

Christian Weyer, P. Antonio Tataranni, Clifton Bogardus, Richard E. Pratley

Zaburzenia działania i wydzielania insuliny — niezależne czynniki w przewidywaniu pogarszającej się tolerancji glukozy na każdym etapie rozwoju cukrzycy typu 2

Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development

STRESZCZENIE

WSTĘP. Chociaż wyniki prospektywnych prac wskazują, że zaburzenia działania i wydzielania insuliny zapowiadają wystąpienie cukrzycy typu 2, jednakże nie dostarczają one dostatecznych informacji o współudziale tych dwóch czynników w pogarszaniu tolerancji glukozy w różnych okresach rozwoju cukrzycy typu 2. Dlatego autorzy podjęli próbę niezależnej oceny wpływu zaburzeń wydzielania i działania insuliny na przejście od stanu prawidłowej tolerancji glukozy (NGT, *normal glucose tolerance*) do tolerancji nieprawidłowej (IGT, *impaired glucose tolerance*) i ze stanu IGT w cukrzycę.

MATERIAŁ I METODY. U 254 Indian Pima z NGT i u 145 z IGT autorzy badali stymulowane insuliną usuwanie glukozy (M) (klamra hiperinsulinowa), wielkość wydzielania insuliny w fazie wczesnej (AIR, *acute insulin secretory response*) (25-gramowy dożylny test tolerancji glukozy) i zawartość składników ciała (hydrodensytometria lub ilościowa radiografia cyfrowa). Czas obserwacji tych osób wynosił 0,5–13 lat.

WYNIKI. Po okresie obserwacji $4,4 \pm 3,1$ i $5,5 \pm 3,4$ lat u 79 (31%) osób, u których początkowo występowała NGT, rozwinęła się IGT, a u 64 (44%) osób

z początkową IGT rozwinęła się cukrzyca. Analiza statystyczna przeprowadzona z uwzględnieniem wieku, płci i zawartości procentowej tłuszczu wskazała na niskie M i niskie AIR jako niezależne czynniki określające ryzyko przejścia od NGT do IGT (względne ryzyko [95% CI] dla 10. vs 90. percentyla: M 2,4 [1,2–4,7], $p < 0,02$; AIR 2,1 [1,1–4,1], $p < 0,04$), a dla przejścia IGT w cukrzycę (M 2,5 [1,3–5,0], $p < 0,01$; AIR 1,8 [0,99–3,3], $p = 0,055$).

WNIOSKI. Zarówno zaburzenia w działaniu, jak i upośledzenie wydzielania insuliny są niezależnymi czynnikami zapowiadającymi pogorszenie tolerancji glukozy na każdym etapie rozwoju cukrzycy i oba powinny stanowić cel prewencji pierwotnej cukrzycy typu 2.

Słowa kluczowe: tolerancja glukozy, cukrzyca, cukrzyca typu 2, insulina

ABSTRACT

OBJECTIVE. Although prospective studies indicate that insulin resistance and insulin secretory dysfunction predict type 2 diabetes, they provide limited information on the relative contributions of both abnormalities to worsening glucose tolerance at different developmental stages of the disease. We therefore assessed the predictive effect of insulin resistance and insulin secretory dysfunction separately for the progression from normal glucose tolerance (NGT) to impaired glucose tolerance (IGT) and from IGT to diabetes.

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care*, 2001, 24, 1, 89–94

Copyright © 1999 by American Diabetes Association, Inc.

American Diabetes Association nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2001, tom 2, nr 2, 167–174

Tłumaczenie: lek. med. Małgorzata Czajka-Stelmaszewska

Wydanie polskie: Via Medica

RESEARCH DESIGN AND METHODS. Insulin-stimulated glucose disposal (M) (hyperinsulinemic clamp), acute insulin secretory response (AIR) (25-g intravenous glucose tolerance test), and body composition (hydrodensitometry or dual-energy X-ray absorptiometry) were measured in 254 Pima Indians with NGT and in 145 Pima Indians with IGT, who were then followed for 0.5–13 years.

RESULTS. After follow-ups of 4.4 ± 3.1 and 5.5 ± 3.4 years, 79 (31%) of the subjects with initial NGT had developed IGT, and 64 (44%) of the subjects with initial IGT had developed diabetes. In proportional-hazards analyses with adjustment for age, sex, and percent body fat, low M and low AIR were independent predictors of both the progression from NGT to IGT (relative hazards [95% CI] for 10th vs. 90th percentile: M2.4 [1.2–4.7], $P < 0.02$; AIR 2.1 [1.1–4.1], $P < 0.04$) and from IGT to diabetes (M2.5 [1.3–5.0], $P < 0.01$; AIR 1.8 [0.99–3.3], $P = 0.055$).

CONCLUSIONS. During each stage of the development of type 2 diabetes, insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening glucose tolerance and are, therefore, both targets for the primary prevention of the disease.

