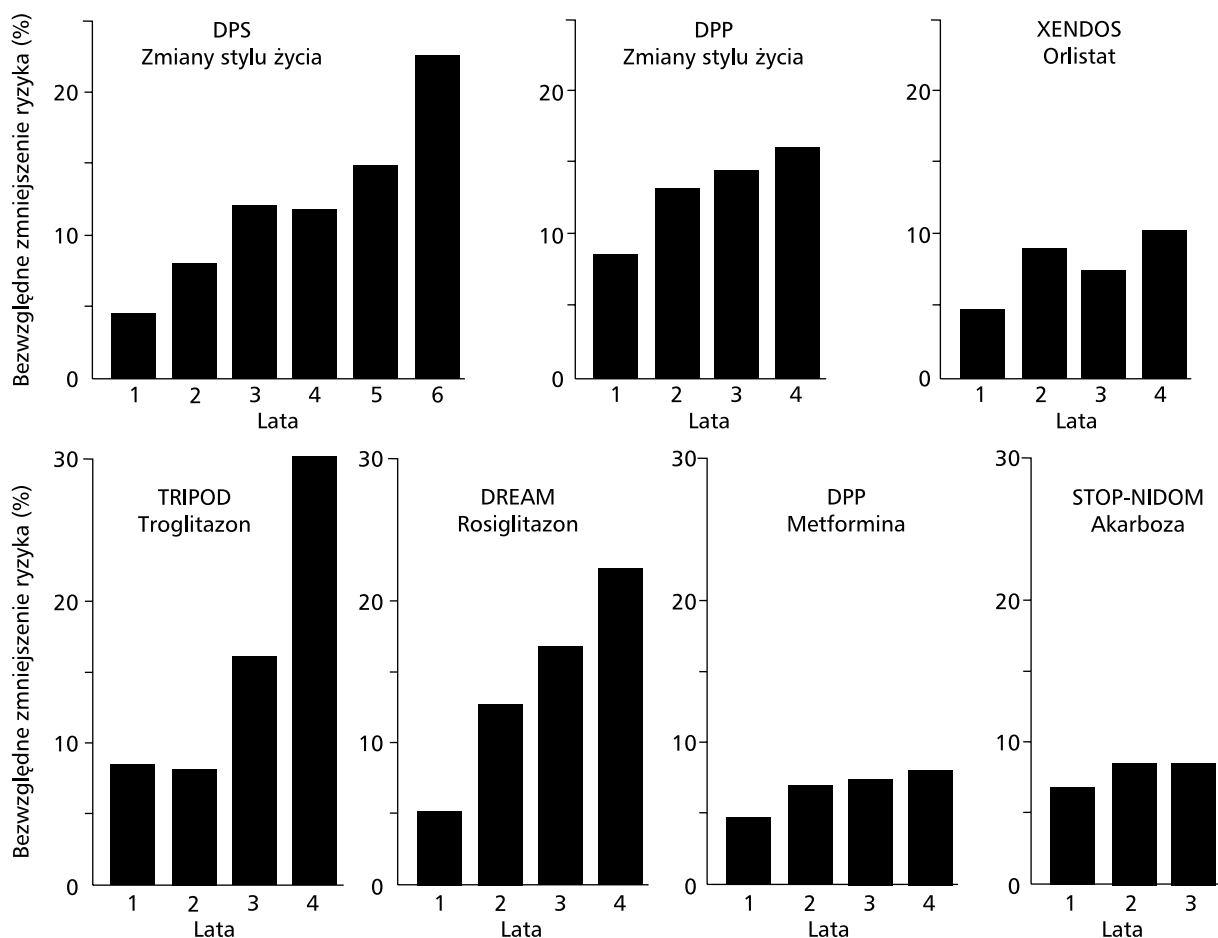
W dotychczas opublikowanych badaniach klinicznych zidentyfikowano 3 potencjalnie użyteczne podejścia do maskowania, opóźniania lub prewencji cukrzycy typu 2:

- intensywne zmiany stylu życia lub orlistat — interwencje zmniejszające masę ciała i przypuszczalnie zawartość tłuszczu w organizmie;
- tiazolidinediony — leki redukujące wpływ nadmiaru tkanki tłuszczowej na działanie insuliny oraz wywierające bezpośredni protekcyjny wpływ na komórki beta [14];

— metformina lub akarboza — leki redukujące wartości glikemii poprzez wpływ, odpowiednio, na wątrobę lub przewód pokarmowy.

