

Cukrzyca wyzwaniem dla medycyny XXI wieku – wnioski z badań klinicznych i biochemicznych

STRESZCZENIE

Zmiany w stylu życia populacji ludzkich spowodowały na świecie epidemię cukrzycy, choroby, która znacząco obniża jakość życia osób na nią cierpiących oraz jest przyczyną licznych zgonów. Większość z nich jest spowodowana powikłaniami w późniejszym stadium choroby, takimi jak zawał serca i udar. Długoterminowe badania kliniczne pozwoliły określić, że za powikłania oraz postęp choroby odpowiada toksyczne działanie glukozy i lipidów, oraz podkreśliły rolę hiperglikemii poposiłkowej jako ważnego mechanizmu patogenego. Badania kliniczne w ostatnich latach koncentrowały się na możliwości zahamowania progresji stanu przedcukrzycowego do pełnoobjawowej cukrzycy, która jest końcowym etapem rozpoczętej wiele lat wcześniej choroby. Badania biochemiczne dostarczyły wielu odpowiedzi na pytania dotyczące mechanizmów odpowiedzialnych za toksyczne działanie wysokich stężeń glukozy oraz lipidów i wskazały na mitochondria jako miejsce zbiegania się patologicznych szlaków przemian. Skuteczna walka z cukrzycą wymaga wcześniejszego wykrycia nieprawidłowości w metabolizmie, zaostżenia kryteriów definiowania zaburzenia oraz wcześniejszej interwencji. Pożyteczne byłoby również pojawienie się leków poprawiających i osłaniających funkcję mitochondriów.

WPROWADZENIE – CUKRZYCA JAKO CHOROBA METABOLICZNA

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną, którą cechuje podniesiony poziom glukozy we krwi oraz powikłania w obrębie dużych i małych naczyń krwionośnych, zwane odpowiednio – mikro- i makroangiopatiami. Powodują one obniżenie jakości życia osób cierpiących na cukrzycę, wzrost zachorowalności na inne choroby, inwalidztwo oraz śmierć [1,2]. Rozróżnia się dwa główne rodzaje cukrzycy, typ 1 i typ 2. W cukrzycy typu 1, komórki β -trzustki są uszkodzone, co sprawia, że chory nie produkuje własnej insuliny i jego przeżycie zależy od podawania hormonu z zewnątrz. W cukrzycy typu 2 insulina jest wprawdzie wytwarzana w komórkach trzustki, ale tkanki organizmu cechuje zmniejszona wrażliwość na ten hormon, a ich odpowiedź przypomina tę, która miałaby miejsce przy zbyt niskim poziomie tego hormonu. Osłabioną odpowiedź tkanek docelowych na insulinę nazywamy insulinopornością [1,3,4].

Podstawową funkcją insuliny jest regulacja metabolizmu energetycznego organizmu, tak by dostosować zużycie substratów energetycznych do ich podaży oraz zapewnić wytwarzanie odpowiednich zapasów pozwalających przetrwać okresy głodzenia. Różne tkanki i narządy człowieka mają niejednakowe preferencje co do wykorzystywania substratów energetycznych, ale z punktu widzenia całego organizmu pozycja glukozy w metabolizmie energetycznym jest wyjątkowa. W nieprzystosowanym do głodzenia organizmie ssaka glukoza jest jedynym substratem energetycznym wykorzystywanym przez mózg oraz jedynym, który mogą wykorzystywać krwinki czerwone (ze względu na brak mitochondriów) [5]. Glukoza jest wreszcie substratem najszybciej dostarczającym energię w mięśniach wykonujących wyłożoną pracę. Spadek stężenia glukozy w osoczu poniżej prawidłowych wartości, tzw. hipoglikemia, może powodować utratę przytomności, (przy stężeniu glukozy poniżej 40 mg na 100 ml krwi), uszkodzenie mózgu (stężenie poniżej 10 mg na 100 ml krwi), a w końcu śmierć. U osób zdrowych wykorzystywanie glukozy jest tak dobrze zbilansowane z jej dostarczaniem, że poziom cukru we krwi waha się tylko w wąskich granicach, osiągając najwyższe wartości po posiłku, a najniższe na czczo. Glukoza pobierana i wykorzystywana przez tkanki jest zastępowana glukozą dostarczaną w pożywieniu, uwalnianą z zapasów (glikogen w wątrobie) lub syntezowaną na nowo z innych substratów, głównie aminokwasów w wątrobie i korze nerek. Głównym hormonem odpowiedzialnym za regulację stężenia glukozy we krwi, jej uwalnianie z magazynów, odkładanie w postaci glikogenu oraz wytwarzanie z innych substratów, jest insulina. Jej obecność sprawia, że przy dużej podaży glukozy, następuje jej szybki pobór przez tkanki obwodowe, magazynowanie oraz wyłączenie produkcji glukozy w wątrobie i korze nerek [3,4].

Adam K. Jagielski✉

Aneta Piesiewicz

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii UW, Warszawa

✉Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii UW, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; tel.: (22) 554 32 08, e-mail: xleigaj@biol.uw.edu.pl

Artykuł otrzymano 11 kwietnia 2011 r.
Artykuł zaakceptowano 9 maja 2011 r.

Słowa kluczowe: cukrzyca, glukotoksyczność, lipotoksyczność, insulinoporność

Na czczo glukoza jest wykorzystywana głównie przez komórki najsilniej od niej zależne, w których jej pobieranie nie zależy od insuliny, takie jak neurony i eryocyty. Natomiast hepatocyty i, w mniejszym stopniu, komórki kanalików nerkowych kory nerki, uwalniają glukozę do krwioobiegu, co zapobiega spadkowi jej stężenia. Po posiłku, kiedy stężenie glukozy wzrasta, komórki β -trzustki wydzielają insulinę, która sprawia, że tkanki zależne od insuliny, głównie mięśnie i tkanka tłuszczowa, pobierają glukozę z krwi i odkładają zapasy substratów energetycznych, a wątroba przestaje uwalniać glukozę i zaczyna ją magazynować w postaci glikogenu. W ten sposób stężenie glukozy powraca do wartości z okresu poprzedzającego posiłek [3]. Cukrzycę cechuje zaburzenie tego mechanizmu regulacyjnego, spowodowane zbyt słabą reakcją tkanek na obecność insuliny, niedostateczną ilością tego hormonu albo kombinacją obu tych czynników [3,4]. W konsekwencji dochodzi do zaburzenia pobierania glukozy przez liczne tkanki, w tym mięśnie oraz tkankę tłuszczową, co powoduje wzrost stężenia cukru we krwi. Wątroba, zamiast magazynować glukozę w postaci glikogenu, wraz z korą nerek produkuje ją i uwalnia do krwioobiegu przyczyniając się do jeszcze silniejszego zwiększenia stężenia tego cukru. Wysokie stężenie glukozy we krwi powoduje, że po przekroczeniu zdolności reabsorpcyjnych kanalików nerkowych, cukier przedostaje się do moczu wraz z wodą, która podąża za cukrem w celu wyrównania ciśnienia osmotycznego, w następstwie czego dochodzi do postępującego odwodnienia organizmu. Ponadto, zaburzenie zależnego od insuliny pobierania glukozy przez tkanki (za pośrednictwem transporterów glukozy GLUT4) powoduje głód energetyczny w komórkach i stymulację wykorzystania kwasów tłuszczowych oraz białek jako substratów, a w konsekwencji uwalnianie dużych ilości ciał ketonowych do krwi. To właśnie wysokie stężenia glukozy i ciał ketonowych wraz z postępującym odwodnieniem odpowiadają za rozwój powikłań ostrych w cukrzycy: śpiączki hiperosmotycznej w cukrzycy typu 2 i kwasicy ketonowej w cukrzycy typu 1 [6]. Nie będą one omawiane szerzej w tym tekście.