Key words: glucose tolerance, diabetes, type 2 diabetes, insulin

Wstęp

Przebieg choroby cechuje stopniowe pogarszanie tolerancji glukozy od prawidłowej (NGT, *normal glucose tolerance*) poprzez nieprawidłową (IGT, *impaired glucose tolerance*) aż do cukrzycy typu 2. Zazwyczaj proces ten trwa wiele lat [1]. Główne zaburzenia wywołujące to zjawisko to nieprawidłowe wydzielanie insuliny i jej nieprawidłowe działanie [1–5]. Aby określić metody skutecznej prewencji pierwotnej cukrzycy typu 2, konieczne jest zrozumienie wzajemnej zależności między zaburzeniami działania i wydzielania insuliny na różnych etapach rozwoju cukrzycy.

Dzięki prowadzonym badaniom przekrojowym stało się jasne, że oba rodzaje zaburzeń występują u osób z nieprawidłową tolerancją glukozy, ale jeszcze nie chorych na cukrzycę, jednakże dopiero niedawno uzyskane wyniki prospektywnych [1–6] i długotrwałych [6, 7] badań ujawniły znaczenie patogenetyczne insulinooporności i zaburzeń wydzielania insuliny. Wyniki te udowodniły, że zarówno nieprawidłowe działanie, jak i zaburzone wydzielanie insuliny są czynnikami zapowiadającymi rozwój cukrzycy typu 2 w różnych populacjach [1–6]. W większości przeprowadzonych badań uwzględniano jednak

osoby z NGT i IGT oraz używano wskaźników pośrednich działania insuliny i jej wydzielania, zazwyczaj na podstawie interpretacji doustnego testu obciążenia glukozą. Wyniki tych badań dostarczały bardzo ograniczonych informacji o współdziałaniu obu nieprawidłowości w pogarszaniu się tolerancji glukozy na różnych etapach rozwoju choroby.

Częste występowanie cukrzycy typu 2 u Indian Pima w Arizonie umożliwiło przeprowadzenie prospektywnego i długotrwałego badania uwzględniającego więcej danych metabolicznych określających działanie insuliny za pomocą klamry hiperinsulinowo-euglikemicznej oraz wielkość jej wczesnego wyrzutu w teście dożylnego obciążenia glukozą [1, 5, 7]. Wyniki wcześniej przeprowadzonych badań wykazały u osób z NGT niski wskaźnik usuwania glukozy stymulowanej insuliną (M) oraz niskie wartości stężenia insuliny w czasie wczesnego szczytu jej wydzielania po dożylnym obciążeniu glukozą jako niezależne i sumujące się czynniki zapowiadające wystąpienie cukrzycy [1, 5]. Wyniki nowszych badań ujawniły, że oba te zaburzenia stopniowo się pogłębiają i są odpowiedzialne za przejście NGT, poprzez IGT, w cukrzycę [7]. Ostatnie odkrycia zaakcentowały znaczenie pytania, czy insulinooporność i zaburzenia w wydzielaniu insuliny pozostają niezależnymi czynnikami zapowiadającymi ujawnienie się cukrzycy u osób z IGT, czy też jedna z tych nieprawidłowości ma większe znaczenie. W czasie wcześniejszego badania Indian Pima, w którym określano działanie i wydzielanie insuliny na podstawie stężenia tego hormonu w osoczu na czczo i po wykonaniu doustnego testu obciążenia glukozą, stwierdzono, że insulinooporność może odgrywać dominującą rolę w rozwoju IGT, podczas gdy zaburzenia w wydzielaniu insuliny mogą być głównym czynnikiem determinującym rozwój cukrzycy u danej osoby z IGT [6]. Wyniki badań innych populacji ujawniły, że niskie wartości stężenia insuliny we wczesnej fazie wydzielania zapowiadają przejście NGT w IGT [8], a insulinooporność zapowiada przejście IGT w cukrzycę [1, 2]. Jedynym wytłumaczeniem tych rozbieżności jest fakt, że zależność między pomiarami pochodzącymi z krzywej obciążenia glukozą, dotyczącymi działania i sekrecji insuliny, a wartościami M i AIR jest zasadniczo słabo wyrażona (współczynnik korelacji 0,2–0,6) [9]. Trudne staje się zatem określenie wzajemnych zależności między zaburzeniami działania i wydzielania insuliny w rozwoju cukrzycy tylko na podstawie wskaźników pochodzących z doustnego testu obciążenia glukozą. Aby określić, czy niskie wartości M i AIR zapowiadają pogarszanie tolerancji glukozy podczas przejścia NGT w IGT oraz IGT w cukrzycę, autorzy poddali prospektywnym badaniom dużą

populację Indian Pima, określając u nich skład masy ciała oraz działanie i wydzielanie insuliny na początku badania; czas obserwacji wynosił 13 lat.