Wszystkie interwencje powodowały zmniejszenie liczby nowych zachorowań w okresie 3–6 lat, ale wykazano różnice w poszczególnych modelach rozwoju cukrzycy, co wskazuje na to, że niektóre interwencje faktycznie modyfikowały proces będący podstawą choroby, a inne jedynie go maskowały. Na rycinie 2 przedstawiono wyrażone w postaci diagramów dane z 6 badań, obliczane corocznie, opisujące różnice między frakcjami chorych na cukrzycę w grupie kontrolnej i w grupie interwencji.

W fińskim badaniu DPS (*Diabetes Prevention Study*) oraz przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych próbie DPP (*Diabetes Prevention Program*) potwierdzono, że w niektórych grupach chorych intensywne zmiany stylu życia, zaplanowane tak, by zmniejszyć liczbę przyjmowanych kalorii i zwiększyć



Rycina 2. Coroczne bezwzględne zmniejszenie ryzyka w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną w sześciu badaniach z zastosowaniem różnych interwencji mających na celu zapobieganie wystąpieniu cukrzycy w populacji o zwiększonym ryzyku. Rodzaj interwencji zamieszczono poniżej akronimu badania. Diagramy opracowano na podstawie wyników przedstawionych na rycinach w oryginalnych publikacjach opisujących wyniki poszczególnych badań [1–6]

aktywność fizyczną, zredukowały ryzyko wystąpienia cukrzycy w grupie chorych z upośledzoną tolerancją glukozy [1, 4]. W każdym z badań wykazano 58-procentowe względne zmniejszenie ryzyka (RRR, *relative risk reduction*) w grupie z interwencją polegającą na zmianie stylu życia. Masa ciała w obu badaniach obniżyła się w grupie interwencji w porównaniu z grupą kontrolną. W obu badaniach wykazano wzrost różnicy między frakcjami chorych na cukrzycę w poszczególnych grupach w trakcie leczenia (ryc. 2), zgodnie ze spowolnieniem metabolicznych procesów upośledzenia funkcji komórek beta. Ostatnio opublikowano dalsze obserwacje dotyczące badanej populacji po zakończeniu badania [15]. Pacjenci należący do grupy interwencji utrzymują niższą masę ciała oraz nieco wyższy poziom aktywności fizycznej w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie tej nadal obserwuje się niewielki, lecz statystycznie istotny wpływ zastosowanej terapii. W badaniu XENDOS (*Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*) [5] wykazano, że orlistat w połączeniu ze zmianą stylu życia u osób otyłych z normalną lub upośledzoną tolerancją glukozy zwiększył spadek masy ciała i spowodował 37-procentowe względne zmniejszenie ryzyka w porównaniu z grupą kontrolną, w której zastosowano jedynie zmiany stylu życia. Większa część redukcji ryzyka o około 20% dotyczyła podgrupy chorych z upośledzoną tolerancją glukozy. Różnice w corocznych obliczeniach skumulowanego wskaźnika zachorowalności na cukrzycę nie wykazały jasnego modelu wzrostu (ryc. 2).

Tiazolidinediony zastosowane w prewencji cukrzycy spowodowały 55–62-procentowe względne zmniejszenie ryzyka (w przypadku oddzielnego ramienia dotyczącego troglitazonu w badaniu troglitazonu jest to aż 75% [16]). W badaniu TRIPOD wykazano 55-procentowe względne zmniejszenie ryzyka w populacji latynoskich kobiet z cukrzycą ciężarnych [2]. Krzywe skumulowanych wskaźników zachorowalności w obu grupach w trakcie leczenia rozbiegały się i w trakcie 8 miesięcy obserwacji po leczeniu nie wykazywały tendencji do zbiegania. U kobiet, u których nie rozwinęła się cukrzyca w trakcie leczenia, przez kolejne 4,5 roku (wliczając 8 miesięcy okresu *washout*) obserwowano prawidłowe stężenia glukozy i wskaźniki funkcji komórek beta. Protekcję komórek beta zaobserwowano także w 3,5-rocznym okresie leczenia pioglitazonem w badaniu PIPOD (*Pioglitazone in Prevention in Diabetes*) [17]. Oba badania dowodzą, że możliwe jest zatrzymanie pogarszania się funkcji komórek beta na relatywnie długi okres, przynajmniej u niektórych pacjentów,