EPIDEMIA CUKRZYCY I JEJ KONSEKWENCJE DLA ZDROWIA POPULACJI

W ciągu ostatnich kilku dziesięcioleci obserwujemy prawdziwą eksplozję liczby zachorowań na cukrzycę. Wielu specjalistów uważa, że walka z cukrzycą jest jednym z głównych zadań medycyny w XXI wieku. Ze względu na szybki wzrost liczby zachorowań usprawiedliwione jest stosowanie terminu „epidemia” w odniesieniu do cukrzycy, mimo iż nie jest to choroba zakaźna. Uważa się, że za gwałtowny wzrost liczby zachorowań odpowiada zmiana stylu życia ludzi na całym świecie, związana głównie ze spadkiem aktywności fizycznej i niewłaściwą, bogatą energetycznie dietą [7]. Obecnie 68% obywateli USA klasyfikuje się jako osoby otyłe lub mające nadwagę [8]. Według danych WHO na cukrzycę choruje ponad 220 milionów ludzi. W 2004 roku cukrzyca była przyczyną 3,4 milionów zgonów i liczba corocznych, powodowanych przez cukrzycę zgonów ma ulec podwojeniu do roku 2030 [9]. Epidemia cukrzycy jest kosztowna zarówno dla jednostek jak i dla systemów opieki medycznej w poszczególnych

krajach. Według WHO same Chiny w okresie od 2006 do 2015 roku stracą 558 mld dolarów z powodu cukrzycy i jej powikłań [9]. Według Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 25,8 miliona ludzi w USA czyli 8,3% ogółu ludności, choruje na cukrzycę, z czego tylko 18,8 miliona to przypadki zdiagnozowane. U ponad 79 milionów obywateli USA stwierdzono stan przedcukrzycowy, a w samym roku 2010 zdiagnozowano 1,9 miliona nowych przypadków cukrzycy [10].

Cukrzyca typu 2 jest chorobą postępującą. Początkowo niewielkie zaburzenia homeostazy metabolizmu energetycznego uruchamiają mechanizm błędnego koła, który napędza rozwój choroby wraz z towarzyszącymi jej powikłaniami, prowadzącymi do znacznego obniżenia jakości życia, inwalidztwa oraz śmierci. Dzięki dostępności leków obniżających stężenie glukozy we krwi oraz licznych preparatów insuliny, wcześniej wymienione powikłania ostre cukrzycy nie są dziś główną przyczyną śmiertelności cierpiących na tą chorobę. Są nimi powikłania późne w obrębie naczyń krwionośnych (mikro- i makroangiopatie), mogące stać się przyczyną amputacji kończyn, zawału serca oraz udaru mózgu [9,10]. Leczenie pacjentów koncentruje się zatem na zatrzymaniu rozwoju powikłań późnych.

U osób cierpiących na cukrzycę ryzyko zawału serca i udaru mózgu jest od 2 do 4 razy wyższe niż u osób zdrowych. W 2004 roku choroba serca była przyczyną 68% zgonów wśród cukrzyków mających powyżej 65 lat [10]. Co więcej, 67% osób powyżej 20 roku życia chorych na cukrzycę miało nadciśnienie, a 28,5% cukrzyków powyżej 40 roku życia cierpiało na retinopatię, z czego 4,4% z nich – na retinopatię zaawansowaną, grożącą poważnym upośledzeniem wzroku. Cukrzyca jest również wiodącą przyczyną niewydolności nerek i odpowiadała w roku 2008 za 44% nowych przypadków tej choroby [10]. Według CDC, od 60% do 70% osób chorujących na cukrzycę wykazuje mniejsze lub większe uszkodzenia układu nerwowego, a ponad 60% nie powypadkowych amputacji kończyn dolnych jest spowodowanych cukrzycą [10].

CZY HIPERGLIKEMIA POWODUJE ROZWÓJ CHORÓB UKŁADU KRAŻENIA?

Najważniejszymi badaniami pokazującymi związek podwyższonego poziomu glukozy we krwi z rozwojem powikłań w obrębie układu krążenia były Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) dla cukrzycy typu 1 oraz United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) dla cukrzycy typu 2. W DCCT pokazano, że w cukrzycy typu 1 obniżenie stężenia glukozy we krwi powoduje późniejsze pojawienie się, a następnie wolniejszy rozwój powikłań w obrębie niewielkich naczyń krwionośnych (typu mikroangiopatia), przy czym redukcja ryzyka osiągnięcia różnych punktów końcowych wynosiła od 35% do 75% zależnie od rodzaju powikłania. Badania wskazały na istnienie silnego związku między wystawieniem organizmu na hiperglikemię, tak długością trwania jak nasileniem, a rozwojem komplikacji. Nie zaobserwowano granicznej wartości glikemii (stężenia cukru we krwi), dla której jej wpływ na rozwój powikłań by ustawał, im bardziej jej wartości były zbliżone do wartości normalnej, tym bardziej ograniczony

był rozwój powikłań. Badania wskazały również na związek skuteczniejszej normalizacji glikemii z redukcją zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał lub udar, niestety obserwowana różnica nie osiągnęła statystycznej istotności [11].