Materiał i metody

Badaną populacją byli Indianie Pima (lub blisko spokrewnieni Tohono O'Odham) ze znajdującej się w pobliżu Phoenix (Arizona) *Gila River Indian Community*, którzy brali udział w długoterminowym badaniu dotyczącym patogenezy cukrzycy typu 2, opisanym szczegółowo w innych publikacjach [5, 7]. Osoby z NGT lub IGT przyjmowano na 8–15 dni do *Clinical Research Unit National Institutes of Health* w Phoenix. Po przynajmniej 3-dniowej diecie mającej na celu stabilizację masy ciała przeprowadzano badania określające skład masy ciała, tolerancję glukozy, sekrecję i działanie insuliny oraz endogenną produkcję glukozy (EGO, *endogenous glucose output*) [5, 7]. Skład masy ciała określano poprzez zważenie pod wodą przy równoczesnym określeniu zalegającej objętości oddechowej za pomocą roztworu helu [10] lub dzięki zastosowaniu DXA (DPX-L; Lunar Radiation, Madison, WI) [11]. Aby porównać skład masy ciała określany za pomocą dwóch metod, używano opublikowanego już przez autorów równania opracowanego w ich klinice [11]. Na podstawie obwodu talii i uda obliczano iloraz talia-udo jako wskaźnik rozmieszczenia tłuszczu w organizmie. Test tolerancji glukozy wykonywano, stosując 75 g glukozy. Mierzono jej stężenie i stężenie insuliny w osoczu na czczo i w 2. godzinie testu [5, 7]. Wyniki klasyfikowano według kryteriów WHO (*World Health Organization*) z 1985 roku [12]. Innego dnia, w godzinach porannych, po 12 godzinach postu wyliczano podstawową EGO za pomocą infuzji znakowanej glukozy według opisu w piśmiennictwie [5, 7]. Po 100-minutowym okresie podstawowym rozpoczynano klamrę hiperinsulinowo-euglikemiczną (100-minutowy wlew insuliny z prędkością $40 \text{ mU} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$, osiągając stałe stężenie insuliny w osoczu $840 \pm 252 \text{ pmol/l}$) [5, 7]. Wlew z glukozy [3-H^3] kontynuowano w czasie trwania klamry. Z ilorazu wielkości wlewu egzogennej glukozy i wielkości produkcji glukozy endogennej podczas ostatnich 40 minut działania klamry wyliczano ilość całkowitej usuniętej glukozy stymulowanej insuliną (M) i skorygowano względem stanu równowagi stężeń insuliny i glukozy [5, 7]. Zahamowanie EGO pod koniec działania klamry było wyrażone jako procent zmian wartości podstawowej. Wartości M i EGO normalizowano do określonej metabolicznie wielkości ciała (EMBS, *estimated metabolic body size*), którą otrzymywano bezpośrednio z beztłuszczowej masy ciała, uwzględniając w rachunku przerwanie relacji pomiędzy wskaźnikiem metabolicz-

nym a beztłuszczową masą ciała ($-17,7 \text{ kg}$ w laboratorium autorów [tj. EMBS = beztłuszczowa masa ciała + $17,7 \text{ kg}$]) [13]. Wydzielanie insuliny mierzono podczas 25-gramowego dożylnego obciążenia glukozą z wyznaczeniem AIR jako średniego wzrostu stężenia insuliny w osoczu w czasie 3–5 minut po dożylnym podaniu glukozy [5, 7]. U chorych objętych badaniem każdego roku powtarzano doustny test obciążenia glukozą, aby określić odsetek osób z NGT i IGT na początku badania, u których rozwinęło się odpowiednio IGT i cukrzyca (*progressors*). U osób z powtarzającym się pogarszaniem i poprawą tolerancji glukozy uznawano tylko pierwsze pojawienie się IGT lub cukrzycy. Osób z początkową NGT i z cukrzycą pojawiającą się w trakcie badania nie włączano do obecnej analizy, natomiast osoby, u których NGT przeszła poprzez IGT w cukrzycę w czasie trwania próby, włączano do obu badań. U pacjentów tych na podstawie szczegółowego wywiadu, badania fizykalnego i rutynowych testów laboratoryjnych nie stwierdzono żadnych schorzeń oprócz otyłości i cukrzycy. Nie palili tytoniu i nie przyjmowali żadnych leków. Protokół badania był zatwierdzony przez *Institutional Review Board National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* i przez *Tribunal Council Gila River Indian Community*. Wszyscy uczestnicy wyrazili pisemną zgodę przed rozpoczęciem badania.

Analizę statystyczną przeprowadzono na podstawie procedur Instytutu SAS (Cary, NC). Wyniki podano z uwzględnieniem odchylenia standardowego (SD) od wartości średnich. Dla wszystkich analiz statystycznych M i AIR wprowadzono skalę logarytmiczną, aby otrzymać rozkład normalny i obliczyć zależności hiperboliczne pomiędzy tymi zmiennymi. W celu porównania podstawowej charakterystyki *progressors* i *nonprogressors* z uwzględnieniem wieku i płci zastosowano modele regresji liniowej. Ponieważ pomiary wydzielania insuliny interpretowano po uwzględnieniu insulinowrażliwości [7, 14, 15], wszystkie wartości stężenia insuliny odniesiono także do M i procentowej zawartości tłuszczu w masie ciała (tab. 1). Czynniki ryzyka przejścia NGT w IGT i IGT w cukrzycę określano za pomocą analizy proporcjonalnego ryzyka wielu zmiennych [5]. Wstępnie ryzyko względne M i AIR określano dla 10. i 90. percentyla zmiennych czynników zapowiadających, z dodatkowym uwzględnieniem wieku, płci i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie (tab. 2). Dodatkowo czynniki ryzyka szacowano poprzez rozwarstwienie. Dzieląc populację na chorych z wartością M i AIR poniżej i powyżej średniej, wyliczono skumulowany 4-letni współ-