co daje możliwość faktycznej prewencji cukrzycy. Mechanizm działania polegał zapewne na polepszeniu sekrecji insuliny w wyniku poprawy dotyczącej przewlekłej insulinooporności. W zakończonym niedawno badaniu DREAM (*Diabetes REduction Assessment with rosiglitazone and ramipril Medication*) przeprowadzonym z udziałem kobiet i mężczyzn z nieprawidłowym stężeniem glukozy na czczo lub z upośledzoną tolerancją glukozy, potwierdzono na większą skalę wyniki prób TRIPOD i PIPOD [6]. Względne zmniejszenie ryzyka cukrzycy w ciągu 4 lat leczenia rosiglitazonem wyniosło 62%. Krzywe skumulowanych wskaźników zachorowalności na cukrzycę z obu grup były rozbieżne przez okres całego badania (ryc. 2). W okresie obserwacji po leczeniu przez 2–4 miesiące nowe przypadki zachorowań pojawiały się dość często, ale w podobnej liczbie w obu grupach, zatem krzywe wskaźników zachorowalności układały się równolegle (wyniki przedstawione na spotkaniu *International Diabetes Federation* w grudniu 2006 r.). W badaniu DREAM nie wykazano istotnego statystycznie wpływu ramiprilu na ryzyko cukrzycy [7], zaś w badaniu DPP przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych, w ramieniu troglitazonu leczenie zakończono po 11 miesiącach, a względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 75% po dość krótkim czasie terapii [16]. W ciągu 3-letniej obserwacji po zakończeniu leczenia nowe zachorowania na cukrzycę pojawiały się z tą samą częstością w obu grupach, zatem krzywe skumulowanych wskaźników zachorowalności się nie zbiegały. Przedstawione powyżej wyniki 4 badań dostarczają istotnych dowodów roli tiazolidinedionów w spowalnianiu lub zatrzymywaniu procesów metabolicznych pogarszających funkcję komórek beta. Jednak, jak wykazano w badaniu TRIPOD, ta protekcja nie zachodzi w taki sam sposób u wszystkich pacjentów.

Metformina w badaniu DPP [4] i akarboza w próbie STOP-NIDDM [3] spowodowały względne zmniejszenie ryzyka odpowiednio na poziomie 31% i 25% u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy w porównaniu z grupą kontrolną. W obu badaniach krzywe skumulowanej zachorowalności lekko się rozbiegały po pierwszym roku leczenia (ryc. 2), zgodnie z podobnymi wskaźnikami metabolicznego pogorszenia, badanymi w każdej z grup pacjentów z interwencją. Po 2–4-tygodniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia liczba nowych przypadków w grupie otrzymującej metforminę wzrosła prawie 2-krotnie w porównaniu z grupą kontrolną [18]. Podobnie po 3-miesięcznej obserwacji w badaniu STOP-NIDDM odsetek nowych zachorowań wzrósł w grupie przyjmującej akarbozę o 45% w po-

równaniu z grupą kontrolną [3]. Mimo to ostatecznie liczba chorych na cukrzycę po zakończeniu leczenia była niższa w grupach poddanych aktywnej terapii. Powyższe wyniki wskazują na „maskowanie” pogorszenia metabolicznego poprzez obniżanie stężeń glukozy, które zachodziło w trakcie podawania metforminy lub akarbozy. W tym czasie mogły nastąpić konkretne zmiany chorobowe.

Jakie istotne do zapamiętania wnioski wynikają z powyższej analizy?

Po pierwsze, interwencje redukujące masę ciała i zawartość tkanki tłuszczowej lub blokujące wpływ otyłości na mechanizmy insulinooporności prowadzą do najlepszych wyników w modyfikacji mechanizmów biologicznych leżących u podstawy cukrzycy typu 2. Wskazuje to na otyłość i insulinooporność jako siłę sprawczą progresji uszkodzenia komórek beta, co skutkuje rozwojem hiperglikemii. Dodatkowo dowodzi także prawdopodobnej toksycznej roli glukozy w stosunku do komórek beta, przed rozwojem objawów cukrzycy. Po drugie, opierając się na danych z badań TRIPOD i PIPOD, stabilizacja funkcji komórek beta i wartości glikemii na relatywnie długi okres jest możliwa. Zatem uszkodzenie komórek beta trzustki nie jest „przeznaczeniem” ludzi charakteryzujących się wysokim ryzykiem cukrzycy. Proces ten może być zatrzymany, u niektórych osób na wiele lat. Po trzecie, i prawdopodobnie najważniejsze, żadna z przebadanych dotąd interwencji nie była w pełni i jednakowo skuteczna u każdej osoby w działaniu prewencyjnym. Przedstawione powyżej 3 wnioski mają istotne implikacje dla rozwoju i wdrażania działań prewencyjnych przeciwko cukrzycy typu 2 w praktyce klinicznej.