Do badania UKPDS włączono 5102 pacjentów i śledzono przebieg ich terapii przez około 10 lat. Badanie ustaliło, że lepsza farmakologiczna normalizacja glikemii powoduje wolniejszy rozwój retinopatii, nefropatii i prawdopodobnie neuropatii. Stwierdzono również, że obniżenie w wyniku terapii o każdy punkt procentowy (np. z 9 na 8%) zawartości glikowanej hemoglobiny (HbA_{1c} , wskaźnik średniego stężenia glukozy w organizmie na przestrzeni kilku miesięcy, jego zawartość wskazuje jak skuteczne było leczenie), redukuje aż o 35% ryzyko rozwoju powikłań. Tak jak poprzednio, nie zaobserwowano wartości granicznych, tzn., że im wartości HbA_{1c} były bliższe wartości normalnej (6,2%), tym lepsze były rokowania pacjenta. Niestety nie wykazano statystycznie istotnego związku między lepszą farmakologiczną kontrolą glikemii a powikłaniami sercowo-naczyniowymi, aczkolwiek zaobserwowano, statystycznie nieistotny ($P=0,052$), spadek o 16% łącznego ryzyka wystąpienia śmiertelnego i nieśmiertelnego zawału oraz gwałtownej śmierci. Pomimo braku istotnego statystycznie wpływu intensywnej terapii na powikłania typu makroangiopatia, analiza epidemiologiczna pokazała związek pomiędzy ryzykiem wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego a glikemią, spadek HbA_{1c} o każdy punkt procentowy zmniejszał o 25% śmiertelność związaną z cukrzycą, o 7% śmiertelność ze wszystkich przyczyn łącznie, o 18% łączną liczbę zawałów śmiertelnych i nieśmiertelnych. Badanie wykazało również, że obniżenie ciśnienia krwi do średniej wartości 144/82 mm Hg istotnie obniża ryzyko zawału, powiązanej z cukrzycą śmierci, niewydolności serca oraz utraty wzroku [12].

Wyniki przedstawionych badań wyraźnie wskazały na związek między stopniem hiperglikemii a rozwojem powikłań w obrębie układu krążenia. Były z jednej strony pocieszające – wskazywały, że odpowiednia regulacja glikemii u osób chorych może zapobiegać rozwojowi powikłań cukrzycowych, zwłaszcza tych typu mikroangiopatia, z drugiej jednak strony nie udało się w nich jednoznacznie dowieść, że lepsza kontrola glikemii osób cierpiących na cukrzycę jest w stanie powstrzymać rozwój powikłań typu makroangiopatia, odpowiedzialnych za zwiększone ryzyko wystąpienia najczęstszych przyczyn zgonów: zawału serca i udaru mózgu. Dopiero późniejsze badania miały zasugerować, że za rozwój powikłań typu makroangiopatia może odpowiadać glikemia poposiłkowa, towarzysząca powoli rozwijającej się insulinooporności i rozpoczynająca się wiele lat przed wystąpieniem pełnoobjawowej cukrzycy i hiperglikemii na czczo.

KIEDY CUKIER USZKADZA NACZYNNIA?

Badania Hoorn [13], Cardiovascular Health Study [14], Diabetes Intervention Study [15], Honolulu Heart Study [16], Chicago Heart Study [17] i DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis Of Diagnostic Criteria in Europe) [18] wskazały, że nadmiernie wysokie stężenie

glukozy po posiłku – hiperglikemia poposiłkowa, jest niezależnym od innych, także od glikemii na czczo, czynnikiem ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, CVD (ang. *cardiovascular disease*). Badanie DECODE objęło ponad 25 000 osób, których zdrowie śledzono przez średnio 7,3 lat. Pokazano w nim bezpośredni związek pomiędzy stężeniem glukozy w osoczu 2 godz. po obciążeniu (wynik testu OGTT, ang. *oral glucose tolerance test*) a ryzykiem śmierci z przyczyn chorób układu sercowo-naczyniowego. Test OGTT polega na doustnym przyjęciu 75 g (wg. WHO) glukozy i pomiarze poziomu cukru we krwi po 2 godz. od przyjęcia. Pokazuje on jak skutecznie insulina wyrównuje stężenie glukozy we krwi po posiłku. U osób mających insulinooporność lub obniżoną aktywność wydzielniczą komórek β trzustki, stężenie glukozy wolniej powraca do wartości wyjściowych. Za prawidłową tolerancję glukozy przyjmuje się wartość stężenia poniżej 140 mg/dl we krwi żyłnej 2 godz. po obciążeniu. Wartości od 140–199 mg/dl wskazują na nieprawidłową tolerancję glukozy (IGT, ang. *Impaired Glucose Tolerance*), natomiast powyżej 199 mg/dl to stan cukrzycy. Badanie DECODE pokazało, że nawet u osób klasyfikowanych jako mające prawidłową tolerancję glukozy z wynikiem testu OGTT poniżej 140 mg/dl, glikemia poobciążeniowa koreluje z ryzykiem śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i śmierci ze wszystkich przyczyn. Ryzyko zgonu z powodu CVD zaczyna wzrastać już wtedy gdy wynik testu OGTT wynosi 80 mg/dl, a przy wartości 140 mg/dl (granicznej dla zaszeregowania pacjenta do grupy osób o nieprawidłowej tolerancji na glukozę), ryzyko podnosi się o 58%. W badaniu DECODE, poziom glikemii 2 godz. po obciążeniu glukozą był niezależny od glikemii na czczo i znacznie silniej od niej powiązany ze śmiertelnością [18].

Dane te w powiązaniu z coraz lepiej poznawanymi mechanizmami odpowiadającymi za toksyczne działanie wysokich stężeń glukozy (opisane w dalszej części pracy) mocno przemawiały za tezą, że hiperglikemia poposiłkowa odgrywa kluczową rolę w rozwoju powikłań cukrzycowych i progresji choroby, chociaż ścisły związek glikemii poposiłkowej ze śmiertelnością mógłby również wynikać tylko z faktu, że jest dobrą miarą zaawansowania choroby. Z uwagi na to, że początki insulinooporności i towarzyszące jej wysokie poziomy glukozy po posiłku wyprzedzają o wiele lat pełnoobjawową cukrzycę, brak wyraźnych sukcesów w zapobieganiu powikłaniom typu zawał i udar, jest zwykle interpretowany jako następstwo zbyt późnego zaawansowania zmian naczyniowych w momencie zdiagnozowania cukrzycy pełnoobjawowej. Dane te podkreśliły potencjalne znaczenie wcześniejszej diagnostyki rozwijającej się cukrzycy, już na etapie upośledzonej tolerancji na glukozę, a nawet wcześniej, na etapie początkowego spadku insulinooporności tkanek obwodowych.

CZY MOŻNA ZATRZYMAĆ CUKRZYCĘ?

Omówione wcześniej wyniki badań pokazały, że uszkodzenia układu krążenia mogą poprzedzać o wiele lat pełnoobjawową cukrzycę. Szkodliwe działanie wysokich stężeń glukozy na układ krążenia rozpoczyna się już w momencie

pojawienia się nieprawidłowej tolerancji glukozy – IGT a może nawet przy pierwszych objawach insulinooporności. Skłoniło to naukowców do uważniejszego przyjrzenia się potencjalnym możliwościom zastosowania wczesnej interwencji poprzez modyfikację stylu życia (dieta połączona z ćwiczeniami fizycznymi) lub poprzez wczesne zastosowanie leków tak, by zahamować rozwój cukrzycy i przywrócić prawidłową tolerancję glukozy (NGT, ang. *Normal Glucose Tolerance*).