Tabela 1. Podstawowa charakterystyka i dane z obserwacji grupy badanej

	Przejsie NGT w IGT				Przejsie IGT w cukrzyce			
	Cała populacja	Progressors (IGT w czasie obserwacji)	Nonprogressors (NGT w czasie obserwacji)	p*	Cała populacja	Progressors (cukrzyca w czasie obserwacji)	Nonprogressors (NGT/IGT w czasie obserwacji) (49/32 NGT/IGT)	p*
n	254	79	175	–	145	64	81	–
K/M	81/173	23/56	58/117	–	83/62	39/25	43/38	–
Wiek (lata)	26,4 ± 6,1	26,1 ± 5,5	26,5 ± 6,3	0,61	29,5 ± 5,8	29,4 ± 5,9	29,6 ± 5,8	0,81
Wzrost [cm]	168 ± 8	167 ± 7	168 ± 8	0,29	164 ± 8	164 ± 8	164 ± 9	0,60
Masa ciała [kg]	92,6 ± 22,7	93,9 ± 22,4	92,0 ± 22,8	0,61	99,0 ± 21,2	103,7 ± 21,3	95,4 ± 20,2	< 0,01
Zawartość tłuszczu (%)	31 ± 8	31 ± 9	32 ± 7	0,26	36 ± 7	37 ± 7	35 ± 7	0,09
Masa tłuszczu [kg]	29,6 ± 12,7	30,4 ± 13,3	29,2 ± 12,8	0,40	36,3 ± 12,1	39,2 ± 12,6	34,2 ± 11,2	< 0,02
Masa beztłuszczowa [kg]	63,0 ± 12,7	63,5 ± 12,5	62,8 ± 12,8	0,96	62,7 ± 12,5	64,5 ± 12,6	61,2 ± 12,3	< 0,01
Iloraz talia/udo	1,63 ± 0,15	1,63 ± 0,14	1,63 ± 0,15	0,99	1,69 ± 0,15	1,70 ± 0,15	1,67 ± 0,15	0,14
Stężenie glukozy na czczo [mmol/l]	4,9 ± 0,4	5,0 ± 0,5	4,8 ± 0,4	< 0,001	5,3 ± 0,5	5,5 ± 0,4	5,1 ± 0,5	< 0,001
Stężenie glukozy w 2. godzinie testu [mmol/l]	6,1 ± 1,1	6,3 ± 0,8	5,9 ± 1,1	< 0,001	8,9 ± 0,9	9,1 ± 0,8	8,7 ± 0,7	< 0,02
Stężenie insuliny na czczo [pmol/l]	216 ± 102	216 ± 90	216 ± 102	0,07†	288 ± 114	294 ± 108	276 ± 114	0,26†
Stężenie insuliny w 2. godzinie testu [pmol/l]	894 ± 648	948 ± 582	870 ± 672	0,27†	1,974 ± 1,158	1,944 ± 1,104	1,998 ± 1,194	0,10†
M [mg/kg EMBS/min]	2,8 ± 1,1	2,5 ± 0,8	2,9 ± 1,3	< 0,05‡	2,2 ± 0,5	2,1 ± 0,5	2,3 ± 0,5	< 0,03‡
AIR [pmol/l]	1,518 ± 936	1,446 ± 822	1,548 ± 984	0,10†	1,302 ± 744	1,128 ± 642	1,434 ± 792	< 0,05†
Podstawowa EGO [mg/kg EMBS/min]	1,91 ± 0,24	1,87 ± 0,23	1,92 ± 0,24	0,08	1,94 ± 0,24	1,86 ± 0,24	1,98 ± 0,22	< 0,01
Hamowanie EGO (%)	82 ± 18	82 ± 21	82 ± 19	0,92	74 ± 19	73 ± 21	75 ± 19	0,50
Czas obserwacji (lata)	4,4 ± 3,1	3,9 ± 2,7	4,7 ± 3,2	0,08	5,5 ± 3,4	5,1 ± 3,3	5,8 ± 3,5	0,24
Obserwacja stężenia glukozy w 2. godzinie testu [mmol/l]	6,7 ± 1,8	8,8 ± 0,8	5,8 ± 1,1	< 0,0001	10,4 ± 4,3	14,0 ± 3,8	7,4 ± 1,7	< 0,0001

Podano wartości średnie ± SD (dane nieskorygowane). Wartości p wskazują znaczące różnice pomiędzy *progressors* i *nonprogressors*. * wszystkie porównania uporządkowane pod względem wieku i płci; † dodatkowo uporządkowane pod względem zawartości tłuszczu i M; ‡ dodatkowo uporządkowane pod względem odsetka zawartości tłuszczu

czynnik ryzyka przejścia NGT w IGT oraz IGT w cukrzyce, stosując metodę Kaplana-Meiera [5] z równoczesnym odniesieniem do płci, wieku i zawartości tłuszczu (ryc. 1).