Jakie są implikacje kliniczne?

Opublikowane badania kliniczne przedstawiają dane uśrednione, opracowane w relatywnie dużych grupach. Z kolei działalność kliniczna dotyczy konkretnego chorego w danym czasie. Zatem każdy z lekarzy potrzebuje czegoś więcej niż tylko uśrednionych danych z badań klinicznych. Niezbędna jest wiedza o tym, która interwencja działa najlepiej w indywidualnych przypadkach. W opisach przedstawionych powyżej 6 badań nie do końca można znaleźć odpowiedź w odniesieniu do konkretnych sytuacji klinicznych. Jednak wydaje się, że kluczem do sukcesu może być obserwacja mechanizmów biologicznych leżących u podstawy choroby. Przebieg procesu chorobowego jest progresywny w czasie, w warunkach zwiększającej się insulinooporności dochodzi do utraty możliwości kompensacyjnych

komórek beta. Utrata możliwości kompensacji powoduje wzrost stężenia glukozy we krwi. Stężenia glukozy na czczo mogą się zmieniać nieznacznie w porównaniu ze zmianami w funkcjonowaniu komórek beta [9], jakkolwiek wzrost stężenia glukozy na czczo ogólnie jest wyznacznikiem uszkodzenia komórek trzustkowych. Wartości glikemii po posiłku są bardziej przydatne w ocenie funkcji komórek beta, lecz trudniejsze do analizy i mało powtarzalne [9]. Średnia wartość glikemii (określana np. pośrednio przez stężenie A_{1c}) może być klinicznie przydatnym markerem precyzującym stabilizację lub progresję choroby. Na przykład u kobiety chorej na cukrzycę w badaniu TRIPOD odnotowano 35-procentową utratę kompensacji przez komórki beta w warunkach insulinooporności w ciągu 2 lat obserwacji. Towarzyszył temu wzrost A_{1c} o 0,5% (T.A.B., dane niepublikowane). Zatem zmiana stężenia A_{1c} jest lepszym odzwierciedleniem dynamiki procesu zachodzącego w komórkach beta niż pojedyncze pomiary tego wskaźnika. Powyższe wnioski pochodzą z badania obejmującego stosunkowo małą grupę i konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań obejmujących większą grupę chorych. Jeżeli szersze badania potwierdzą przydatność oznaczenia A_{1c} w ocenie progresji w kierunku cukrzycy, mogłoby się ono stać standardem w ocenie działań prewencyjnych lub modyfikujących tę chorobę. Jeśli nie, w badaniach nad prewencją i modyfikacją kompensacyjnej roli komórek beta sprawą priorytetową powinno być odnalezienie użytecznego markera oceniającego zastosowane interwencje.

Jakie postępowanie należy przedsięwziąć? Obecnie w Stanach Zjednoczonych nie ma zarejestrowanego środka farmakologicznego ze wskazaniem do zastosowania w prewencji cukrzycy. W badaniach TRIPOD [19] i ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) [20] dowiedziono, że modyfikacja farmakologiczna jest możliwa także w okresie rozwiniętej już cukrzycy. Fakty wskazują, że u pacjentów z grup wysokiego ryzyka (np. z upośledzoną tolerancją glukozy lub cukrzycą ciężarnych w wywiadzie) powinno się wprowadzać najwcześniejszą interwencję w postaci zmiany stylu życia [21]. *American Diabetes Association* w aktualnym konsensusie zaleca stosowania metforminy w prewencji cukrzycy u osób poniżej 60. roku życia ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) o wartości co najmniej 35 kg/m². Zalecenie to jest oparte raczej na analizie kosztów i bezpieczeństwa niż na dowodach z badań klinicznych świadczących o wpływie leku na przebieg choroby lub długofalowej redukcji zachorowalności i śmiertelność w cukrzycy. Sposób monitoro-