Badania Diabetes Prevention Programe – DPP [19], Diabetes Prevention Study – DPS [20], STOP-NIDDM [21], Malmo feasibility study [22], Da Qing Diabetes Prevention Study [23] i inne wskazały, że zarówno intensywna zmiana stylu życia, obejmująca dietę oraz wysiłek fizyczny, jak i włączenie do terapii niektórych leków przeciwcukrzycowych, może zahamować progresję IGT do pełnoobjawowej cukrzycy. W badaniach tych sprawdzano, w jakim stopniu wczesna interwencja chroni osoby z IGT przed zachorowaniem na pełnoobjawową cukrzycę. Zależnie od badania, w ciągu trwającej od 2,5 do 6 lat interwencji, zaobserwowano wynoszącą od 25 do 67% redukcję zachorowań na pełnoobjawową cukrzycę osób z nieprawidłową tolerancją glukozy poddanych leczeniu. Co więcej, u wielu pacjentów taka terapia przywróciła normalną tolerancję glukozy – od 20 do 50% przypadków.

Kiedy opublikowano badania, powstało pytanie: na jak długi czas udało się zahamować rozwój choroby u osób mających wyjściowo IGT? Odpowiedź dostarczona przez badania typu „*follow up*” była optymistyczna. Grupa przeprowadzająca DPS stwierdziła, że 3 lata po zakończeniu czteroletniej terapii, zachorowalność na cukrzycę wśród pacjentów poddanych wczesnej interwencji była nadal obniżona [24], a badacze przeprowadzający Da Qing Diabetes Prevention Study stwierdzili, że wśród pacjentów z IGT poddanych sześcioletniej interwencji, 14 lat po zakończeniu badania zachorowalność na cukrzycę była niższa o 43% niż w grupie nie poddanej leczeniu [25].

Celem terapii nie jest jednak tylko zatrzymanie rozwoju cukrzycy, ale zwiększenie jakości życia i zahamowanie powikłań w obrębie układu krążenia. Przeanalizowano więc losy pacjentów poddanych badaniu DPS także pod kątem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i tutaj wyniki już nie były tak optymistyczne. Interwencja powodująca znaczące i trwałe obniżenie zachorowalności na cukrzycę typu 2 wśród populacji z IGT nie obniżyła ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i związanej z nimi śmiertelności w ciągu 10 lat po badaniu [26]. Naukowcy zwracają jednak uwagę na to, że zarówno dobór pacjentów, jak i projekt badania nie sprzyjały wykrywalności wpływu interwencji na choroby układu krążenia. Dyskutuje się również możliwość, iż zastosowana w badaniach modyfikacja trybu życia była wystarczająca, by zatrzymać progresję IGT do pełnoobjawowej cukrzycy, ale zbyt mała, by spowodować redukcję ryzyka zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe. W celu jednoznacznego rozstrzygnięcia, czy można obniżyć ryzyko rozwoju chorób układu krążenia u osób z insulinoopornością potrzebne będą kolejne badania.

BIOCHEMICZNE PODSTAWY CUKRZYCY – MECHANIZM BŁĘDNEGO KOŁA

Niewłaściwa regulacja stężenia glukozy we krwi oraz wystawienie organizmu na toksyczne działanie glukozy i lipidów zaczyna się wiele lat wcześniej zanim można zaobserwować niewłaściwy poziom glukozy w osoczu na czczo [4]. Początkowo osobę cierpiącą na zaburzenia regulacji glikemii charakteryzuje wyższe od normalnego stężenie glukozy po posiłku oraz wolniejszy jego powrót do wartości wyjściowych. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest zwykle pojawienie się insulinooporności, ale może nią być także niedostateczna aktywność wydzielnicza komórek β trzustki odpowiadających za dostarczanie insuliny [3,4]. Osoba taka, nawet jeśli jeszcze nie spełnia definicji osoby chorej na cukrzycę (spełnienie jednego z warunków: poziom glukozy w przypadkowym badaniu powyżej 200 mg/dl, stężenie glukozy na czczo powyżej 125 mg/dl, wynik testu OGTT 2 godz. po obciążeniu powyżej 200 mg/dl), jest dłużej od zdrowej wystawiona na toksyczne działanie glukozy. Zapoczątkowuje to mechanizm tzw. błędnego koła, polegający na tym, że wysokie stężenie glukozy i zły profil lipidowy odpowiadają nie tylko za uszkodzenie komórek i rozwój powikłań, w szczególności w obszarze naczyń krwionośnych, ale również za dalsze uszkodzanie organów i struktur odpowiedzialnych za regulację poziomu glukozy we krwi. W ten sposób początkowo niewielkie zaburzenie pogłębia się samo w cyklu, w którym skutek staje się przyczyną: hiperglikemia i dyslipidemia (zły profil lipidów we krwi, w szczególności wysoki poziom triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych), będące skutkami wadliwej regulacji poziomu glukozy, są przyczyną dalszego wzrostu insulinooporności i uszkodzenia komórek odpowiedzialnych za wytwarzanie insuliny. W konsekwencji zarówno hiperglikemia jak i dyslipidemia pogłębiają się.

W pierwszym okresie rozwoju choroby organizm odpowiada na zbyt wysoki poziom glukozy wzmoczoną produkcją insuliny, w wyniku czego pojawia się hiperinsulinemia. Jednakże nadprodukcja insuliny, oprócz obniżenia poziomu glukozy, powoduje także adaptację komórek docelowych do wysokiego poziomu hormonu, poprzez internalizację do wnętrza komórki receptorów odpowiedzialnych za jego wiązanie. Ten mechanizm adaptacji do wzmoczonego bodźca w literaturze angielskojęzycznej nazywany jest terminem „*downregulation*”. W wyniku jego występowania dochodzi do dalszego osłabienia odpowiedzi tkanek obwodowych na działanie insuliny. Ponadto wzmoczona produkcja insuliny w komórkach β trzustki przyczynia się w dłuższej perspektywie czasowej do ich uszkodzenia, w wyniku procesu obrazowo nazywanego wyczerpaniem. Objawia się on rosnącym udziałem niedojrzałego hormonu w wydzielinie oraz postępującą śmiercią komórek β trzustki.