Wyniki

Podstawową charakterystykę dwóch badanych populacji, średni okres trwania obserwacji i średnie stężenie glukozy w 2. godzinie testu w trakcie badania przedstawia tabela 1.

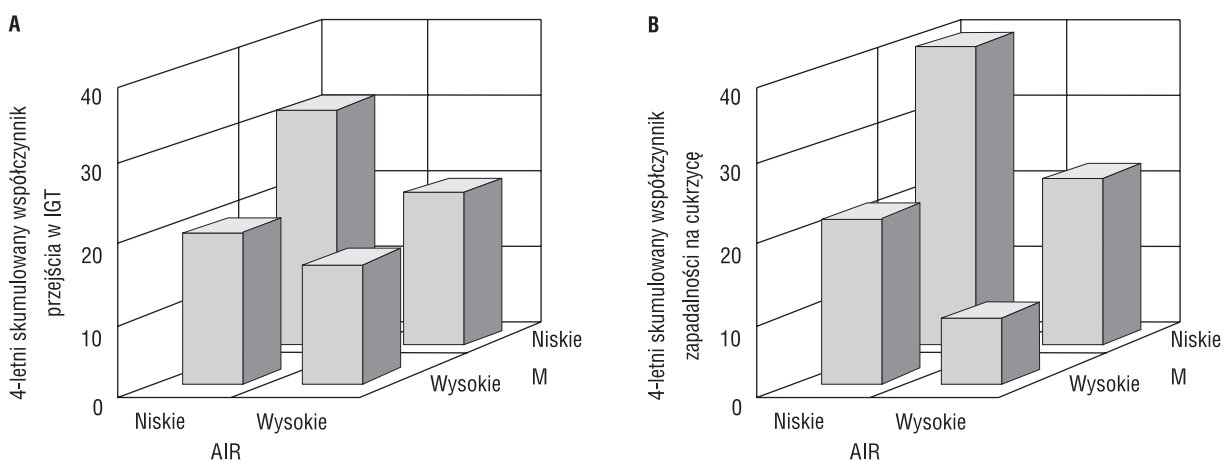
Przejsie NGT w IGT

Wśród 254 osób z początkową NGT w czasie obserwacji u 79 (31%) rozpoznano IGT, natomiast u 175 (69%) zachowała się NGT. Obie grupy nie różniły się pod względem wieku, wzrostu, masy ciała, procentowej zawartości tłuszczu w organizmie, ilorazu talia-udo, wartości stężenia glukozy na czczo i w 2. godzinie testu obciążenia glukozą na początku badania, jak również nie było różnicy w średnim okresie prowadzenia obserwacji (tab. 1). Jednakże

Tabela 2. Analiza zmiennych czynników zapowiadających przejście NGT w IGT i IGT w cukrzycę u Indian Pima

Zmienna	Wartość 10. percentyla	Wartość 90. percentyla	Ryzyko względne †	95% CI	p
Przejście NGT w IGT					
Płeć (M/K)			0,6	0,3–1,2	NS
Wiek (lata)	19	36	1,0	0,6–1,9	NS
Tłuszcz (%)	21	41	1,7	0,8–3,0	NS
M [mg/kg EMBS/min]*	1,9	4,1	2,4	1,2–4,7	< 0,02
AIR [pmol/l]*	618	2,856	2,1	1,1–4,1	< 0,04
Przejście IGT w cukrzycę					
Płeć (M/K)			0,6	0,4–1,2	NS
Wiek (lata)	22	38	0,9	0,5–2,0	NS
Tłuszcz (%)	26	45	1,5	0,6–3,6	NS
M [mg/kg EMBS/min]*	1,8	4,3	2,5	1,3–5,0	< 0,01
AIR [pmol/l]*	570	2,820	1,8	0,99–3,3	0,055

Ryzyko względne obliczono, uwzględniając wszystkie 5 zmiennych dla jednego modelu (tzn. wartość prognostyczną M oraz AIR skorygowaną w stosunku do wieku, płci i odsetkowej zawartości tłuszczu). *Wartość 10. percentyla jest wartością związaną z odpowiednio najwyższym ryzykiem rozwoju IGT i cukrzycy, † Współczynnik ryzyka obliczono, dzieląc wartość dla percentyla związanego z podwyższonym ryzykiem przez wartość dla percentyla mniejszego ryzyka



Rycina 1.A. Przejście NGT w IGT. Czteroletni skumulowany współczynnik przejścia w IGT u 254 Indian Pima z początkową NGT jako funkcja działania insuliny (M) i wartości wczesnej fazy wydzielania insuliny na początku obserwacji; **B.** Przejście IGT w cukrzycę. Czteroletni skumulowany współczynnik zapadalności na cukrzycę u 145 Indian Pima z początkową IGT jako funkcja działania insuliny (M) i wartości wczesnej fazy wydzielania insuliny na początku obserwacji. Na obu wykresach badanych podzielono na osoby z M i AIR powyżej i poniżej średniej.

u chorych, u których ujawniła się IGT, stwierdzono wyższe stężenie glukozy na czczo i w 2. godzinie testu, a także niższą wartość M na początku badania, niż u osób, u których do końca obserwacji utrzymywała się NGT, natomiast wartości AIR i podstawowego EGO wykazywały tendencję do wartości niższych (tab. 1).