wania efektywności zastosowanych terapii początkowych nie jest jasno określony. Na przykład nie można wyliczyć *a priori*, jaki spadek masy ciała i/lub jaką liczbę ćwiczeń należy zalecić pacjentowi/pacjentce, by osiągnąć stabilizację procesu chorobowego. Najlepsze, co można zrobić, to wdrożenie interwencji i obserwacja pierwszych efektów leczenia (stabilizacja lub dalszy wzrost wartości glikemii lub innych wcześniej wspomnianych markerów). Wzrastająca wartość glikemii wskazuje na nieadekwatną odpowiedź na wprowadzone zmiany stylu życia. W przypadku osiągnięcia wartości progowych glikemii dla rozpoznania cukrzycy należy wdrożyć leczenie farmakologiczne. Jak dotąd leki wpływające na insulinooporność wywołowaną otyłością (np. tiazolidinediony) są substancjami o najlepiej dowiedzionej skuteczności. Farmaceutyki wpływające pierwotnie na obniżenie stężenia glukozy (np. metformina lub akarboza) charakteryzują się gorszymi dowodami skuteczności w modyfikacji choroby. Terapia skojarzona, większość leków przeciwdziałających otyłości oraz leczenie inkretynowe wymagają dalszych badań potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

Powyższe obserwacje zasługują na podsumowanie w kontekście opieki klinicznej. Po pierwsze, nie każde przedziały glikemii (oznaczonej na czczo, przygodnie czy w teście tolerancji) odzwierciedlają poziom insulinooporności. Powinno się je oceniać indywidualnie, z uwzględnieniem innych czynników (np. procesów autoimmunologicznych). Po drugie, odpowiedź na leczenie przedstawione w istniejących badaniach klinicznych może się zmienić w zależności od charakterystyki klinicznej pacjenta (jej określenie jest bardzo przydatne). Następnym intensywnym modyfikacji stylu życia wprowadzonej w badaniu DPS był duży sukces w redukcji ryzyka cukrzycy u osób, które osiągnęły zakładane w programie docelowe wartości glikemii. Interwencja okazała się bardziej skuteczna u pacjentów z niższymi wyjściowymi wartościami glikemii oznaczanej w 2. godzinie testu obciążenia glukozą. Metformina w badaniu DPP wykazała nieco większą skuteczność wśród młodszych uczestników badania, z relatywnie wyższymi wartościami BMI oraz w grupie z relatywnie wyższymi stężeniami glukozy na czczo. W badaniu TRIPOD troglitazon działał najbardziej efektywnie u osób najbardziej otyłych, z wysokimi wskaźnikami insulinooporności oraz hiperinsulinemią. Podobnie rosiglitazon w badaniu DREAM wywoływał najlepszy skutek w grupie osób o relatywnie wysokich wartościach BMI oraz obwodu talii. Po trzecie, każda z terapii farmakologicznych może powodować działania niepożądane. Skutki uboczne w postaci zabu-

rzeń żołądkowo-jelitowych dotyczą najczęściej metforminy, akarbozy i orlistatu. U osób z niewydolnością nerek lub zastoinową niewydolnością serca metformina może spowodować kwasicę mleczanową. Możliwe działania niepożądane tiazolidinedionów to przyrost masy ciała z powodu wpływu na retencję płynów w organizmie i oddziaływanie na tkankę tłuszczową. U niektórych pacjentów retencja płynów może spowodować zastoinową niewydolność serca. Tiazolidinediony stosowane u kobiet w okresie pomenopauzalnym z rozpoznaną cukrzycą typu 2 nieznacznie zwiększają ryzyko złamań kości (ramienia, dłoni i stopy). W podejmowaniu indywidualnych decyzji klinicznych należy uwzględnić przedstawione powyżej działania niepożądane leków, korzyści wynikające z wpływu danej terapii na zmniejszenie ryzyka cukrzycy, dowody potwierdzające skuteczność w modyfikacji przebiegu choroby oraz koszty rozważanej interwencji.