Wysokie stężenie glukozy pojawiające się po posiłku u osób z rozwijającą się insulinoopornością wraz z wysokim stężeniem triglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych uszkodzają liczne tkanki organizmu, poprzez działanie szeregu mechanizmów łącznie nazywanych gluko- i lipotoksycznością, a które zostaną przybliżone w dalszej części pracy. Toksyczne działanie glukozy i lipidów odpowiada nie tylko za uszkodzanie układu krążenia i rozwój powi-

kłań, ale także za niszczenie komórek β trzustki, zwłaszcza że te ostatnie cechują bardzo słabe mechanizmy ochrony przed stresem oksydacyjnym generowanym w wyniku hiperglikemii, oraz wzrost insulinooporności tkanek obwodowych. Choroba sama się napędza i pogłębia. Ostatecznie, w wyniku postępującego uszkodzenia komórek β trzustki produkcja insuliny u chorego spada poniżej wartości cechujących zdrowego osobnika.

GLUKOTOKSYCZNOŚĆ

Glukoza w wysokich stężeniach jest toksyczna. Szczególnie narażone na jej toksyczne działanie są komórki, które pobierają glukozę z udziałem transporterów niezależnych od obecności insuliny, takie jak komórki śródbłonka naczyniowego i komórki β trzustki. W komórkach tych transport glukozy zależy tylko od różnicy stężeń w poprzek błony plazmatycznej komórki. Dlatego stężenie glukozy w tych komórkach w czasie hiperglikemii jest wysokie.

Istnieją cztery hipotezy wyjaśniające toksyczne działanie glukozy, które odpowiada za towarzyszące cukrzycy patologiczne zmiany. Są to: a) aktywacja szlaku polioli, b) nagromadzenie się zaawansowanych produktów glikacji (AGE), c) aktywacja izoform kinazy białkowej C (PKC), d) gromadzenie się heksozamin. Każdy z tych szlaków bierze swój początek w nagromadzających się w warunkach cukrzycy metabolitach pośrednich glikolizy i każdy po części odpowiada za powikłania cukrzycowe, choć najwięcej uwagi poświęca się obecnie tworzeniu zaawansowanych produktów glikacji oraz aktywacji izoform kinazy białkowej C.

Pierwszym etapem szlaku polioli jest redukcja glukozy do sorbitolu, katalizowana przez reduktazę aldozową, czemu towarzyszy utlenianie NADPH do NADP⁺. Sorbitol jest utleniany przez dehydrogenazę sorbitolową (SDH) do fruktozy, przy jednoczesnej redukcji NAD⁺ do NADH [27]. W wyniku nasilenia tych reakcji w komórce dochodzi do akumulacji NADH, co powoduje hamowanie aktywności dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego i wzrost stężenia fosfodihydroksyacetonu, przekształcanego w aktywujący PKC diacyloglicerol [28]. Nagromadzenie NADH powoduje także „przeciążenie” łańcucha oddechowego i produkcję reaktywnych form tlenu (RFT) w mitochondriach [29]. Wewnątrzkomórkowa akumulacja sorbitolu podnosi także ciśnienie osmotyczne [28], a zużywanie NADPH w pierwszej reakcji szlaku powoduje brak siły redukcyjnej potrzebnej do odtwarzania zredukowanej formy glutationu (GSH), co zaburza potencjał oksydoredukcyjny komórki i przyczynia się do zwiększenia stresu oksydacyjnego, zwłaszcza w warunkach wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu [27]. W cukrzycy nawet 33% glukozy może wchodzić w ten szlak [28].

WYTWARZANIE AGE

Proces glikacji czyli nieenzymatycznego przyłączenia cząsteczki cukru do cząsteczki białka lub lipidu oraz produkty przemian tak powstałych nowych cząsteczek odgrywają olbrzymią rolę w powstawaniu przewlekłych powikłań cukrzycowych. Sam fakt przyłączenia reszt cukrowych do makromolekuł wpływa na ich funkcje, ale patologiczne

zmiany związane z wytwarzaniem zaawansowanych produktów glikacji sięgają znacznie głębiej. Odpowiadają one bowiem w dużym stopniu za zwięźnienie światła naczynia poprzez unieruchamianie w warstwie podśródbłonkowej rozpuszczalnych lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) [30], kumulowanie białek osocza, uwięzienie immunoglobuliny G [31], zmniejszenie produkcji NO [32], wywoływanie przepuszczalności naczyń poprzez oddziaływanie ze specyficznymi receptorami wiążącymi AGE, tzw. RAGE [33] oraz sprzyjający miażdżycy wzrost syntezy VCAM-1 (cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonka), liganda dla makrofagów, co powoduje wzrost stresu oksydacyjnego [34].

AKTYWACJA PKC

Wzrost stężenia fosfodihydroksyacetonu umożliwia przekształcanie go w glicerolo-3-fosforan, który ulega przemianie w diacyloglicerol, aktywator izoform kinazy białkowej C. Aktywacja PKC powoduje zmiany w poziomie syntezy licznych białek mających ścisły związek z patologicznymi zmianami w obrębie naczyń krwionośnych. Niektóre ze zmian to: spadek syntezy eNOS (śródbłonkowej syntazy NO) i wzrost syntezy endoteliny ET-1, co prowadzi do zaburzeń przepływu krwi; wzrost syntezy VEGF (naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonka), powodujący wzrost przepuszczalności naczyń i angiogenezę; wzrost syntezy TGF- β (czynnika martwicy nowotworu), prowadzący do wzrostu ilości kolagenu i fibronektyny, a w konsekwencji do zatorów w naczyniach włosowatych; wzrost syntezy PAI-1 (inhibitora aktywatora plazminogenu) co przyczynia się do spadku fibrynolizy i zwiększa tendencję do tworzenia zatorów; wzrost syntezy czynnika transkrypcyjnego NF- κ B odpowiedzialnego za wyrażanie licznych genów prozapalnych oraz wzrost ekspresji genu oksydazy NAD(P)H, co zwiększa produkcję reaktywnych form tlenu i stres oksydacyjny [35].

Za aktywację szlaku heksozamin odpowiedzialna jest akumulacja fruktozo-6-fosforanu, który przekształcany jest do glukozamino-6-fosforanu przez aminotransferazę glutamina:fruktozo-6-fosforan (GFAT). Związek ten jest prekursorem UDP-N-acetyloglukozoaminy, uczestniczącej w syntezie proteoglikanów. N-acetyloglukozoamina jest dołączana do czynników transkrypcyjnych, powodując zmiany w ekspresji genów, między innymi wzrost produkcji TGF- β [28]. Wszystkie z wymienionych patogennych szlaków są aktywowane przez wzrost stężenia różnych pośredników glikolizy. Liczne badania wskazują, że za akumulację pośredników glikolizy w cukrzycy odpowiada hamowanie jednego z kluczowych enzymów tego szlaku, dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego. Można zatem główne szlaki metaboliczne, wywołujące patologiczne zmiany w cukrzycy, sprowadzić do jednego zdarzenia metabolicznego.