W przeprowadzonej analizie proporcjonalnego ryzyka z uwzględnieniem wieku, płci i procentowej zawartości tłuszczu w organizmie niskie wartości M

i AIR były niezależnymi czynnikami ryzyka przejścia NGT w IGT (tab. 2, ryc. 1.A). Odpowiednio, osoby z wartościami M i AIR poniżej średniej charakteryzował najwyższy 4-letni skumulowany współczynnik przejścia w IGT, a osoby z M i AIR powyżej średniej — współczynnik najniższy (ryc. 1A). Chorych z wartością M poniżej i wartością AIR powyżej średniej oraz chorych z wartością M powyżej i AIR poniżej średniej charakteryzowało porównywalne, pośrednie ryzyko rozwoju IGT (ryc. 1A).

Przejście IGT w cukrzycę

Pośród 145 osób z początkową IGT u 64 (44%) w czasie obserwacji rozwinęła się cukrzyca. Z pozostałych 81 osób, 32 (22%) nadal cechowała IGT, a u 49 (34%) powróciła NGT. Obie te grupy nie różniły się pod względem wieku, wzrostu, procentowej zawartości tłuszczu, ilorazu talia-udo, stężenia insuliny na czczo i w 2. godzinie testu na początku badania, a także pod względem czasu prowadzenia obserwacji (tab. 1). Osoby z grupy, w których utrzymywała się IGT, jak i te, które powróciły do NGT, nie różniły się między sobą na początku badania i zostały włączone do jednej grupy *nonprogressors*. U chorych, u których pojawiła się cukrzyca, w okresie obserwacji stężenia glukozy na czczo były wyższe, a w 2. godzinie doustnego testu obciążenia glukozą wartość M, AIR i podstawowa EGO były na początku badania niższe niż u pozostałych osób (tab. 1).

Analiza statystyczna z uwzględnieniem wieku, płci i procentowej zawartości tłuszczu ujawniła, że niskie wartości M i AIR są niezależnymi czynnikami zapowiadającymi przejście IGT w cukrzycę (tab. 2, ryc. 1B). Odpowiednio, po uwzględnieniu wieku, płci i procentowej zawartości tłuszczu, osoby z wartościami M i AIR poniżej średniej charakteryzował najwyższy 4-letni skumulowany współczynnik zapadalności na cukrzycę, podczas gdy u osób z wartościami M i AIR powyżej średniej zapadalność była najniższa (ryc. 1B). Analogicznie jak przy przejściu NGT w IGT, chorych z wartością M poniżej, a AIR powyżej średniej charakteryzowało podobne ryzyko przejścia IGT w cukrzycę jak osoby z wartością M powyżej i AIR poniżej średniej (ryc. 1B).

Inne czynniki

Chociaż stężenie glukozy w osoczu i EGO mierzone w warunkach podstawowych były różne u *progressors* i *nonprogressors* na początku badania, to po uwzględnieniu w analizie statystycznej wieku, płci, procentowej zawartości tłuszczu w organizmie i wartości M i AIR okazało się, że żadna z tych zmiennych nie była niezależnym, znaczącym wskaźnikiem zapowiadającym pogorszenie tolerancji glukozy. Natomiast po uwzględnieniu tych zmiennych M i AIR nadal pozostały znaczącymi wskaźnikami przepowiadającymi pogorszenie tolerancji glukozy.

Wnioski

Wyniki licznych prospektywnych badań obejmujących różne populacje wskazują, że zaburzenia działania i wydzielania insuliny prowadzą do rozwoju cukrzycy typu 2 [1–6]. Jednakże większość tych badań dotyczyła osób z NGT i IGT i uwzględniano

w nich wskaźniki pośrednie określające działanie insuliny i jej sekrecję, opierając się głównie na wynikach doustnego testu tolerancji glukozy. Ponadto, tylko dwie grupy badaczy analizowały metaboliczne wskaźniki postępu zaburzeń od NGT do IGT [6, 8]. Prace te, dostarczając dowodów patogenetycznej roli zaburzeń działania i wydzielania insuliny w rozwoju cukrzycy, wniosły jednak niewiele informacji na temat ich znaczenia w różnych fazach rozwoju tego schorzenia.

W prezentowanym badaniu autorzy starali się ocenić znaczenie nieprawidłowego działania insuliny i niskiego, wczesnego wyrzutu insuliny analizowanych osobno dla przejścia NGT w IGT oraz IGT w cukrzycę. Uzyskali to, mierząc wskaźniki bezpośrednie działania insuliny i jej sekrecji wynikające z pomiarów zastosowania klamry hiperinsulinowej i dożylnego testu obciążenia glukozą. Efektem badań autorów było stwierdzenie, że niski współczynnik M i niska wartość AIR są niezależnymi czynnikami zapowiadającymi zarówno przejście NGT w IGT, jak i IGT w cukrzycę. Zaburzenia działania i sekrecji insuliny są niezależnymi i sumującymi się czynnikami patogenetycznymi podczas kolejnych faz rozwoju cukrzycy.