Podsumowanie

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o progresywnym przebiegu. W ciągu wielu lat dochodzi do upośledzenia trzustkowej kompensacji przetrwałej i pogarszającej się insulinooporności. Zapobieganie cukrzycy typu 2 obejmuje działania modyfikujące przebieg procesów biologicznych leżących u podstawy choroby: spowalniające, hamujące lub odwracające proces utraty funkcji przez komórki beta trzustki. Dane pochodzące z 6 badań z randomizacją opisują kilka metod prewencji, które zmniejszają ryzyko rozwoju cukrzycy w grupie chorych wysokiego ryzyka w trakcie trwania interwencji. Działania zmniejszające masę ciała oraz wpływające na zależności między tkanką tłuszczową a procesem insulinooporności okazały się bardziej efektywne w redukcji ryzyka oraz w faktycznej modyfikacji procesów chorobowych. I na koniec, jak dowodzą wyniki ostatnich 2 badań, modyfikacja procesów chorobowych nadal jest możliwa nawet w już rozwiniętej cukrzycy. Powyższe dane w połączeniu z faktem, że spadająca czynność komórek beta powoduje wzrost glikemii, wskazują na zasadność stosowania interwencji: rozpoczynając od modyfikujących styl życia i przechodząc do farmakoterapii wpływającej na insulinooporność w przypadkach, w których same zmiany trybu życia okazują się niewystarczająco skuteczne w zapobieganiu wzrastaniu glikemii do wartości charakterystycznych dla cukrzycy. Dotychczasowa wiedza na ten temat nadal jest elementarna, brakuje obserwacji rzeczywiste długoterminowych (trwających dziesięciolecia) dotyczących działań prewencyjnych w cukrzycy. Konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań

determinujących stosowanie przedstawionych powyżej interwencji, sprawdzających terapie skojarzone oraz poszukujących nowych rozwiązań mających na celu prewencję cukrzycy typu 2. Badacze powinni przyjąć za najważniejszy punkt końcowy ocenianej interwencji jej wpływ na modyfikację procesów biologicznych choroby, a nie wyłącznie liczbę nowych zachorowań.

Podziękowania

Opisane w niniejszej pracy badanie przeprowadzono dzięki: 1) grantowi naukowemu *Parke-Davis Pharmaceuticals and Takeda Pharmaceuticals North American*; 2) grantowi M01-RR00043 przekazanemu przez *Division of Clinical Research, National Center for Research Resources, National Institutes of Health (NIH)*; 3) grantowi R01-DK-46374 przekazanemu przez *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH*; 4) nagrodą *Clinical Research Award i Distinguished Clinical Scientist Award* przyznanym przez *American Diabetes Association*.

Autor pragnie podziękować kolegom: Anny Xiang, Siri Kjos, Ruth Peters, Richardowi Bergmanowi i Richardowi Watanabe za ich wkład w opracowanie hipotez przedstawionych w niniejszej pracy.

PIŚMIENNICTWO

1. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
2. Buchanan T.A., Xiang A.H., Peters R.K. i wsp. Preservation of pancreatic B-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803.
3. Chaisson J.L., Josse R.G., Gomis R., Hanefeld M., Karasik A., Laakso M.; STOP-NIDDM Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077.
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
5. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjostrom L. XEnical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 155–161.
6. DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.
7. DREAM Trial Investigators; DREAM. Effect of ramapril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1551–1562.
8. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 787–794.
9. Xiang A.H., Wang C., Peters R.K., Trigo E., Kjos S.L., Buchanan T.A. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 1074–1079.
10. Festa A., Williams K., D'Agostino R. Jr, Wagenknecht L.E., Haffner S.M. The natural course of b-cell function in nondiabetic and diabetic individuals. *Diabetes* 2006; 55: 1114–1120.
11. Goldfine A.B., Bouche C., Parker R.A. i wsp. Insulin resistance is poor predictor of type 2 diabetes in individuals with no family history of disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 2724–2729.
12. Haffner S.M., Miettinen M., Gaskill S.P., Stern M.P. Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1996; 39: 1201–1207.
13. Ferrannini E., Gastaldelli A., Miyazaki Y., Matsuda M., Mari A., DeFronzo R.A. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 493–500.
14. Lin C.Y., Gurlo T., Haataja L., Hsueh W.A., Butler P.C. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma by rosiglitazone protects human islet cells against human islet amyloid polypeptide toxicity by a phosphatidylinositol 3'-kinase-dependent pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 90: 6678–6686.
15. Lindstrom J., Ilanne-Parikka P., Peltonen M. i wsp.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679.
16. Diabetes Prevention Program Research Group: prevention of type 2 diabetes with troglitazone in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2005; 54: 1150–1156.
17. Xiang A., Peters R.K., Kjos S.L. i wsp. Effect of pioglitazone on pancreatic β -cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 517–522.
18. Diabetes Prevention Program Research Group: effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003; 26: 977–980.
19. Xiang A.H., Peters R.K., Kjos S.L. i wsp. Pharmacological treatment of insulin resistance at two different stages in the evolution of type 2 diabetes: impact on glucose tolerance and β -cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 2846–2851.
20. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A. i wsp; the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2427–2443.
21. Nathan D., Davidson M., DeFronzo R.A. i wsp. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.