Uważa się, że za spadek aktywności dehydrogenazy gliceroaldehydo-3-fosforanowej pośrednio odpowiada wzmożona produkcja anionorodnika ponadtlenkowego, do której dochodzi w mitochondriach w warunkach cukrzycy. Wzrost ilości glukozy metabolizowanej w glikolizie i dalej w cyklu Krebsa powoduje dużą podaż NADH i FADH₂. Ponadto, cukrzycy towarzyszy zwykle podniesiony poziom długiłańcuchowych acylo-CoA, które w wyniku β -oksydacji

również są źródłem NADH i FADH₂. Podniesiony poziom wewnątrzkomórkowego stężenia tych cząsteczek powoduje wzrost podaży elektronów na łańcuch oddechowy i wzrost potencjału błony mitochondrialnej. Po przekroczeniu pewnej wartości potencjału, ubichinon w łańcuchu oddechowym nie przekazuje elektronów na cytochrom c, ale na tlen cząsteczkowy i powstaje bardzo reaktywna cząsteczka RFT, anionorodnik ponadtlenkowy [36]. Akumulacja acylo-CoA może również być przyczyną hamowania nośnika nukleotydów adenylowych (ANT) w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, co powoduje spadek mitochondrialnego stężenia ADP. Prowadzi to do zahamowania łańcucha oddechowego, a tym samym zwiększa powstawanie anionorodnika ponadtlenkowego w opisanym poprzednio mechanizmie [37]. Elementem łączącym hamowanie aktywności dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego ze wzmożoną produkcją anionorodnika ponadtlenkowego jest poli ADP-rybozylacja enzymu przez polimerazę poli(ADP)rybozylową (PARP), aktywowaną w warunkach pojawiania się powodowanych przez reaktywne formy tlenu uszkodzeń DNA [36].

Wymienione szlaki metaboliczne odpowiadające za rozwój powikłań cukrzycowych przyczyniają się również do wzrostu stresu oksydacyjnego. Anionorodnik ponadtlenkowy poprzez wywołane swą obecnością uszkodzenia powoduje wzrost swojego wytwarzania. W ten sposób powstający w warunkach cukrzycy i zwiększonej podaży równoważników redukujących anionorodnik ponadtlenkowy, odpowiada za spadek aktywności dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego, akumulację pośredników glikolizy oraz dalsze uszkodzenia funkcji mitochondriów. Możemy zatem dostrzec mechanizm błędnego koła także na tym poziomie regulacyjnym. Mitochondria są nie tylko źródłem powstających w nich reaktywnych form tlenu, ale także najbliższym położonym celem ataku tych wysoce reaktywnych cząsteczek. Uszkodzenia mtDNA oraz struktury błon przez reaktywne formy tlenu może powodować upośledzenie funkcji tych organelli i dalszy wzrost wytwarzania reaktywnych form tlenu. Sugerowano, że uszkodzenia mitochondriów mogą powodować progresję powikłań mimo normalizacji poziomu glukozy oraz tzw. pamięć o hiperglikemii [28].

LIPOTOKSYCZNOŚĆ

Nieprawidłowy profil lipidów, to obok podniesionego poziomu glukozy, kolejny toksyczny stan towarzyszący cukrzycy. Z jednej strony przyczynia on się do rozwoju chorób układu krążenia, a z drugiej, poprzez wysokie stężenie triglicerydów oraz wolnych kwasów tłuszczowych, powoduje rozwój insulinooporności. Już 1963 roku Randle i wsp. zaproponowali mechanizm nazywany dziś cyklem Randle'a, wg. którego metabolizm komórek, narządów i całych organizmów nastawia się na zwiększenie wykorzystania jednego z dwóch substratów energetycznych: glukozy lub kwasów tłuszczowych w zależności od tego, który z nich jest dostępny w nadmiarze. Duża dostępność wolnych kwasów tłuszczowych hamuje glikolizę i stymuluje odkładanie zapasów glukozy w postaci glikogenu. W czasie utleniania kwasów tłuszczowych dochodzi do krótkotrwałego hamowania transportu glukozy do

wnętrza komórki oraz obniżenia aktywności heksokinazy, fosfofruktokinazy i dehydrogenazy pirogronianowej. Najbardziej hamowana jest aktywność dehydrogenazy pirogronianowej w wyniku wzrostu stosunku stężenia acetyloCoA do CoA i NADH do NAD⁺ w mitochondriach, w warunkach intensywnie zachodzącej β-oksydacji długołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Następnie dochodzi do wzrostu stężenia cytrynianu, który hamuje aktywność fosfofruktokinazy-1, co powoduje dalszą akumulację glukozy-6-fosforanu i w konsekwencji zahamowanie aktywności heksokinazy [38]. Obecnie uważa się, że cykl Randle'a działa nie tylko na drodze krótkotrwałej allosterycznej modulacji aktywności enzymatycznej, ale również na poziome zmiany ekspresji genów. Długotrwała obfitość wolnych kwasów tłuszczowych powoduje zatem zmniejszenie wyrażania enzymów glikolitycznych [39]. A zatem, w warunkach cukrzycy, nadmierna dostępność długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zmniejsza szybkość przetwarzania glukozy tym samym przyczyniając się do wzrostu insulinooporności tkanek oraz wzrostu stężenia cukru we krwi.

Cykl Randle'a nie wyczerpuje jednak pojęcia lipotoksyczności w warunkach cukrzycy. Nowsze badania wyraźnie wskazują, że długołańcuchowe kwasy tłuszczowe odpowiadają za zaburzenie wewnątrzkomórkowego przetwarzania sygnału pobudzenia receptora insulinowego. Związanie insuliny przez podjednostkę α receptora insulinowego powoduje autofosforylację kilku reszt tyrozynowych wewnątrzkomórkowej części podjednostki. Tak aktywowany receptor katalizuje fosforylację substratów cytosolowych odpowiedzialnych za przewodzenie sygnału do wnętrza komórki i wywołanie efektu. W większości komórek głównym substratem receptora jest białko cytosolowe zwane IRS, do którego przyłączają się inne białka wyposażone w domenę SH2 [40], w szczególności kinaza 3-fosfatydyloinozytolowa, której aktywacja powoduje wzrost poziomu fosfatydyloinozytolo-3,4-bisfosforanu (PIP2) i fosfatydyloinozytolo-3,4,5-trisfosforanu (PIP3). Wzrost stężenia PIP3 aktywuje kinazę 1 zależną od fosforanów fosfatydyloinozytolo, która fosforyluje kinazę białkową B (inaczej nazywaną kinazą Akt) i atypową kinazę białkową C (αPKC). W mięśniach i tkance tłuszczowej aktywacja kinazy białkowej B powoduje translokację transporterów glukozy (GLUT-4) do błony komórkowej i wzrost pobierania cukru do wnętrza komórki. Kinaza białkowa B w komórkach tkanek odkładających glikogen, takich jak mięśnie i wątroba, inaktywuje kinazę syntazy glikogenu-3 (GSK-3) przez fosforylację, tym samym znosząc hamowanie syntazy glikogenowej i promując wytwarzanie glikogenu [41]. IRS przy udziale nieenzymatycznych białek adaptorowych takich jak Grb-2 może aktywować grupę kinaz serynowych MAP oraz białka Ras. Aktywacja tych białek odpowiada prawdopodobnie za wpływ insuliny na procesy komórkowe takie jak mitoz, synteza białek, wzrost i różnicowanie komórek [40].