Uprzednio opublikowane wyniki badań autorów, które dotyczyły Indian Pima z NGT, ujawniły, że niskie wartości współczynnika M i AIR na początku obserwacji zapowiadają rozwój cukrzycy typu 2 [5]. Dlatego nie było niespodzianką, że obie te nieprawidłowości zapowiadają także przejście NGT w IGT. Takiego wniosku nie można było wyciągnąć z poprzednich badań, zaburzenia te nie były wykrywalne, zanim u badanego nie rozwinęła się IGT. Obecnie autorzy sugerują się wynikami poprzednich badań obejmujących dużą liczbę Indian Pima, w których działanie insuliny i jej sekrecję określano na podstawie testu doustnego obciążenia glukozą [6]. W badaniu tym nasilenie zaburzeń działania insuliny oceniane na podstawie wysokiego stężenia tego hormonu na czczo, było zapowiedzią przejścia NGT w IGT, podczas gdy zaburzenia w wydzielaniu insuliny ustalone na podstawie jej niskiego stężenia w osoczu w 2. godzinie testu nie były czynnikiem zapowiadającym to przejście [6]. Ponieważ AIR stanowi miarę wczesnej fazy wydzielania insuliny, natomiast jej stężenie w osoczu w 2. godzinie testu jest miarą późnego szczytu wydzielania hormonu, te dwie zmienne pozostają w luźnym związku ze sobą ($r = \sim 0,2$) [9], zatem poprzednie wnioski nie zaprzeczają wyników obecnych badań autorów. Na podstawie badań doświadczalnych dowiedziono, że zahamowanie wczesnej fazy wydzielania insuliny jest związane ze wzrostem jej stężenia w 2. godzinie testu [16], podczas

gdy wzrost wydzielania insuliny we wczesnej fazie prowadzi do obniżenia jej stężenia poposiłkowego w 2. godzinie [17]. Wyniki badań autorów są zgodne z rezultatami prób przeprowadzonych w ramach *San Antonio Heart Study* [8] w badaniu tym wysokie stężenie insuliny na czczo (osoczowy wskaźnik insulinooporności) i mały wzrost stężenia insuliny po 30 minutach (jako wskaźnik zaburzeń wczesnej fazy wydzielania insuliny) były niezależnymi czynnikami zapowiadającymi przejście NGT w IGT w populacji Amerykanów pochodzenia meksykańskiego. Stężenie insuliny w 30. minucie doustnego testu obciążenia glukozą znacznie lepiej koreluje z AIR ($r = \sim 0,4$) niż stężenie insuliny w 2. godzinie [9]. Jednakże, kiedy autorzy użyli w analizie statystycznej zamiast AIR wartości stężenia insuliny w 30. minucie doustnego testu obciążenia glukozą (zgodnie ze stężeniem glukozy w 30. minucie), jego niski wzrost okazał się czynnikiem zapowiadającym przejście IGT w cukrzycę, lecz nie NGT w IGT (dane niepokazane).

Chociaż przedstawione wyniki potwierdzają poprzednie wnioski autorów [5], że pierwotny defekt działania insuliny i jej sekrecji predysponuje do pogarszania się tolerancji glukozy. Weyer i wsp. udowodnili niedawno, że przejściu NGT w IGT towarzyszy dalsze wtórne pogarszanie zarówno sekrecji, jak i działania insuliny [7]. Fakt ten budzi następne wątpliwości: czy obie te nieprawidłowości mają jednakowe znaczenie w patogenezie zaburzeń gospodarki węglowodanowej, czy też jedna z nich odgrywa dominującą rolę w przewidywaniu rozwoju cukrzycy. Badania przeprowadzane poprzednio na podstawie pośrednich wskaźników wydzielania i działania insuliny nie dostarczyły odpowiedzi na to pytanie [1, 2, 6]. Na podstawie drugiego prospektywnego badania autorów, w którym analizowali oni przejście IGT w cukrzycę, stwierdzono, że niskie wartości M i AIR pozostają niezależnymi i sumującymi się wskaźnikami pogorszenia tolerancji glukozy u Indian Pima, u których rozwinęła się IGT. Oznacza to, że zarówno zaburzenia wydzielania, jak i działania insuliny mają niezależne znaczenie w patogenezie pogarszania tolerancji glukozy. Ten wniosek może być istotny w opracowywaniu efektywnych metod prewencji pierwotnej dla cukrzycy typu 2.