Opisane szlaki przekazywania sygnału mogą być zaburzone przez dużą podaż długołańcuchowych wolnych kwasów tłuszczowych. Ich obecność w komórkach mięśni i wątroby, zwłaszcza przy obniżonej aktywności oddechowej mitochondriów, która wydaje się być częstym objawem

rozwijającej się insulinooporności, prowadzi do wewnątrzkomórkowej akumulacji acylo-CoA i diacyloglicerolu, co powoduje aktywację izoform kinazy białkowej C. W komórkach mięśni PKC fosforyluje reszty serynowe w kluczowych miejscach IRS, blokując fosforylację reszt tyrozyny. W ten sposób bezpośrednio zapobiega aktywacji kinazy 3-fosfatydyloinozytolowej i dalszemu przekazywaniu sygnału. W efekcie nie dochodzi ani do translokacji transporterów glukozy GLUT4 do błony komórkowej, ani do zniesienia hamowania syntezy glikogenu. W wątrobie podobna aktywacja PKC prowadzi do fosforylacji receptora insulinowego blokując autofosforylację jego reszt tyrozynowych. W przypadku tych komórek brak aktywacji kinazy białkowej B, nie zmienia dostępności transporterów glukozy na powierzchni komórek, ale podobnie jak ma to miejsce w komórkach mięśni, nie dochodzi do zniesienia hamowania syntezy glikogenu w wyniku inaktywacji kinazy syntazy glikogenowej-3 (GSK-3) [42]. Ponadto spadek aktywności kinazy Akt zmniejsza w wątrobie stopień fosforylacji białka FOXO (ang. *forkhead box protein O*), co powoduje jego wejście do jądra komórkowego, gdzie jako czynnik transkrypcyjny stymuluje syntezę enzymów biorących udział w glukoneogenezie. W warunkach spadku aktywności Akt dochodzi do wzrostu produkcji glukozy w wątrobie w warunkach cukrzycy i insulinooporności [42,43].

PODSUMOWANIE

Zmiany w stylu życia populacji ludzkich spowodowały na świecie epidemię cukrzycy, która znacząco obniża jakość życia osób na nią cierpiących jak i jest przyczyną licznych zgonów. W większości przypadków są one spowodowane powikłaniami w późnym stadium choroby typu mikro- i makroangiopatii, takimi jak zawał serca, udar, krańcowa niewydolność nerek. Długoterminowe badania kliniczne pozwoliły określić, że za powikłania cukrzycowe oraz postęp choroby odpowiada toksyczne działanie glukozy, i że w terapii celowe jest agresywne dążenie do przywrócenia właściwego stężenia glukozy we krwi. Dalsze badania podkreśliły rolę hiperglikemii poposiłkowej jako ważnego mechanizmu patogenego, odpowiadającego za uszkodzenia naczyń krwionośnych na wcześniejszych etapach rozwoju zaburzenia metabolizmu cukrów, jeszcze na etapie trwania stanu przedcukrzycowego, charakteryzującego się rosnącą insulinoopornością tkanek obwodowych. Badania te sugerują potrzebę wcześniejszego uchwycenia defektu metabolizmu cukrów i rozwinięcie terapii polegającej na zapobiegnięciu rozwojowi cukrzycy. Istotność zapobiegania jest pokreślona przez fakt, że cukrzyca jest chorobą, która rozwija się w mechanizmie błędnego koła, pojawienie się niewłaściwej tolerancji na glukozę, uruchomi mechanizmy powodujące pogłębianie się choroby. Z tej przyczyny, badania kliniczne w ostatnich latach koncentrowały się na możliwości zahamowania progresji stanu przedcukrzycowego do pełnoobjawowej cukrzycy. Ich wyniki z punktu widzenia zatrzymania rozwoju cukrzycy można by określić jako bardzo optymistyczne – wczesna interwencja u osób z niewłaściwą tolerancją glukozy skutecznie zapobiega rozwojowi cukrzycy. Niestety na obecnym etapie nie udało się wykazać, że tak zahamowana progresja IGT do pełnoobjawowej cukrzycy, zre-

dukowała zapadalność na choroby sercowo-naczyniowe (CVD), a właśnie zapobieżenie rozwojowi tych chorób jest nadrzędnym celem w terapii. Może to wynikać z małej specyficzności przeprowadzonych badań w kierunku wykrycia wpływu interwencji na zdarzenia sercowo-naczyniowe lub z niedostatecznej modyfikacji trybu życia osób badanych. Niestety może też sugerować, że na etapie niewłaściwej tolerancji na glukozę interwencja jest już spóźniona. W świetle tych badań, cukrzyca jawi się dziś jako końcowy etap schorzenia, które rozpoczyna się wiele lat wcześniej, i że celowa jest jak najwcześniejsza diagnoza wadliwego metabolizmu cukrów i rozpoczęcie działań terapeutycznych.

Badania biochemiczne dostarczyły wielu odpowiedzi na pytania dotyczące mechanizmów odpowiedzialnych za toksyczne działanie wysokich stężeń glukozy oraz pokazały, że jednym z głównych miejsc, z którego źródła swe biorą ciągi patologicznych przemian odpowiadające za powikłania naczyniowe i progresję choroby są mitochondria. Nadmierna podaż glukozy i wolnych kwasów tłuszczowych wspólnie przyczyniają się do wzrostu produkcji bardzo aktywnej cząsteczki RFT – anionorodnika ponadtlenkowego. Reszty acylo-CoA hamują również translokację nukleotydów adenylowych, w ten sposób zwiększając produkcję anionorodnika ponadtlenkowego. Cząsteczka ta nie tylko uszkadza struktury komórkowe, ale również powoduje hamowanie aktywności dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego, czego skutkiem jest akumulacja pośredników glikolizy i nasilenie szlaków metabolicznych odpowiedzialnych za rozwój powikłań cukrzycowych. Ponadto, wysokie stężenie triglicerydów przekładające się na wysokie stężenie acylo-coA wewnątrz komórek, hamuje wykorzystywanie glukozy jako substratu energetycznego. Prowadzi to do zmniejszenia aktywności i ilości enzymów glikolitycznych (cykl Randla) oraz, w wyniku aktywacji PKC, do hamowania szlaku sygnałowego przekazującego informację o pobudzeniu receptora insulinowego. W konsekwencji dochodzi do osłabienia pobierania glukozy przez tkanki obwodowe, obniżenia syntezy glikogenu oraz braku należytego hamowania glukoneogenezy przy obfitości cukru w ustroju.

Liczne badania prowadzone na ludziach i zwierzętach pokazują, że u osobników otyłych i chorych na cukrzycę dochodzi do zaburzenia funkcji mitochondriów. Mięśnie szkieletowe osób otyłych i diabetyków mają mniejsze mitochondria o słabiej wykształconych grzebieniach [44]. Stwierdzono również zredukowaną liczbę mitochondriów w adipocytach myszy cukrzycowych db/db, zaś u myszy otyłych zmniejszoną wielkość mitochondriów w tych komórkach [45]. Liczne badania wskazują również, że u osobników chorych na cukrzycę dochodzi do spadku ilości wielu białek mitochondrialnych oraz do ograniczenia wydajności utleniania substratów energetycznych w tych organelach. Skuteczna walka z cukrzycą wymaga przerwania opisanego błędnego koła w rozwoju choroby. Aby to uczynić potrzebna jest wcześniejsza detekcja nieprawidłowości w metabolizmie cukrów, zaostrenie kryteriów definiowania zaburzenia oraz wczesna interwencja. Pożyteczne byłoby również pojawienie się leków poprawiających i osłaniających funkcję mitochondriów.

PIŚMIENNICTWO

1. American Diabetes Association (2000) Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabetes Care*. Suppl 1: S27-S31
2. American Diabetes Association (2011) National Diabetes Fact Sheet N°312 url <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diabetes-statistics/>
3. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA (2006) Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 29: 1130-1139
4. Del Prato S (2009) Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 26: 1185-1192
5. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2005) *Biochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, str. 426
6. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L (2005) *Biochemia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, str. 858-859
7. Cusi K (2010) The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 10: 306-315
8. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR (2010) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 303: 235-241
9. WHO Diabetes, Fact sheet N°312 January 2011 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
10. Centers for Disease control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986
12. Genuth S, Eastman R, Kahn R, Klein R, Lachin J, Lebovitz H, Nathan D, Vinicor F; American Diabetes Association (2003) Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care Suppl 1*: S28-32
13. de Vegt F, Dekker JM, Ruhé HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ (1999) Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 42: 926-931
14. Barzilay JL, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furburg CD, Dobs A, Polak JF, Savage PJ (1999) Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 354: 622-625
15. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, Ziegelasch HJ, Lindner J (1996) Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39: 1577-1583
16. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K (1987) Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 36: 689-692
17. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J (1997) Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 20: 163-169
18. The DECODE study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group (1999) Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetic Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621
19. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403
20. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M; Finnish Diabetes Prevention Study Group (2001) Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344: 1343-1350
21. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group (2002) Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-2077
22. Eriksson KF, Lindgärde F (1991) Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 34: 891-898
23. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV (1997) Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537-544
24. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hämäläinen H, Hämäläinen H, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group. (2006) Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368: 1673-1679
25. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH (2008) The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 371: 1783-1789
26. Uusitupa M, Peltonen M, Lindström J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J; Finnish Diabetes Prevention Study Group (2009) Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study – secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 4: e5656
27. Feener EP, King GL (1997) Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 350 Suppl 1: S19-S13
28. Brownlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820
29. Cosentino F, Lüscher TF (1998) Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 32 Suppl 3: S54-61
30. Vlassara H, Bucala R, Striker L (1994) Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic, and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 70: 138-151
31. Gugliucci A (2000) Glycation as the glucose link to diabetic complications. *J Am Osteopath Assoc* 100: 621-634
32. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A (1991) Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 87: 432-438
33. Esposito C, Gerlach H, Brett J, Stern D, Vlassara H (1989) Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 170: 1387-1407
34. Schmidt AM, Hori O, Chen JX, Li JF, Crandall J, Zhang J, Cao R, Yan SD, Brett J, Stern D (1995) Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice. A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes. *J Clin Invest* 96: 1395-1403
35. Geraldine P, King GL (2010) Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res* 106: 1319-1331
36. Brownlee M (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54: 1615-1625
37. Bakker SJ, IJzerman RG, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ (2000) Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* 148: 17-21
38. Hue L, Taegtmeier H (2009) The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297: E578-591

39. Xiao J, Gregersen S, Kruhøffer M, Pedersen SB, Ørntoft TF, Hermansen K (2001) The effect of chronic exposure to fatty acids on gene expression in clonal insulin-producing cells: studies using high density oligonucleotide microarray. *Endocrinology* 142: 4777-4784
40. Schmitz-Peiffer C (2000) Signalling aspects of insulin resistance in skeletal muscle: mechanisms induced by lipid oversupply. *Cell Signal* 12: 583-594
41. Morino K, Petersen KF, Shulman GI (2006) Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 55 Suppl 2: S9-S15
42. Accili D, Arden KC (2004) FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell* 117: 421-426
43. Savage DB, Choi CS, Samuel VT, Liu ZX, Zhang D, Wang A, Zhang XM, Cline GW, Yu XX, Geisler JG, Bhanot S, Monia BP, Shulman GI (2006) Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2. *J Clin Invest* 116: 817-824
44. Kelley DE, He J, Menshikova EV, Ritov VB (2002) Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes* 51: 2944-2950
45. Choo HJ, Kim JH, Kwon OB, Lee CS, Mun JY, Han SS, Yoon YS, Yoon G, Choi KM, Ko YG (2006) Mitochondria are impaired in the adipocytes of type 2 diabetic mice. *Diabetologia* 49: 784-791

Diabetes as the challenge to 21 century medicine – insights from clinical and biochemical investigations

Adam Konrad Jagielski^{1,✉}, Aneta Piesiewicz²

¹Department of Metabolic Regulation, Institute of Biochemistry, ²Department of Animal Physiology, Institute of Zoology, Faculty of Biology, University of Warsaw, 1 Miecznikowa St., 02-096 Warsaw, Poland

✉e-mail: xleigaj@biol.uw.edu.pl

Key words: diabetes, glucotoxicity, lipotoxicity, insulin resistance

ABSTRACT

The lifestyle changes characteristic to the second half of the 20 century, have evoked diabetes epidemic which drastically impairs the quality of life and is the underling cause of many demises, the most of which are related to the long term complications of the disease. Clinical investigations have established that gluco- and lipotoxicity are responsible for the progression and complications of diabetes and underscored the role of postprandial hypoglycemia in the pathogenesis of the disease. In recent years the clinical investigations were exploring the possibility of stopping the progression of 'prediabetic' state to overt diabetes, which is revealed as the late stage of a metabolic disorder which begins many years earlier and has deleterious effects on health. Biochemical investigations have revealed a large number of mechanisms responsible for the toxicity of high glucose and lipid concentrations, and pointed to mitochondria as the meeting place of pathogenic metabolic pathways.