Wzrost podstawowej EGO i nieprawidłowa supresja EGO przez wlew insuliny lub przyjęcie glukozy są powszechnymi zaburzeniami w cukrzycy typu 2 [1, 2, 18–20]. Chociaż na podstawie większości badań stwierdzono podwyższenie podstawowej EGO tylko u chorych na cukrzycę [1, 2], wyniki badań przeprowadzonych ostatnio wśród Indian Pima [18] i innych populacji [20] wskazują, że podstawowa EGO

może być podwyższona w pewnych grupach osób bez cukrzycy, ale z wysokim ryzykiem jej rozwinięcia, takich jak osoby z nieprawidłową glikemią na czczo [18] lub krewni pierwszego stopnia chorych na cukrzycę typu 2 [20]. W badaniu autorów u osób, u których NGT przeszło w IGT, a IGT w cukrzycę, stwierdzano niższą wartość podstawową EGO na początku badania niż u osób, u których nie rozwinęły się zaburzenia w gospodarce węglowodanowej. Jednak po przeprowadzeniu analizy statystycznej dla wartości M i AIR niższe wartości podstawowej EGO nie były znaczące w prognozie pogorszenia tolerancji glukozy. Bardziej powszechną nieprawidłowością niż podwyższenie podstawowej EGO u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest nieprawidłowe hamowanie EGO przez wlew insuliny bądź przyjęcie doustne glukozy [1, 2, 19]. Wielu badaczy przytacza dowody, że te zaburzenia mogą być główną przyczyną hiperglikemii poposiłkowej u osób z IGT [19]. W badaniu autorów hamowanie EGO insuliną, podobnie jak podstawowa EGO, nie wykazały istotności statystycznej w przewidywaniu pogarszania tolerancji glukozy. Możliwe jest jednak, że znaczne (powyżej 80%) średnie hamowanie EGO pod koniec działania klamry uniemożliwiało wykrycie subtelniejszych różnic we wrażliwości wątroby na insulinę u *progressors* i *nonprogressors*. Wnioski te są zgodne z poprzednimi obserwacjami autorów [5, 7], że zaburzenia regulacji EGO nie odgrywają kluczowej roli w rozwoju cukrzycy u Indian Pima.

Wyniki obecnie prezentowanego badania obejmującego dużą liczbę Indian Pima, prowadzonego przez wiele lat, udowodniły, że niskie wartości M i AIR w odpowiedzi na podaną dożylnie glukozę są niezależnymi i sumującymi się czynnikami zapowiadającymi zarówno przejście NGT w IGT, jak i IGT w cukrzycę. Wnioski te wskazują, że zaburzenia wydzielania i działania insuliny mają duże znaczenie patogenetyczne w każdej fazie rozwoju cukrzycy i dlatego oba są celem prewencji pierwotnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Pratley R.E., Weyer C., Bogardus C.: Metabolic abnormalities in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. W: *Diabetes Mellitus*. Wyd. 2 LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M., (red.) Philadelphia, Lippincott-Raven, 2000, 548–557.
2. DeFronzo R.A.: Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Reviews* 1997; 3: 177–269.
3. Ferrannini E.: Insulin resistance vs. insulin deficiency in non-insulin dependent diabetes mellitus: problems and prospects. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 477–490.
4. Gerich J.E.: The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr. Rev.* 1998; 19: 491–503.

5. Lillioja S., Mott D.M., Spraul M., Ferraro R., Foley J.E., Ravussin E., Knowler W.C., Bennett P.H., Bogardus C.: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as pre-cursors of non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 1988–1992.
6. Saad M.F., Knowler W.C., Pettitt D.J., Nelson R.G., Charles M.A., Bennett P.H.: A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am. J. Med.* 1991; 90: 229–235.
7. 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. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 787–794.
8. Haffner S.M., Miettinen H., Gaskill S.P., Stern M.: Decreased insulin action and insulin secretion predict the development of impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1996; 39: 1201–1207.
9. Hanson R.L., Pratley R.E., Bogardus C., Venkat Narayan K.M., Roumain J.M., Imperatore G., Fagot–Campagna A., Pettitt D.J., Bennett P.H., Knowler W.C.: Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 151: 190–198.
10. Goldman R.F., Buskirk E.R.: A method for underwater weighing and the determination of body density. W: Techniques for Measuring Body Composition. Brozek J., Herschel A., (red.) Washington, DC, *National Research Council*, 1961, 78–106.
11. Tataranni P.A., Ravussin E.: Use of dual-energy X-ray absorptiometry in obese individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62: 730–734.
12. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., nr 727).
13. Lillioja S., Bogardus C.: Obesity and insulin resistance: lessons learned from the Pima Indians. *Diabetes Metab. Rev.* 1988; 4: 517–540.
14. Kahn S.E., Prigeon R.L., McCulloch D.K., Boyko E.J., Bergman R.N., Schwartz M.W., Neifing J.L., Ward W.K., Beard J.C., Palmer J.P., Porte D. Jr.: Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects: evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1663–1672.
15. Bergman R.N.: Toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal model approach. *Diabetes* 1989; 38: 1512–1527.
16. Calles-Escandon J., Robbins D.C.: Loss of early phase insulin release in humans impairs glucose tolerance and blunts thermic effect of glucose. *Diabetes* 1987; 36: 1167–1172.
17. Bruce D.G., Chisholm D.J., Storlien L.H., Kraegen E.W.: Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 736–744.
18. Weyer C., Bogardus C., Pratley R.E.: Metabolic abnormalities of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999; 48: 2197–2203.
19. Gerich J.E.: Metabolic abnormalities in impaired glucose tolerance. *Metabolism* 1997; 46: 40–43.
20. Osei K.: Increased basal glucose production and utilization in non-diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 597–601.